

Araştırma / Original article**Depresyonlu kadın hastalarda testosteron ve 17-OH progesteron düzeyleri ve antidepresan tedavinin etkisi**Şükrü KARTALCI,¹ Salih ÖZSOY,² Süheyla ÜNAL,³ Ertuğrul EŞEL⁴**ÖZET**

Amaç: Kadınların depresyona erkeklerden daha çok yakalanması, cinsiyet hormonlarının bu hastalığın etiolojisinde bir etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmanın amacı depresyonlu kadınlarda testosteron ve 17-OH progesteronun depresyonun patofizyolojisiyle ilişkili olup olmadığını incelemektir. Ayrıca antidepresan tedaviyle bu hormonal parametrelerde herhangi bir değişim olup olmadığını da araştırdık. **Yöntem:** Depresif nöbet içinde bulunan 40 kadın hasta ve 20 sağlıklı kadın kontrol çalışmaya alındı. Hasta ve kontrol grubunda serum total testosteron, 17-OH progesteron ve SHBG düzeyleri ölçüldü. Hasta grubuna 6-10 hafta boyunca farmakoterapi uygulandı (venlafaksin s=19, fluoksetin s=12, imipramin s=9). Antidepresan tedaviye yanıt veren hasta grubunda hormonal ölçümler tedaviden sonra tekrarlandı. **Bulgular:** Serum testosteron düzeyi depresif kadınlarda sağlıklı kadınlardan yüksekti. Yüksek testosteron düzeyi antidepresan tedaviyle normale döndü. 17-OH progesteron ve SHBG düzeyleri hasta ve kontroller arasında farklı değildi. **Sonuçlar:** Farmakoterapiyle testosteronun normal düzeye inmesi, testosteronun depresyonla bir ilişkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Depresif kadınlarda testosteronun yükselmiş düzeyi, kadınlarda bu hormonun ana kaynağı olan adrenal bezin aşırı aktivitesinin bir sonucu olabilir. (*Anadolu Psikiyatri Derg 2010; 11:285-292*)

Anahtar sözcükler: Testosteron, progesteron, depresyon, kadın

Testosterone and 17-OH progesteron levels in women with depression and the effects of antidepressant treatment**ABSTRACT**

Objective: Women suffer from depression more often than males, indicating that sex hormones might be involved in the etiology of this disease. The aim of this study was to investigate whether testosterone and 17-OH progesterone are related to the pathophysiology of depression in depressed women. We also investigated if any alteration takes place in these hormonal variables with antidepressant treatment. **Methods:** Forty female inpatients suffering from a depressive episode and 20 healthy female controls were recruited in the study. In the patient and control groups, serum total testosterone, 17-OH progesterone and SHBG levels were assayed. Pharmacotherapy was given to the patient group for 6-10 weeks (venlafaxine n=19, fluoxetine n=12, imipramine n=9). Hormonal measurements were repeated after the treatment in the patient group who responded to antidepressant treatment. **Results:** Serum testosterone levels were higher in the depressive women than in the healthy women. The testosterone levels were normalized by antidepressant treatment. 17-OH progesterone and SHBG levels did not differ between patients and controls. **Conclusions:** The result of normalized testosterone levels with pharmacotherapy suggests that testosterone may have a relationship with depression. Elevated levels of testosterone in depressed women might be a result of over activation of the adrenal glands, which are the main source of this hormone in women. (*Anatolian Journal of Psychiatry 2010; 11:285-292*)

Key words: testosterone, progesterone, depression, woman

¹ Yrd.Doç.Dr., ³ Prof.Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Malatya

² Yrd.Doç.Dr., ⁴ Prof.Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Kayseri

Yazışma adresi/Address for correspondence:

Yrd.Doç.Dr. Şükrü KARTALCI, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Elazığ Yolu Malatya/Türkiye

E-mail: skartalci@inonu.edu.tr

Geliş tarihi: 28.01.2010, Kabul tarihi: 08.07.2010

GİRİŞ

Kadınlarda depresif bozuklukların yaygınlığı erkeklerden yüksektir; kadınlarda depresyonun kliniği ve gidişi de erkeklerden farklı olabilmektedir. Bu cinsiyet farkının altında yatan neden tam olarak bilinmese de dikkatler cinsiyet hormonlarının rolü üzerine yoğunlaşmıştır.^{1,2} İnsanlarda testosteronun cinsellik, agresyon, uyku kontrolü, bilişsel işlevler, görsel uzaysal yetiler gibi depresyonla ilişkili belirtiler üzerinde etkilerinin olduğu gösterilmiştir.³

Erkek depresyonlu hastalarda testosteron düzeyini araştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Depresyon nöbeti sırasında testosteron düzeyinin değişmediğini bildiren çalışmaların^{4,5} yanı sıra, depresyon nöbeti sırasında testosteron düzeyinde düşme eğilimi olduğunu bildiren çalışmalar da vardır.⁶⁻⁸ Özellikle tedaviye dirençli ya da ağır depresyonlu erkeklerde testosteron düzeyi düşük bulunmuştur.⁹ Yaşlanmayla birlikte hipotalamo-pituitar-gonadal (HPG) eksen işlevlerinde ilerleyici bir azalma olmakta¹⁰ ve yaşlı erkeklerde depresyonla testosteron arasındaki ilişki daha belirgin şekilde görülmektedir.^{9,11}

