

Panik Bozukluğu ve Yaygın Anksiyete Bozukluğu Olan Hastalarda Tek Doz Essitalopram Uygulamasına Hormonal Yanıt

Yunus Hacimusalar¹, Ertuğrul Eşel²

ÖZET:

Panik bozukluğu ve yaygın anksiyete bozukluğu olan hastalarda tek doz essitalopram uygulamasına hormonal yanıt

Amaç: Bu çalışmanın amacı panik bozukluğu ve yaygın anksiyete bozukluğu olan hastalarda essitaloprama kortizol, dehidroepiandrosteron-sülfat ve prolaktin yanıtlarının ölçülmesi suretiyle serotonerjik sistem etkinliğini incelemek ve bu sistemin panik bozukluğu ve yaygın anksiyete bozukluğunun patofizyolojisindeki rolünü araştırmaktır.

Yöntem: Panik bozukluğu (n=24) ile yaygın anksiyete bozukluğu (n=21) olan hastalarda ve sağlıklı kontrol (n=20) deneklerinde bazal ve essitalopram uygulaması sonrasında kortizol, dehidroepiandrosteron-sülfat ve prolaktin değerleri ölçüldü.

Bulgular: Panik bozukluğu ve yaygın anksiyete bozukluğu gruplarında essitalopram uygulamasına hormonal yanıt kontrol grubuna benzerdi. Panik bozukluğu ve yaygın anksiyete bozukluğu olan hastalarda bazal dehidroepiandrosteron-sülfat seviyesi kontrol grubuna göre düşüktü. Hem kontrol hem de hasta gruplarında bazal dehidroepiandrosteron-sülfat seviyesinin kadınlarda erkeklerinkinden düşük olduğu bulundu.

Sonuç: Hastalarda ve kontrol grubunda essitalopram uygulamasına anlamlı yanıt bulunamadı. Bazal dehidroepiandrosteron-sülfat seviyesinin panik bozukluğu ve yaygın anksiyete bozukluğu olan hastalarda düşük oluşu, bu hormonun bu hastalıkların patofizyolojisinde bir rol oynuyor olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Panik bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu, serotonerjik sistem, nöroendokrin yanıt

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008;18:266-273

ABSTRACT:

Hormonal response to a single dose escitalopram administration in patients with panic disorder and generalized anxiety disorder

Objective: The aim of this study was to examine serotonergic system activity in patients with panic disorder and generalized anxiety disorder by investigating the responses of cortisol, dehydroepiandrosterone-sulfate, and prolactin to escitalopram challenge.

Method: Serum concentrations of cortisol, dehydroepiandrosterone-sulfate, and prolactin were measured at baseline and after escitalopram administration in patients with panic disorder (n=24) and generalized anxiety disorder (n=21), and in healthy controls (n=20).

Results: Hormonal responses to escitalopram administration in the patients with panic disorder and generalized anxiety disorder were found similar to those of the control group. The baseline dehydroepiandrosterone-sulfate levels were lower in patients with panic disorder and generalized anxiety disorder than those of the control group. Furthermore, dehydroepiandrosterone-sulfate levels were lower in women than those of men in both patients and control groups.

Conclusions: There was no significant hormonal response to escitalopram in the patients and control groups, and there was no difference between the groups. The finding that basal dehydroepiandrosterone-sulfate level was lower in the patients with panic disorder and generalized anxiety disorder suggests that this hormone might play a role in the pathophysiology of these disorders.

Key words: Panic disorder, generalized anxiety disorder, serotonergic system, neuroendocrine response

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2008;18:266-273

GİRİŞ

Panik bozukluğu (PB) ve yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) anksiyete bozukluklarının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Serotonerjik sistemin birçok psikiyatrik hastalıkta olduğu gibi anksiyete bozukluklarında da önemli bir rolü vardır. PB ve YAB'nin tedavisinde kullanılan ilaçların birçoğunun etkilerini serotonerjik sistem üzerinden göstermesi bu sistemin hastalık-

ların etiolojisindeki rolünün bir kanıtı olabilir. Serotonin salınımı beyin bölgesine ve aktive olan reseptör alt tipine göre anksiyete oluşturan veya anksiyeteyi azaltan etkiler gösterebilir (1). Santral serotonerjik etkinlikteki azalmanın anksiyeteyi arttırdığı öne sürülmüştür. Buna kanıt olarak da serotonin geri alım inhibitörlerinin serotonerjik nörotransmisyonu artırarak PB'yi iyileştirmesi gösterilmektedir (2,3). Aksine, anksiyetede artışın santral serotonin nöronla-

¹Uzm. Dr., Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Bölümü, Kayseri-Türkiye
²Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Kayseri-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Uzm. Dr. Yunus Hacimusalar, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Bölümü, Kocasinan, Kayseri-Türkiye

Telefon / Phone: +90-352-336-8884

Elektronik posta adresi / E-mail address:
hacimusalar@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:
10 Eylül 2008 / September 10, 2008

rındaki etkinlik artışıyla ilişkili olduğunu ileri sürenler de vardır (4). PB'nin tedavisinde etkili olan benzodiyazepinler, beyinde serotonin döngüsünü azaltmaktadır (5).

