

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Psikiyatri Anabilim Dalı

**MAJOR DEPRESYON HASTALARINDA ELEKTROKONVULSİF TEDAVİ
SONRASI SERUM NÖROAKTİF STEROİD DÜZEYLERİNDEKİ
DEĞİŞİMİN İNCELENMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Şenol TURAN

İstanbul-2010

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Psikiyatri Anabilim Dalı

**MAJOR DEPRESYON HASTALARINDA ELEKTROKONVULSİF TEDAVİ
SONRASI SERUM NÖROAKTİF STEROİD DÜZEYLERİNDEKİ
DEĞİŞİMİN İNCELENMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Şenol TURAN

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. B. Mert SAVRUN

İstanbul-2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteklerini gördüğüm, anabilim dalı başkanımız Sn. Prof. Dr. Müfit Uğur'a, tez danışmanı değerli hocam Sn. Prof. Dr. Mert Savrun'a ve diğer hocalarıma teşekkür ederim. Bilgi ve birikimlerinden faydalandığım, mesleki kimliğimin şekillenmesinde büyük katkıları olan, Sn. Prof. Dr. Alaattin Duran'a, Sn. Prof. Dr. Engin Eker'e ve Sn. Prof. Dr. Mine Özmen'e teşekkür borçluyum. Asistanlığım boyunca desteğini sürekli olarak yanımda hissettiğim ağabeyim Sn. Doç.Dr. Murat Emül'e, bilgi ve fikirlerini paylaşarak bana her zaman ışık tutan çalışma arkadaşlarım Uzm. Dr. Cana Aksoy Poyraz'a ve Uzm. Dr. Armağan Özdemir'e özellikle minnettarım. Tez çalışmam sırasında desteğini gördüğüm ve birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım değerli arkadaşım Dr. Alptekin Çetin'e, yardımlarını esirgemeyen Dr. Abdullah Yıldırım'a ve çalışma olanağı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmamdaki yardımlarından dolayı, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya anabilim dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Murat Bolayırılı'ya ve istatistik değerlendirmelerinde büyük yardımını gördüğüm Uzm. Dr. Gülçin Benbir'e teşekkür ederim. Tez çalışmamı maddi yönden destekleyen İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederim. Bana vakit ayırarak çalışmama katılmayı kabul eden tüm hastalarım şükran borçluyum.

Tüm yaşamım boyunca beni destekleyen, her zaman yakınlıklarını hissettiren aileme ne kadar teşekkür etsem azdır.

Dr. Şenol Turan

Ekim 2010 - İstanbul

MAJOR DEPRESYON HASTALARINDA ELEKTROKONVULSİF TEDAVİ SONRASI SERUM NÖROAKTİF STEROİD DÜZEYLERİNDEKİ DEĞİŞİMİN İNCELENMESİ

ÖZET

Nöroaktif steroidler, çeşitli psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olduğu öne sürülen önemli nöroaktif moleküllerdir.

Depresyonun oluşum mekanizmasını açıklamak için birçok görüş ortaya konmuş olmasına rağmen, patofizyolojik süreç tam olarak aydınlatılamamıştır. Depresyonda nöroaktif steroid düzeylerinde değişiklikler olduğu ve bu değişikliklerin antidepresan tedavisiyle düzeldiği gösterilmiştir. Diğer taraftan depresyonun en etkili tedavi yöntemi olarak kabul edilen elektrokonvulsif tedavinin (EKT) antidepresan etkisinin nasıl meydana geldiği tam olarak aydınlatılamamıştır. Nöroaktif steroidlerin EKT'nin antidepresan etkisinin oluşumunda rol oynayan faktörlerden birisi olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, son 1 haftadır antidepresan ilaç kullanımı olmayan 12'si kadın, 7'si erkek, toplam 19 major depresyon hastasında, EKT öncesinde ve EKT sonrasında serum progesteron, testosteron, pregnenolon, dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) ve estradiol düzeylerine bakılmıştır. Buna göre, EKT öncesinde ölçülen tüm nöroaktif steroid değerleri, kullanılan kit için belirlenmiş olan normal değer aralıkları içerisindeydi. EKT uygulaması sonrasında ise, erkeklerde serum DHEA-S düzeylerinde, EKT öncesi ölçümle karşılaştırıldığında sınırdan anlamlı bir yükselme olduğu bulunmuştur ($p= 0.05$). Bunun dışında EKT sonrasında ölçülen tüm nöroaktif steroid düzeylerinde, EKT öncesindeki ölçümlere göre artma olsa da, anlamlı düzeyde bir değişiklik olmamıştır. Ayrıca bu çalışmayla, EKT uygulamasının depresif hastalarda Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ) puanlarında anlamlı düzeyde azalma oluşturduğu gösterilmiştir ($p < 0.01$).

Bulgularımız, serum nöroaktif steroid düzeylerinin, EKT uygulamasıyla arttığına işaret etmektedir. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir. Bu nedenle daha geniş psikiyatrik örnekleme olan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Öte yandan EKT'nin depresyon tedavisinde etkili bir tedavi yöntemi olduğu ifade edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Nöroaktif steroidler, Nörosteroidler, Depresyon, Elektrokonvulsif tedavi, DHEA-S.

ASSESSMENT OF THE CHANGE IN THE LEVELS OF NEUROACTIVE STEROIDS AFTER ELECTROCONVULSIVE THERAPY IN MAJOR DEPRESSION PATIENTS

ABSTRACT

Neuroactive steroids are neuroactive molecules that has been shown to be associated with various psychiatric disorders.

It has been shown that neuroactive steroid levels are changed in depression and this change in the levels improved with the antidepressant treatment. Electroconvulsive therapy (ECT) is considered to be the most effective treatment of the depression but mechanism of its antidepressive action still is not fully known. It is believed that one of the mechanism by which ECT acts in its antidepressive effect is through the neuroactive steroids.

In this study we enrolled 19 consecutive patients, 12 female and 7 male patients with major depression who were not taking any antidepressant treatment for at least a week prior to enrolment. We measured serum progesterone, testosterone, pregnenolone, dehydroepiandrosterone (DHEA), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) and estradiol levels before and after ECT. All of the neuroactive steroids levels were within the normal range before the ECT but in male patients after the ECT serum DHEA-S levels were increased ($p= 0.05$). Although all of the neuroactive steroids levels were increased but this was statistically insignificant. We also observed significant decrease in Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) scores in patients after ECT ($p < 0.01$).

Our findings suggest that neuroactive steroids levels are increased with ECT although these were not statistically significant. Although ECT is an effective treatment modality of depression its effect on neuroactive steroids levels needs to be evaluated in larger scale studies.

Key Words: Neuroactive steroid, Neurosteroids, Depression, Electroconvulsive treatment, DHEA-S.

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|----|
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Tanım ve Tarihçe | 3 |
| 2.2. Nöroaktif Steroidlerin Sentezi | 4 |
| 2.3. Nöroaktif Steroidlerin Farmakolojik Etkileri | 6 |
| 2.3.1. GABA-A Reseptörleri | 8 |
| 2.3.2. Diğer Reseptörler | 9 |
| 2.4. Nöroaktif Steroidlerin Klinik Etkileri | 9 |
| 2.4.1. Duygudurum Bozuklukları | 10 |
| 2.4.2. Anksiyete Bozuklukları | 12 |
| 2.4.3. Psikotik Bozukluklar | 13 |
| 2.4.4. Demans ve Bellek Bozuklukları | 13 |
| 2.4.5. Alkol Bağımlılığı ve Yoksunluğu | 14 |
| 2.4.6. Yeme Bozuklukları | 14 |
| 2.5. EKT ve Nöroaktif Steroidler | 14 |
| 3. YÖNTEM VE GEREÇLER | 16 |
| 3.1. Hastalar | 16 |
| 3.2. Veri Toplama Araçları | 17 |
| 3.2.1. Yarı-yapılandırılmış Görüşme Çizelgesi | 17 |
| 3.2.2. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ) | 17 |
| 3.3. Laboratuvar Yöntemleri | 17 |
| 3.4. Yöntem | 18 |
| 3.5. İstatistiksel Değerlendirme | 18 |
| 4. BULGULAR | 19 |
| 4.1. Sosyodemografik Özellikler | 19 |
| 4.2. Klinik Özellikler | 21 |
| 4.3. Laboratuvar Sonuçları | 22 |
| 4.3.1. Progesteron Düzeyleri | 22 |
| 4.3.2. Testosteron Düzeyleri | 23 |
| 4.3.3. Pregnenolon Düzeyleri | 24 |
| 4.3.4. DHEA Düzeyleri | 25 |
| 4.3.5. DHEA-S Düzeyleri | 26 |
| 4.3.6. Estradiol Düzeyleri | 27 |
| 5. TARTISMA | 29 |
| 6. SONUÇLAR | 33 |
| 7. KAYNAKLAR | 34 |
| 8. EKLER | 53 |
| 8.1. Ek 1 | 53 |
| 8.2. Ek 2 | 55 |

TABLULAR

| | |
|--|----|
| 1.Tablo 1. Nöroaktif steroidlerin reseptörler üzerine olan düzenleyici etkileri_____ | 7 |
| 2.Tablo 2. Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımları_____ | 19 |
| 3.Tablo 3. Hastaların eğitim düzeyine göre dağılımı_____ | 20 |
| 4.Tablo 4. Hastaların medeni durumlarına göre dağılımı_____ | 20 |
| 5.Tablo 5. Hastaların mesleklerine göre dağılımı_____ | 21 |
| 6.Tablo 6. Erkek ve kadınların EKT öncesi ve sonrası HDDÖ puanlarının karşılaştırılması_____ | 22 |
| 7. Tablo 7. Serum progesteron düzeylerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi__ | 23 |
| 8.Tablo 8. Serum testosteron düzeylerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi__ | 24 |
| 9.Tablo 9. Serum pregnenolon düzeylerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi__ | 25 |
| 10.Tablo 10. Serum DHEA düzeylerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi__ | 26 |
| 11.Tablo 11. Serum DHEA-S düzeylerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi__ | 27 |
| 12.Tablo 12. Serum testosteron düzeylerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi__ | 28 |

ŞEKİLLER

1.Şekil 1. Nöroaktif steroidlerin sentezi_____5

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Depresyonun oluşum mekanizmasını açıklamak için birçok görüş ortaya konmuş olmasına rağmen, patofizyolojik süreç tam olarak aydınlatılamamıştır. Beyinde etkili olan nörotransmitterler, hipotalamik-pitüiter-adrenal eksen, sitokinler ve nörotrofinler gibi sistemlerin depresyonun patofizyolojisindeki olası rolleri araştırılmaktadır (1).

Serotonin, nöradrenalin ve dopamin gibi monoamin nörotransmitterlerin depresyondaki rolleri şimdiye kadar birçok kez araştırılmıştır. Mevcut tedavilerde terapötik etkinin geç başlaması, tedaviye cevapsız hastaların oranının yüksek olması ve tedavide kullanılan ilaçların istenmeyen etkilerinin süregelen olması, bu bozukluğun nörobiyolojisinin daha iyi anlaşılmasını gerekli kılmıştır (2). Son 10 yılda, steroid hormonların (3,4) ve diğer nörotransmitter sistemlerinin de depresyonda önemli rolleri olduğuna dikkat çekilmektedir (5). Psikiyatrik hastalıklar için yeni tedavi stratejileri geliştirmeye zemin hazırlayacağı düşünülerek, steroidler ile sinir sistemi arasındaki bu etkileşimin araştırılmasının önemine vurgu yapılmıştır (6).

Steroidler, adrenal bezler, gonadlar (testisler ve overler) ve gebelik sırasında fetoplasental ünite gibi organlarda kolesterolden sentezlenirler ve kan beyin bariyerini kolayca geçerek merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerini gösterirler. Beynin büyümesinde, gelişmesinde ve olgunlaşmasında önemli rolleri vardır (7). Steroidlerin, hücre içi reseptörlere bağlanarak genler üzerinden etki ettikleri bilinmektedir (8). Steroidlerin hücre içi reseptörlere bağlanarak oluşturdukları genomik etkileri için protein sentezi gerekmektedir ve bu nedenle dakikalar hatta saatler gibi uzun sürelere ihtiyaç vardır.

Yapılan çalışmalarda bazı steroidlerin, beyinde kolesterolden veya kan beyin bariyerini kolayca geçebilen periferik steroid prekürsörlerinden, kendiliğinden (de novo) sentezlendiği belirlenmiştir. Bu steroidlerin diğer steroidlerden farklı olarak, hücre yüzeyinde bulunan belirli nörotransmitter reseptörler ve bunların alt

üniteleriyle ligand kapılı iyon kanalları gibi etkileşerek nöronal uyarılabilirliği değiştirdikleri (9) ve düzenleyici etkilerinin milisaniye veya saniye gibi çok daha hızlı sürelerde (10) meydana geldiği belirlenmiştir. Bu özellikteki steroidler “nörosteroidler” (11) veya “nöroaktif steroidler” (9) olarak adlandırılmıştır.

Depresyonda nöroaktif steroid düzeylerinde değişiklikler olduğu (12,13) ve bu değişikliklerin antidepresan tedavisiyle düzeldiği gösterilmiştir (14). Bu nedenle, depresyonu bulunan kişilerde nöroaktif steroidlerle ilişkili bir patofizyolojik disfonksiyonun olabileceği düşünülmüştür (15).

Diğer taraftan depresyonun en etkili tedavi yöntemi (16) olarak kabul edilen elektrokonvulsif tedavinin (EKT) antidepresan etkisinin nasıl meydana geldiği tam olarak aydınlatılamamıştır. Nöroaktif steroidlerin EKT'nin antidepresan etkisinin oluşumunda rol oynayan faktörlerden birisi olabileceği düşünülmektedir (17). Psikotik özellikli depresyon hastalarında yapılan bir çalışmada dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) düzeylerinin EKT ile yükseldiği ve tedavi öncesindeki bazal DHEA-S düzeylerindeki yüksekliğin EKT'ye dirençli olma durumuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (17).