Hipogonadal erkeklere testosteron verilmesinin yorgunluk hissi, sinirlilikte ve duygudurumda düzelme gibi yararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir.¹² Bir çalışmada depresyonlu erkeklerde testosteron verilmesinin dirençli hastalarda tedaviye yanıt oranını artırdığı bildirilmiştir.¹³

Literatürde erkeklerde testosteronun olumlu etkileriyle çelişen sonuçlar da vardır. Yüksek doz anabolik androjen steroid kullanan sporcularda normal popülasyona göre daha çok depresif belirti gösterdikleri bildirilmiştir.² Bu sonuçlardan yola çıkarak risk etkenlerinin varlığında ortalama göre hem düşük, hem de yüksek testosteron düzeylerinin depresyonla ilişkili olduğu ileri sürülmüş; ortalama testosteron düzeyine sahip olmanın ise risk etkenleri olsa bile depresyon oranını azalttığı bildirilmiştir. Sonuç olarak testosteron düzeyi ile depresyon arasındaki ilişkinin parabolik bir eğri çizdiği ileri sürülmüştür.² Depresyonlu kadın hastalarda testosteron düzeyini araştıran çalışma sayısı azdır. Kadınlarda testosteronun %60-70'i adrenal bez, %25-40'ı ise over kaynaklıdır. Kadınlarda hem düşük, hem de yüksek testosteron düzeylerinin depresyonla ilişkili olduğu bildirilmiş ve testosteron düzeylerinin depresyonlu kadın hastalarda erkeklere benzer şekilde parabolik bir eğri çizdiği ileri sürülmüştür.² Majör depresyonlu hiperkortizolemik kadınlarda testosteron düzeyinin arttığı bulunmuş ve bunun hipotalamo-pituitar-adrenal (HPA) eksen

hiperaktivitesini yansıttığı bildirilmiştir.¹⁴ Ancak kadın hastalarda depresif belirtilerle testosteron arasında ters ilişki olduğunu¹⁵ veya ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da vardır.^{7,16}

Kadınlardaki depresyonda testosteron düzeyinde artma olasılığını destekleyen birçok durum söz konusudur. Örneğin, ergen kızlardaki depresyonda,¹⁷ premenstrüel sendromda,¹⁸ postpartum depresyonda,¹⁹ polikistik over sendromunda²⁰ testosteron düzeyinin arttığı gösterilmiştir.

Androjenlerin HPA stres tepkisi üzerine baskılayıcı etkisi vardır.²¹ Depresyon sırasında HPA eksen aktivitesindeki artışın HPG eksen aktivitesindeki azalmaya paralel geliştiği; kadında androjenlerin ana kaynağı adrenaller, erkeklerde testisler olduğu için kadın depresyonda olduğunda testosteron düzeyi artarken, erkek depresyonda iken testosteron düzeyinin azaldığı ileri sürülmüştür.²²

Progesteronun da antidepresan ve antianksiyete etkisinden söz edilmektedir.² Ancak klinik çalışmalarda depresyonlu hastalarda progesteron düzeyinin kontrollerden farklı olmadığı gösterilmiştir.²³ Geçmişte bazı araştırmacılar tarafından antidepresan olarak sunulan progesteronun depresyona neden olabileceği ve aynı zamanda östrojenin yol açtığı reseptör ifadelerini de tersine çevirebileceği bildirilmiştir. Progesteronun beynin uyarılabilirliğini azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca progesteronun, östrojenin tersine monoamino oksidaz enziminin yoğunluğunu artırarak serotonin düzeyini azalttığı ileri sürülmüştür.¹

Bu çalışmada, daha önce erkeklerdeki depresyonda düştüğü bildirilen testosteron hormonunun ve düzeylerinin değişmediği bildirilen progesteronun kadın depresyonlu hastalarda da değişip değişmediğini, antidepresan tedavinin bu değişiklikleri etkileyip etkilemediğini araştırmak ve bu şekilde cinsiyet hormonlarının depresyonla ilişkili olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM

Denekler

Bu çalışmaya 18-65 yaşları arasında, DSM-IV²⁴ tanı ölçütlerine göre 31'i majör depresif bozukluk ve dokuzu bipolar I bozukluk depresif nöbet tanısı konan 40 kadın hasta (yaş ort. 39.3±12.8) ve herhangi bir psikiyatrik, nörolojik veya belirgin fiziksel hastalığı olmayan 20 kadın (yaş ort. 40.7±8.6) kontrol grubu olarak alındı. Çalışma boyunca Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Psikiyatri Servisi'ne yatırılan depresyonlu kadın hastalardan ölçütleri karşılayanların hepsi çalışmaya alındı. Kontrol grubu ise hastane çalışanları ya da gönüllülerden oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması ve diğer sosyodemografik veriler Tablo 1'de görülmektedir.

Özgeçmişlerinde organik beyin bozukluğu, alkol ve madde bağımlılığı, majör sistemik hastalık, kafa travması öyküsü olan, son altı ay içinde EKT uygulanan, çalışma sırasında östrojen yerine koyma tedavisi kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Fizik ve nörolojik muayeneleri, rutin biyokimyasal tetkikleri, tiroid işlev testleri, EKG ve EEG incelemesinde patoloji saptananlar hasta grubuna alınmadı.

