

تست فرونشانی دگزامتازون در بیماران افسرده مرکز درمانی شهید بهشتی بابل

دکتر امیر مسعود احمدی^۱

خلاصه

مقدمه: هدف این پژوهش بررسی اثر دگزامتازون بر محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال (HPA axis) از طریق اندازه گیری کورتیزول سرم در بیماران مبتلا به سندرم افسردگی بود. مواد و روشها: این پژوهش در نیمه اول سال ۱۳۷۳، در بیمارستان شهید بهشتی بابل انجام گردید. در این مطالعه، ۵۰ نفر بیمار افسرده (۲۸ نفر زن و ۲۲ نفر مرد) با ۵۰ نفر شاهد (سن و جنس هم نظیر (age sex matched) مورد مقایسه قرار گرفته اند. مطالعه بصورت توصیفی - تحلیلی، نیمه تجربی طراحی گردید. نمونه ها شامل کلیه موارد مراجعه کننده بوده که با استفاده از ضوابط تشخیصی DSM III-R و ICD 10 تشخیص گذاری شدند. یافته ها: تست فرونشانی دگزامتازون یا DST (Dexamethasone Suppression Test) در گروه خفیف و متوسط افسرده منفی و موارد مثبت فقط در گروه مبتلا به افسردگی شدید، یک و دو قطبی بوده است. (۶/۴ micg/dl در مقابل ۲/۲ micg/dl) این تفاوت با $p < 0.01$ معنی دار است. نتیجه گیری: تغییرات سطح پلاسمایی کورتیزول در بیماران مبتلا به افسردگی یکنواخت نیست و همین خود شهادی بر این مدعا است که افسردگی سندرم های متنوعی با علل اتیولوژیک احتمالاً متفاوتی است.

واژه های کلیدی: افسردگی، کورتیزول، تست فرونشانی دگزامتازون.

مقدمه

افسردگی یک سندرم شایع و بسیار جدی است. بر طبق آمارهای بین المللی، ۱۵٪ افراد بالغ ۷۴-۱۵ ساله که به پزشکان مراجعه می کنند علائم بارز افسردگی را نشان می دهند (۱). همچنین $\frac{2}{3}$ این بیماران فکر خودکشی را با خود دارند و ۱۵-۱۰٪ آنان خودکشی می کنند (۲).

در همه کتب مرجع، درباب علت شناسی (etiology) افسردگی هنوز به این جمله بر می خوریم: «علت زیر بنایی این بیماری ناشناخته است» (۳). متأسفانه این تعبیر نشان می دهد که علیرغم تحقیقات متعدد و فزاینده ای که بعمل آمده است هنوز ما در مورد علت زمینه ای این اختلالات دچار ابهام و اشکال هستیم. اصولاً از دیدگاه علت شناختی رویکردهای متفاوتی وجود دارد و یکی از این رویکردها که اهمیت محوری یافته است شناخت عوامل بیولوژیک (زیست شناختی) اختلالات خلقی است. در این مورد تست فرونشانی دگزامتازون یا DST (Dexamethasone Suppression Test) جایگاه ویژه ای داشته است.

در سال ۱۹۷۶ DST بعنوان یک نشانگر زیست شناختی (Biological Marker) افسردگی معرفی شد. (۹ و ۱۰) همچنین فعالیت غیر عادی سیستم لیمبیک و محور هیپوتالاموس - هیپوفیز آدرنال (HPA axis) در انواع سندرم افسردگی طرح گردید. (۴) با توجه به حدود دود ده کار پیگیر در این زمینه امروزه ثابت شده است که این تست شاید یک معیار جامع از نظر حساسیت (Sensitivity) و اختصاصی بودن (Specificity) برای تشخیص انواع افسردگی نباشد ولی به بررسی محور HPA در اختلالات خلقی و سندرم های متنوع آن کمک شایان توجهی نموده است. (۱۱) نقش این تست در ارتباط با محور عصبی غددی (Neuro-hormonal) جالب توجه است. از نوروهای موجود در هسته های

فرابطنی (Paraventricular) هیپوتالاموس عامل آزاد کننده کورتیکوتروپینی (CRF) ترشح می شود. این عامل با تاثیر بر هیپوفیز سبب ترشح هورمون آدرنوکورتیکوتروپین Adreno Cortico Tropin (ACTH) می شود. ACTH بنوبه خود با تاثیر بر کورتکس آدرنال سبب ترشح کورتیزول Cortisol می گردد. (۵)