Bu çalışmada hipotezimiz, EKT nin antidepresan etkisinin, serum nöroaktif steroid düzeylerindeki değişimle ilişkili olabileceği düşüncesine dayanmaktadır. EKT tedavisi sonrası depresyon hastalarındaki nöroaktif steroid düzeylerindeki değişimler, EKT' nin nasıl etki gösterdiğine bir açıklama getirebilir. Bu çalışmanın sonuçlarının, depresyonun patofizyolojisi hakkında bilgilerimize katkıda bulunabileceği düşünülmüştür. Çalışmada ayrıca EKT tedavisi öncesinde bakılacak olan serum nöroaktif steroid düzeylerinin, EKT'ye dirençli olma durumunun bir öngörücüsü olup olmadığı değerlendirilebilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım-Tarihçe

1913 yılında Cushing, emosyonlarla endokrin salgılar arasındaki ilişkiye dikkat çekerek, her endokrin bozukluğun kendine özgü bir psikopatoloji oluşturduğu varsayımını ortaya koymuştur. O günkü zorlanılan noktanın, ruhsal patolojilerin mi endokrin salgıları değiştirdiği, yoksa endokrin salgılardaki değişikliklerin mi ruhsal bozukluk meydana getirdiğini tanımlayamamaları olduğunu ifade etmiştir (18). Cushing, 1932 yılında ise adrenal hiperaktivitesi olan hastalarda uykusuzluk, konsantrasyon güçlüğü ve depresyon periyotlarıyla birbirini izleyen uygunsuz sinirlilik durumları olduğunu gözlemlemiştir (19). Bu gözlemleri takiben depresif belirtilerin sıklıkla görüldüğü Cushing bozukluklarını tanımlamıştır (20,21,22).

Nörosteroidlerin önemi ise, 1970’li yıllarda fark edilmiştir (23) ve “nörosteroid” terimi ilk kez Etienne-Emile Baulieu ve arkadaşları tarafından 1981 yılında kullanılmıştır (11). Bir steroid olan DHEA-S’nin erişkin ratların beyinlerindeki konsantrasyonunun, periferik konsantrasyonlarından 20 kat kadar fazla olduğunun gösterilmesi (24), beyinde kendiliğinden (de novo) sentezlenebilen steroidlerin de var olduğunu göstermiştir. Ek olarak adrenalektomi ve gonadektomi yapılarak periferik steroid üretimi durdurulan ratların beyinde DHEA-S, pregnenolon sülfat ve allopregnanolon gibi steroidler önemli miktarlarda gösterilebilmiştir (25,26). Baulieu, bu bulguların sonucunda Merkezi Sinir Sisteminde kolesterolden ve kan beyin bariyerini kolayca geçebilen periferik steroid prekürsörlerinden kendiliğinden (de novo) sentezlenen ve beyinde etki gösteren steroidlere “nörosteroidler” adını vermiştir (11).

Steroid hormonların hücre içi reseptörlere bağlanarak gen ifadesinin düzenlenmesi üzerinden etki ettikleri bilinir (8). Genomik etkilerin oluşabilmesi için protein sentezi gerekmektedir ve bu nedenle steroidlerin etkilerinin ortaya çıkabilmesi için dakikalar hatta saatler gerekebilir (10). Bazı steroidlerin ise hücre yüzeyinde bulunan belirli reseptörler ve bu reseptörlerin alt üniteleriyle etkileşerek nöronal uyarılabilirliği değiştirdikleri ve bu etkileri için saniye hatta milisaniye gibi

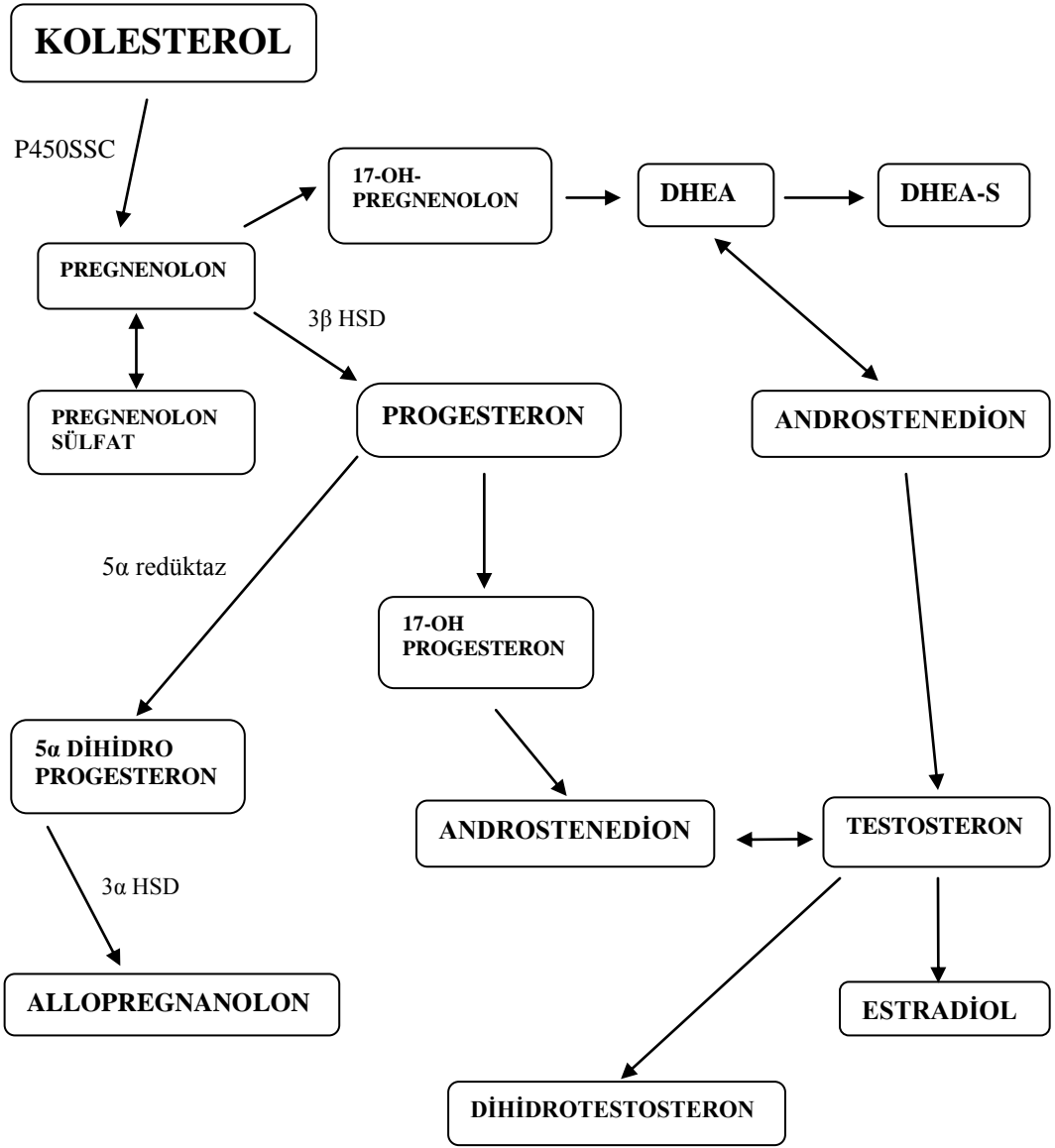
kısa süreler gerektiği bulunmuştur. Bu özelliklere sahip steroidler ise “nöroaktif steroidler” olarak isimlendirilmiştir (9).

Nörosteroidlerin ve nöroaktif steroidlerin tanımlanmasının ardından birçok nöropsikiyatrik hastalıkta rolleri olduğu gösterilmiştir.

2.2. Nöroaktif Steroidlerin Sentezi

Steroidlerin biyosentezi, kolesterolün bir seri enzimatik reaksiyon sonucu glukokortikoidlere, mineralokortikoidlere ve cinsiyet hormonlarına dönüşmesiyle meydana gelir. Bu olay, santral ve periferik sinir sisteminde bulunan nöronların, oligodentrositlerin, Schwann hücrelerinin ve tip 1 astrositlerin mitokondrilerinde meydana gelir (27). Nörosteroid sentezinin başlangıcında, kolesterol dış mitokondri zarı üzerindeki periferik tip benzodiazepin reseptörleri aracılığıyla mitokondri içine geçer. Sentezin ilk basamağı kolesterolün sitokrom P450SCC enzimi aracılığıyla pregnenolona dönüştürülmesidir ve bu basamak nörosteroid sentezlenmesinin hız sınırlayıcı basamağıdır (28).

P450SCC enzimi, sırasıyla 3 önemli reaksiyon sonucu pregnenolona dönüşümü gerçekleştirir: 20 α hidroksilasyon, 22- hidroksilasyon ve kolesterole bağlı c20-c22 karbonlarının kesilmesi. Pregnenolon ise 3 β hidroksisteroid dehidrogenaz (3 β HSD) enzimiyle progesterona dönüştürülür. Progesteron da çeşitli enzimatik reaksiyonlar sonucunda glukokortikoidlere, mineralokortikoidlere ve nöroaktif steroidlere metabolize olur. Pregnenolon diğer taraftan da P450c17 aracılığıyla dehidroepiandrosterona (DHEA) metabolize olur. Diğer nöroaktif steroidlerin sentezi için ise iki önemli enzim olan 5 α redüktaz ve 3 β HSD gereklidir (29,12).



Şekil 1. Nöroaktif steroidlerin sentezi.

Kısaltmalar: 3α HSD: 3alfa hidroksisteroid dehidrogenaz; 3β HSD: 3beta hidroksisteroid dehidrogenaz; 5α redüktaz: 5 alfa redüktaz.

Beyinde kolesterolden kendiliğinden sentezlenen nöroaktif steroidlere ek olarak, periferel dolaşımdaki steroidler de lipofilik özellikte olmalarından dolayı, kan beyin bariyerini kolayca geçerek santral sinir sisteminde nöroaktif steroid olarak fonksiyon gösterebilirler (30).

2.3. Nöroaktif Steroidlerin Farmakolojik Etkileri

Nöroaktif steroidler, genomik olmayan ve bu nedenle hızlı gerçekleşen etkilerini, hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak gösterirler (31). Genomik olmayan etkilerini gama-amino bütirik asit (GABA) – A / santral tip benzodiazepin reseptör kompleksi (32,33), N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri (34,35), kainat reseptörleri (36,37), α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit (AMPA) reseptörleri (37), sigma reseptörleri (38,39), glisin reseptörleri (40,41), serotonin (5HT-3) reseptörleri (42), nikotin reseptörleri (43,44), muskarin reseptörleri (45) üzerinden gösterirler. Tablo 1’de nöroaktif steroidlerin reseptörler üzerine olan düzenleyici etkileri özetlenmiştir.

Tablo 1. Nöroaktif steroidlerin reseptörler üzerine olan düzenleyici etkileri.

Nöroaktif steroid **Reseptör: pozitif etki (+), negatif etki (-)**

| | |
|--|--|
| Progesteron | kainat (+), glisin (-), 5HT-3 (-), nikotinik asetilkolin(-), oksitosin (-) |
| Testosteron | GABA-A (-), 5HT-3 (-) |
| Pregnenolon sülfat | GABA (-), NMDA (+), AMPA (-), kainat (-), glisin(-), sigma tip 1 (-) |
| Estradiol | NMDA (-), kainat (+), 5HT-3 (-) |
| DHEA | NMDA (+) |
| DHEA-S | GABA-A (-), sigma tip 1 (+) |
| Allopregnenolon (3α,5α THP) | GABA-A (+), 5HT-3 (-) |
| Deoksikortikosteron | GABA-A (+) |
| 3α,5β THP | GABA-A (+) |

Kısaltmalar: AMPA: α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit; DHEA: dehidroepiandrosteron; GABA-A: γ -amino bütirik asit; NMDA: N-metil-D-aspartat; 5HT-3: serotonin. THP: tetrahidroprogesteron.

2.3.1. GABA-A Reseptörleri:

Santral sinir sistemindeki hızlı sinaptik inhibisyon, çoğunlukla GABA reseptörlerinin aktivasyonuna bağlı oluşmaktadır (46). Benzodiazepinler, barbitüratlar, klometiazol, nöroaktif steroidler ve alkol gibi klinik olarak önemli birçok ilaç GABA-A reseptörleri üzerinden etki ederler (9). Nöroaktif steroidlerin GABA-A reseptörleriyle olan etkileşimleri ilk kez 1986 yılında gösterilmiştir (47) ve bir çok farklı reseptörle etkileşmelerine rağmen en önemli etkileşimleri bu reseptörlerle olan etkileşimleridir (48). Nöroaktif steroidlerin, GABA-A reseptörleri üzerinde GABA, benzodiazepin ve barbitüratların bağlandığı bölgeden farklı bir bölgeye bağlandığı (49,50) ve özgün bir bağlanma bölgesinin bulunduğu kanıtlanmıştır (51). Daha önceden nöroaktif steroidlerin, GABA-A reseptörlerinde beta-1 ve alfa-2 alt ünitelerinde etki gösterdiği öne sürülmüştür (52). Çeşitli steroidlerin anksiyolitik, analjezik, antikonvülzan, sedatif, anestetik etkileri gösterilmiştir ve bunların dışında nöron koruyucu, nöron büyütücü, sinaps oluşumunu artırıcı etkilerin de bu reseptörler aracılığıyla oluştuğuna dair görüşler vardır (53,32).

Nöroaktif steroidlerden allopregnenolon, pregnanolon ve $3\alpha,5\alpha$ tetrahydrodeoksikortikosteron, iyon kanallarının hem açılış sıklığını arttırarak hem de açılış süresini uzatarak GABA'nın uyardığı klor akımını arttırır ve inhibitör postsinaptik potansiyelde bir artış oluşturur (54,55). Buna ek olarak bu nöroaktif steroidlerin yüksek konsantrasyonlarda benzodiazepinlerden farklı, ancak barbitüratlara benzer şekilde intrensek agonist aktiviteye sahip oldukları gösterilmiştir. Bu nedenle bu nöroaktif steroidler GABA-A reseptörlerinin pozitif allosterik modülatörü olarak kabul edilirler. Allopregnanolon ve $3\alpha,5\alpha$ THDOC, GABA-A reseptörlerinin bilinen en etkili endojen pozitif allosterik modülatörleridir (56,32). $3\beta,5\alpha$ tetrahydro progesteron, GABA-A reseptörleri üzerine işlevsel olarak antagonist etkiliyken, 5α pregnanlar ise inaktiftirler (57). Pregnanolon sülfat, DHEA, DHEA-S ise GABA-A reseptörleri üzerine antagonist etki gösterirler (9).