Araştırma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nca onaylandı. Çalışma 'Helsinki İnsan Hakları Sözleşmesi-2001 versiyonu' ve 'İyi Klinik Uygulamalar' ilkelerine uygun olarak gerçekleştirildi. Koşullara uyan hastalara, planlanan araştırmanın amaçları ve yapılış biçimi anlatılarak yazılı onayları alındı.

YÖNTEM

Bir hafta veya daha uzun süredir psikotrop ilaç kullanmayan hastalar çalışmaya alındı. Hastalar, tedavi öncesinde ve sonrasında klinik belirti şiddetini belirlemek için 17 başlıklı Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ)²⁵ ve Klinik Anksiyete Skalası (KAS)²⁶ ile değerlendirildi. Tedavi öncesinde HDDÖ puanı 15 ve üzerinde olanlar çalışmaya alındı.

Hasta ve kontrol grubunda hormonal değerler (total testosteron, 17-OH progesteron) için sabah saat 08.00'de ön kola yerleştirilen bir venöz kateter ile kan örnekleri alındı. Seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyinin, kanda aktif testosteron düzeyini ve hedef dokulara geçişini etkileyebileceği bildirilmiştir. Bu nedenle testosteron düzeyini değerlendiren çalışmalarda SHBG düzeyinin de değerlendirilmesi önerilmiştir.²⁷ Bu amaçla hasta ve kontrol grubunda SHBG düzeyini de değerlendirdik.

Hastalara hormonal ölçümler için kan alma işleminden sonra uygun farmakoterapi ile tedavi başlandı ve 6-10 hafta boyunca sürdürüldü. Hastalar tedavi boyunca hastanede kaldı ve antidepresan dışında başka bir ilaç ya da tedavi almadı. Hastalardan 19'u venlafaksin, 12'si fluoksetin, dokuzu imipramin (standart antidepresan dozlarında) ile tedavi edildi. Başlangıçtaki HDDÖ puanlarının %50 veya daha fazla azalması ilaca yanıt olarak değerlendirildi. Başlangıçta çalışmaya alınan hastalardan, üçü 10 hafta

boyunca antidepresan almasına rağmen tedaviye yanıt vermediği için ve üç hasta da antidepresan alırken durumları kötüleşerek elektrokonvulzif tedaviye alındığı için çalışma sonu hormonal değerlendirmeye uygun olmayacakları düşünülmüş olarak çalışmadan çıkarıldı. Bir hasta çalışma bitmeden kendiliğinden çalışmadan ayrıldı. Sonuç olarak altı hasta antidepresanlara yanıt vermediği için ve bir hasta kendi isteği ile çalışmadan çıkarıldı. Tedaviye yanıt veren 40 hastanın hormonal sonuçları değerlendirmeye alındı ve bu hastalarda tedavi sonrası hormon düzeylerini değerlendirmek için başlangıçtaki işlemler tekrarlandı.

Alınan kanlar serumları ayrıldıktan sonra -70°C'de saklandı. Toplanan serum örneklerinden dondurma süresi iki ayı geçmemek üzere hormonal ölçümler yapıldı. Serum total testos-teron ve 17-OH progesteron düzeyleri radyoimmünoassay (RIA), serum SHBG düzeyleri immünoradyometrik assay (IRMA) kitleri ile ölçüldü. Testosteron için duyarlılık 8 ng/dl, deneme içi ve deneme arası varyasyon katsayıları sırasıyla, ortalama 94 ng/dl için %9.6 ve 70 ng/dl için %8.6 idi. 17-OH progesteron için duyarlılık 0.01 ng/ml, deneme içi ve deneme arası varyasyon katsayıları sırasıyla, ortalama 1.18 ng/ml için %9.3 ve 1.13 ng/ml için %9.7 idi. SHBG ölçümlerinde ise duyarlılık 0.26 nmol/l, deneme içi ve deneme arası varyasyon katsayıları sırasıyla, 151.5 nmol/l için %5.2 ve 163.3 nmol/l için %5.8 idi.

İstatistiksel analiz

Elde edilen verilerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubu arasında sürekli değişkenler olan yaş ve beden kitle indeksleri (BKİ) açısından fark olup olmadığı bağımsız örneklem t-testi ile araştırıldı. Nitel değişkenler olan menopoz ve sigara içme durumlarının karşılaştırmasında ise ki-kare testi kullanıldı.

Hastalarda tedavi öncesi testosteron düzeyi ve tedavi sonrası 17-OH progesteron düzeyinin dağılımı normal olmadığı için, kontrol grubuyla bu değerler karşılaştırılırken Mann Withney U testi, diğer değişkenler bağımsız örneklem t-testi ile karşılaştırıldı.

Hasta grubunda tekrarlı ölçümler olan tedavi öncesi ve sonrası testosteron ve 17-OH progesteron düzeylerini karşılaştırmak için Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi kullanıldı. Hastaların demografik verileri ve hormonal değerleri arasındaki ilişkiyi araştırmak için Spearman's rho korelasyon testi kullanıldı.

BULGULAR

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve BKİ gibi sosyodemografik veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Hasta ve kontrol grubunun sigara içme oranı ve menopoz açısından aralarında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 1).