هیپوتالاموس
(CRF)



هیپوفیز
(ACTH)



آدرنال
(Cortisol)

این نظام به تمامی مناطق زیر نفوذ درون داده های (Input) اطلاعاتی عوامل عاطفی، هیجانی و خلقی سیستم لیمبیک قرار دارد. به همین دلیل این نظام را امروزه بصورت Limbic-Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (LHPA) می شناسند. در بعضی بیماران دچار افسردگی و بعلاوه اشکال در محور LHPA میزان ترشح کورتیزول افزایش می یابد. مصرف دگزامتازون که یک گلوکوکورتیکوئید صناعی است سبب فرونشانی و کاهش مقدار کورتیزول سرم می شود. بنابراین منطقی به نظر می رسد که در بیماران دچار افسردگی اگر مقدار کورتیزول افزایش یافته باشد دگزامتازون قادر به کاهش آن به اندازه معمول نگردد. و آنچه که در DST قرار است سنجش شود همین نکته است (۶).

مواد و روشها

۵۰ نفر بیمار (۲۸ زن و ۲۲ مرد) با ۵۰ مورد کنترل که سن و جنس نظیر بودند در این بررسی ارزیابی گردیدند. بیماران مراجعین به درمانگاه تخصصی شهید بهشتی بودند. مصاحبه با استفاده از پرسشنامه موسوم به معاینه وضعیت فعلی (۸) Present State Examination (PSE) انجام و با ضوابط تشخیص DSM III -R تشخیص گذاری می گردید.

با توجه به تقیصه DSM III-R در تقسیم بندی انواع افسردگی از ضوابط ICD 10 نیز بهره گرفته شد. □ (این تقیصه در مورد انواع خفیف و متوسط افسردگی است که در طبقه بندی ICD 10 با کد F32.0 و F32.1 آورده شده است و DSM III -R فاقد آن است).

این مطالعه یک بررسی توصیفی - تحلیلی و نیمه تجربی است که بصورت مقطعی و روش جمع آوری نمونه ها غیر احتمالی و آسان انجام گردید. کلیه موارد پس از معاینه توسط متخصص داخلی و در هر نوع علت عضوی در این طرح وارد می گردیدند به لحاظ اخلاقی نکات ضروری با افراد در میان گذاشته می شد. بیماران دچار افسردگی در شش گروه دسته بندی شدند.

۱- گروه دچار افسردگی خفیف (Mild) یا وجود همه علائم افسردگی منهای علائم بیولوژیک
۲- گروه دچار افسردگی متوسط (Moderate) یا وجود همه علائم افسردگی منهای علائم افکار خودکشی

۳- گروه دچار افسردگی شدید (Severe) یا وجود همه علائم افسردگی منهای علائم پسیکوتیک
۴- گروه دچار افسردگی شدید یا وجود همه علائم افسردگی بعلاوه علائم پسیکوتیک

۵- گروه دچار اختلال افسردگی دو قطبی (Bipolar) بدون علائم پسیکوتیک

۶- گروه دچار اختلال افسردگی دو قطبی Bipolar بعلاوه علائم پسیکوتیک

برای اجرای آزمون، یک میلی گرم دگزامتازون (معادل دو قرص نیم میلی گرمی) ساعت ۱۲ شب به افراد خورانیده می شد و ساعت ۸ صبح نمونه های سرمی تهیه می گردید. (بعلت عدم دسترسی بررسی نمونه های ۴ عصر مقدور نشد) در این بررسی مقدار کورتیزول تا سقف ۵ micg/dl طبیعی تلقی می گردید. پاسخ مثبت (معادل ۱۴۰ nm/dl) به معنی کریز کورتیزول از کاهش کمی بدن بال تاثیر دگزامتازون است. بعبارت دیگر بایستی مقدار کورتیزول زمینه ای بصورت آندوژن افزایش یافته باشد (۷).

■ ارزیابی کورتیزول: همه نمونه های سرمی بدست آمده در 20°C -۲۰ منجمد گردیده و سپس با سانتریفوژ 2000 RPM بمدت ۵ دقیقه جداسازی و پس از شستشو بررسی می شد. تعیین مقدار کورتیزول با کیت های تجاری (Amer-Sham Kit) و با استفاده از I 122 رادیوایکتیو و بطریقه RadioimmunoAssay (RIA) و با شمارشگر گاما (Gammacounter) (LBK اندازه گیری شد).