2.3.2. Diğer Reseptörler

Serotonin reseptörleri de ligant kapılı iyon kanalları yoluyla işlev gösterirler (58). Gonadal steroidlerden 17β östradiol ve progesteron, serotonin reseptörleri üzerinde işlevsel olarak antagonist etkiye sahiptirler. Bu işlevsel antagonizmanın sonucunda gebelik sürecindeki bulantı ve postpartum psikozların oluşabileceği öne sürülmüştür (59).

Glutamat reseptörleri grubundan olan NMDA, AMPA ve kainat reseptörleri de steroidlerin etkilerini göstermeleri için etkileşime girdikleri reseptörlerdendir (60,61). Pregnanolon sülfat ve 11β östradiol NMDA reseptörlerinin negatif, pregnenolon sülfat ve DHEA ise pozitif modülatörleridir. AMPA ve kainat reseptörleri üzerinde ise pregnenolon sülfatın negatif modulatör olduğu belirtilmiştir (30).

NMDA reseptörleri üzerindeki etkileri tanımlanan sigma 1 reseptörleri de, nöroaktif steroidler tarafından modüle edilmektedir. DHEA-S sigma 1 reseptörleri üzerinde agonist, pregnenolon sülfat ve progesteron ise antagonist etkilidirler (62 63). İnvitro deneylerde sigma ligantlarının, nöradrenalinin presinaptik geri alımını inhibe ettiği ve salınımını arttırdığı görülmüştür (64). Yine DHEA-S ile yapılan tedavi sonucunda NMDA reseptörlerinin sayısında artış olmuştur ve sonuçta sigma 1 reseptörleri yoluyla NMDA'nın uyardığı nöradrenalin salınımı artmıştır (65).

Nikotin, muskarin ve glisin reseptörlerinin de nörosteroidlere duyarlı olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (40,41,43,44). Ayrıca G proteinlerine bağlı çalışan oksitosin reseptörlerinin de steroidler ile etkileştiği bildirilmiştir (66).

2.4. Nöroaktif Steroidlerin Klinik Etkileri

Son 10 yılda, steroidler ile sinir sistemi arasındaki etkileşim, bilim çevrelerinin dikkatini çok fazla çekmiştir. Steroidlerle sinir sistemi arasındaki etkileşimin araştırılmasının, nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıklar için yeni tedavi stratejileri geliştireceği düşünülmektedir (6).

Yapılan çeşitli çalışmalarda, birçok nöropsikiyatrik hastalıkta nöroaktif steroid düzeylerinde değişiklikler olduğu gösterilmiştir (15).

2.4.1. Duygudurum Bozuklukları

Duygudurum bozuklukları için amin teorisi şimdiye kadar bir çok kez araştırılmıştır. Mevcut tedavilerde terapötik etkinin geç başlaması, tedaviye cevapsız hastaların oranının yüksek olması ve tedavide kullanılan ilaçların istenmeyen etkilerinin süregelen olması, bu bozuklukların nörobiyolojisinin daha iyi anlaşılmasını gerekli kılmıştır (2). İndol ve katekolaminlere ilaveten, peptitlerdeki disregülasyonun (67), steroid hormonların (3,4) ve diğer nörotransmitter sistemlerinin de depresyon sendromlarında önemli rolleri vardır (5). Bunun yanında hipotalamik-pitüiter-adrenal eksen, sitokinler ve nörotrofinler gibi sistemlerin olası etkileri de araştırılmaktadır (1).

Depresyonda nöroaktif steroid düzeylerinde değişiklikler olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (12,13). Fluoksetinle antidepresan tedavisi sırasında nöroaktif steroid düzeylerinin değiştiği söylenmiştir (14). Bu nedenle, depresyonu bulunan kişilerde nöroaktif steroidlerle ilişkili bir patofizyolojik disfonksiyonun olabileceği düşünülmüştür (15). Ancak daha sonra farklı çalışmalarda bu hipotezi desteklemeyen sonuçlar çıkmıştır. Depresyonun non-farmakolojik tedavi yöntemlerinden olan transkraniyal manyetik stimülasyon (68), parsiyel uyku baskılanması (69) ve elektrokonvulsif terapi (70) yapılan hastalarda klinik iyileşme olmasına rağmen, plazmadaki nöroaktif steroid düzeylerinde değişiklik gösterilememesi bu hipotezin yeniden gözden geçirilmesi gerektiğine işaret etmiştir. Dubrovsky, plazmadaki nöroaktif steroid düzeylerinde değişiklik olmamasına rağmen klinik iyileşme olmasını, parakrin bir etkiye bağlanabileceğini belirtmiştir (71).

Depresyonlu hastalarda, serum ve beyin-omurilik sıvısındaki allopregnanolon ve pregnanolon düzeylerinin önemli oranlarda düşük olduğu ve bu düzeylerin fluoksetin, fluvoksamin (13,72) ve seçici serotonin geri alım inhibitörü olmayan antidepresanlarla (73,13) tedavi sonrası normale döndüğü gösterilmiştir.

Depresyonlu fare modellerinde, allopregnanolon verilmesinin antidepresan etki oluşturduğu gösterilmiştir (74). Allopregnenolon GABA-A reseptörleri üzerinde güçlü bir pozitif düzenleyicidir ve antidepresan etkisini bu yolla, nöradrenalin salınımını arttırarak gösteriyor olabilir (37). Nöradrenerjik sinir sonlanımları üzerinde yerleşmiş olan GABA-A reseptörlerinin aktivasyonu sonucu nöradrenalin salınımı artar ve antidepresan etkiye yol açar (75,76).

DHEA ve DHEA-S insanlarda dolaşımında en fazla bulunan nöroaktif steroidlerdir ve DHEA-S seviyelerinde kişiler arasında büyük farklar bulunmaktadır (77). DHEA-S ile depresyon arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır (78). Depresyonda DHEA-S düzeylerini ölçen çalışmalar birbirleriyle çelişen sonuçlar ortaya koysa da, DHEA-S düzeylerinin arttığını söyleyen çalışmalar çoğunluktadır (17,79,80,81). Distimik hastalarla yapılan bir çalışmada serum DHEA-S konsantrasyonlarının düşük olduğu bulunmuştur (82). Depresyonu tedavi etmek amacıyla DHEA verilen hastalarda ise, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) puanlarında anlamlı düzeyde azalmalar olduğu bildirilmiştir (83). DHEA'nın bahsedilen antidepresan etkileri, sigma 1 reseptör agonisti olan DHEA-S ile nöradrenalin ve serotonin arasındaki etkileşime bağlanmıştır (63). DHEA-S'nin, sinaptik noradrenalin miktarını, dorsal rafe nükleusundaki serotonin nöronlarının ateşleme aktivitesini ve hipotalamik serotonin seviyesini arttırdığı gösterilmiştir (84,85). Bazı araştırmalarda ise, özellikle yaşlı hastalarda DHEA-S düzeyinin düşüklüğünün, depresif belirtilerin şiddetinde artma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (86,87). Depresyonun bilinen en etkili yöntemlerinden biri olan elektrokonvulsif tedavi (EKT) ile tedavi edilen psikotik özellikli depresyon vakalarında, DHEA-S düzeylerinin EKT ile yükseldiği ve tedavi öncesindeki bazal DHEA-S düzeylerindeki yüksekliğin EKT'ye yanıtızlıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir (17).

Progesteronun duyugurum bozuklukları üzerindeki etkilerini araştıran çalışmaların sonuçları tutarsızlık göstermektedir (88). Antidepresan benzeri özellikte olduğunu söyleyen çalışmalar olmasına rağmen (89), buna zıt olarak farelerde DHEA-S ve pregnenolon sülfatın antidepresan benzeri etkilerini sigma 1 reseptör antagonisti etkisine bağlı olarak antagonize ettiğini ve antidepresan etkiyi

engellediğini bildiren çalışmalar da vardır (90). Yine klinik çalışmalarda depresyon hastalarında progesteron düzeyinin kontrollerden farklı olmadığı gösterilmiştir (91).

Testosteron ile ilgili yapılan çalışmalarda depresif erkek hastalarda testosteron düzeylerinde düşüklük olduğu (92,93) ve depresif belirtilerin testosteron tedavisi ile düzeldiği gösterilmiştir (94). Tedaviye dirençli ve ağır depresyonlu erkeklerin yaklaşık yarısında hipogonadizm tesbit edilmiştir (95). Hipogonadal erkeklerde yapılan diğer çalışmalarda testosteron yerine koyma tedavisinin, yorgunluk hissi ve sinirliliği azattığı, duygudurumda iyileştirici etki yaptığı ve depresyonu düzelttiği bildirilmiştir (96,97). Depresif kadınlarda ise testosteron düzeyinin, erkeklerdeki durumun aksine yükselmiş olduğu bulunmuştur (91,98). Ancak kadın hastalardaki depresif belirtilerle testosteron arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (86). Testosteron ile depresyon arasında anlamlı bir ilişkinin olduğundan bahsedilebilir (99).

Estradiol'un, serotonerjik sistem aracılığıyla duygudurum üzerindeki etkisini gösterdiği düşünülmektedir. Estradiol beynin östrojen reseptörü içeren bölgelerindeki serotonin reseptör yoğunluğunu azaltır ve mono amino oksidaz (MAO) enziminin parçalanma hızını artırır ve beyinde serotonin konsantrasyonunun artmasına neden olarak duygudurum üzerinde olumlu etkilere yol açar (100). Östrojen kullanan yaşlı kadınlarda kullanmayanlara göre depresif semptomlara daha az rastlanmıştır (101).

2.4.2. Anksiyete Bozuklukları

Nöroaktif steroidlerin GABA-A reseptörleri üzerindeki düzenleyici etkileri göz önünde bulundurulursa, anksiyete bozukluklarının oluşmasında ya da önlenmesinde etkilerinin olabileceği düşünülebilir. Bu nedenle nöroaktif steroidlerle anksiyete bozuklukları arasındaki ilişki, birçok çalışmada araştırılmıştır. Yapılan çalışmaları özetlemek gerekirse; yaygın anksiyete bozukluğunda pregnenolon sülfat düzeylerinin azaldığı (102); travma sonrası stres bozukluğunda erkeklerde DHEA ve DHEA-S düzeylerinin yükseldiği, kadınlarda ise kontrol grubuyla karşılaştırıldığında değişmediği (103); sosyal fobide DHEA düzeylerinin değişmediği halde, pregnenolon sülfat düzeylerinin belirgin bir şekilde azaldığı (104); panik bozuklukta

kadınlarda progesteron, pregnenolon, erkeklerde ise progesteron ve DHEA düzeylerinin genel olarak arttığı gösterilmiştir (105,106).

2.4.3. Psikotik Bozukluklar

Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda düşük serum DHEA konsantrasyonları ve ya yüksek serum DHEA-S konsantrasyonları bulunmuştur (107,108). Ancak son yapılan birkaç çalışmada DHEA konsantrasyonlarının kontrol vakalarına göre yüksek, pregnenolon seviyeleri ise düşük bulunmuştur (109,110). Şizofreninin negatif semptomlarının, düşük DHEA-S konsantrasyonlarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada testosteron düzeyleriyle ise negatif bir korelasyondan bahsedilmektedir (111).

2.4.4. Demans ve Bellek Bozuklukları

Steroidlerin artmış miktarlarının beyin için nörotoksik olduğu bilinmektedir. Artmış glukokortikoidlere maruz kalan kemirgenlerin hipokampal piramidal nöronlarında kayıp olduğu ve dentritlerde atrofi görüldüğü bildirilmiştir (112,113).

Pregnenolon sülfatın nöron koruyucu özellikte olduğu ve kemirgenlerde doğrudan beyne verilmesinin çeşitli hafıza testlerinde düzelmeler yaptığı bildirilmiştir (114,115).

DHEA yaşlılıkla birlikte azalmaktadır ve yaşlanmayla ortaya çıkan hastalıklarda rol oynuyor olabilir (116). DHEA-S'nin ise hafızayı kuvvetlendirici ve anti-amnestik özelliklerinden bahsedilmektedir. Alzheimer Hastalığı'nda ve multi-infarkt demansta DHEA-S konsantrasyonlarının azaldığı (117) ve bu azalmanın Alzheimer Hastalığı riskini arttıran bir faktör olduğu söylenmiştir (118). DHEA verilmesinin plazmada glukokortikoidleri azalttığı (119), DHEA-S'nin de hipokampustaki yüksek kortizol seviyelerinin hafızayı bozucu nörotoksik etkilerini antagonize ettiği gösterilmiştir (120).

2.4.5. Alkol Bağımlılığı ve Yoksunluğu

Nörosteroidlerin alkol bağımlılığında ve yoksunluğunda önemli rolleri olduğu söylenmektedir (121). Etanolün hipnotik, anksiyolitik ve antidepresan etkileri vardır ve bu etkilerini GABA-A reseptörleri üzerinden yapar. Nöroaktif steroidlerin bu etkiye aracı olduğu söylenmektedir (122). Akut alkol alımında, allopregnenolon düzeylerinin arttığı, yoksunlukta ise bu nöroaktif steroidin azalarak depresyon riskini arttırdığı düşünülmektedir (122).

Alkol yoksunluğu için yeni bir tedavi stratejisi olarak “nörosteroid tedavisi” şeklinde tedavi modelleri öneren yazarlar vardır (123). Son yıllarda alkol ve nöroaktif steroid ilişkisi birçok araştırmanın konusu olmaktadır.

2.4.6. Yeme Bozuklukları

Anoreksiya nervozalı genç kadınlarda DHEA ve DHEA-S düzeylerinin düşük olduğu bulunmuştur (124). Ancak daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda buna zıt olarak anoreksik ve bulimik hastalarda allopregnanolon, DHEA ve DHEA-S düzeyleri yüksek bulunmuştur (125).

2.5. EKT ve Nöroaktif Steroidler

1935 yılında Macar psikiyatrist Von Meduna, herhangi bir nedenle ortaya çıkan epileptik nöbetlerin şizofreni hastalarında psikotik belirtileri geçici de olsa azalttığı gözleminden yola çıkarak, şizofrenik bir hastada ilk konvulsif tedaviyi uygulamıştır. Ve tedavi uyguladığı hastanın psikotik belirtilerinde belirgin bir düzelme olduğunu bildirmiştir (126). Başlangıçta epileptik nöbet oluşturmak için kimyasal maddeler kullanılırken, 1938 yılında İtalyan araştırmacılar Ugo Cerletti ve Luciano Bini epileptik nöbet oluşturmak için elektrik kullanımını önermiş ve başarılı sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir (127). 1940’lı yıllardan sonra da, EKT birçok psikiyatrik hastalığın tedavisinde kullanılmıştır.