Hastaların tedavi öncesi testosteron düzeyi kontrol grubunun düzeyine göre anlamlı derecede daha yüksekti ($z=2.15$, $p=0.036$). Hastaların tedavi sonrası testosteron düzeyinin tedavi öncesine göre anlamlı şekilde düştüğü ($z=4.02$, $p=0.001$) ve kontrol grubu değerlerine yaklaştığı ($t=0.35$, $p=0.741$) görüldü (Tablo 2).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik verilerinin karşılaştırması

	Hasta grubu (s=40) Ort. ± SS	Kontrol grubu (s=20) Ort. ± SS	Test	p
Yaş ortalaması (yıl)	39.3 ± 12.8	40.7 ± 8.6	t=0.45	0.654*
BKİ	27.4 ± 5.4	27.0 ± 3.7	t=0.33	0.741*
Hastalık süresi (ay)	72.5 ± 78.0			
Menopoz +/-	30/10	16/4	$\chi^2=0.76$	0.465**
Sigara +/-	17/23	7/13	$\chi^2=0.78$	0.392**

* Student's t test, ** Fisher's exact test, BKİ: Beden kitle indeksi

Tablo 2. Hormonal değerlerin karşılaştırması

	Tedavi öncesi (hasta, s=40) Ort.±SS Ortanca		Tedavi sonrası (hasta, s=40) Ort.±SS Ortanca		Kontrol grubu (s=20) Ort.±SS Ortanca	
Total test. (ng/dl)	120.3±63.1	102(55-381)	85.9±27.9	90(23-156)***	88.5±26.5	83(52-159)**
17-OH prog. (ng/ml)	1.72±1.27	1.33(0.49-7.14)	1.68±1.81	1.01(0.42-9.52)	1.87±1.16	1.50(0.64-4.52)
SHBG (nmol/l)	334.8±132.6	335(114-797)	305.6±107.7	281(123-612)	313.0±103.9	273(105-493)

SHBG: seks hormonu bağlayıcı globulin.

Parametrik testlerde Ort.±SS, nonparametrik testlerde ortanca(min-maks) değerleri kullanılmıştır.

* Tedavi sonrası 38 hastanın progesteron değerleri alınmıştır.

** Tedavi öncesi hastalarda kontrollerden anlamlı derecede daha yüksek ($z=2.15$, $p=0.036$).

*** Tedavi sonrası hastalarda tedavi öncesine göre anlamlı şekilde daha düşük ($z=4.02$, $p=0.001$).

Progesteron düzeylerinde tedavi öncesi hasta ve kontrol grubu arasında ($t=0.42$, $p=0.660$), hastalarda tedavi öncesi ve sonrası arasında ($z=1.30$, $p=0.194$) ve tedavi sonrası hasta ve kontrol grubu arasında ($z=0.43$, $p=0.728$) anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 2).

SHBG düzeylerinde tedavi öncesi hasta ve kontrol grubu arasında ($t=0.64$, $p=0.524$) ve tedavi sonrası hasta ve kontrol değerleri arasında ($t=0.26$, $p=0.799$) anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 2).

Tedavi öncesi testosteron düzeyi ile yaş arasında Spearman's rho testi ile anlamlı derecede negatif bir ilişki bulundu. Hastaların yaşındaki her bir yıllık artış testosteron düzeyinde ortalama 0.33 birim azalmaya yol açmaktaydı

($p=0.049$). Depresyonun şiddetini değerlendiren HDDÖ puanları ile testosteron düzeyi arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmadı.

TARTIŞMA

Bu çalışmanın önemli bulgularından biri, hasta grubunda total testosteron düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olmasıdır. İki grup arasında SHBG düzeyi arasında anlamlı bir fark yoktu. Daha önce testosteron düzeyini araştıran çalışmaların daha çok erkekler üzerinde yapıldığı, depresyonlu kadın hastalarda testosteron düzeyini araştıran çalışmaların oldukça az olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda testosteron düzeyinin depresyon-

lu kadınlarda yükselmesi bulgusu daha önce bu konuda yapılan az sayıdaki çalışmanın sonuçlarıyla uyumludur.^{14,23} Çalışmamızdaki testosteron düzeyindeki bu artış daha önce tutarlı şekilde ortaya konmuş olan HPA eksenin aşırı aktivitesi ile açıklanabilir.^{28,29} Çünkü kadınlarda testosteron düzeyinin büyük oranda (%70) adrenallerden kaynaklandığı daha önce gösterilmiştir.³⁰ Depresyondaki HPA eksenin aşırı aktivitesi adrenallerden daha fazla androjen salınımına yol açıyor olabilir. Dehidroepiandrosteron (DHEA) adrenal bezlerde testosteron sentezinin ana öncülü olan bir androjendir. Daha önceki bir çalışmada, hiperkortizolemik depresyonlu kadın hastalarda dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) düzeyinin yükseldiğini göstermiştik.³¹ Benzer bir bulgu daha önce yapılmış bir başka çalışmada da bulunmuştu.³² Çalışmamız daha önceki bu çalışmalarda gösterilmiş olan depresyonlu hastalardaki adrenal bezi aşırı aktivitesini doğrulamakta ve bir adım ileri götürmektedir.