روش آماری بکاررفته، آزمون مقایسه میانگین داده های DST با استفاده از Regression Test, T.Test بود. بین متغیرهای کیفی آزمون Chi-square بعمل آمد.

یافته ها

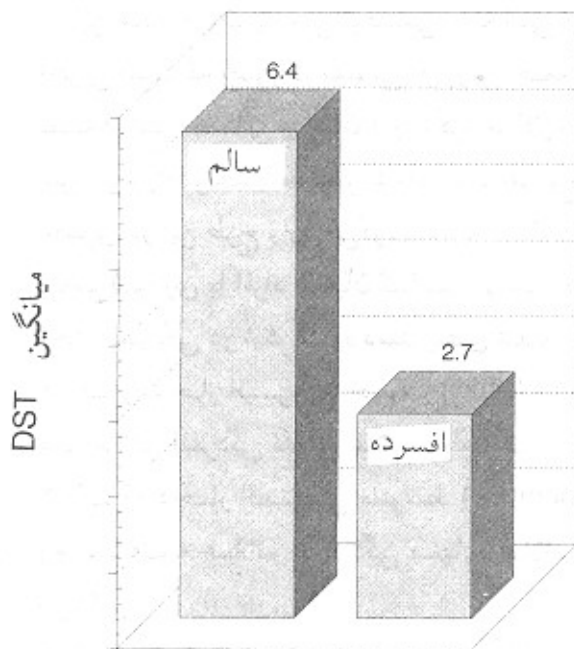
میانگین سن بیماران $34/9 \pm 11/71$ و در گروه شاهد $33/04 \pm 11/35$ بود.

جوانترین بیمار یک دختر ۱۲ ساله و سالمندترین بیمار یک زن ۶۶ ساله بود. از این میان (۵ نفر) ۱۰٪ بیماران دچار افسردگی خفیف (۱۲ نفر) ۲۴٪ افسردگی متوسط (۱۸ نفر) ۳۶٪ دچار

جدول ۱. توزیع فراوانی DST بر حسب انواع افسردگی در بیماران افسرده مراجعه کننده به بیمارستان شهید بهشتی بابل (۱۳۷۳)

نوع افسردگی	کد ICD10	تعداد و درصد بیماران	نتیجه DST مثبت
افسردگی خفیف	F 32.0	۵ (۱۰٪)	۰
افسردگی متوسط	F 32.1	۱۲ (۲۴٪)	۰
افسردگی شدید بدون تظاهرات پسیکوتیک	F 32.2	۱۸ (۳۶٪)	۱۲
افسردگی شدید با تظاهرات پسیکوتیک	F 32.3	۵ (۱۰٪)	۵
اختلال دو قطبی بدون تظاهرات پسیکوتیک	F 32.4	۴ (۸٪)	۱
اختلال دو قطبی با تظاهرات پسیکوتیک	F 32.5	۶ (۱۲٪)	۵
جمع	—	۵۰ (۱۰۰٪)	۲۳

زن و ۱۱ نفر مرد DST مثبت داشته‌اند. یعنی ۲۵ نفر از جمع ۵۰ نفری بیماران بعبارتی ۵۰٪ موارد DST مثبت داشته‌اند.



شکل ۱. پاسخ به تست دگزامتازون در مبتلایان به افسردگی در مقایسه با گروه شاهد در بیماران افسرده مراجعه کننده به بیمارستان شهید بهشتی بابل (۱۳۷۳)

بر اساس شکل ۱، عیار DST در دو گروه بیمار ۶/۴

افسردگی شدید بدون پسیکوز ۵ نفر، افسردگی شدید پسیکوتیک ۴ نفر، افسردگی دو قطبی بدون پسیکوز ۶ نفر، به اختلال دو قطبی پسیکوتیک مبتلا بوده‌اند (جدول ۱).

براین مبنا ۴۰ نفر از بیماران (۸۰٪) در گروه دچار اختلالات افسردگی یک قطبی و ۱۰ نفر (۲۰٪) در گروه دچار اختلالات دو قطبی جای می‌گیرند. از ۱۰ نفر بیمار دو قطبی یک نفر Mixed Type و بقیه دارای ضوابط بیماری دو قطبی II بوده‌اند.