EKT, depresyon tedavisinin bilinen en etkili yöntemi olarak kabul edilir (16). Çeşitli araştırmalar yapılmasına rağmen EKT'nin antidepresan etkisinin nasıl oluştuğu hala tam olarak bilinmemektedir. Nöroaktif steroidlerin EKT'nin antidepresan etkisinin oluşumunda rol oynayan faktörlerden birisi olabileceği düşünülmektedir (17). Psikotik özellikli depresyon hastalarında yapılan bir çalışmada DHEA-S düzeylerinin EKT ile yükseldiği ve tedavi öncesindeki bazal DHEA-S düzeylerindeki yüksekliğin EKT'ye dirençli olma durumuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (17). Ancak bazı çalışmalarda da nöroaktif steroidlerin bir kısmının EKT ile değişmediği gösterilmiştir (70). EKT'nin serum testosteron ve progesteron düzeyleri üzerinde ise herhangi bir etki oluşturmadığı gösterilmiştir (128).

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1. Hastalar

Çalışmamıza dahil edilen hastalar İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri anabilim dalı servislerinde Ocak 2010 - Eylül 2010 tarihleri arasında yatırılarak tedavisi yapılan major depresyon tanısı konmuş ve tedavileri için EKT planlanmış hastalardır. Hastalar ardışık olarak başvuru sırasına göre değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma ölçütleri aşağıdaki gibidir.

Çalışmaya dahil edilme ölçütleri:

1. 18 yaşından büyük, 60 yaşından küçük olmak,
2. DSM-IV-TR ölçütlerine göre major depresyon teşhisinin konulmuş olması (hastaların her birine daha önce en az iki psikiyatri uzmanı ya da psikiyatri uzmanlık öğrencisi tarafından major depresyon teşhisi konulmuştur),
3. Hastalara EKT endikasyonu konmuş olmak,
4. En az son 6 aydır EKT uygulanmamış olmak,
5. En az son 1 haftadır antidepresan ilaç kullanmıyor olmak.

Çalışmadan dışlanma ölçütleri:

1. Genel tıbbi durumda bozulmaya yol açan herhangi bir hastalık, zekâ geriliği, epilepsi, organik bir beyin sendromu bulunması, kafa travması geçirmiş olmak,
2. Devam eden alkol ve/veya madde bağımlılığı ya da istismar öyküsü bulunması,
3. Kadın hastalar için menopoz sonrası dönemde olmak, gebe olmak ve oral kontraseptif kullanıyor olmak.

3.2. Veri Toplama Araçları

3.2.1. Yarı-yapılandırılmış Görüşme Çizelgesi

Araştırmada hastaların yaş, cinsiyet, medeni durum, öğrenim süresi, meslek, ekonomik durumu gibi sosyo-demografik özelliklerini belirlemek amacıyla yarı-yapılandırılmış bir görüşme çizelgesi kullanılmıştır.

Ayrıca hastaların daha önceki psikiyatrik tedavileri, düzenli tedavi alıp almadıkları, uygulanan tedavilere yanıt alınıp alınmadığı hakkında bilgi alınmıştır.

3.2.2. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)

Çalışmamızda depresyonun düzeyini ve depresyon şiddetindeki değişimini ölçmek amacıyla hastalara Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) uygulanmıştır. Tedavi sırasında izlemi kolaylaştırmak amacıyla, 1950'lerin sonunda Max Hamilton tarafından geliştirilmiştir. 1978 yılında ise B.W. Williams tarafından yapılandırılmıştır hale dönüştürülmüştür (129). Klinisyen tarafından uygulanır ve 17 soru içerir. 0 ile 4 puan arasında puanlar almak söz konusudur. Ülkemizde 1996 yılında geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (130).

3.3. Laboratuvar Yöntemleri

Çalışmaya katılan tüm hastalardan, bir gecelik açlıktan sonra sabah erken saatlerde (8.00-9.00) kan örnekleri alınmıştır. Kan örnekleri 10 dakika süreyle 3000 rpm'de santrifüj edilmiştir ve ölçümlerin yapılacağı güne kadar -20 santigrat derecede saklanmıştır. Elde edilen insan serumunda progesteron, testosteron, pregnenolon, DHEA (dehidroepiandrosteron), DHEA-S (dehidroepiandrosteron sülfat) ve estradiol, *enzym-linked immunosorbent assay* (ELISA) yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulunan değerler, progesteron için ng/ml, testosteron için ng/ml, pregnenolon için ng/ml, DHEA için ng/ml, DHEA-S için µg/ml ve estradiol için pg/ml'dir.

3.4. Yöntem

Klinik görüşmenin ardından, hastalara yarı-yapılandırılmış görüşme çizelgesi ve 17 maddeli HDDÖ aynı gün içerisinde uygulanmıştır. EKT uygulamasından 1 gün önce, sabah 8.00-9.00 arasında açlık kan örnekleri alınmıştır. Her hastaya haftada 2 kez (salı ve cuma günleri), genel anestezi altında toplam 6 kez EKT yapılmıştır. EKT uygulaması sabah saat 8.00-10.00 arasında, bir gecelik açlıktan sonra, propofol (1 mg/kg), süksinil kolin (0,5 mg/kg) ve oksijen verilerek, bifrontal yerleştirilmiş elektrotlarla yapılmıştır. Nöbetin oluşması turnike yöntemiyle gözlenmiştir. 6. EKT uygulamasından 1 gün sonra, 17 maddeli HDDÖ uygulanmıştır ve hastalardan bir gecelik açlık sonrası, sabah saat 8.00-9.00 arasında tekrar kan örnekleri alınmıştır.

Çalışmaya alınan tüm hastalara çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında sözel ve yazılı bilgi verildikten sonra, bu kişilerin sözel ve yazılı onayları alınmıştır. Çalışmamız 05.05.2009 tarihinde toplanan Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışmamızın bütçesi İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından sağlanmıştır.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmamızda sayısal değişkenler, 'ortalama \pm standart sapma' , kategorik değişkenler 'sayı' ve '%' olarak verilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında istatistiksel verilere göre, Mann-Whitney U testi ve Ki-kare testi uygulanmıştır. $P \leq 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Korelasyon analizleri Pearson korelasyon testiyle yapılmıştır. Verilerin analizinde SPSS 16.0 for Windows paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza katılan 1 kadın hasta, EKT tedavisini yarım bıraktığı için, bu istatistiksel değerlendirmenin dışında bırakılmıştır.

4.1. Sosyodemografik Özellikler

İstatistiksel değerlendirmeye tabi tutulan 19 hastanın 12'si kadın (%63.2), 7'si erkekti (%36.8). Hastaların yaş ortalaması 38.3 ± 9.4 'tü. Hastaların yaş dağılımları 24 ile 55 yaş arasında değişmekteydi (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımları.

| Cinsiyet | N | % |
|----------|----|------|
| Erkek | 7 | 36.8 |
| Kadın | 12 | 63.2 |
| Toplam | 19 | 100 |

Hastaların eğitim düzeylerine göre dağılımları, okuma yazma bilip bilmedikleri ve en son mezun oldukları okullar üzerinden değerlendirildi. Buna göre 1 hasta (%5.3) okuryazar değildi, 11 hasta ilkokul mezunu (%57.9), 5 hasta lise mezunu (%26.3) ve 2 hasta üniversite mezunu (%10.5) idi (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların eğitim düzeyine göre dağılımı.

| Eğitim Düzeyi | N | % |
|-----------------|----|------|
| Okuryazar değil | 1 | 5.3 |
| İlkokul | 11 | 57.9 |
| Lise | 5 | 26.3 |
| Üniversite | 2 | 10.5 |
| Toplam | 19 | 100 |

Medeni durumlarına göre hastalar 2 gruba ayrıldılar. 19 hastanın 17'si evli (%89.5), 2'si bekâr (%10.5) idi (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların medeni durumlarına göre dağılımı

| Medeni durum | N | % |
|--------------|----|------|
| Evli | 17 | 89.5 |
| Bekâr | 2 | 10.5 |
| Toplam | 19 | 100 |

Mesleklerine göre sınıflandırıldıklarında, 4 hasta çalışmıyordu (%21.1); 10 hasta ev hanımıydı (%52.6); 1 hasta işçiydi (%5.3) ve 4 hasta da serbest meslek (%21.1) sahibiydi (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların mesleklerine göre dağılımı.

| Meslek | N | % |
|------------|----|------|
| Çalışmıyor | 4 | 21.1 |
| Ev Hanımı | 10 | 52.6 |
| İşçi | 1 | 5.3 |
| Serbest | 4 | 21.1 |
| Toplam | 19 | 100 |

4.2. Klinik Özellikler

Hasta grubu, major depresyon tanısıyla yatmakta olan ve tedavi olarak EKT uygulanması planlanmış hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların EKT uygulaması öncesinde yapılan HDDÖ puanlarının ortalaması 23.9 ± 3.3 'tü (en düşük puan: 17, en yüksek puan: 32). EKT uygulaması sonrası yapılan HDDÖ puanlarının ortalaması 11.7 ± 5.9 'du (en düşük puan: 2, en yüksek puan: 26). HDDÖ puanları açısından EKT öncesi ve EKT sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p < 0.01$).

Kadın hastaların EKT öncesinde uygulanan HDDÖ puanlarının ortalaması 23.5 ± 2.5 , erkek hastaların HDDÖ puanlarının ortalaması 24.5 ± 4.5 'tu. EKT sonrası uygulanan HDDÖ puanlarının ortalaması kadınlarda 10.9 ± 5.2 , erkeklerde ise 13.1 ± 7 'di. Hem erkeklerde ($p= 0.01$), hem de kadınlarda ($p < 0.01$), HDDÖ puanları açısından EKT öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (Tablo 6).

Tablo 6. Erkek ve kadınların EKT öncesi ve sonrası HDDÖ puanlarının karşılaştırılması.

| Cinsiyet | N | HDDÖ puanları ortalaması (EKT öncesi) | HDDÖ puanları ortalaması (EKT sonrası) | P değeri |
|----------|----|---|---|----------|
| Erkek | 7 | 24.5 | 13.1 | 0.01 |
| Kadın | 12 | 23.5 | 10.9 | < 0.01 |

Erkek hastalarla kadın hastalar arasında, EKT öncesinde (Ki-kare testi sonucuna göre $p= 0.376$) ve sonrasındaki (Ki-kare testi sonucuna göre $p= 0.264$) HDDÖ puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

4.3. Laboratuvar Sonuçları

4.3.1. Progesteron Düzeyleri

Tüm hastalar için ortalama serum progesteron değeri EKT öncesinde 0.66 ± 0.66 , EKT sonrasında 1.21 ± 1.98 idi. Uygulanan Mann-Whitney U testine göre EKT öncesi ve sonrası ölçülen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p: 0.53$).

Kadın hastalar için, progesteronun serum düzeylerinin tespitinde kullanılan kit için belirlenmiş olan normal değer aralığı $0.75-20$ ng/ml'dir. Kadın hastaların EKT öncesi ortalama serum progesteron değerleri 0.71 ± 0.75 , EKT sonrası ortalama progesteron değerleri 1.58 ± 2.45 idi. Kadınlarda progesteron düzeylerinde EKT uygulaması sonrası, EKT uygulaması öncesine göre yükselme olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme yoktu ($p: 0.44$).

Erkek hastalar için, progesteronun serum düzeylerinin tespitinde kullanılan kit için belirlenmiş olan normal değer ise < 1.2 ng/ml'dir. Erkek hastaların EKT

öncesi ortalama serum progesteron değerleri 0.57 ± 0.50 , EKT sonrası ortalama progesteron değerleri 0.57 ± 0.24 idi. Erkeklerde ortalama serum progesteron düzeylerinde EKT uygulaması sonrası, EKT uygulaması öncesine göre değişiklik yoktu ve istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yoktu ($p= 0.53$) (Tablo 7).

Tablo 7. Serum progesteron düzeylerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.

| | Progesteron (ng/ml) Ortalama serum değerleri (EKT öncesi) | Progesteron (ng/ml) Ortalama serum değerleri (EKT sonrası) | Progesteron (ng/ml) normal değerler | P değeri |
|---------------|---|---|--|-----------------|
| Kadın | 0.71±0.75 | 1.58±2.45 | 0.75-20 | 0.44 |
| Erkek | 0.57±0.50 | 0.57±0.24 | < 1.2 | 0.53 |
| Toplam | 0.66±0.66 | 1.21±1.98 | - | 0.53 |

4.3.2. Testosteron Düzeyleri

Tüm hastalar için ortalama serum testosteron değeri EKT öncesinde 2.44 ± 2.11 ng/ml, EKT sonrasında 3.37 ± 3.30 ng/ml idi. Uygulanan Mann-Whitney U testine göre EKT öncesi ve sonrası ölçülen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p= 0.40$).

Kadın hastalar için, testosteronun serum düzeylerinin tespitinde kullanılan kit için belirlenmiş olan normal değer < 2.2 ng/ml'dir. Kadın hastaların EKT öncesi ortalama serum testosteron değerleri 1.04 ± 0.40 ng/ml, EKT sonrası ortalama testosteron değerleri 2.14 ± 3.58 ng/ml idi. Kadınlarda testosteron düzeylerinde EKT uygulaması sonrası, EKT uygulaması öncesine göre yükselme olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme yoktu ($p= 0.44$).

Erkek hastalar için, testosteronun serum düzeylerinin tespitinde kullanılan kit için belirlenmiş olan normal değer aralığı 3-20 ng/ml'dir. Erkek hastaların EKT öncesi ortalama serum testosteron değerleri 4.84 ± 1.58 ng/ml, EKT sonrası ortalama testosteron değerleri 5.47 ± 1.06 ng/ml idi. Erkeklerde ortalama serum testosteron düzeylerinde EKT uygulaması sonrası, EKT uygulaması öncesine göre yükselme olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yoktu ($p= 0.31$) (Tablo 8).