Depresyonlu kadın hastalardaki yüksek testosteron düzeylerinin diğer bir kaynağı da gonadal dokular olabilir. Serotonerjik sistemin luteinizan hormon (LH) ve testosteron düzeylerinde değişikliklere yol açabileceği bildirilmiştir. Daha önce yapılan bir çalışmada hipogonadal erkeklere serotonin depolarını boşaltan bir ajan olan fenfluramin verilmesinin testosteron düzeyini artırdığı gösterilmiştir. Sonuç olarak depresyonda azalan serotonerjik aktivitenin testosteron düzeyini artırdığı ileri sürülmüştür.³³

Bu çalışmada hasta grubunda yaş arttıkça testosteron düzeyi azalıyordu. Hastalarda yaşa bağlı bu azalmaya rağmen halen kontrollere göre testosteron düzeyi yüksekti. Yaşlanmayla birlikte HPG eksen işlevlerinde ilerleyici bir azalma olduğu bildirilmiştir.¹⁰ Yaşlanmaya bağlı olarak gonadal hormon üretimi azalmasına rağmen depresyonda azalan serotonerjik aktivite testosteron düzeylerinin yükselmesine yol açıyor olabilir. Hasta grubunda yaşla birlikte testosteron düzeyinin azalması, Weber ve arkadaşlarının¹⁴ bulguları ile de uyumludur. Bu çalışmada Weber ve arkadaşları, ağır majör depresyonu olan kadınlarda yüksek androstenedion ve testosteron düzeylerini HPA eksen aşırı aktivasyonu ile ilişkilendirmiştir.

İnsanlarda testosteronun cinsellik, agresyon, uyku kontrolü, bilişsel işlevler, görsel uzaysal yetiler, dayanıklılık ve duygudurum üzerinde etkilerinin olduğu bilinmektedir.³ Yüksek plazma testosteron düzeyinin antisosyal davranışlar, agresyon, şiddet, işsizlik ve sağlık açısından riskli davranışlarla ilişkili olduğu ileri sürülmüş-

tür.³⁴ Bu gibi etkilerin depresyon açısından olumsuz sonuçlarının olacağı düşünülebilir. Yüksek doz anabolik androjen steroid kullanan sporcularda normal popülasyona göre daha çok depresif belirti göstermeleri de bunu desteklemektedir.² Hirsutizmi olan³⁵ ya da cezaevindeki antisosyal davranışları olan kadınlardaki³⁶ artmış testosteron düzeyinin de depresyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Cinsiyet hormonlarının beyinde nörotransmitter reseptörlerin sayısını ya da formunu değiştirerek, iç ya da dış etkenlere karşı duyarlı kıldığı ve bu durumun da duygudurum bozukluklarına yol açabileceği ileri sürülmektedir.¹ Ayrıca androjenler ve serotonin arasında ters bir ilişkinin olduğu; androjenlerin libidoyu artırma, dürtü denetimini bozma ve agresyon gibi davranışsal etkilerinin en azından bir kısmının serotonin aktivitesini azaltıcı etkileri aracılığıyla oluşabileceği düşünülmektedir.¹ Sonuç olarak yüksek testosteron düzeyinin serotonin düzeyini etkileyerek ya da reseptör düzeyinde etkileri ile depresyonla nedensel bir ilişkisin olduğu düşünülebilir.

Depresyonlu kadın hastalarda testosteron düzeyindeki bu yükselme, vücudun depresyon belirtilerini kompanse etmeye çalışmasıyla da açıklanabilir. Depresyonlu yaşlı erkeklerde testosteron düzeyinin düştüğü⁹ ve bunun yaşlı erkeklerde gözlenen yorgunluk, libido azalması, depresyon ve uykusuzluk gibi nöropsikolojik sorunlardan sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür.³⁷ Ayrıca depresyonlu hastalarda³⁸ ya da hipogonadal erkeklerde¹² testosteron verilmesinin duygudurum ve iyilik halinde düzelme, yorgunluk hissi ve sinirlilikte azalma gibi olumlu etkilere yol açtığı da gösterilmiştir. Testosteronun depresyondaki bu etkileri, sol prefrontal korteks ve sağ parietal korteks arasında var olduğu ileri sürülen ve kortikal depresyon döngüsü adı verilen işlevsel yapı üzerindeki etkisiyle açıklanmıştır. Depresyonda bu işlevsel bağlantıda bozukluk olduğu ve testosteronun doğrudan etkiyle bu bağlantıyı olumlu etkileyebileceği bildirilmiştir.³⁹ Sonuç olarak kadınlarda testosteronun ana kaynağı adrenal bezler olduğu için, depresyonda gonad ve beyinin bu bölgelerinde azalan testosteronu ya da depresyonun olumsuz etkilerini kompanse etmek için adrenallerden daha çok testosteron salınıyor olabileceği de düşünülebilir.

Bu çalışmadaki diğer önemli bir bulgu da, anti-depresan tedaviden sonra testosteron düzeyinin tedavi öncesine göre anlamlı derecede düşerek, kontrollerden farksız bir düzeye gelmiş olmasıdır.