YAB'nin nörobiyolojisi nöroendokrin, nörokimyasal, nörofizyolojik ve nöroanatomi alanlardaki çeşitli anormallikleri kapsar. Bu bozukluğun nörobiyolojisi diğer anksiyete bozukluklarına göre daha az çalışılmıştır (6,7). YAB'de serotonerjik fonksiyonda bir bozukluğun olduğu bilinmektedir. Ancak bunun serotonerjik etkinlikte artma şeklinde mi yoksa azalma şeklinde mi olduğu henüz bilinmemektedir (6,8). Serotonin reseptörlerinden 5-HT_{1A} ve 5HT₂ gibi birkaçının YAB'de önemli olduğu belirtilmiştir (9). YAB olan hastalarda artan anksiyete seviyesiyle 5-HT metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asitin idrarda miktarının arttığı ve bunun yüksek anksiyete seviyesinin bir belirtici olduğu bildirilmesine karşın (10) beyin omurilik sıvısında 5-HT seviyesi düşük bulunmuştur (11).

Serotonerjik sistemin anksiyete bozukluklarında önemli rol oynadığına inanılmasına rağmen bu etkileşimin biyolojik mekanizmaları tam olarak ortaya konamamıştır. Bunun için serotonerjik provokasyon çalışmaları bir yöntem olarak kullanılabilir. Serotonerjik nöronlara kaynaklık eden rafe nükleusu hipotalamik bölgeyi inerve etmekte ve prolaktin (PRL), adrenokortikotropik hormon (ACTH) gibi ön hipofiz hormonlarının salınımını uyarmaktadır. Artan ACTH'nin de adrenal korteksten kortizol, dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEA-S) gibi hormonların üretimini uyarması beklenir. ACTH ve kortizol salınımına rafe-HPA yolağındaki 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A} reseptörlerinin aracılık ettiği düşünülmektedir (12,13). Beyinde serotonin aktivitesini arttıran bazı maddelerle PRL, ACTH, kortizol ve DHEA-S gibi hormonal cevapların ölçülmesi hipotalamik bölgedeki 5-HT reseptör duyarlılığını değerlendirmek amacıyla kullanılabilir (14-16). Dolayısıyla serotonerjik ajanlara verilen artmış nöroendokrin cevap postsinaptik reseptörlerin aşırı duyarlılığına, azalmış cevap ise postsinaptik reseptörlerin azalmış duyarlılığına işaret edebilir.

Psikiyatrik hastalarda santral sinir sisteminde serotonin reseptör aktivitesini değerlendirmek amacıyla serotonerjik sistemi uyaran çalışmalar yapılmaktadır. Serotonerjik uyarm için buspiron, meta-klorofenilpiperazin (m-CPP), klomipramin, fenfluramin gibi maddeler kullanılmıştır. Ancak bunların serotonin dışında diğer nörotransmitter sistemlerini de etkiledikleri ve çok se-

çici olmadıkları bilinmektedir (17,18). Sitalopram serotonin gerilim taşıyıcısına en seçici bağlandığı öne sürülen selektif serotonin geri alım inhibitörüdür. Sitalopramın diğer nörotransmitter sistemlere ve 5-HT reseptör alt tiplerine karşı bilinen bir intrinsik etkinliği yoktur (19). Önceki çalışmalar sitalopramın nöroendokrin provokasyon testinde başarıyla kullanılabileceğini göstermiştir (20,21). Biz de çalışmamızda sitalopramın S-enantiomeri olan essitalopramı, sitaloprama eşdeğer dozda hücre dışı 5-HT'yi arttırmada daha etkin olduğu düşüncesiyle seçtik (22).

Bu çalışmada PB ve YAB olan hastalarda yüksek derecede seçici serotonin geri alım inhibitörü olan essitaloprama kortizol, DHEA-S ve PRL cevabının değerlendirilmesi ve bu suretle santral serotonerjik etkinliğin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Örnekleme

Bu çalışma kör olmayan klinik bir deneysel araştırma çalışmasıdır. Çalışmaya 20-48 yaş arasında olan, Ocak 2005-Şubat 2006 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvurmuş, Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV TR) (23) teşhis kriterlerine göre PB, YAB tanısı alan hastalar ve kontrol grubunu oluşturmak üzere gönüllü olan sağlıklı bireyler dahil edildi. Tanı, birbirinden bağımsız olarak bir kıdemli psikiyatri asistanı (YH) ve bir psikiyatri uzmanı (EE) tarafından konuldu.

Eş zamanlı veya geçmişte başka bir psikiyatrik hastalık öyküsü, alkol ve madde bağımlılığı, epilepsi, kafa travması gibi organik beyin bozukluğu yapacak nörolojik hastalığı, endokrinolojik ve metabolik hastalığı olanlar, kadınlar için çalışma sırasında östrojen replasman tedavisi kullananlar ve son 6 ay içinde EKT (Elektro Konvulsif Terapi) yapılmış olanlar çalışmadan dışlandılar. Kriterlere uyan 24 PB, 21 YAB olan hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu gönüllü hastane personelinden seçildi ve aynı kriterlere uyan, şu anda veya geçmişte herhangi bir psikiyatrik hastalık hikayesi bulunmayan 20 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubu çalışma boyunca hastanede kaldılar. Hasta ve kontroller, fizik, psikiyatrik ve nörolojik muayeneleri, rutin biyokimyasal tetkikleri, tam kan sayı-

mi, tiroit fonksiyon testleri yapılarak seçildi. Araştırma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunca onaylandı. Hasta ve kontrollere, planlanan araştırmanın amaçları ve yapılaş biçimi anlatılarak yazılı onayları alındı.