Tablo 8. Serum testosteron düzeylerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.

| | Testosteron (ng/ml) ortalama serum değerleri (EKT öncesi) | Testosteron (ng/ml) ortalama serum değerleri (EKT sonrası) | Testosteron (ng/ml) normal değerler | P değeri |
|---------------|---|---|--|-----------------|
| Kadın | 1.04±0.40 | 2.14±3.58 | <2.2 | 0.44 |
| Erkek | 4.84±1.58 | 5.47±1.06 | 3-20 | 0.31 |
| Toplam | 2.44±2.11 | 3.37±3.30 | - | 0.40 |

4.3.3. Pregnenolon Düzeyleri

Tüm hastalar için ortalama serum pregnenolon değeri EKT öncesinde 7.13 ± 6.71 ng/ml, EKT sonrasında 11.11 ± 8.83 ng/ml idi. Uygulanan Mann-Whitney U testine göre EKT öncesi ve sonrası ölçülen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p= 0.18$).

Kadın hastalar için, pregnenolonun serum düzeylerinin tespitinde kullanılan kit için belirlenmiş olan normal değer 0.31-3.8 ng/ml'dir. Kadın hastaların EKT öncesi ortalama serum pregnenolon değerleri 7.85 ± 8.27 ng/ml, EKT sonrası ortalama pregnenolon değerleri 11.00 ± 8.93 ng/ml idi. Kadınlarda pregnenolon

düzeylerinde EKT uygulaması sonrası, EKT uygulaması öncesine göre yükselme olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme yoktu ($p= 0.47$).

Erkek hastalar için, pregnenolonun serum düzeylerinin tespitinde kullanılan kit için belirlenmiş olan normal değer aralığı 0.38-3.5 ng/ml'dir. Erkek hastaların EKT öncesi ortalama serum pregnenolon değerleri 5.91 ± 2.66 ng/ml, EKT sonrası ortalama pregnenolon değerleri 11.32 ± 9.35 ng/ml idi. Erkeklerde ortalama serum pregnenolon düzeylerinde EKT uygulaması sonrası, EKT uygulaması öncesine göre yükselme olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yoktu ($p= 0.31$) (Tablo 9).

Tablo 9. Serum pregnenolon düzeylerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.

| | Pregnenolon (ng/ml) ortalama serum değerleri (EKT öncesi) | Pregnenolon (ng/ml) ortalama serum değerleri (EKT sonrası) | Pregnenolon (ng/ml) normal değerler | P değeri |
|---------------|---|---|--|-----------------|
| Kadın | 7.85± 8.27 | 11.00 ± 8.93 | 0.31-3.8 | 0.47 |
| Erkek | 5.91 ± 2.66 | 11.32 ± 9.35 | 0.38-3.5 | 0.31 |
| Toplam | 7.13±6.71 | 11.11±8.83 | - | 0.18 |

4.3.4. DHEA Düzeyleri

Tüm hastalar için ortalama serum DHEA değeri EKT öncesinde 18.63 ± 11.22 ng/ml, EKT sonrasında 22.76 ± 12.34 ng/ml idi. Uygulanan Mann-Whitney U testine göre EKT öncesi ve sonrası ölçülen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p= 0.31$).

Kadın hastalar için, DHEA serum düzeylerinin tespitinde kullanılan kit için belirlenmiş olan normal değer 1-12 ng/ml'dir. Kadın hastaların EKT öncesi ortalama serum DHEA değerleri 18.33 ± 11.89 ng/ml, EKT sonrası ortalama DHEA değerleri 21.55 ± 13.27 ng/ml idi. Kadınlarda DHEA düzeylerinde EKT uygulaması sonrası,

EKT uygulaması öncesine göre yükselme olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme yoktu ($p= 0.67$).

Erkek hastalar için, DHEA'nın serum düzeylerinin tespitinde kullanılan kit için belirlenmiş olan normal değer aralığı 3-11 ng/ml'dir. Erkek hastaların EKT öncesi ortalama serum DHEA değerleri 19.14 ± 10.85 ng/ml, EKT sonrası ortalama DHEA değerleri 24.85 ± 11.25 ng/ml idi. Erkeklerde ortalama serum DHEA düzeylerinde EKT uygulaması sonrası, EKT uygulaması öncesine göre yükselme olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yoktu ($p= 0.32$) (Tablo 10).

Tablo 10. Serum DHEA düzeylerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.

| | DHEA (ng/ml) ortalama serum değerleri (EKT öncesi) | DHEA (ng/ml) ortalama serum değerleri (EKT sonrası) | DHEA(ng/ml) normal değerler | P değeri |
|---------------|--|--|--|---------------------|
| Kadın | 18.33±11.89 | 21.55±13.27 | 1-12 | 0.67 |
| Erkek | 19.14±10.85 | 24.85±11.25 | 3-11 | 0.32 |
| Toplam | 18.63±11.22 | 22.76±12.34 | - | 0.31 |

4.3.5. DHEA-S Düzeyleri

Tüm hastalar için ortalama serum DHEA-S değeri EKT öncesinde 2.49 ± 2.09 µg/ml, EKT sonrasında 2.51 ± 1.20 µg/ml idi. Uygulanan Mann-Whitney U testine göre EKT öncesi ve sonrası ölçülen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p= 0.28$).

Kadın hastalar için, DHEA-S serum düzeylerinin tespitinde kullanılan kit için belirlenmiş olan normal değer 0.46-2.75 µg/ml'dir. Kadın hastaların EKT öncesi ortalama serum DHEA-S değerleri 2.80 ± 2.56 µg/ml, EKT sonrası ortalama DHEA-S değerleri 2.04 ± 0.92 µg/ml idi. Kadınlarda DHEA-S düzeylerinde EKT uygulaması

sonrası, EKT uygulaması öncesine göre azalma olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme yoktu ($p= 0.84$).

Erkek hastalar için, DHEA-S'nin serum düzeylerinin tespitinde kullanılan kit için belirlenmiş olan normal değer aralığı 0.39-4.63 $\mu\text{g/ml}$ 'dir. Erkek hastaların EKT öncesi ortalama serum DHEA-S değerleri $1.96 \pm 0.74 \mu\text{g/ml}$, EKT sonrası ortalama DHEA-S değerleri $3.32 \pm 1.25 \mu\text{g/ml}$ idi. Erkeklerde ortalama serum DHEA-S düzeylerinde EKT uygulaması sonrası, EKT uygulaması öncesine göre istatistiksel olarak sınırda anlamlı yükselme tespit edildi ($p= 0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Serum DHEA-S düzeylerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.

| | DHEA-S ($\mu\text{g/ml}$) ortalama serum değerleri (EKT öncesi) | DHEA-S ($\mu\text{g/ml}$) ortalama serum değerleri (EKT sonrası) | DHEA-S ($\mu\text{g/ml}$) normal değerler | P değeri |
|---------------|--|--|---|-----------------|
| Kadın | 2.80 \pm 2.56 | 2.04 \pm 0.92 | 0.46-2.75 | 0.67 |
| Erkek | 1.96 \pm 0.74 | 3.32 \pm 1.25 | 0.39-4.63 | 0.05 |
| Toplam | 2.49 \pm 2.09 | 2.51 \pm 1.20 | - | 0.28 |

4.3.6. Estradiol Düzeyleri

Tüm hastalar için ortalama serum estradiol değeri EKT öncesinde 97.15 \pm 60.95 pg/ml , EKT sonrasında 99.68 \pm 54.42 pg/ml idi. Uygulanan Mann-Whitney U testine göre EKT öncesi ve sonrası ölçülen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p= 0.72$).

Kadın hastalar için, estradiolün serum düzeylerinin tespitinde kullanılan kit için belirlenmiş olan, tüm menstrüel siklusu içine alan normal değer 15-400 pg/ml 'dir. Kadın hastaların EKT öncesi ortalama serum estradiol değerleri $111.12 \pm 68.46 \text{pg/ml}$, EKT sonrası ortalama estradiol değerleri $96.33 \pm 58.68 \text{pg/ml}$ idi.

Kadınlarda estradiol düzeylerinde EKT uygulaması sonrası, EKT uygulaması öncesine göre yükselme olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme yoktu (p= 0.71).

Erkek hastalar için, estradiol serum düzeylerinin tespitinde kullanılan kit için belirlenmiş olan normal değer aralığı < 100 pg/ml'dir. Erkek hastaların EKT öncesi ortalama serum estradiol değerleri 71.14 ± 36.09 pg/ml, EKT sonrası ortalama estradiol değerleri 111.05 ± 50.10 pg/ml idi. Erkeklerde ortalama serum estradiol düzeylerinde EKT uygulaması sonrası, EKT uygulaması öncesine göre yükselme olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yoktu (p= 0.13) (Tablo 12).

Tablo 12. Serum testosteron düzeylerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.

| | Estradiol (pg/ml) ortalama serum değerleri (EKT öncesi) | Estradiol (pg/ml) ortalama serum değerleri (EKT sonrası) | Estradiol(pg/ml) normal değerler | P değeri |
|---------------|---|---|---|-----------------|
| Kadın | 111.12 ± 68.46 | 96.33 ± 58.68 | 15-400 | 0.71 |
| Erkek | 71.14 ± 36.09 | 111.05± 50.10 | < 100 | 0.13 |
| Toplam | 97.15±60.95 | 99.68±54.42 | - | 0.72 |

EKT öncesi ve EKT sonrası progesteron, testosteron, pregnenolon, DHEA, DHEA-S ve estradiol düzeyleri ile cinsiyet arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlılık yoktu.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, depresyon tanısı almış ve psikiyatri servisinde yatmakta olan hastalarda, EKT sonrası, depresyonun psikopatolojisinde rol oynadığı söylenen nöroaktif steroidlerin serum düzeylerindeki değişimin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre, erkeklerde ortalama serum DHEA-S düzeylerinde EKT uygulaması sonrası, EKT uygulaması öncesine göre sınırdan anlamlı yükselme tespit edilmiştir ($p= 0.05$). Erkeklerde diğer nöroaktif steroidlerden testosteron, pregnenolon, DHEA ve estradiolün ortalama serum düzeylerinde, EKT sonrasında EKT öncesine göre artış olsa da, bu artışlar anlamlı değildi. Ortalama serum progesteron düzeylerinde ise EKT sonrası değişiklik olmamıştır. Kadınlarda, ortalama serum progesteron, testosteron, pregnenolon, DHEA ve estradiol düzeylerinde, EKT sonrasında EKT öncesine göre artış olsa da, bu artışlar anlamlı değildi. Kadınlarda DHEA-S düzeylerinde ise EKT sonrası değerlerinde farklı olarak azalma tespit edildi ancak, bu azalma da istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Veriler, serum nöroaktif steroid düzeylerinde EKT uygulaması öncesi ölçülen değerlerle, EKT uygulaması sonrası ölçülen değerler arasında, erkeklerde ortalama serum DHEA-S düzeylerindeki değişim dışında anlamlı değişiklikler olmadığını ortaya koymuştur. Daha önceki çalışmalar, antidepresan tedaviyle klinik iyileşmeye paralel olarak serum nöroaktif steroid düzeylerinde değişiklik olduğunu bildirir (13,14,72), transkraniyal manyetik stimülasyon, parsiyel uyku baskılanması ve EKT gibi nonfarmakolojik tedavi yöntemleriyle klinik olarak iyileşen hastalarda nöroaktif steroid düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığını ortaya koymuştur (68,69,70). Nonfarmakolojik tedavi yöntemleriyle serum nöroaktif steroidlerin ilişkisinin incelendiği çalışmaların sonuçlarıyla, bizim çalışmamızın sonuçları paralellik göstermektedir. Bu açıdan bakıldığında depresif semptomlardaki iyileşme için serum nöroaktif steroid düzeylerinin normal duruma gelmesinin gerekli olmadığı düşünülebilir. Her iki tedavi yönteminde de klinik iyileşme olurken, farmakolojik tedavi yöntemleriyle serum nöroaktif steroid düzeylerinde değişiklik olması ancak EKT gibi nonfarmakolojik tedavi yöntemiyle değişiklik olmaması durumu, parakrin bir etkiye bağlanabilir (71).

Depresyonda serum DHEA-S düzeylerini inceleyen çalışmalar birbirleriyle çelişen sonuçlar ortaya koysa da, DHEA-S düzeylerinin arttığını söyleyen çalışmalar çoğunlukta (17,79,80). Bilimsel yazında, bazal serum DHEA-S düzeyleri, artmış/azalmış/değişmemiş olarak bulunduğu gösterilmiştir. Özellikle yaşlı hastalarda yapılan bazı araştırmalarda ise, DHEA-S düzeylerinin düşüklüğünün depresif belirtilerin şiddetinde artış olmasıyla ilişkili olduğu ifade edilmektedir (86,87). Aynı zamanda Bizim çalışmamızda hastaların bazal DHEA-S değerlerinin normal aralıklarda olması çalıştığımız hasta grubunun antidepresan tedaviye yanıt vermeyen ve EKT planlanan, ancak orta şiddette depresif olan hastalardan oluşmasından da kaynaklanabilir. Bizim çalışmamızda serum DHEA-S düzeyleri EKT öncesinde, DHEA-S'nin serum düzeylerinin tespitinde kullanılan kit için belirlenmiş olan normal değer aralığı içerisindeydi. Ancak çalışmamızın önemli bir eksikliği bazal DHEA-S değerleri olan sağlıklı kontrol grubunun olmamasıydı. Bu nedenle serum DHEA-S düzeyleri depresif hastalarda normal sınırlar içinde olsa bile sağlıklılardan anlamlı bir farklılık olup olmadığı bu çalışmada yanıtlanamamıştır. Bu konunun aydınlatılması için daha iyi planlanmış, ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Serum DHEA-S düzeyleriyle cinsiyet arasındaki ilişki açısından yapılan bir çalışmada, bizim çalışmamızın sonuçlarının tersine EKT'nin erkeklerde DHEA-S düzeylerini değiştirmediği, ancak kadınlarda belirgin bir biçimde arttırdığı tespit edilmiştir (81). DHEA-S'nin depresif hastalarda cinsiyetler arasında farklılık gösterdiği daha önce yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (86,131). Bu çalışmalarda DHEA-S düzeyleriyle depresyon ilişkisi daha çok kadın hastalarla gösterilmiştir ve kadınlarda DHEA-S'nin hem adrenal hem de gonadal kaynaklı olmasının bu cinsiyet farkını oluşturabileceği ifade edilmiştir. Çalışmamızda serum DHEA-S düzeyleri kadınlarda azalma eğilimindeydi ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun olası bir nedeni örnekteki kadın sayısının azlığı olabilir. Bu durumu açığa kavuşturmak için daha geniş örneklem sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak bazı çalışmalarda da erkeklerdeki depresif belirtilerle serum DHEA-S düzeyleri arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (132).