Depresyonlu kadın hastalarda testosteron düze-

ynin yükselmesi ve tedavi sonucu tekrar kontrollerden farksız bir düzeye gelmiş olması, testosteron düzeyindeki bu yükselmenin depresyonun patofizyolojisi ile bir ilişkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Ancak HDDÖ puanları ve testosteron düzeyi arasında anlamlı ilişkinin olmaması depresyonlu kadın hastalarda testosteron düzeyindeki artışın depresyonun şiddetinden bağımsız olduğunu akla getirmektedir. Bununla birlikte literatürde depresyon ve testosteron düzeyi arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Yaşlılarda yapılan bir çalışmada depresyon ve serbest testosteron arasında ters bir ilişkinin olduğu bildirilmiştir.⁴⁰ Ancak bizim çalışmamız böylesi doğrusal bir ilişkiyi desteklememiştir. Bu konuda yapılan daha önceki çalışmaların da çelişkili veriler ortaya koyduğunu bildirilmiştir.^{34,41}

Depresyonlu kadın hastalardaki testosteron düzeyine antidepresanların etkisinin araştırılmış olması bu çalışmanın bir üstünlüğü olarak görülebilir. Daha önce bu konuda yapılan bir olgu bildiriminde venlafaksinle tedavi edilen bir hastada testosteron düzeyinin düşük olduğu, tedaviyi kestikten sonra ise bu düzeyin normale döndüğü bildirilmiştir.⁴² Diğer bir olgu bildiriminde de fluoksetinin kronik kullanımı testosteron düzeyini azaltmıştı.⁴³ Bu konudaki bir klinik çalışmada ise fluoksetinle tedavi sonrası testosteron düzeyindeki değişim arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştı. Ancak bu çalışmadaki hasta sayısının ve kullanılan fluoksetin dozunun düşük olmasının (10-20 mg/gün) bu sonuca yol açmış olabileceği düşünülebilir.⁴⁴ Bizim çalışmamızda antidepresan tedavinin testosteron düzeyini düşürmesi daha önceki iki olgu bildirimini sonuçlarıyla uyumludur.^{42,43} Hastalarımızdan 19'u venlafaksinle tedavi edilmişti. Ancak hastaların farklı antidepresan ilaç almaları ve diğer antidepresanları gruplardaki hasta sayısının yetersiz olması testosteron düzeyine etki bakımından antidepresanlar arasında bir karşılaştırma yapmamızı engellemiştir. Genel olarak testosteron düzeyindeki bu düşme antidepresanların HPA eksen hiperaktivitesi üzerindeki düzeltici etkisinin bir sonucu olarak düşünülebilir.⁴⁵ Depresyonun düzelmesi ile kortizol düzeyleri normale dönmektedir,³¹ ancak çalışmamızda HPA eksenindeki değişimleri değerlendirmemiş olmamız böyle bir yorum yapmamızı sınırlamaktadır.

Serotonerjik aktiviteyi artıran antidepresanların testosteron düzeyini düşürürken fenfluramin gibi serotoninin depolarını boşaltan ajanların testosteron düzeyini artırıyor olması³³ serotonerjik sistem ve testosteron arasında bir ilişkinin olabileceğini kuvvetle düşündürmektedir. Androjenlerin

sıçanlarda açık alan stresine tepki olarak ortaya çıkan serotonin döngüsünü baskıladıkları götserilmiştir.⁴⁶ Androjenler, imipramin verilmesinden sonra kortekste 5-HT₂ bağlanmasını azaltmaktadır.⁴⁷ Testosteronun 5-HT₃ reseptörleri üzerinden etkiyle de depresyonla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Serotonin, depresyonun patofizyolojisinde majör rol oynuyor olmasına rağmen, noradrenalin, dopamin ve vasopressin-oksitosin sistemleri de depresyonla ilişkilidir. Testosteronun, dopamin depolanması ve gerialımını artırdığı, noradrenalin devinimini olumlu etkilediği ve vasopressinin beyinde bağlanmasında düzenleyici etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak testosteronun bu sistemlerle de etkileşerek depresyonla ilişkili olabileceği vurgulanmıştır.⁴¹

Berrino ve arkadaşları⁴⁸ meme kanseri olan kadınlarda, sağlıklı kontrol grubuna göre artmış olan serbest ve total testosteron düzeylerinin 10 haftalık bilişsel davranışçı stres yönetimi uygulamasından sonra sağlıklı kontrol grubunun düzeyine indiğini göstermiştir. Cruess ve arkadaşları⁴⁹ meme kanserli hastalarda yaptıkları çalışmalarda bilişsel davranışçı yöntemlerle stres yönetiminin iyileştirici etkisinin sadece HPA eksenini değil, HPG eksenini üzerinden etkiyle de gerçekleştirdiğini ileri sürmüştür.

Bu sonuçlar antidepresanlarla tedaviden sonra testosteron düzeyinde saptadığımız azalmayı, depresyonun ve dolayısıyla stresin HPA eksenini üzerindeki olumsuz etkisinin azalması ile ilişkilendirebileceğimizi düşündürmektedir.

Depresyonlu kadın hastalarda testosteron yüksekliğinin tedavi ile normallerin düzeyine inmesi, depresif belirtilerle mücadele etmek üzere organizmanın uyumsal ve geri dönüşlü bir mekanizma olarak anabolizan etkiye sahip testosteron salınımını devreye koyması olarak da değerlendirilebilir. Tedavi süreci stres düzeyini azaltarak bu mekanizmanın sürdürülmesini gereksiz kılıyor olabilir.

Diğer yandan depresyonlu kadınlarda testosteron düzeyinin yükselmesi ve tedavi sonucu tekrar kontrollerdeki düzeylere gerilemiş olması, testosteronun kadınlardaki depresyonda durumsal bir özellik (state marker) olabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuç testosteronun depresyonlu kadın hastalarda tanı ve tedavi sonuçlarını izleme açısından bir laboratuvar aracı olarak kullanılabileceğini de akla getirmektedir.