Veri toplama araçları

Hastalar çalışmaya alınmadan önce varsa kullanmakta oldukları ilaçlar kesilerek iki haftalık ilaçtan arındırma süresi sonunda çalışmaya dahil edildiler. Hasta ve kontrollere depresyon düzeylerini değerlendirmek için Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ) (24), anksiyete düzeylerini değerlendirmek için Klinik Anksiyete Skalası (KAS) (25) uygulandı. HDDÖ skorları 7'den aşağı olanlar çalışmaya dahil edildi.

Hasta ve kontrol grubundan bir gecelik açlıktan sonra, bazal kortizol, PRL ve DHEA-S düzeylerini ölçmek için antekübital vene yerleştirilen bir kateter vasıtasıyla saat 09.00'da kan örnekleri alındı. Kan örnekleri alınır alınmaz oral yoldan 10 mg essitalopram verildi. Essitalopram sonrası 60, 90, 120. dakikalarda kortizol, PRL ve DHEA-S düzeyleri için tekrar kan örnekleri alındı. Kan örnekleri alınışından itibaren iki saat içinde santrifüj edildikten sonra serumları analiz edilinceye kadar -70°C'de saklandı.

Biyokimyasal analiz:

Serum kortizol ve DHEA-S düzeyleri radyoimmunoassay (RIA) yöntemi, PRL düzeyleri ise immunoradyometrik assay (IRMA) yöntemi ile tayin edildi. Serum kortizol düzeyi RIA (DSL-2100) kiti ile ölçüldü. Sensitivite limiti 0.3 µg/dl, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları sırasıyla 19.21 µg/dl konsantrasyonda %5.3, 19.18 µg/dl konsantrasyonda %8.9 idi. Serum DHEA-S düzeyi RIA (DSL-3500) kiti ile ölçüldü. Sensitivite limiti 1.7 µg/dl, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları sırasıyla 14.5 µg/dl konsantrasyonda %7.8, 17.3 µg/dl konsantrasyonda %10.0 idi. Serum PRL düzeyi IRMA (DSL-4500) kiti ile ölçüldü. Sensitivite limiti 0.1 ng/ml, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları sırasıyla 23.5 ng/ml konsantrasyonda %1.7, 22.2 ng/ml konsantrasyonda %6.8 idi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS 10.0 programı kullanıldı.

Essitaloprama hormonların cevabını değerlendirmek için essitalopram sonrası kortizol, DHEA-S ve PRL cevabındaki değişim (Ç değerleri) hesaplandı.

Δkortizol: (essitalopram sonrası en büyük kortizol değeri) – (bazal kortizol değeri)

ΔDHEA-S: (essitalopram sonrası en büyük DHEA-S değeri) – (bazal DHEA-S değeri)

ΔPRL: (essitalopram sonrası en büyük PRL değeri) – (bazal PRL değeri)

Elde edilen bütün verilerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Simironov testi ile değerlendirildi. PB, YAB ve kontrol grubu arasında yaş, beden kitle indeksi (BKİ), günlük sigara sayısı gibi demografik özellikler açısından fark olup olmadığını değerlendirmek için tek yönlü ANOVA ve post-hoc Bonferroni testi uygulandı. Cinsiyetlerin PB, YAB ve kontrol grubu arasındaki farkı ki-kare (χ^2) testi kullanılarak değerlendirildi.

PB, YAB ve kontrol grubu arasında bazal kortizol, bazal DHEA-S, bazal PRL, Δkortizol, ΔDHEA-S, ΔPRL değerlerinin kıyaslamasını yapmak için iki yönlü ANOVA testi kullanıldı. Cinsiyet ve tanı denekler arası faktörler olarak; yaş, BKİ, sigara sayısı ise kovariate (eş değişken) olarak alındı. Cinsiyet, yaş, BKİ kontrol edildiği halde gruplar arasında fark bulunduğu durumlarda, post-hoc olarak gruplar ikişer ikişer ele alınarak (kontrol-YAB, kontrol- PB, PB-YAB) bağımsız gruplar t –testi uygulandı.

Her bir grupta essitaloprama kortizol, DHEA-S ve PRL cevabının değerlendirilmesinde tekrarlayan ölçümler ANOVA testi kullanıldı. Ölçüm zamanları denekler içi faktörler olarak, tanı grubu ve cinsiyet denekler arası faktör olarak, yaş ve BKİ kovariate (eş değişken) olarak alındı. Greenhouse-Geisser düzeltmesi yapıldıktan sonra sonuçlar değerlendirildi. Hastaların demografik verileri ve hormonal değerleri arasındaki ilişkiyi araştırmak için Pearson korelasyon testi kullanıldı.

BULGULAR

Grupların sosyodemografik özellikleri

YAB ve kontrol grubu arasında yaş, BKİ gibi sosyodemografik veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla $F=9.96$; $df=2,67$; $p>0.05$, $F=4.62$; $df=2,67$; $p>0.05$). PB grubunun yaşı, kontrol ve YAB grubundan daha büyüktü ve aradaki fark istatistiksel ola-

Tablo 1: Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik ve klinik özellikleri

| Demografik özellikler | Kontrol (n=20) Ort ± SS | PB (n=24) Ort ± SS | YAB (n=21) Ort ± SS |
|--------------------------|----------------------------|-------------------------|------------------------|
| Yaş (yıl) | 30.05±4.46 | 38.48±7.26 ^a | 30.78±8.80 |
| Cinsiyet (kadın/erkek) | 10/10 | 10/14 | 13/8 |
| BKİ (kg/m ²) | 23.27±3.60 | 27.25±4.66 ^b | 25.10±4.69 |
| Hastalık süresi (ay) | ----- | 30.52±49.83 | 45.65±35.94 |
| Sigara (%) | 55.0 | 36.0 | 52.2 |
| HDDÖ | 2.20±0.52 | 6.33±0.70 | 6.43±0.84 |
| KAS | 1.95±0.75 | 14.45±1.84 | 13.65±2.56 |

Ort±SS: Ortalama±Standart sapma, PB: Psikotik Bozukluk Grubu, YAB: Yaygın Anksiyete Bozukluğu Grubu, BKİ: Beden kitle indeksi
HDDÖ: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, KAS: Klinik Anksiyete Skalası
a: Kontrollerden ve YAB grubununkinden yüksek (F=9.96; df=2.67; p<0.005).
b: Kontrol grubununkinden yüksek (F=4.62; df=2.67; p<0.05).

Tablo 2: Hasta ve kontrol gruplarının essitaloprama kortizol, DHEA-S ve PRL yanıtları

| | Kontrol (n=20) Ort ± SS | PB (n=24) Ort ± SS | YAB (n=21) Ort ± SS |
|-----------|----------------------------|-----------------------|------------------------|
| Δkortizol | 2.53±6.72 | 2.51±5.16 | 2.62±3.86 |
| ΔDHEA-S- | 77.35±123.08 | 69.41±64.29 | 42.85±62.57 |
| ΔPRL | -3.95 ±24.05 | 0.24 ±6.94 | -0.17 ±6.10 |

Ort±SS: Ortalama± Standart sapma, PB:Psikotik Bozukluk Grubu,
YAB: Yaygın Anksiyete Bozukluğu Grubu
Δkortizol: (essitalopram sonrası en büyük kortizol değeri) – (bazal kortizol değeri)
ΔDHEA-S: (essitalopram sonrası en büyük DHEA-S değeri) – (bazal DHEA-S değeri)
ΔPRL: (essitalopram sonrası en büyük PRL değeri) – (bazal PRL değeri)

rak anlamlı idi (F=9.96; df=2,67; p<0.005). PB grubunun BKİ kontrol grubundan daha fazlaydı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (F=4.62; df=2,67; p<0.05). Bu nedenle karşılaştırmalarda yaş ve BKİ kovariate (eş değişken) şeklinde alınarak etkileri kontrol altına alındı. PB ve YAB grubu arasında BKİ açısından fark bulunmadı. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark yoktu ($\chi^2=2.26$, p>0.05). PB ve YAB grupları hastalık süresi açısından benzerdi (F=0.70; df=2,47; p>0.05). Kontrol grubunun %55.0'i, PB grubunun %36.0'si, YAB grubunun %52.2'si sigara içiyordu. Sigara içme oranları ve günlük içilen sigara sayıları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $\chi^2=1.97$, p>0.05; F=0.90; df=2,30; p>0.05) (Tablo 1).

Essitaloprama kortizol, DHEAS ve PRL yanıtları

Her üç grupta da essitaloprama kortizol cevabı yapılan tekrarlayan ölçümlerde varyans analizinde anlamlı bulunmadı (F=0.39; df=2,59; p>0.05). Yani essitalopram kortizol düzeylerinde anlamlı bir değişme oluşturmamıştı. Kortizol (essitalopram sonrası en büyük kortizol değeri – bazal kortizol değeri) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (F=0.01; df=2,64; p>0.05) (Tablo 2). Bazal ve essitalopram so-

Tablo 3: Hasta ve kontrol gruplarında bazal ve essitalopram sonrası kortizol, DHEA-S ve PRL değerleri

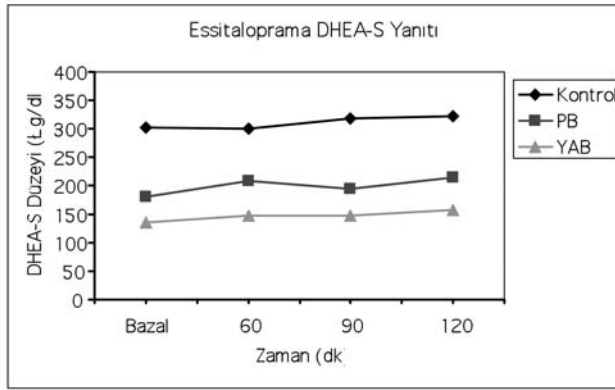
| | Kontrol (n=20) Ort ± SS | PB (n=24) Ort ± SS | YAB (n=21) Ort ± SS |
|----------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Bazal kortizol | 19.09±8.98 | 15.00±5.85 | 9.00±4.97 ^a |
| 60. dakika kortizol | 18.04±8.43 | 15.51±8.03 | 10.2±4.65 |
| 90. dakika kortizol | 16.86±6.53 | 14.82±6.46 | 10.35±4.50 |
| 120. dakika kortizol | 16.37±6.48 | 13.29±4.70 | 9.36±4.66 |
| Bazal DHEA-S | 301.60±178.80 | 180.25±128 ^b | 135.76±91.78 ^c |
| 60. dakika DHEA-S | 300.80±174.01 | 207.50±137.36 | 148.90±70.11 |
| 90. dakika DHEA-S | 318.15±236.12 | 193.91±117.04 | 147.71±87.88 |
| 120. dakika DHEA-S | 321.90±229.52 | 213.70±153.27 | 158.95±75.99 |
| Bazal PRL | 34.45±38.77 | 16.72±11.58 ^d | 24.46±11.32 |
| 60. dakika PRL | 27.22±19.55 | 15.16±9.78 | 23.04±10.40 |
| 90. dakika PRL | 24.62±18.66 | 14.09±9.51 | 21.03±9.31 |
| 120. dakika PRL | 21.93±13.64 | 12.87±8.91 | 19.6±10.47 |

Ort±SS: Ortalama± Standart sapma, PB:Psikotik Bozukluk Grubu,
YAB: Yaygın Anksiyete Bozukluğu Grubu
*Kontrollerden ve PB grubununkinden düşük (sırasıyla F=10.26; df=2.59; p<0.001, F=10.26; df=2.59; p=0.006)
*Kontrol grubununkinden düşük (F=5.64; df=2,59; p<0.05)
*Kontrol grubununkinden düşük (F=5.64; df=2,59; p=0.001)
*Kontrol grubununkinden düşük (F=3.11; df=2,59; p<0.05)

nu kortizol düzeyleri YAB grubunda kontrol ve PB grubuna göre anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla F=10.26; df=2,59; p<0.001, F=10.26; df=2,59; p=0.006) (Tablo 3).

Her üç grupta da essitaloprama DHEA-S cevabı yapılan tekrarlayan ölçümlerde varyans analizinde anlamlı bulunmadı (F=1.02; df=2,59; p>0.05). Gruplar arasında ΔDHEA-S (essitalopram sonrası en büyük DHEA-S değeri – bazal DHEA-S değeri) değerleri açısından anlamlı fark yoktu (F=0.86; df=2,64; p>0.05) (Tablo 2). YAB ve PB grubunun bazal ve essitalopram sonu DHEA-S düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla F=5.64; df=2,59; p=0.001, F=5.64; df=2,59; p<0.05) (Şekil 1), (Tablo 3).

Her iki cinsiyette de essitaloprama anlamlı DHEA-S cevabı yoktu (F=0.65; df=1,59; p>0.05). Bazal ve essita-



Şekil 1: Hastalarda ve kontrollerde essitaloprama DHEA-S yanıtı

lopam sonu DHEA-S düzeyleri kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede düşüktü ($F=6.66$; $df=1,59$; $p<0.05$). Cinsiyetteki bu farklılık tanı gruplarına göre değişmiyordu ($p>0.05$). Her iki cinsiyette de essitaloprama anlamlı kortizol cevabı yoktu ($F=0,71$; $df=1,59$; $p>0.05$). Bazal ve essitalopram sonu kortizol düzeyleri kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede düşüktü ($F=4,38$; $df=1,59$; $p<0.05$). Cinsiyetteki bu farklılık tanı gruplarına göre değişmiyordu ($p>0.05$). Her iki cinsiyette de essitaloprama anlamlı PRL cevabı yoktu ($F=0,28$; $df=1,59$; $p>0.05$). Bazal ve essitalopram sonu PRL düzeyleri açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir fark yoktu ($F=2,22$; $df=1,59$; $p>0.05$).

Her üç grupta da essitaloprama PRL cevabı yapılan tekrarlayan ölçümlerde varyans analizinde anlamlı bulunmadı ($F=0.79$; $df=2,59$; $p>0.05$). Δ PRL (essitalopram sonrası en büyük PRL değeri – bazal PRL değeri) değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($F=0.27$; $df=2,64$; $p>0.05$) (Tablo 2). PB grubunda bazal ve essitalopram sonu PRL düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($F=3.11$; $df=2,59$; $p<0.05$) (Tablo 3).

Hasta gruplarında korelasyon incelemeleri

PB grubunda HDDÖ skoru arttıkça bazal kortizol değeri artıyordu ($r=0.45$; $p<0.05$). YAB grubunda KAS skoru arttıkça bazal kortizol değeri artıyor, kortizol azalıyordu (sırasıyla $r=0.43$; $p=0.05$, $r=-0.44$; $p<0.05$).

TARTIŞMA

Bu çalışmanın ana bulguları şunlardır: Her üç grupta da essitalopram kortizol, PRL ve DHEA-S düzeylerinin

de anlamlı bir değişme oluşturmamıştı. PB ve YAB'de bazal ve essitalopram sonu DHEA-S düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşüktü. Bazal ve essitalopram sonu DHEA-S düzeyleri tüm gruplarda kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede düşüktü.

Essitaloprama kortizol, DHEA-S ve PRL cevabı

Çalışmamızda PB, YAB ve kontrol grubunda essitalopramla kortizol, DHEA-S ve PRL düzeylerinde anlamlı bir değişme olmadı. Yani ne sağlıklı denekler, ne de hastalar essitaloprama anlamlı bir hormonal yanıt vermediler.

Serotonin reseptörlerinin uyarılmasının hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) ekseninde uyarıcı bir etki yapması beklenir (26). Sitalopramın da akut oral uygulaması HPA eksen etkinliğini arttırmaktadır (21,27,28). Seçici serotonin gerilim inhibitörlerinin hipotalamusun paraventricüler nukleusundan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınımını arttırarak, hipofizden ACTH salınımını etkilediği düşünülmektedir (27). Sonuçta adrenal bezden kortizol salınımı artmaktadır. DHEA-S salınımı da kısmen bu yolla olabilir. 5-HT_{1A} reseptörü de HPA eksenin uyarımında rol oynayabilir (9).

Bilebildiğimiz kadarıyla, literatürde YAB ve PB'de sitalopram veya essitaloprama nöroendokrin cevabı değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Serotonerjik ajanlara DHEA-S cevabını değerlendiren bir çalışmaya da rastlamadık. Bizim çalışmamızda essitalopramla PRL düzeylerinin değişmemesi daha önce yapılan birçok çalışmayla uyumlu bir bulgudur (21,28,29). Essitaloprama kortizol ve DHEA-S'de beklediğimiz değişimin olmaması ise şu şekilde açıklanabilir: Essitalopramın oral uygulamasında kan örneklerinin alındığı 120 dakikalık süre nöroendokrin cevabın oluşması için yeterli olmamış olabilir. Nadeem ve arkadaşlarının sağlıklı kontrollerde sitalopram ve essitalopramı karşılaştırdığı çalışmasında (2004) kan örnekleri 240 dakika süresince alınmıştı (28). Essitalopram ve sitalopram kortizol düzeyini benzer ve anlamlı derecede arttırmıştır. İlaç kan düzeylerinin de ölçüldüğü çalışmada essitalopramın kan düzeyi 120. dakika civarında artmaya başlamış ve test sonuna kadar bu artış devam etmiştir (28). Kueper ve arkadaşlarının (2006) sağlıklı kontrollerde essitalopramın 10 ve 20 mg dozuyla yaptığı çalışmada, kortizol değerleri 135. dakikada artmaya başlamıştır (30).

Bu çalışmada essitalopramın 10 mg dozunun nöroendokrin değerlendirme için kullanılabileceği belirtilmiştir. Hening ve arkadaşlarının (2002) sağlıklı kontrollerde yaptığı çalışmasında da 210. dakikaya kadar kan örnekleri alınmış ve oral sitaloprama zirve kortizol cevabı sitalopramın uygulanmasından sonra 180. dakika civarında olmuştur (21). Sonuç olarak çalışmamızda essitalopram uygulaması sonrasında hormonal değerlerin yalnızca 120 dakika boyunca ölçülmüş olması, daha sonra ortaya çıkabilecek hormonal değişikliklerin tespit edilememesine neden olmuş olabilir.

Bu çalışmanın bir başka bulgusu bazal DHEA-S'nin PB ve YAB olan hastalarda sağlıklılara kıyasla düşük olmasıydı. DHEA-S başlıca adrenal bezlerden kaynaklanan ve beyinde de 'de novo' olarak sentezlenen bir hormondur. DHEA-S'nin beyin omurilik sıvısı ve serumdaki konsantrasyonunun yüksek derecede orantılı olması, serum düzeylerinin ölçülmesinin beyindeki düzeyinin bir göstergesi olacağını düşündürmektedir (31,32). DHEA-S'nin anti stres özellikleri gösterdiği, akut stres cevabında artarak bir stres hormonu gibi davrandığı ileri sürülmektedir (33,34). DHEA-S'nin anksiyete bozukluklarıyla ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar varsa da (33,35) çok tutarlı bulgular yoktur ve PB'de, özellikle de YAB'de DHEA-S düzeyleri az çalışılmıştır. PB olanlarda bazal DHEA'nın normal (36) ya da yüksek (35) olduğu şeklinde veriler vardır. YAB olan 8 erkek hastanın ve 8 sağlıklı kontrolün katıldığı bir çalışmada DHEA-S düzeyi kontrollerden farksız bulunmuştur (37). PB'de pentagastrinle yapay panik ataklar oluşturulmasının DHEA'yı arttırdığı bildirilmiştir (38). Brambilla ve arkadaşlarının çalışmasında (2003) PB olan kadın hastalar ve sağlıklı kontrollerde DHEA seviyeleri açısından fark bulunmamıştır (36). Brambilla ve arkadaşlarının daha sonraki çalışmasında (2005) PB olan erkeklerde DHEA kontrollerden yüksek bulunmuş, DHEA ve DHEA-S'nin anksiyete bozukluklarında strese sekonder olarak artmış olabileceği ileri sürülmüştür (35).

Bizim çalışmamızda ise yukarıda belirtilen çalışmalardan farklı olarak PB ve YAB'de bazal DHEA-S düşük

bulunmuştur. Brambilla ve arkadaşlarının hipotezinin (2005) (35) aksine PB ve YAB'de DHEA-S düşüklüğünün, anksiyetenin oluşmasına doğrudan katkı sağlıyor olabileceği ve bu şekilde hastalıkların patofizyolojilerinde bir rol oynuyor olabileceği ileri sürülebilir.

DHEA-S düzeyindeki farklı bulguların nedenleri şunlar olabilir; DHEA-S kişiler arasında değişkenlik gösterebilmekte ve aynı kişide yaşla birlikte azalabilmektedir (39,40). Kan örneklerinin alınma zamanı da DHEA-S düzeylerindeki değişikliğin diğer bir sebebi olabilir (41).

DHEA-S'de cinsiyet farklılığı:

Bizim bulgularımızla uyumlu olarak önceki çalışmalarda sağlıklı kontrollerde DHEA-S seviyeleri kadınlarda erkeklerden düşük bulunmuştur (42-45). DHEA-S'nin cinsiyetlere göre farklılık göstermesinin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, erkeklerde gonadların adrenal androjenlerin %10-20'sini sağlamasının, kadınlarda ise overlerin doğrudan DHEA-S sentezlememesinin bunda etkili olabileceği ileri sürülmüştür (45).

Çalışmanın kısıtlılıkları: Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı essitalopram uygulaması sonrasında hormonal yanıtın kısa süreli değerlendirilmesiydi. Çalışmaya alınan denek sayıları önceki çalışmalarla kıyaslandığında az olmakla birlikte, istatistiksel işlemlerde daha doğru sonuçlar elde etmek için daha fazla denek alınabilirdi.

Sonuç olarak PB ve YAB hastaları ile sağlıklı kontrollerde serotonerjik ajan olan essitaloprama ilk 120 dakikada anlamlı kortizol, DHEA-S ve PRL yanıtı alınamamıştı. Bu çalışmada daha önceki az sayıda çalışmadan farklı olarak hastalarda DHEA-S düzeyleri kontrollerden düşük bulundu. DHEA-S'nin anksiyolitik özelliği de göz önüne alındığında DHEA-S'nin azalmış seviyesinin hastalığın patofizyolojisiyle ilişkili olabileceği öne sürülebilir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar:

1. Neumeister A, Bonne O, Charney DS. Anxiety Disorders: Neurochemical Aspects. In Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Sadock BJ, Sadock VA (editors), 8th ed., New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1739-1748
2. Eriksson E. Brain neurotransmission in panic disorder. *Acta Psychiatrica Scand Suppl* 1987; 335: 31-37
3. Coplan JD, Lydiard RB. Brain circuits in panic disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 1264-1276
4. Iversen SD. 5-HT and anxiety. *Neuropharmacology* 1984; 23: 1553-1560
5. Sheehan DV, Raj BA, Trehan RR, Knapp EL. Serotonin in panic disorder and social phobia. *Int Clin Psychopharmacol* 1993; 8: 63-77
6. Hollander E, Simeon D. Anxiety Disorder. In *Textbook of Clinical Psychiatry*, Hales RE, Yudofsky SC (editors). 4th ed., Washington DC: American Psychiatric Publishing Inc, 1995: 543-630
7. Dugas MJ. Generalized anxiety disorder publications: so where do we stand? *J Anxiety Disord* 2000; 14: 31-40
8. Eşel E. Genelleşmiş anksiyete bozukluğunun nörobiyolojisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2003; 13: 78-87
9. Millan MJ. The neurobiology and control of anxious states. *Prog Neurobiol* 2003; 70: 83-244
10. Garvey MJ, Noyes R Jr, Woodman C, Laukes C. Relationship of generalized anxiety symptoms to urinary 5-hydroxyindoleacetic acid and vanillylmandelic acid. *Psychiatry Res* 1995; 57: 1-5
11. Connor KM, Davidson JR. Generalized anxiety disorder: neurobiological and pharmacotherapeutic perspectives. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 1286-1294
12. Cowen PJ. Psychopharmacology of 5-HT_{1A} receptors. *Nucl Med Biol* 2000; 27: 437-439
13. Raap DK, Van der Kar LD. Minireview: selective serotonin reuptake inhibitor and neuroendocrine function. *Life Sci* 1999; 65: 1217-1235.
14. Graeff FG. Serotonergic systems. *Psychiat Clin N Am* 1997; 20: 723-739
15. Van Praag HM, Lemus C, Kahn R. Hormonal probes of central serotonin activity: do they really exist? *Biol Psychiatry* 1987; 22: 86-98
16. Lewis DA, Sherman BM. Serotonergic regulation of prolactin and growth hormone secretion in man. *Acta Endocrinologica* 1985; 110: 152-157
17. Bourin M, Baker GB, Bradwejn J. Neurobiology of panic disorder. *J Psychosom Res* 1998; 44: 163-180
18. van Praag HM, Lemus C, Kahn R. Hormonal probes of central serotonin activity: do they really exist? *Biol Psychiatry* 1987; 22: 86-98
19. Hyttel J. Citalopram-pharmacological profile of a specific serotonin uptake inhibitor with antidepressant activity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1982; 6: 277-295
20. Attenburrow MJ, Mitter PR, Whale R, Terao T, Cowen PJ. Low-dose citalopram as a 5-HT neuroendocrine probe. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 155: 323-326
21. Hennig J, Netter P. Oral application of citalopram (20mg) and its usefulness for neuroendocrine challenge tests. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 67-71
22. Mørk A, Kreilgaard M, Sanchez C. The R-enantiomer of citalopram counteracts escitalopram-induced increase in extracellular 5-HT in frontal cortex of freely moving rats. *Neuropharmacology* 2003; 45: 167-173
23. Amerikan Psikiyatri Birliği. *Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR) Köroğlu E. (Çeviren) Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2001*
24. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62
25. Snaith RP, Baugh SJ, Clayden AD, Husain A, Sipple MA. The Clinical Anxiety Scale: an instrument derived from the Hamilton Anxiety Scale. *Br J Psychiatry* 1982; 141: 518-523
26. Graeff FG, Garcia-Leal C, Del-Ben CM, Guimaraes FS. Does the panic attack activate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *An Acad Bras Cienc* 2005; 77: 477-491
27. Raap DK, Van der Kar LD. Selective serotonin reuptake inhibitors and neuroendocrine function. *Life Sci* 1999; 65: 1217-1235
28. Nadeem HS, Attenburrow MJ, Cowen PJ. Comparison of the effects of citalopram and escitalopram on 5-HT-mediated neuroendocrine responses. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1699-1703
29. Kahn RS, Wetzler S. m-Chlorophenylpiperazine as a probe of serotonin function. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 1139-1166
30. Kuepper Y, Bausch S, Iffland J, Reuter M, Henning J. S-Citalopram in neuroendocrine challenge-tests: serotonergic responsivity in healthy male and female human participants. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31: 1200-1207
31. Kartalçı Ş. Depresyonlu Kadınlarda Nörosteroidler ile Bilişsel İşlevler Arasındaki İlişki. *Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Kayseri: 2004*
32. Wolf OT, Kirschbaum C. Actions of dehydroepiandrosterone and its sulfate in the central nervous system: effects on cognition and emotion in animals and humans. *Brain Res Brain Res Rev* 1999; 30: 264-288
33. Strous RD, Maayan R, Weizman A. The relevance of neurosteroids to clinical psychiatry: from the laboratory to the bedside. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16: 155-169
34. Hu Y, Cardounel A, GURSOY E, Anderson P, Kalimi M. Anti-stress effects of dehydroepiandrosterone: protection of rats against repeated immobilization stress-induced weight loss, glucocorticoid receptor production, and lipid peroxidation. *Biochem Pharmacol* 2000; 59: 753-762
35. Brambilla F, Mellado C, Alciati A, Pisu MG, Purdy RH, Zanone S, Perini G, Serra M, Biggio G. Plasma concentration of anxiolytic neuroactive steroids in men with panic disorder. *Psychiatry Res* 2005; 135: 185-190

36. 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: 107-116
37. Semeniuk T, Jhangri GS, Le Mellédo JM. Neuroactive steroid levels in patients with generalized anxiety disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13: 396-398
38. Tait GR, McManus K, Bellavance F, Lara N, Chrapko W, Le Melleo JM. Neuroactive steroid changes in response to challenge with the panicogenic agent pentagastrin. *Psychoneuroendocrinology* 2002; 27: 417-429
39. Ferrari E, Cravello L, Muzzoni B, Casarotti D, Paltro M, Solerte SB, Fioravanti M, Cuzzoni G, Pontiggia B, Magri F. Age-related changes of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: pathophysiological correlates. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 319-329
40. Legrain S, Berr C, Frenoy N, Gourlet V, Debuire B, Baulieu EE. Dehydroepiandrosterone sulfate in a long-term care aged population. *Gerontology* 1995; 41: 343-351
41. van Broekhoven F, Verkes RJ. Neurosteroids in depression: a review. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 165: 97-110
42. Young DG, Skibinski G, Mason JI, James K. The influence of age and gender on serum dehydroepiandrosterone sulphate (DHEA-S), IL-6, IL-6 soluble receptor (IL-6 sR) and transforming growth factor beta 1 (TGF-beta1) levels in normal healthy blood donors. *Clin Exp Immunol* 1999; 117: 476-481
43. Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelmann JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 551-555
44. Bjørnerem A, Straume B, Midtby M, Fønnebø V, Sundsfjord J, Svartberg J, Acharya G, Oian P, Berntsen GK. Endogenous sex hormones in relation to age, sex, lifestyle factors, and chronic disease in a general population: The Tromsø Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6039-6047
45. Laughlin GA, Barrett-Connor E. Sexual dimorphism in the influence of advanced aging on adrenal hormone levels: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3561-3568