Çalışmamızda, serum DHEA düzeylerinde EKT öncesi ile EKT sonrası değerler arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Ancak kadın hastalarda EKT öncesi

serum DHEA düzeyi ile HDDÖ arasında negatif ($p= 0.037$), EKT sonrası ise pozitif ($p= 0.036$) korelasyon saptandı. HDDÖ puanları artarken, serum DHEA düzeylerinde azalma olması, DHEA'nın depresyonun şiddetini değerlendirmede bir prediktör olabileceği düşüncesini doğurmaktadır. Bir çalışmada depresyonu tedavi etmek amacıyla DHEA verilen hastalarda, HDDÖ puanlarında anlamlı düzeyde azalmalar olduğu bildirilmiştir (83). Ancak çalışmamızda, EKT uygulaması sonrası HDDÖ puanları azalırken, serum DHEA düzeylerinde de azalma olması, DHEA'nın antidepresan etkisi olduğu düşüncesiyle ters düşmektedir. Diğer yandan depresyon hastalarında yapılan bazal serum DHEA ölçümlerinde, serum DHEA düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (17). Bizim çalışmamızda bazal serum DHEA düzeyleri, EKT sonrasında EKT öncesine göre artmıştır ancak bu artış anlamlı düzeyde değildir. Çalışmamızda örneklem, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmadığı ve kısıtlı olduğu için, serum DHEA düzeylerindeki bu çelişkili sonuçlar yeterli düzeyde yorumlanamamıştır.

Çalışmamızda, serum progesteron düzeyleri kadınlarda EKT öncesine göre EKT sonrasında artmıştır ancak bu artış anlamlı düzeylerde değildir. Erkeklerde ise EKT öncesi serum düzeyleri, EKT sonrasında değişmemiştir. Progesteronun duygudurum bozuklukları üzerindeki etkilerini araştıran çalışmaların sonuçları tutarsızlık göstermektedir. Yapılan çalışmalar progesteronun antidepresan etkisinden de (89), antidepresan etkiyi antagonize eden etkisinden de (90) bahsetmektedir. Baisher ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, depresyon hastalarında serum progesteron düzeylerinin kontrollerden anlamlı derecede farklı olmadığı gösterilmiştir (91). Bu sonuç, bizim çalışmamızla uyumluluk göstermektedir.

Serum testosteron düzeyleri ise çalışmamızda, hem erkeklerde hem de kadınlarda, EKT sonrasında, EKT öncesine göre yükselmiştir. Ancak serum testosteron düzeylerindeki bu yükselmenin yapılan istatistiksel değerlendirme sonrasında anlamlı olmadığı bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda depresif erkek hastalarda testosteron düzeylerinde düşüklük olduğu (92,93) ve depresif belirtilerin testosteron tedavisi ile düzeldiğini göstermiştir (94). Depresif kadınlarda ise testosteron düzeyinin, erkeklerdeki durumun aksine yükselmiş olduğunu ifade eden çalışmalar olsa da (91,98), kadın hastalardaki depresif belirtilerle testosteron düzeyi arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (86).

Çalışmamızda, serum pregnenolon düzeyleri de hem erkeklerde hem de kadınlarda, EKT sonrasında, EKT öncesine göre yükselmiş bulunmuştur ancak bu yükselme anlamlı düzeylerde değildir. Depresyonlu hastalarda, serum ve beyin-omurilik sıvısındaki pregnenolon düzeylerinin önemli oranlarda düşük olduğu ve bu düzeylerin antidepresan tedaviyle normal sınırlara geldiği gösterilmiştir (13,72,73). Serum estradiol düzeyleri de, testosteron, DHEA ve pregnenolon gibi kadınlarda da erkeklerde de, EKT sonrasında, EKT öncesine göre yükselmiş bulunmuştur ancak bu yükselme de anlamlı düzeylerde değildir. Genel olarak estradiol, duygudurum üzerinde olumlu etkilere sahiptir (100). Bizim çalışmamızda da EKT sonrası, EKT öncesine göre serum estradiol düzeylerinde artış olmuştur ancak bu artış anlamlı değildir.

Çalışmamızın birkaç kısıtlılığı vardır. Birincisi, örneklemin sınırlı sayıda katılımcı içeriyor olmasıdır. Örneklemin küçüklüğü, EKT öncesi ölçülen serum progesteron, testosteron, pregnenolon ve estradiol düzeylerinin EKT sonrasında genel olarak artmış olmasına karşın, artışın anlamlı düzeylerde bulunmamasına neden olmuş olabilir. İkinci önemli kısıtlılığı çalışmada sağlıklı kontrol grubunun olmamasıdır. Bu nedenle bazal nöroaktif steroid değerleri sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılamamıştır. Üçüncü önemli kısıtlılığı ise, EKT'nin ara seanslarında nöroaktif steroid düzeylerine bakılmamış olmasıdır. Böylece, EKT uygulamasının nöroaktif steroidler üzerine akut etkileri de değerlendirilebilirdi. Akut ve kronik etkiler arasındaki fark, serum nöroaktif steroid düzeylerinin EKT seansları sürecindeki değişimleri hakkında bilgi verebilirdi.

Çalışmamızdan çıkan diğer bir sonuç ta EKT'nin, ilaç tedavisine cevap vermemiş olan depresyon hastalarının tedavisinde anlamlı düzeylerde etkili olduğudur. Hastaların HDDÖ puanları, her iki cinste de, EKT öncesine göre EKT sonrasında anlamlı düzeylerde azalmıştır (Kadınlarda $p < 0.01$, Erkeklerde $p = 0.01$ 'dir). Bu sonuç, antidepresanlara cevap vermeyen hastalarda EKT'nin etkili bir tedavi seçeneği olduğunu tekrar göstermiştir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda EKT öncesi ölçümü yapılan tüm serum nöroaktif steroid düzeyleri, kullanılan kit için belirlenmiş olan normal değer aralıkları içerisindeydi. Depresyon hastalarında, nöroaktif steroid düzeylerinde değişiklik olmadığı görülmüştür. Ancak bu konunun aydınlatılması için sağlıklı kontrollerle karşılaştırılan yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.
2. EKT uygulaması ile erkeklerde, EKT uygulaması öncesine göre serum DHEA-S düzeyleri artmaktadır.
3. DHEA-S dışında ölçümü yapılan tüm serum nöroaktif steroid düzeylerinde, EKT sonrası, EKT öncesine göre değişiklik olmamaktadır. Örnekleme daha geniş çalışmalarla bu bulgunun tekrar değerlendirilmesi gerekmektedir.
4. EKT, antidepresan kullanımından fayda görmeyen depresyon hastaları için iyi bir tedavi seçeneğidir.

1. KAYNAKLAR

1. Stone EA, Lin Y, Quartermain DA. Final common pathway for depression? Progress toward a general conceptual framework. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008; 32: 508–524.
2. Dubrovsky B. Neurosteroids, neuroactive steroids, and symptoms of affective disorders. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior.* 2006; 84: 644–655.
3. Dubrovsky B. Potential use of neurosteroids and neuroactive steroids as modulators of symptoms of depression, anxiety, and psychotic disorders. *Drug Dev Res.* 2005; 65: 318–334.
4. Pisu MG, Serra M. Neurosteroids and neuroactive drugs in mental disorders. *Life Sci.* 2004; 74: 3181–3197.
5. Harris J, Orelan L. Depression as a spreading adjustment disorder of monoaminergic neurons: a case for primary implications of the locus coeruleus. *Brain Res.* 2001; 38: 79-128.
6. Melcangi RC, Panzica G. Neuroactive steroids: An update of their roles in central and peripheral nervous system. *Psychoneuroendocrinology.* 2009; 34S: S1-S8.
7. Stoffel-Wagner B. Neurosteroid metabolism in the human brain. *Eur J Endocrinol.* 2001; 145: 669-679.

8. Rupprecht R, Holsboer F. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives. *Trends Neurosci.* 1999; 22: 410-416.
9. Paul SM, Purdy RH. Neuroactive steroids. *FASEB J.* 1992; 6: 2311-2322.
10. McEwen BS. Non-genomic and genomic effects of steroids on neural activity. *Trends Pharmacol Sci.* 1991; 12: 141-147.
11. Baulieu EE. Neurosteroids: a novel function of the brain. *Psychoneuroendocrinology.* 1998; 23: 963-987.
12. Broekhoven van F, Verkes RJ. Neurosteroids in depression: a review. *Psychopharmacology.* 2003; 165: 97-110.
13. Romeo E, Ströhle A, Spaellata G, di Michele F, Herman B, Holsboer F. Effects of antidepressant treatment on neuroactive steroids in major depression. *Am J Psychiatry.* 1998; 155: 910–913.
14. Uzunova V, Wrynn AS, Kinnunen A, Ceci M, Kohler C, Uzunov DP. Chronic antidepressants reverse cerebrocortical allopregnanolone decline in the olfactory-bulbectomized rat. *Eur J Pharmacol.* 2004; 486: 31–34.
15. Longone P, Rupprecht R, Manieri GA, Bernardi G, Romeo E, Pasini A. The complex roles of neurosteroids in depression and anxiety disorders. *Neurochemistry International.* 2008; 52: 596-601.

16. UK ECT review group: efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003; 361(9360): 799-808.
17. Maayan R, Yagorowski Y, Grupper D, Weiss M, Shtauf B, Kaoud MA, Weizman A. Basal plasma dehydroepiandrosterone sulfate level: a possible predictor for response to electroconvulsive therapy in depressed psychotic inpatients. *Biol Psychiatry*. 2000; 48 (7): 693-701.
18. Cushing, H. Psychiatric disturbances associated with disorders of the ductless glands. *Am J Insanity*. 1913; 69: 965– 990.
19. Cushing, H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations. *Bull. John Hopkins Hosp*. 1932; 50: 137-195.
20. Cohen, SI. Cushing's syndrome: a psychiatric study of 29 patients. *Br J Psychiatry*. 1980; 136: 120-124.
21. Dubrovsky, B. Adrenal steroids and the pathophysiology of a subset of depressive patients. *J Psychiatry Neurosci*. 1993; 18: 1-13.
22. Gifford S, Gunderson JG. Cushing's disease as a psychosomatic disorder: a selective review of the clinical and experimental literature and a report of ten cases. *Perspect Biol Med*. 1970; 13 (2): 169–221.
23. Holzbauer M. Physiological aspects of steroids with anaesthetic properties. *Med. Biol* 1976; 54: 227-242.

24. Corpechot C, Robel P, Axelson M, Sjovall J, Baulieu EE. Characterization and measurement of dehydroepiandrosterone sulfate in rat brain. *Proc Natl Acad Sci.*1981; 78: 4704-4707.
25. Corpechot C, Synguelakis M, Talha S, Axelson M, Sjovall J, Vihko R, Baulieu EE, Robel P. Pregnenolone and its sulfate ester in the rat brain. *Brain Res.* 1983; 270: 119-125.
26. Cheney DL, Uzunov D, Costa E, Guidotti A. Gas chromatographic-mass fragmentographic quantitation of 3 α -hydroxy 5 α -pregnan-20-one (allopregnanolone) and its precursors in blood and brain of adrenalectomized and castrated rats. *J Neurosci.* 1995; 15: 4641-4650.
27. Schumacher M, Akwa Y, Guennoun R, Robert F, Labombarda F, Desarnaud F, Robel P, De Nicola AF, Baulieu EE. Steroid synthesis and metabolism in the nervous system: trophic and protective effects. *J Neurocytol.* 2000; 29: 307-326.
28. Warner M, Gustafsson JA. Cytochrome P450 in the brain: neuroendocrine functions. *Front Neuroendocrinol.* 1995; 16: 224-236.
29. Mellon SH, Griffin LD, Compagnone NA. Biosynthesis and action of neurosteroids. *Brain Research Reviews.* 2001; 37: 3-12.
30. Mellon SH, Griffin LD. Neurosteroids: Biochemistry and clinical significance. *Trends Endocrinol Metab.* 2002; 13: 35-43.
31. Do Rego JL, Seong JY, Burel D, Leprince J, Luu-The V, Tsutsui K, Tonon MC, Pelletier G, Vaudry H. Neurosteroid biosynthesis: Enzymatic pathway

and neuroendocrine regulation by neurotransmitters and neuropeptides. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2009; 30: 259-301.

32. Belelli D, Lambert JJ. Neurosteroids: endogenous regulators of the GABA_A receptor. *Nat Rev Neurosci*. 2005; 6: 565-575.
33. Belelli D, Herd MB, Mitchell EA, Peden DR, Vardy AW, Gentet L, Lambert JJ. Neuroactive steroids and inhibitory neurotransmission: mechanisms of action and physiological relevance. *Neuroscience*. 2006; 138: 821–829
34. Jang MK, Mierke DF, Russek SJ, Farb DH. A steroid modulatory domain on NR2B controls N-methyl-D-aspartate receptor proton sensitivity. *Proc Natl Acad Sci*. 2004; 101: 8198–8203.
35. Mameli M, Carta M, Partridge LD, Valenzuela CF. Neurosteroid-induced plasticity of immature synapses via retrograde modulation of presynaptic NMDA receptors. *J Neurosci*. 2005; 25: 2285–2294.
36. Costa ET, Soto EE, Cardoso RA, Olivera DS, Valenzuela CF. Acute effects of ethanol on kainate receptors in cultured hippocampal neurons. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005; 24: 220-225.
37. Dubrovsky BO. Steroids, neuroactive steroids and neurosteroids in psychopathology. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry*. 2005; 29: 169-192.
38. Hayashi T, Su TP. Sigma-1 receptors at galactosylceramide-enriched lipid microdomains regulate oligodendrocyte differentiation. *Proc Natl Acad Sci*. 2004; 101: 14949–14954.