Çalışmamızdaki diğer bir bulgu 17-OH progesteron düzeyinin depresyonlu kadınlarda kontrolle karşılaştırıldığında değişmemiş olmasıdır.

Bu bulgu daha önceki birçok çalışmada ortaya

konmuştur.^{23,50} Bu çalışmada antidepresan tedavi sonrasında da 17-OH progesteron düzeyi değişmemiştir. Bu iki bulgu bir arada değerlendirildiğinde 17-OH progesteronun depresyonla ilişkisiz olduğu düşünülebilir. Bir çalışmada ise, depresyonlu hastalarda 17-OH progesteron düzeyi kontrollere göre düşük bulunmuştu.⁷ Ancak bu çalışmada elektrokonvulsif tedavi uygulanan, görece ağır hastalar değerlendirmeye alınmıştı ve hasta sayısı yetersizdi.

Total testosteron ve 17-OH progesteron düzeyi değerlendirilirken, HPA eksen ve HPG eksenin diğer hormonlarının değerlendirilmemiş olması, challenge testlerinin yapılmamış olması bu çalışmanın kısıtlılıkları olarak değerlendirilebilir. Bu çalışmanın sonuçlarının daha büyük hasta gruplarında ve bu sistemlerdeki diğer hormonları da değerlendiren çalışmalarla desteklenmesi gerekir.

Sonuç olarak, bu çalışmada depresyonlu kadın

hastalarda total testosteron düzeyi yükselmiş ve antidepresanlarla tedaviden sonra normal düzeye düşmüştür. Bu sonuç testosteron ile depresyon arasında karşılıklı bir ilişki olabileceğini akla getirmektedir. Testosteron düzeyindeki bu yükselme, depresyonda bozulan HPA eksen aktivitesinin bir sonucu olarak düşünülebilir. Ayrıca testosteronun depresyon belirtileriyle nedensel bir ilişkisinin olduğu da düşünülebilir. Aşırı düzeyde salınan testosteron, depresyondaki agresyon ve şiddet gibi bazı belirtilerin ortaya çıkmasına katkı sağlıyor olabilir; testostereondaki bu artış, depresif belirtilerle mücadele etmek için organizmanın anabolizan etkiye sahip testosteronu devreye koymasına katkı sağlar. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda, testosteronun depresyon belirtileriyle nasıl bir ilişkisi olduğu ortaya konabilirse hem tedavi, hem de depresyonun tanı ve takibi açısından testosteron düzeyinden yararlanılabilir.

KAYNAKLAR

- Steiner M, Dunn E, Born L. Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. *J Affect Disord* 2003; 74:67-83.
- Rohr UD. The impact of testosterone imbalance on depression and women's health. *Maturitas* 2002; 41(Suppl.1):25-46.
- Zarrouf FA, Artz S, Griffith J, Sirbu C, Kommer M. Testosterone and depression: systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Pract* 2009; 15:289-305.
- Davies RH, Harris B, Thomas DR, Cook N, Read G, Riad-Fahmy D. Salivary testosterone levels and major depressive illness in men. *Br J Psychiatry* 1992; 161:629-632.
- Levitt AJ, Joffe RT. Total and free testosterone in depressed men. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 77:346-348.
- Shores MM, Mocerri VM, Sloan KL, Matsumoto AM, Kivlahan DR. Low testosterone levels predict incident depressive illness in older men: effects of age and medical morbidity. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:7-14.
- Ozsoy S, Esel E, Hacimusalar Y, Candan Z, Kula M, Turan T. Acute and chronic effects of electroconvulsive therapy on neuroactive steroids in patients with major depressive disorder. *Turk Psikiyatri Derg* 2008; 19:341-348.
- McIntyre RS, Mancini D, Eisfeld BS, Soczynska JK, Grupp L, Konarski JZ, et al. Calculated bioavailable testosterone levels and depression in middle-aged men. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31:1029-1035.
- Delhez M, Hansenne M, Legros JJ. Andropause and psychopathology: Minor symptoms rather than pathological ones. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28:863-274.
- Vermeulen A. Diagnosis of partial androgen deficiency in the aging male. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003; 64:109-114.
- Seidman SN. Testosterone deficiency and mood in aging men: Pathogenic and therapeutic interactions. *World J Biol Psychiatry* 2003; 4:14-20.
- Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM, Snyder PJ, et al. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2085-2098.
- Vogel W, Klaiber EL, Broverman DM. A comparison of the antidepressant effects of a synthetic androgen (mesterolone) and amitriptyline in depressed men. *J Clin Psychiatry* 1985; 46:6-8.
- 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; 25:765-771.
- Morsink LF, Vogelzangs N, Nicklas BJ, Beekman AT, Satterfield S, Rubin SM, et al. Associations between sex steroid hormone levels and depressive symptoms in elderly men and women: results from the Health ABC study. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32:874-883.
- Barrett-Connor E, Von MD, 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; 47:685-691.
- Marshall JC. Obesity in adolescent girls: Is excess androgen the real bad actor? *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:393-395.
- Eriksson E, Sunblad C, Lisjo P, Modigh K, Andersch B. Serum levels of androgens are higher in women with premenstrual irritability and dysphoria than in controls. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17:195-204.

19. Hohlagschwandtner M, Husslein P, Klier C, Ulm B. Correlation between serum testosterone levels and peripartal mood states. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80:326-330.
20. Himelein MJ, Thatcher SS. Depression and body image among women with polycystic ovary syndrome. *J Health Psychol* 2006; 11:613-625.
21. Lund TD, Munson DJ, Haldy ME, Handa RJ. Dihydro-testosterone may inhibit hypothalamo-pituitary-adrenal activity by acting through estrogen receptor in the male mouse. *Neurosci Lett* 2004; 365:43-47.
22. Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev* 2005; 4:141-194.
23. 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; 20:553-559.
24. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth ed. (DSM-IV)*, Washington, DC, APA, 1994.
25. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56-61.
26. Snaith R, Baugh S, Clayden A, Husain A, Sipple M. The Clinical Anxiety Scale: an instrument derived from the Hamilton Anxiety Scale. *Br J Psychiatry* 1982; 141:518-523.
27. Hobbs CJ, Jones RE, Plymate SR. The effects of sex hormone binding globulin (SHBG) on testosterone transport into the cerebrospinal fluid. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; 42:629-635.
28. Heuser I. The hypothalamic-pituitary-adrenal system in depression. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31:10-13.
29. Esel E, Kartalci S, Tutus A, Turan T, Sofuoğlu S. Effects of antidepressant treatment on thyrotropin-releasing hormone stimulation, growth hormone response to L-DOPA, and dexamethasone suppression tests in major depressive patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28:303-309.
30. Vermeulen A, Paridaens R, Heuson JC. Effects of aminoglutethimide on adrenal steroid secretion. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983; 19:673-682.
31. Kartalci S, Esel E, Ozsoy S, Kula M, Turan T. Neurosteroids and cognitive functions in depressed women. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni* 2008; 18:9-21.
32. Heuser I, Deuschle M, Luppa P, Schweiger U, Standhardt H, Weber B. Increased diurnal plasma concentrations of dehydroepiandrosterone in depressed patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3130-3133.
33. Cohen PG, Holbrook JM. Effects of fenfluramine on ejaculatory function, luteinizing hormone and testosterone levels in men with hypogonadotropic hypogonadism and premature ejaculation. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14:91-94.
34. Kartalci S. Testosteron ve depresyon. *Current Approaches in Psychiatry* 2010; 2:473-515.
35. Shulman LH, DeRogatis L, Spielvogel R, Miller JL, Rose L. Serum androgens and depression in women with facial hirsutism. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27:178-181.
36. Dabbs JM, Hargrove MF. Age, testosterone, and behavior among female prison inmates. *Psychosom Med* 1996; 59:477-480.
37. Morales A, Heaton JP, Carson CC. Andropause: a misnomer for a true clinical entity. *J Urol* 2000; 163:705-712.
38. Shores MM, Matsumoto AM, Sadak TI. Testosterone replacement decreases depressive symptoms in older hypogonadal men with subsyndromal depression. Presentation at the American Association of Geriatric Psychiatry, New Orleans, LA, March 4, 2007.
39. Schutter DJ, Peper JS, Koppeschaar HP, Kahn RS, van Honk J. Administration of testosterone increases functional connectivity in a cortico-cortical depression circuit. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17:372-377.
40. Morsink LF, Vogelzangs N, Nicklas BJ, Beekman AT, Satterfield S, Rubin SM, et al. Associations between sex steroid hormone levels and depressive symptoms in elderly men and women: results from the Health ABC study. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32:874-883.
41. Ebinger M, Sievers C, Ivan D, Schneider HJ, Stalla GK. Is there a neuroendocrinological rationale for testosterone as a therapeutic option in depression? *J Psychopharmacol* 2009; 23:841-853.
42. Bell S, Shipman M. Reduced testosterone level in a venlafaxine treated patient. *Ann Clin Psychiatry* 2000; 12:171-173.
43. Aguirre B. Fluoxetine and compulsive sexual behavior. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:943.
44. Bell S, Shipman M, Bystritsky A, Haiffley T. Fluoxetine treatment and testosterone levels. *Ann Clin Psychiatry* 2006; 18:19-22.
45. Michelson D, Galliven E, Hill L, Demitrack M, Chrousos G, Gold P. Chronic imipramine is associated with diminished hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsivity in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2601-2606.
46. Handa RJ, Hejna GM, Lorens SA. Androgen inhibits neurotransmitter turnover in the medial prefrontal cortex of the rat following exposure to a novel environment. *Brain Res* 1997; 751:131-138.
47. Kendall DA, Stancel GM, Enna SJ. The influence of sex hormones on antidepressant-induced alterations in neurotransmitter receptor binding. *J Neurosci* 1982; 2:354-360.
48. Berrino F, Muti P, Micheli A, Bolelli G, Krogh V, Sciajno R, et al. Serum sex hormone levels after menopause and subsequent breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:291-296.
49. Cruess DG, Antoni MH, Kumar M, McGregor B, Alferi S, Boyers AE, et al. Effects of stress management on testosterone levels in women with early-stage breast cancer. *Int J Behav Med* 2001; 8:194-207.
50. Romeo E, Ströhle A, Spalleta G, di Michele F, Hermann B, Holsboer F, et al. Effects of antidepressant treatment on neuroactive steroids in major depression. *Am J Psychiatry* 1998; 155:910-913.