DST در گروه مبتلا به افسردگی خفیف و متوسط منفی بوده و موارد مثبت در بیماران مبتلا به افسردگی شدید یک دو قطبی بوده است. میانگین DST در گروه بیماران $5/94 \pm 6/4$ در مقابل $2/06 \pm 2/7$ در گروه کنترل بوده است. در گروه افسرده شدید از ۱۲ نفر DST مثبت و از ۶ نفر مرد ۴ نفر DST مثبت بوده‌اند.

در گروه افسرده دو قطبی ۱۰۰٪ مردان و ۵۰٪ زنان DST مثبت بوده‌اند.

بحث

جدول شماره ۱ نشان می‌دهد که در مجموع ۱۴ نفر

منابع

۱- اخوت و، جلیلی ا. افسردگی انتشارات رز، ۱۳۶۲؛ ۵.

2. Kaplan HI, Sadock BJ. *Synopsis of psychiatry* VII. 1995; 531

3. *ibid* p:518

4. Carroll BJ et al. *Neuroendocrine regulation in depression*. Arch Psychiatry 1996; 33:1039

5. Kaplan HI, Freedman AM, Sadock BJ. *Comprehensive textbook of psychiatry* III. 1980;222

6. Carroll BJ. DST, A review of contemporary confusion. J Clin Psychol 1995;46:13

7. Arana GW et al. Association between low plasma levels of dexamethasone & elevated levels of cortisol in psychiatric patients given dexamethasone. AM J Psychiatr 1984 ; 141:1619 - 1620

8. Wing PSE, Cooper JK, Sartorius JEN. *The description and classification of psychiatric symptoms: An Instruction Manual for the PSE and CATEGO system*. London, Cambridge university press, 1974

9. Carroll BJ. *HPA axis in depression some research studies*. Sepingfield illinois 1972

10. Carroll BJ. *DST in melancholia*. British of Psychiatr 1982;140:292-304

11. Rush AJ. *DST and major depressive disorder*. J Biol Psychiatr 1982;17(3): 327-341

12. Brown A , Skuey L. *Response to dexamethasone and subtypes of depression*.

بر اساس شکل ۱، عیار DST در دو گروه بیمار ۶/۴ و شاهد ۲/۷ دارای تفاوت معنی دار آماری است ($p < 0.05$).

بین دو گروه دچار افسردگی یک قطبی ۱۷ نفر از جمع ۲۳ نفر ۷۳٪ و در گروه افسردگی دو قطبی ۸ نفر از جمع ۱۰ نفر یعنی ۸۸٪ دارای DST مثبت بوده اند که تفاوت بین این گروه معنی دار نیست. بر اساس این نتایج بین شدت افسردگی و جنسیت بیمار همبستگی وجود دارد که این رابطه با ضریب همبستگی $r = 0.46$ و $p < 0.01$ معنی دار است. و نیز بر اساس نتایج حاصله بین شدت افسردگی و نتایج DST رابطه وجود دارد ($P < 0.01$).

مقایسه بین افراد افسرده و گروه کنترل نشان می دهد که بین دو گروه پاسخ به DST متفاوت است ($P < 0.01$). عبارت دیگر این تست حداقل قادر به جداسازی موارد دچار افسردگی شدید از دیگر انواع افسردگی می باشد. نکته دیگر آنست که در افسردگی خفیف و متوسط DST، سرانجامی چون افراد غیر افسرده دارد. بنابراین می تواند نشانگر فقدان تغییرات آشکار پاتولوژیک در محور (LHPA) باشد. (۱۲ و ۱۳ و ۱۴)

نتیجه گیری

تغییرات سطح پلاسمایی کورتیزول در بیماران مبتلا به افسردگی یکنواخت نیست و همین خود شاهی بر این مدعاست که افسردگی سندرم های متنوعی با علل اتیولوژیک احتمالاً متفاوتی می باشد. بدین معنی که شاید در موارد خفیف و متوسط علل دیگری دست اندرکار هستند که بر محور LHPA تاثیر پاتولوژیک ندارند و در موارد شدید افسردگی دسته عوامل موجود بر این محور بیشتر موثرند.

Arch of Gen Psychiatr 1980;37:747-751

13. Shopsin B, Gershon S. **Plasma cortisol response to dexamethasone suppression in depressed patients.** Arch of Gen psychiatry 1981;24: 320- 326

14. Borger M. **DST in depressed patients.** J Biol Psychiatr 1982;17: 1217-1242