39. Maurice T, Roman FJ, Privat A. Modulation by neurosteroids of the in vivo (+)-[3H]SKF-10.047 binding to sigma 1 receptors in the mouse forebrain. *J Neurosci Res.* 1996; 46: 734-743.
40. Belelli D, Pistis M, Peters JA, Lambert JJ. The interaction of general anaesthetics and neurosteroids with GABAA and glycine receptors. *Neurochem Int.* 1999; 34: 447-452.
41. Biro T, Maksay G. Allosteric modulation of glycine receptors is more efficacious for partial rather than full agonists. *Neurochem Int.* 2004; 44: 521-527.
42. Kostowski W, Bienkowski P. Discriminative stimulus effects of ethanol: neuropharmacological characterization. *Alcohol.* 1999; 17: 63-80.
43. Arias HR, Bhumireddy P, Bouzat C. Molecular mechanisms and binding site locations for noncompetitive antagonists of nicotinic acetylcholine receptors. *Int J Biochem Cell Biol.* 2006; 38: 1254-1276.
44. Bullock AE, Clark AL, Grady SR, Robinson SF, Slobe BS, Marks MJ, Collins AC. Neurosteroids modulate nicotinic receptor function in mouse striatal and thalamic synaptosomes. *J Neurochem.* 1997; 68: 2412-2423.
45. Horishita T, Minami K, Uezono Y, Shiraishi M, Ogata J, Okamoto T, Terada T, Sata T. The effects of the neurosteroids: pregnenolone, progesterone and dehydroepiandrosterone on muscarinic receptor-induced responses in *Xenopus* oocytes expressing M1 and M3 receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2005; 371: 221-228.

46. Macdonald RL, Olsen RW. GABAA receptor channels. *Annu Rev Neurosci.* 1994; 17: 569-602.
47. Majewska MD, Harrison NL, Schwartz RD, Barker JL, Paul SM. Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. *Science.* 1986; 232: 1004-1007.
48. Kartalcı Ş, Eşel E. Nörosteroidler: Psikofarmakolojik ve Davranışsal Etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni.* 2004; 14: 38-49.
49. Gee KW, Bolger MB, Brinton RE, Coirini H, McEwen BS. Steroid modulation of the chloride ionophore in rat brain: structure-activity requirements, regional dependence and mechanism of action. *J Pharmacol Exp Ther.* 1988; 246: 803-812.
50. Turner M, Ransom RW, Yang JS-J, Olsen EW. Steroid anesthetics and naturally occurring analogs modulate the g-aminobutyric acid receptor complex at a site distinct from barbiturates. *J Pharmacol Exp Ther.* 1989; 248: 960-966.
51. Hosie AM, Clarke L, da Silva H, Smart TG. Conserved site for neurosteroid modulation of GABAA receptors. *Neuropharmacology.* 2008; 56: 149-154.
52. Rick CE, Ye Q, Finn SE, Harrison NL. Neurosteroids act on the GABA(A) receptor at sites on the N-terminal side of the middle of TM2. *Neuroreport.* 1998; 9: 379-383.

53. Lambert JJ, Belelli D, Peden DR, Vardy AW, Peters JA. Neurosteroid modulation of GABAA receptors. *Prog Neurobiol.* 2003; 70: 67-80.
54. Twyman RE, Macdonald RL. Neurosteroid regulation of GABAA receptor single-channel kinetic properties of mouse spinal cord neurons in culture. *J Physiol.* 1992; 456: 215-245.
55. Wohlfarth KM, Bianchi MT, Macdonald RL. Enhanced neurosteroid potentiation of ternary GABAA receptors containing the δ subunit. *J Neurosci.* 2002; 22: 1541-1549.
56. Puia G, Santi MR, Vicini S, Pritchett DB, Purdy RH, Paul SM, Seeburg PH, Costa E. Neurosteroids act on recombinant human GABAA receptors. *Neuron.* 1990; 4: 759-765.
57. Maitra R, Reynolds JN. Modulation of GABAA receptor function by neuroactive steroids: evidence for heterogeneity of steroid sensitivity of recombinant GABAA receptor isoforms. *Can J Physiol Pharmacol.* 1998; 76: 909-920.
58. Tecott LH, Julius D. A new wave of serotonin receptors. *Curr Opin Neurobiol.* 1993; 3: 310-315.
59. Wetzel CH, Hermann B, Behl C, Pestel E, Rammes G, Zieglgansberger W, Holsboer F, Rupprecht R. Functional antagonism of gonadal steroids at the 5 hydroxytryptamine type 3 receptor. *Mol Endocrinol.* 1998; 12: 1441-1451.

60. Wu FA, Gibbs TT, Farb DH. Pregnenolone sulfate: a positive allosteric modulator at the N-methyl-d-aspartate receptor. *Mol Pharmacol.* 1999; 40: 333-336.
61. Rupprecht R. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties. *Psychoneuroendocrinology.* 2003; 28: 139-168.
62. Monnet FP, Mahe V, Robel P, Baulieu EE. Neurosteroids, via sigma receptors, modulate the [3H]norepinephrine release evoked by N-methyl-D-aspartate in the rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci.* 1995; 92: 3774-3778.
63. Maurice T, Roman FJ, Privat A. Modulation by neurosteroids of the in vivo (+)-[3H] SKF-10,047 binding to sigma 1 receptors in the mouse forebrain. *J Neurosci Res.* 1996; 46: 734-743.
64. Rogers C, Lemaire S. Role of the sigma receptor in the inhibition of [3H]-noradrenaline uptake in brain synaptosomes and adrenal chromaffin cells. *Br J Pharmacol.* 1991; 103: 1917-1922.
65. Wen S, Dong K, Onolfo JP, Vincens M. Treatment with dehydroepiandrosterone sulfate increases NMDA receptors in hippocampus and cortex. *Eur J Pharmacol.* 2001; 430: 373-374.
66. Grazzini E, Guillon G, Mouillac B, Zingg HH. Inhibition of oxytocin receptor function by direct binding of progesterone. *Nature.* 1998; 392: 509-512.
67. Gurwitz D, Weizman A. New drug targets for depression and anxiety: is the peptide era arriving? *Drug Dev Res.* 2005; 65: 93-96.

68. Padberg F, di Michele F, Zwanzger R, Romeo E, Bernardi G, Schule C, et al. Plasma concentrations of neuroactive steroids before and after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in depression. *Neuropsychopharmacology*. 2002; 27: 874–878.
69. Schüle C, di Michele F, Baghai T, Romeo E, Bernardi G, Zwanzger R. Influence of sleep deprivation on neuroactive steroids in major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2003; 28: 577–581.
70. Baghai TC, di Michele F, Schule C, Eser D, Zwanzger P, Pasini A, et al. Plasma concentrations of neuroactive steroids before and after electroconvulsive therapy in major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30: 1181–1186.
71. Dubrovsky B. A paracrine component of salient symptoms of depression in Cushing's of diencephalic origin, and in perimenstrual syndromes: a hypothesis. *Med Hypotheses*. 2006; 66: 936–938.
72. Uzunova V, Sheline Y, Davis JM, Rasmusson A, Uzunov DP, Costa E, Guidotti A. Increase in the cerebrospinal fluid content of neurosteroids in patients with unipolar major depression who are receiving fluoxetine or fluvoxamine. *Proc Natl Acad Sci*. 1998; 95: 3239-3244.
73. Ströhle A, Romeo E, Hermann B, Pasini A, Spalletta G, di Michele F, Holsboer F, Rupprecht R. Concentrations of 3 alpha-reduced neuroactive steroids and their precursors in plasma of patients with major depression and after clinical recovery. *Biol Psychiatry*. 1999; 45: 274-277.

74. Khisti RT, Chopde CT, Jain SP. Antidepressant like effect of the neurosteroid 3 alpha-hydroxy-5 alpha-pregnan-20-one in mice forced swim test. *Pharmacol Biochem Behav.* 2000; 67: 137-143.
75. Delgado PL, Moreno FA. Role of norepinephrine in depression. *J Clin Psychiatry.* 2000; 61: 5-12.
76. Peoples RW, Giridhar J, Isom GE. Gamma aminobutyric acid enhancement of potassium stimulated release of [3H] norepinephrine by multiple mechanisms in rat cortical slices. *Biochem Pharmacol.* 1991; 41: 119-123.
77. Thomas G, Frenoy N, Legrain S, Sebag-Lanoe R, Baulieu EE, Debuire B. Serum dehydroepiandrosterone sulfate levels as an individual marker. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79: 1273-1276.
78. Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI, Epel ES, Mellon SH. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). *Frontiers in Neuroendocrinology.* 2009; 30: 65–91.
79. Takebayashi M, Kagaya A, Uchitomi Y, Muraoka M, Yokota N, Horiguchi J, Yamawaki S. Plasma dehydroepiandrosteron sulfate in unipolar major depression. Short communication. *J Neural Transm.* 1998; 105 (4-5): 537-542.
80. Assies J, Visser I, Nicolson NA, Eggelte TA, Wekking EM, Huyser J, Lieveise R, Schene AH. Elevated salivary dehydroepiandrosterone-sulfate but normal cortisol levels in medicated depressed patients: preliminary findings. *Psychiatry Res.* 2004; 128: 117-122.

81. Özsoy S, Eşel E, Hacımusalı Y, Candan Z, Kula M, Turan T. Major depresif bozukluğu olan hastalarda elektrokonvulsif tedavinin nöroaktif steroidler üzerine akut ve uzun süreli etkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2008; 19 (4): 341-348.
82. Markianos M, Tripodianakis J, Sarantidis D, Hatzimanolis J. Plasma testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in male and female patients with dysthymic disorder. *J Affect Disord*. 2007; 101: 255-258.
83. Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, Nelson N, Friedland M, Brizendine L, Roberts E. Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry*. 1999; 156: 646-649.
84. Bermack JE, Debonnel G. Modulation of serotonergic neurotransmission by short- and long-term treatments with sigma ligands. *Br J Pharmacol*. 2001; 134: 691-699.
85. Abadie JM, Wright B, Correa G, Browne ES, Porter JR, Svec F. Effect of dehydroepiandrosterone on neurotransmitter levels and appetite regulation of the obese Zucker rat. *Obes Res*. 1993; 42: 662-669.
86. Barrett-Connor E, von Muhlen D, Laughlin GA, Kripke A. Endogenous levels of dehydroepiandrosterone sulfate, but not other sex hormones, are associated with depressed mood in older women: the Rancho Bernardo Study. *J Am Geriatr Soc*. 1999; 47(6): 685-691.
87. Morsink LF, Vogelzangs N, Nicklas BJ, Beekman AT, Satterfield S, Rubin SM, Yaffe K, Simonsick E, Newman AB, Kritchevsky SB, Penninx BW. Associations between sex steroid hormone levels and depressive symptoms in

- elderly men and women: Results from the Health ABC study. *Psychoneuroendocrinology*. 2007; 32(8-10): 874-883.
88. Eser D, Schüle C, Baghai TC, Romeo E, Uzunov DP, Rupprecht R. Neuroactive steroids and affective disorders. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 2006; 84: 656-666.
89. Molina-Hernandez M, Tellez-Alcantara N. Antidepressantlike actions of pregnancy, and progesterone in Wistar rats forced to swim. *Psychoneuroendocrinology*. 2001; 26(5): 479-491.
90. Reddy DS, Kaur G, Kulkarni SK. Sigma (sigma1) receptor mediated anti-depressant-like effects of neurosteroids in the Porsolt forced swim test. *Neuroreport*. 1998; 9(13): 3069-3073.
91. Baischer W, Koinig G, Hartmann B, Huber J, Langer G. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis in depressed premenopausal women: elevated blood testosterone concentrations compared to normal controls. *Psychoneuroendocrinology*. 1995; 20(5): 553-559.
92. Schweiger U, Deuschle M, Weber B, Korner A, Lammers CH, Schmider J, Gotthardt U, Heuser I. Testosterone, gonadotropin, and cortisol secretion in male patients with major depression. *Psychosom Med*. 1999; 61: 292-296.
93. Shores MM, Sloan KL, Mocerri VM, Matsumoto A, and Kivlahan D. Low testosterone predicts incident depressive illness: Effects of age and medical morbidity. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2005; 66: 7-14.

94. Perry PJ, Yates WR, Williams RD, Andersen AE, MacIndoe JH, Lund BC, Holman TL, Testosterone therapy in late-life major depression in males. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63 (12): 1096-1101.
95. Yesavage JA, Davidson J, Widrow L, Berger PA. Plasma testosterone levels, depression, sexuality and age. *Biol Psychiatry*. 1985; 20: 222–225.
96. Grinspoon S, Corcoran C, Stanley T, Baaj A, Basgoz N, Klibanski A. Effects of hypogonadism and testosterone administration on depression indices in HIV-infected men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 60-65.
97. Lunenfeld B, Nieschlag E. Testosterone therapy in the aging male. *Aging Male* 2007; 10: 139-153. Amiaz R, Seidman SN. Testosterone and depression in men. *Curr Opin Endocrino Diabetes Obes*. 2008; 15: 278-283.
98. Weber B, Lewicka S, Deuschle M, Colla M, Heuser I. Testosterone, androstenedione and dihydrotestosterone concentrations are elevated in female patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2000; 25 (8): 765–771.
99. Kartalcı Ş. Testosteron ve depresyon. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2010; 2 (4): 457-472.
100. Biegon A, Rainbow TC, McEwen BS. Quantitative autoradiography of serotonin receptors in the rat brain. *Brain Research*. 1982; 242: 197-204.
101. Palinkas LA, Barrett-Connor E. Estrogen use and depressive symptoms in postmenopausal women. *Obstetrics and Gynecology*. 1992; 80: 30-36.

102. Semeniuk T, Jhangri GS, Le Melleo JM. Neuroactive steroid plasma levels in patients with generalized anxiety disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2001; 13: 396–39.
103. Spivak B, Maayan R, Kotler M, Mester R, Gil-Ad I, Shtauf B, Weizman A. Elevated circulatory level of GABA (A)-antagonistic neurosteroids in patients with combat-related post-traumatic stress disorder. *Psychol. Med.* 2000; 30(5): 1227-1231.
104. Heydari B, Le Melleo JM. Low pregnenolone sulphate plasma concentrations in patients with generalized social phobia. *Psychol. Med.* 2002; 32(5): 929-933.
105. Brambilla F, Biggio G, Pisu MG, Bellodi L, Perna G, Bogdanovich-Djukic V, Purdy RH, Serra M. Neurosteroid secretion in panic disorder. *Psychiatry Res.* 2003; 118(2): 107-116.
106. Brambilla F, Biggio G, Pisu MG, Purdy RH, Gerra G, Zaimovich A, Serra M. Plasma concentrations of anxiolytic neurosteroids in men with normal anxiety scores: a correlation analysis. *Neuropsychobiology.* 2004; 50(1): 6-9.
107. Erb JL, Kadane JB, Tourney G, Mickelsen R, Trader D, Szabo R, Davis V. Discrimination between schizophrenic and control subjects by means of plasma dehydroepiandrosterone measurements. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981; 52: 181-186.

108. Tourney G, Erb JL. Temporal variations in androgens and stress hormones in control and schizophrenic subjects. *Biol Psychiatry*. 1979; 14: 395-404.
109. Ritsner M, Maayan R, Gibel A, Weizman A. Differences in blood pregnenolone and dehydroepiandrosterone levels between schizophrenia patients and healthy subjects. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007; 17: 358-365.
110. Ritsner M, Gibel A, Ram E, Maayan R, Weizman A. Alterations in DHEA metabolism in schizophrenia: two-month case-control study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006; 16: 137-146.
111. Goyal RO, Sagar R, Ammini AC, Khurana ML, Alias AG. Negative correlation between negative symptoms of schizophrenia and testosterone levels. *Ann N Y Acad Sci*. 2004; 1032: 291-294.
112. Magarinos AM, McEwen BS. Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 neurons: comparison of stressors. *Neuroscience*. 1995; 69: 83-88.
113. Sapolsky RM. Stress, glucocorticoids, and damage to the nervous system: The current state of confusion. *Stress*. 1996; 1: 1-19.
114. Weaver CE Jr, Park-Chung M, Gibbs TT, Farb DH. 17-estradiol protects against NMDA-induced excitotoxicity by direct inhibition of NMDA receptors. *Brain Res*. 1997; 761(2): 338-341.

115. Flood JF, Morley JE, Roberts E. Memory-enhancing effects in male mice of pregnenolone and of steroids metabolically derived from it. *Proc Natl Acad Sci.* 1992; 89: 1567-1571.
116. Thomas G, Frenoy N, Legrain S, Sebag-Lanoe R, Baulieu EE, Debuire B. Serum dehydroepiandrosterone sulfate levels as an individual marker. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79: 1273-1276.
117. Näsman B, Olsson B, Bäckström T, Eriksson S, Grankvist K, Viitanen M, Bucht G. Serum dehydroepiandrosterone sulfate in Alzheimer's disease and in multiinfarct dementia. *Biol Psychiatry.* 1991; 30: 684-690.
118. Hillen T, Lun A, Reischies FM, Borchelt M, Steinhagen-Thiessen E, Schaub RT. DHEA-S plasma levels and incidence of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry.* 2000; 47: 161-163.
119. Wolf OT, Koster B, Kirschbaum C, Pietrowsky R, Kern W, Hellhammer DH, Born J, Fehm HL. A single administration of dehydroepiandrosterone does not enhance memory performance in young healthy adults, but immediately reduces cortisol levels. *Biol Psychiatry.* 1997; 42: 845-848.
120. Herbert J. Neurosteroids, brain damage, and mental illness. *Exp Gerontol* 1998; 33: 713-727.
121. Morrow AL. Recent developments in the significance and therapeutic relevance of neuroactive steroids-Introduction to the special issue. *Pharmacology & Therapeutics.* 2007; 116: 1-6.

122. Khisti RT, Penland SN, VanDoren MJ, Grobin AC, Morrow AL. GABAergic neurosteroid modulation of ethanol actions. *World J Biol Psychiatry*. 2002; 3: 87-95.
123. Finn DA, Ford MM, Wiren KM, Roselli CE, Crabbe JC. The role of pregnane neurosteroids in ethanol withdrawal: behavioral genetic approaches. *Pharmacol Ther*. 2004; 101: 91-112.
124. Zumoff B, Walsh BT, Katz JL, Levin J, Rosenfeld RS, Kream J, Weiner H. Subnormal plasma dehydroisoandrosterone to cortisol ratio in anorexia nervosa: a second hormonal parameter of ontogenic regression. *J Clin Endocrinol Metab* . 1983; 56: 668–672.
125. Galderisi S, Mucci A, Monteleone P, Sorrentino D, Piegari G, Maj M. Neurocognitive functioning in subjects with eating disorders: The influence of neuroactive steroids. *Biol Psychiatry*. 2003; 53: 921-927.
126. Fink M. Meduna and the origins of convulsive therapy. *Am J Psychiatry*. 1984; 141: 1034-1041.
127. Kalinowski LB. History of convulsive therapy. *Ann NY Acad Sci*. 1986; 462: 1-4.
128. Motta E, Ostrowska Z, Kazibutowska Z, Paluch M, Plonka J, Golba A. The effect of a single electroconvulsive shock on pituitary-thyroid-adrenal-gonadal axis function in men with severe depression-preliminary report. *Pschiatr Pol*. 2005; 39 (3): 469-479.

129. Williams BW. A structured interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Psychiatry*. 1978; 45: 742-747.
130. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*. 1996; 4(4): 251-259.
131. Yaffe K, Ettinger B, Pressman A, Seeley D, Whooley M, Schaefer C, Cummings S. Neuropsychiatric function and dehydroepiandrosterone sulfate in elderly women: a prospective study. *Biol Psychiatry*. 1998; 43(9): 694-700.
132. Goldman N, Gleit DA. Sex differences in the relationship between DHEAS and health. *Exp Gerontol*. 2007; 42(10): 979-987.

2. EKLER

a. Ek 1. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ)

Hastanın adı - soyadı : _____

Test tarihi (gün-ay-yıl) : _____

Testi uygulayan hekim : _____

1. DEPRESİF DUYGUDURUM (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

- 0= Yok.
1= Sadece soruları yanıtlarken anlaşılıyor.
2= Hasta bu durumları daha açık şekilde söylüyor.
3= Depresyonun sözel olmayan belirtilerini açıkça gösteriyor (postür, yüz ifadesi, ses, ağlama).
4= Hasta bu durumları birinin kendisinde bulunduğunu, sözel ve sözel olmayan yolla açıkça belirtiyor.

2. SUÇLULUK DUYGUSU

- 0= Yok.
1= Kendini suçlu bularak, insanları üzdüğünü hissediyor.
2= Geçmişteki hatalar veya günahlara ilişkin suçluluk düşünceleri var.
3= O anki hastalığını bir ceza olarak kabul ediyor, suçluluk sanrıları var.
4= Suçlayıcı veya itham edici sesler duyuyor ve/veya tehdit edici görsel varsanılar görüyor.

3. İNTİHAR

- 0= Yok.
1= Hayatın yaşamaya değmeyeceğini hissediyor.
2= Ölmüş olmayı arzuluyor veya kendisi için olası her türlü ölümü düşünüyor.
3= İntihar düşünceleri veya davranışı var.
4= İntihar girişimi (herhangi bir ciddi girişim 4 puan olarak değerlendirilir).

4. UYKUYA DALMA GÜÇLÜĞÜ ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

- 0= Uykuya dalmada herhangi bir güçlük çekmiyor.
1= Son üç gecedен en az birinde uykuya dalmadan önce, yarım saatten daha uzun süreyi yatakta geçiriyor.
2= Son üç gecedен üçünde de uykuya dalmadan önce, yarım saatten daha uzun süreyi yatakta geçiriyor.

5. GECE YARISI UYANMA ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

- 0= Yok.
1= Son üç gecedен en az birinde, gece boyunca huzursuz ve rahatsız olmaktan yakınıyor.
2= Her gece uyanıyor (tuvalet gereksinimi dışında her yataktan kalkış 2 puan olarak değerlendirilir).

6. SABAH ERKEN UYANMA ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

- 0= Yok.
1= Sabahın erken saatlerinde uyanıyor, fakat tekrar uyuyor.
2= Yataktan kalktıktan sonra tekrar uyuyamıyor.

7. İŞ VE AKTİVİTELER

- 0= Sorun yok.
1= Aktiviteleriyle, işiyle ya da hobileriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
2= Aktivite, hobiler veya işe duyulan ilginin kaybolması - hasta bunu doğrudan kendi söyler veya dolaylı olarak kayıtsızlık ve kararsızlığı ile gösterir.
3= Aktivitelere ayrılan zamanda veya üretkenlikte azalma. Hastane değerlendirmesinde, eğer hasta en az üç saatini aktivitelere (hastane işi veya hobileri) ayırmıyorsa 3 puan verir.
4= O anki hastalığı nedeniyle çalışmayı bırakmış. Hastanede, hasta servis işleri dışında hiçbir aktiviteye katılmıyorsa veya yardım almadan servis işlerini yapamıyorsa, 4 puan ile değerlendirilir.

8. RETARDASYON

(Düşünme ve konuşmada yavaşlama; konsantrasyon olma yeteneğinin bozulması; motor aktivitenin azalması).

- 0= Normal konuşma ve düşünme.
1= Görüşme sırasında hafif retardasyon gözleniyor.
2= Görüşme sırasında açıkça retardasyon gözleniyor.
3= Görüşme yapmakta güçlük çekiyor.
4= Tam stupor.

9. AJİTASYON

- 0= Yok.
1= Şüpheli veya hafif ajitasyon.
2= Eller, saçlar vb. ile oynama.
3= Ayakta dolaşma, sakin oturmama.
4= Ellerini ovuşturma, tırnak yeme, saç çekme, dudak yeme.

10. PSİŞİK ANKSİYETE

- 0= Yok.
1= Subjektif gerilim ve iritabilite.
2= Küçük şeylerden kaygı duyma.
3= Yüzde veya konuşmada belirgin endişe ifadesi
4= Yaşamım belirgin olarak etkileyen sıkıntı ve korkularını anlatıyor.

11. SOMATİK ANKSİYETE

Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik belirtiler:

- Gastrointestinal - ağız kuruluğu, gaz çıkarma, hazımsızlık, diyare, kramplar, geğirme
- Kardiyovasküler - palpasyonlar, baş ağrıları
- Solunumla ilgili- hiperventilasyon, iç çekme
- Sık idrara çıkma
- Terleme.

- 0= Yok. 1= Hafif. 2= Orta. 3= Şiddetli. 4= Çok şiddetli.

12. SOMATİK SEMPTOMLAR - GASTROİTESTİNAL

- 0= Yok.
1= İştahsız, ancak hastane personelinin teşvikiyle yiyor. Karında şişkinlik.
2= Hastane personeli zorlamadan yemekte güçlük çekiyor. Gıda alımı azalmıştır. Kabızlıktan yakınıyor.

13. SOMATİK SEMPTOMLAR - GENEL

- 0= Yok.
1= Ekstremitelerde, sırta veya başta ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrıları ve kas ağrıları. Enerji kaybı ve yorgunluk hissi.
2= Açıkça ve sürekli yorgun ve tükenmiştir veya belirgin bir yakınması vardır.

14. GENİTAL SEMPTOMLAR

(Libido kaybı, menstrüel bozukluklar gibi semptomlar).

- 0= Yok. (Cinsel ilgi ve aktivite her zamanki gibidir)
1= Hafif. (Cinsel istek ve zevk orta derecede azalmıştır)
2= Şiddetli. (Cinsel istek ve zevk açıkça yoktur)

15. HİPOKONDRIASİS

- 0= Yok.
1= Vücut semptom ve işlevleriyle her zamankinden biraz daha fazla meşguldür.
2= Fiziksel sağlığından belirgin olarak kaygılanmaktadır.
3= Bütün semptomlarını açıklayabilecek bir fiziksel hastalığı olduğundan emindir (örneğin beyin tümörü, kanser vb). Ancak sanrsal düzeyde değildir, ikna edilebilir.
4= Hipokondriak düşünceler sanrsal düzeydedir.

16. KİLO KAYBI

(A veya B değerlendirmesi yapın).

A. Anamneze göre değerlendirirken:

- 0= Kilo kaybı yok.
1= Mevcut hastalığa bağlı olası kilo kaybı.
2= Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B. Haftalık ölçümlerde (doktor veya sağlık personeline yapılan).

Gerçek vücut ağırlığı değişiklikleri ölçülürken.

- 0= Haftada 0.5 kg'dan daha az kilo kaybı.
1= Haftada 0.5 kg'dan fazla kilo kaybı.
2= Haftada 1 kg'dan fazla kilo kaybı.

17. İÇGÖRÜ

- 0= Depresif ve hasta olduğunun farkında.
1= Hastalığın farkında, fakat bunu kötü gıdalar, iklim, aşırı çalışma, virüs, dinlenme ihtiyacı gibi nedenlere bağlıyor.
2= Hasta olduğunu tümüyle reddediyor.

TOPLAM PUAN

0-7= Depresyon yok 8-15= Hafif depresyon 16 ve üstü= Majör depresyon

b. Ek 2. Bilgilendirilmiş Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Bir klinik çalışmaya katılmak için davet edilmiş bulunmaktasınız. Aşağıdaki bilgileri okuduktan sonra çalışmaya katılmak isterseniz bu formu imzalayınız. Formu imzalamanız çalışmanın kapsamı hakkında bilgilendirildiğinizi ve kararı serbestçe verdiğinizi belirtmektedir. Formda anlamadığınız ifadeler varsa çalışmada yer alan doktorlara sorarak bilgi ediniz.

Çalışmanın adı “Major Depresyon Hastalarında Elektrokonvulsif Tedavi Sonrası Serum Nöroaktif Steroid Düzeylerindeki Değişimin İncelenmesi” dir. Bu çalışmanın amacı, Major Depresyon tanısı almış hastalarda, Elektrokonvulsif tedavi sonrası, depresyonun etiyolojisinde rol oynadığı söylenen nöroaktif steroidlerin serum düzeylerindeki değişimin incelenmesidir.

Bu çalışmada size EKT’ nin 1. ve 6. kurlerinde doktorunuz tarafından size okunacak sorulardan oluşan psikiyatrik ölçekler uygulanacaktır. Yine EKT’ nin 1. uygulamasının öncesinde ve 6. uygulamasından sonra kan tetkikleri yapılacaktır. Bu çalışma için sizinle 2 görüşme yapılması planlanmaktadır. Bu görüşme en fazla 1 saat sürmektedir. Araştırmaya katılacak gönüllü sayısı en az 20 kişidir.

Bu çalışma sizin için herhangi bir risk içermemektedir. Bu çalışmanın tedaviniz için öngörülen ek bir yararı yoktur, ancak bu çalışmanın sonuçları, sorunların ve rahatsızlıkların saptanmasına ve tedavilerine yardımcı olabilir.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu çalışma kapsamındaki muayene ve testler için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz; bu durum zararınıza yol açmayacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayımlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir.

Katılımcının Beyanı

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, aktarılması ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllü olarak kabul ediyorum.

Katılımcının,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacıların,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel:

Tarih ve İmza: