

Panik Bozukluğu ve Yaygın Anksiyete Bozukluğu Olan Hastalarda Hipotalamo-Pituitar-Adrenal Eksen Aktivitesinin Deksametazon Baskılama Testi ile Değerlendirilmesi

Yunus Hacimusalar¹,
Ertuğrul Eşel²

¹Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Psikiyatri Kliniği, Kayseri - Türkiye
²Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Psikiyatri Anabilim Dalı, Kayseri - Türkiye

ÖZET

Panik bozukluğu ve yaygın anksiyete bozukluğu olan hastalarda hipotalamo-pituitar-adrenal eksen aktivitesinin deksametazon baskılama testi ile değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı panik bozukluğu (PB) ve yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) olan hastalarda hipotalamo-pituitar-adrenal (HPA) eksen aktivitesini inceleyerek, bu sistemin PB ve YAB'nin patofizyolojisindeki rolünü araştırmaktır.

Yöntem: PB (n=24) ve YAB (n=21) olan hastalarda ve sağlıklı kontrollerde (n=20) bazal ve deksametazon baskılama testi (DST) uygulaması sonrasında kortizol ve dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEA-S) değerleri ölçüldü.

Bulgular: YAB grubunun bazal kortizol düzeyleri kontrol ve PB grubuna göre düşük bulundu. Ayrıca YAB grubunda deksametazonun kortizolu baskılaması kontrol ve PB grubuna göre düşük bulundu. PB ve YAB hastalarında bazal ve DST sonu DHEA-S düzeyleri kontrol grubuna benzer bulundu.

Sonuç: YAB hastalarında bazal kortizol düzeyinin düşük olması ve DST'de kortizol baskılanmasının yetersiz oluşu bu hastalarda hem kortikotropin salgılatıcı hormon reseptörlerinde, hem de glukokortikoid reseptörlerinde bir aşağı ayarlama (down-regulation) olduğunu akla getirmektedir.

Anhtar kelimeler: Dehidroepiandrosteron, deksametazon, panik bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu

ABSTRACT

Evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity by using dexamethasone suppression test in patients with panic disorder and generalized anxiety disorder

Objective: The aim of this study was to investigate the role of hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis activity on the pathophysiology of anxiety disorders by examining the HPA axis activity in patients with panic disorder (PD) and generalized anxiety disorder (GAD).

Method: Baseline and post dexamethasone suppression test (DST) serum concentrations of cortisol and dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S) were measured in patients with PD (n=24), GAD (n=21) and in healthy controls (n=20).

Results: The baseline cortisol levels in GAD group were found lower than those of the patients with PD and healthy controls. Cortisol suppression by dexamethasone in GAD group was found to be lower than PD patients and healthy controls. Baseline and post-DST DHEA-S levels in the patients with PD and GAD were similar to those of the healthy controls.

Conclusion: Lower cortisol levels and inadequate cortisol suppression with DST in GAD patients may suggest a downregulation in both corticotropin releasing hormone and glucocorticoid receptors in the central nervous system.

Keywords: Dehydroepiandrosterone, dexamethasone, panic disorder, generalized anxiety disorder



Yazışma adresi / Address reprint requests to:
Yunus Hacimusalar,
Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Psikiyatri Kliniği, Kocasinan/Kayseri, Türkiye

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

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

Geliş tarihi / Date of receipt:
12 Haziran 2016 / June 12, 2016

İlk düzeltme öneri tarihi /
Date of the first revision letter:
22 Temmuz 2016 / July 22, 2016

Kabul tarihi / Date of acceptance:
24 Eylül 2016 / September 24, 2016

GİRİŞ

A nksiyete bozuklukları ruhsal bozukluklar içerisinde en yaygın olanıdır. Panik bozukluğu (PB) ve yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) anksiyete bozukluklarının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır (1). PB ve YAB'nin nörobiyolojisiyle ilgili araştırmalar, provokasyon çalışmalarının yanı sıra hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) eksen ve özellikle de kortizol üzerine yoğunlaşmıştır. PB'de HPA eksen, idrar, tükürük ve plazmada kortizol seviyeleri, deksametazon baskılama testine (DST) kortizol yanıtı ve deksametazon-kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) testine adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol yanıtına bakılarak değerlendirilmeye çalışılmıştır (2,3). YAB'de HPA eksen aktivitesiyle ilgili çalışmalar ise az sayıdadır. YAB hastalarının yaklaşık %27'sinde (4) ve %38'inde (5) DST pozitifliği bildirilmiştir. Bu oran depresyondakinden az olmakla birlikte YAB hastalarında da strese anormal bir cevabın olduğunu ve HPA eksenin düzenleyici geri bildirim düzeneklerinde bir bozukluğun olduğunu göstermektedir. YAB hastalarında kortizol seviyelerinin düşük (6,7), normal (8) ve yaşlı hastalarda yüksek (9,10) olduğu şeklinde veriler vardır. Sonuç olarak PB ve YAB'de HPA eksen anormallikleri ile ilgili bulguların çelişkili ve yetersiz olduğu görülmektedir (11).

Diğer taraftan adrenal bezden salgılanan diğer steroid yapıları hormonların da anksiyete bozuklukları ile etiyolojik olarak ilişkili olabileceğini gösteren bulgular vardır (12,13). Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve DHEA'nın sülfat esteri olan Dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEA-S) bu hormonlardandır. DHEA-S başlıca adrenal bezlerden kaynaklanır, ayrıca beyinde de 'de novo' olarak sentezlenir. DHEA-S'nin beyin omurilik sıvısı ve serumdaki konsantrasyonunun yüksek derecede orantılı olması, serum düzeylerinin ölçülmesinin beyindeki düzeyinin bir göstergesi olacağını düşündürmektedir (14). DHEA anti stres özellikleri göstermektedir (15). DHEA ve DHEA-S'nin düşük seviyeleri algılanan stres ve sürekli (trait) anksiyetenin yüksek seviyeleri ile ilişkilidir (16). DHEA akut stres cevabında artarak bir belirteç gibi davranmaktadır. DHEA-S kortizolu baskılayarak antiglukokortikoid

etki gösterir (16). Büyük oranda adrenal bezden salgılandığı bilinmesine rağmen DHEA-S'nin düzenlenmesinde rol oynayan etmenler tam olarak bilinmemektedir. ACTH'nın adrenallerden DHEA yapımını uyardığı kabul edilirse de, belirli durumlarda kortizol ve DHEA'nın salınımı arasında bir takım farklılıklar olduğu bilinmektedir (14). Deksametazon ACTH'den bağımsız diğer mekanizmalar aracılığı ile DHEA-S'yi baskılayabilir. Bu baskılama DST'ye DHEA-S yanıtı bakılarak değerlendirilebilir. PB ve YAB'de DHEA-S ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır (2). PB olanlarda bazal DHEA'nın normal (17) ya da yüksek (18) olduğu şeklinde veriler vardır. Bir çalışmada YAB olan hastalarda pregnanolon sülfat düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulunurken, DHEA-S düzeyleri arasında fark bulunamamıştır (12).

Bu çalışmada PB ve YAB olan hastalarda bazal kortizol, bazal DHEA-S ve deksametazona kortizol ve DHEA-S yanıtına bakılarak HPA eksenindeki muhtemel bozuklukların araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Bu çalışma bir kör olmayan klinik deneysel araştırma çalışmasıdır. Bu çalışmaya 20-48 yaş arasında olan, psikiyatri polikliniğine başvurmuş, Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV TR) (19) tanı kriterlerine göre PB ya da YAB tanısı alan hastalar ve kontrol grubunu oluşturmak üzere gönüllü olan sağlıklı bireyler dâhil edildi. Tanı, birbirinden bağımsız iki psikiyatri uzmanı tarafından konuldu.

Eş zamanlı veya geçmişte başka bir psikiyatrik bozukluk 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 elektrokonvulsif tedavi yapılmış olanlar çalışmadan dışlandılar. Kriterlere uyan 24 PB (yaş ortalaması 38.4±7.2, 10 kadın, 14 erkek) ve 21 YAB (yaş ortalaması 30.7±8.8, 13 kadın, 8 erkek) olan hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu aynı kriterlere uyan, şu anda veya geçmişte

herhangi bir psikiyatrik bozukluk hikayesi bulunmayan 20 sağlıklı bireyden (yaş ortalaması 30.0 ± 4.4 , 10 kadın, 10 erkek) oluşturuldu (Tablo 1). Hasta ve kontrol grubu çalışma boyunca 3 gün süre ile hastanede kaldılar. Hasta ve kontroller; fizik, psikiyatrik ve nörolojik muayeneleri, rutin biyokimyasal tetkikleri, tam kan sayımı, 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

Çalışmaya alınan 24 PB hastasından 9'u, 21 YAB hastasından 8'i ilaç kullanmaktaydı. İlaç kullanan hastalar çalışmaya alınmadan önce kullanmakta oldukları ilaçlar kesildi. Hastane dışında geçen iki haftalık ilaçtan arındırma süresi sonunda çalışmaya dâhil edildiler. Hasta ve kontrollere depresyon düzeylerini değerlendirmek için Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ) (20), anksiyete düzeylerini değerlendirmek için Klinik Anksiyete Skalası (KAS) (21) uygulandı. HDDÖ skorları 7'den aşağı olanlar çalışmaya dâhil edildi.

Benzer baskılama çalışmalarında yapıldığı gibi (22) hasta ve kontrol grubundan bir gecelik açlıktan sonra, bazal kortizol ve DHEA-S düzeylerini ölçmek için antekübital vene yerleştirilen bir kateter vasıtasıyla saat 09.00'da kan örnekleri alındı. Kan örnekleri alındıktan hemen sonra iki gün boyunca saat 09.00, 15.00, 21.00 ve 03.00'de 0.5mg deksametazon oral yolla verildi. Üçüncü gün saat 09.00'da kortizol ve DHEA-S düzeyleri için tekrar kan örnekleri alındı. Kan örnekleri alınışından itibaren iki saat içinde 5 dakika santrifüj (4000 devir/dakika) edildikten sonra serumları analiz edilinceye kadar -70°C 'de saklandı.

Biyokimyasal Analiz

Serum kortizol ve DHEA-S düzeyleri radyoimmuno assay (RIA) yöntemi ile tayin edildi. Serum kortizol düzeyi RIA (DSL-2100) kiti ile ölçüldü. Sensitivite limiti $0.3\mu\text{g/dL}$, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon

katsayıları sırasıyla $19.21\mu\text{g/dL}$ konsantrasyonda %5.3, $19.18\mu\text{g/dL}$ konsantrasyonda %8.9 idi. Serum DHEA-S düzeyi RIA (DSL-3500) kiti ile ölçüldü. Sensitivite limiti $1.7\mu\text{g/dL}$, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları sırasıyla $14.5\mu\text{g/dL}$ konsantrasyonda %7.8, $17.3\mu\text{g/dL}$ konsantrasyonda %10.0 idi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Inc., Chicago, IL, ABD) 22.0 paket programı kullanıldı. DST'ye hormonların cevabını değerlendirmek için deksametazon sonrası kortizol ve DHEA-S cevabındaki değişim (Δ değerleri) hesaplandı.

Δ kortizol: (DST sonrası kortizol değeri) – (bazal kortizol değeri)

Δ DHEA-S: (DST sonrası DHEA-S değeri) – (bazal DHEA-S değeri)

Elde edilen bütün değişkenlerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. PB, YAB ve kontrol grubu arasında yaş, beden kitle indeksi (BKİ), HDDÖ ve KAS puanları açısından fark olup olmadığını değerlendirmek için MANOVA ve post-hoc Bonferroni testi uygulandı. PB ve YAB gruplarının hastalık sürelerini karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi uygulandı. Günlük içilen sigara sayısı normal dağılım göstermediği için Kruskal-Wallis H 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, DST sonu kortizol, Δ kortizol, bazal DHEA-S, DST sonu DHEA-S, Δ DHEA-S değerlerinin kıyaslamasını yapmak için MANCOVA testi kullanıldı. Cinsiyet, yaş, BKİ ve günlük içilen sigara sayısı kovariate (eş değişken) olarak alındı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu durumlarda, post-hoc Bonferroni testi kullanılarak farkın hangi gruplar arasında olduğu belirlendi. Hastaların demografik verileri ve hormonal değerleri arasındaki ilişkiyi araştırmak için Pearson korelasyon testi kullanıldı. Bu makalede anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

BULGULAR

Grupların Sosyodemografik Özellikleri

Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark yoktu ($\chi^2=1.50$; $df=2$; $p>0.05$). PB, YAB ve kontrol grubu arasında yaş, BKİ, HDDÖ ve KAS puanları MANOVA ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edildi (sırasıyla $F=10.46$; $df=2.63$; $p=0.001$, $F=4.71$; $df=2.63$; $p<0.01$, $F=240.31$; $df=2.63$; $p=0.001$ ve $F=277.38$; $df=2.63$; $p<0.001$). İkili grup farklılıklarına post-hoc Bonferroni testleri ile karar verildi. PB grubunun yaş ortalaması, kontrol ve YAB grubundan daha büyüktü. BKİ PB grubunda kontrol grubundan daha fazlaydı. PB ve YAB arasında klinik ölçekler açısından anlamlı farklılık yoktu ancak her iki grubun da HDDÖ ve KAS puanları kontrol grubundan daha yüksekti. YAB grubunun hastalık süresi PB grubuna göre anlamlı derecede daha

uzundu ($z=-2.75$, $p=0.006$). Kontrol grubunun %55.0'i, PB grubunun %36.0'sı, YAB grubunun %52.2'si sigara içiyordu ve bu oranlar arasında istatistiksel farklılık yoktu ($\chi^2=1.68$; $df=2$; $p>0.05$). Günlük içilen sigara sayıları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($\chi^2=2.67$; $df=2$; $p>0.05$) (Tablo 1).

Bazal ve DST Sonu Kortizol Değerleri

Kontrol grubu ve PB grubu arasında bazal kortizol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($F=5.10$; $df=2.58$; $p>0.05$). YAB grubunun bazal kortizol düzeyleri kontrol grubu ve PB grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($F=5.10$; $df=2.58$; $p=0.009$) (Tablo 2). DST sonu kortizol düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($F=0.95$; $df=2.58$; $p>0.05$). Δ kortizol (DST sonrası kortizol değeri – bazal kortizol değeri) değeri açısından PB ile kontrol grubu arasında anlamlı bir

Tablo 1: Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik ve klinik özellikleri

	Kontrol (n=20)		PB (n=24)		YAB (n=21)		F	df	p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	Ortalama	SS			
Yaş (yıl)	30.00	4.40	38.40*	7.20	30.70	8.80	10.46	2.63	<0.001
BKİ (kg/m ²)	23.20	3.60	27.20**	4.60	25.10	4.70	4.71	2.63	<0.01
HDDÖ	2.20	0.52	6.33**	0.70	6.43**	0.84	240.31	2.63	<0.001
KAS	1.95	0.75	14.45**	1.84	13.65**	2.56	277.38	2.63	<0.001
	Median (%25-75)		Median (%25-75)		Median (%25-75)		χ^2	df	p
Sigara (sayı/gün)	20 (10.0/20.0)		20 (16.25/21.0)		17.5 (8.75/20.0)		2.67 ^a	2.00	>0.05
Hastalık süresi (ay)	----		12 (6-27)		36 (21-60)***		$z=-2.75$		0.006
Cinsiyet (kadın/erkek)	10/10		10/14		13/8		1.50	2.00	>0.05
Sigara (%)	55.0		36.0		52.2		1.68	2.00	>0.05

n: Denek sayısı, SS: Standart Sapma, PB: Panik bozukluğu, YAB: Yaygın anksiyete bozukluğu, BKİ: Beden kitle indeksi, KAS: Klinik Anksiyete Skalası, HDDÖ: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, F: MANOVA, χ^2 : Ki-kare, z: Mann-Whitney U, a: Kruskal-Wallis H,

*Kontrollerden ve YAB grubunununkinden yüksek, **Kontrol grubunununkinden yüksek, ***PB grubunununkinden yüksek

Tablo 2: Hasta ve kontrol gruplarının hormonal verileri

	Kontrol (n=20)		PB (n=24)		YAB (n=21)		F	df	p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	Ortalama	SS			
Bazal kortizol (µg/dL)	21.52	6.73	19.87	9.66	14.07*	5.64	5.10	2.58	0.009
DST sonu kortizol	2.08	0.84	1.72	0.92	1.58	1.15	0.95	2.58	>0.05
Δ kortizol	-18.08	8.13	-18.14	9.44	-12.48*	5.21	4.00	2.58	0.024
Bazal DHEA-S (µg/dL)	381.66	241.03	290.20	158.97	252.80	190.74	1.45	2.58	>0.05
DST sonu DHEA-S	140.20	99.55	111.41	79.69	100.33	100.48	0.38	2.58	>0.05
Δ DHEA-S	241.45	189.71	-178.79	103.88	-152.47	112.82	1.59	2.58	>0.05

n: Denek sayısı, SS: Standart Sapma, PB: Panik bozukluğu, YAB: Yaygın anksiyete bozukluğu, DST: deksametazon baskılama testi, F: MANCOVA, DHEA-S: Dehidroepiandrosteron-sülfat, Δ kortizol: (DST sonrası kortizol değeri) – (bazal kortizol değeri), Δ DHEA-S: (DST sonrası DHEA-S değeri) – (bazal DHEA-S değeri), *Kontrollerinkinden ve PB grubunununkinden düşük

fark bulunmadı ($F=4.00$; $df=2.58$; $p>0.05$). Ancak Δ kortizol değeri YAB grubunda PB ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($F=4.00$; $df=2.58$; $p=0.024$) (Tablo 2). Yani deksametazonla kortizol YAB grubunda PB ve kontrol grubuna göre daha az baskılanmıştı.

Bazal ve DST Sonu DHEA-S Değerleri

Bazal ve DST sonu DHEA-S düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $F=1.45$; $df=2.58$; $p>0.05$, $F=0.38$; $df=2.58$; $p>0.05$). Gruplar arasında Δ DHEA-S (DST sonrası DHEA-S değeri – bazal DHEA-S değeri) değerleri açısından da anlamlı fark bulunmadı ($F=1.59$; $df=2.58$; $p>0.05$) (Tablo 2).

Hasta Gruplarında Korelasyon İncelemeleri

PB grubunda:

KAS puanları arttıkça bazal kortizol değeri azalıyordu ($r=-0.45$; $p=0.012$). KAS puanları arttıkça Δ kortizol değeri artıyordu ($r=0.45$; $p=0.01$). Yani anksiyetenin şiddeti arttıkça deksametazonla kortizol daha az baskılanıyordu.

YAB grubunda:

KAS puanları ile bazal kortizol düzeyi arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($r=-0.24$; $p>0.05$). KAS puanları arttıkça DST sonu kortizol değeri azalıyordu ($r=-0.66$; $p<0.01$).

TARTIŞMA

PB’de bazal kortizol düzeylerinin normal (23-26) ve artmış (27-30) olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Bizim bulgularımız PB’de kortizolün normal bulunduğu çalışmalarla (23-26) uyumluydu. Plazma kortizolünün %95’i proteinlere bağlanmaktadır. Aktif olan kısım ise serbest kortizoldür. Dolayısıyla sonuç farklılıklarının bir nedeni çalışmaların bir kısmında serbest, bir kısmında total kortizol değerlerinin ölçülmesi olabilir. Sonuçlardaki tutarsızlığın diğer bir sebebi eşlik eden depresif semptomlar (28) ve anksiyete

düzeylerinin farklı oluşu olabilir (31). Sonuçların tutarsız oluşunun bir diğer sebebi de ölçüm zamanlarının farklı olması olabilir. Bazı hastalarda faz gecikmesi gibi bir durumun varlığında kortizolün kronobiyolojik ritminde değişiklik olabileceği ileri sürülmüştür (24). Bu çalışmada kan örnekleri sabah alınmıştı, hastaların eşlik eden depresyonları yoktu. Çalışmada total kortizol ölçülmüştü. Serbest kortizolün ölçülmesi daha hassas bir değerlendirme olanağı sağlayabilir.

Bu çalışmada, PB hastalarında deksametazonla kortizol cevabı kontrollerinkine benzer bulundu. PB’de deksametazonla kortizolün kontrollere benzer şekilde baskılandığını (3,23,32) ve %27 (5) gibi oranlarda baskılanmadığını gösteren çalışmalar vardır. Bu çalışmanın bulguları PB’de deksametazonla kortizol baskılanmasının normal bulunduğu çalışmalarla (3,23,32) uyumludur. PB’de DST ile kortizolün yeterince baskılanmama oranı depresyona oranla genellikle düşük seviyede gözlenmektedir. Ayrıca önceki bazı çalışmalarda hastalarda depresyonun tam olarak dışlanmamış olması (28), PB’ye eşlik eden agorafobi ve kortizolün sınır değerindeki farklılıklar (5) nonsupresyonun diğer nedenleri olabilir. Bu çalışmada depresyonun varlığı yanında geçmişte depresyon hikâyesi olan hastalar da dışlanmıştı.

Çalışmamızda YAB grubunda bazal kortizol düzeyleri PB ve kontrol grubundan düşük bulundu. Önceki çalışmalarda YAB’de bazal kortizol düzeyinin kontrol grubuna benzer (8,33) ve yaşlı hastalarda kontrol grubundan yüksek olduğu bildirilmiştir (10,34). Steudte ve arkadaşları (7) çalışmasında ise geriye yönelik olarak 6 aya kadar kortizol salınımını yansıtan saç analizinde YAB olanlarda kortizol seviyeleri kontrol grubuna göre %50-60 oranında düşük bulunmuştur. Kortizol salınımı gün içinde değişiklik göstermektedir. Sabah uandıktan sonra kortizol salınımı artmaktadır, buna kortizol uyanıklık yanıtı denilmektedir. YAB hastalarında bu yanıt sağlıklı kontroller göre düşük bulunmuştur (6). Bu çalışmanın sonuçları YAB’de kortizolün düşük bulunduğu çalışmaların sonuçları ile uyumludur (6,7).

Steudte ve arkadaşları (7) çalışmasında bildirilen kortizol düşüklüğü bulgusu, YAB’de başlangıçta

mevcut olan yüksek kortizol seviyesine karşı uzun vadede oluşan telafi edici çabanın sonucu olarak açıklanmıştır. Bir diğer açıklama ise baştan beri düşük kortizol seviyesinin anksiyete farkındalığında ki artışa neden olarak endişe zincirlerinin ortaya çıkışını tetiklediği ve bu şekilde YAB'nin oluşmasına yol açtığı şeklindedir (7). Anksiyete bozuklukları içerisinde kortizol düşüklüğü sıklıkla travma sonrası stres bozukluğunda (TSSB) tespit edilen bir bulgudur (35,36) ve bu durum HPA eksenin kortizol tarafından geribildirim inhibisyonuna artmış duyarlılıkla açıklanmaktadır (36). Bu hastalarda kortikosteroid bağlayan globulindeki bir azalmanın yanında hipofizer ve adrenal duyarlılıkta bir azalma da olabilir. Özetle, mevcut bulgularla anksiyete bozukluklarında bulunan kortizol düşüklüğünün bir sonuç mu, yoksa bu hastalığa yatkınlık oluşturan bir durum mu olduğunu açıklamak güçtür.

TSSB'nin yanı sıra, kronik yorgunluk immün disfonksiyon sendromu (CFIDS), fibromiyalji gibi stresle ilişkili bozukluklarda da hipokortizolemi sık görülen bir durumdur (37,38). Buradaki hipokortizoleminin olası nedenleri arasında şunlar ileri sürülmüştür: 1) HPA eksenin çeşitli seviyelerinde biyosentezin azalması veya salgılatıcı faktörlerde azalma (örneğin, hipotalamustan CRH, hipofizden ACTH ve adrenalde kortizol salınımında azalma), 2) Bir salgılatıcının aşırı salınımını takiben hedef reseptörlerde aşağı ayarlama gelişmesi, 3) Glukokortikoidlerin negatif geri bildiriminde aşırı duyarlılık, 4) Serbest kortizolün oluşumunda azalma, 5) Kortizolün yıkımında rol oynayan enzim aktivitelerinde azalma ile kortizolün periferik yıkımının azalması ve bunun sonucunda daha az kortizole ihtiyaç duyulacağı için HPA eksenin bazal aktivitesinde azalma olması (37,38).

Erken yaşam stresörlerinin TSSB, YAB gibi bazı anksiyete bozukluklarının gelişmesine yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir (39). YAB'de yapılan bir çalışmada hastaların %94.8 gibi yüksek bir oranının herhangi bir travmaya maruz kaldığı bildirilmiştir (40). YAB bu yönüyle TSSB ile benzerlik gösterebilir ve hipokortizoleminin gelişme mekanizması da benzer olabilir. Şiddetli travma ile ilişkili olan TSSB, CFIDS gibi hastalıklarda genellikle bir başlangıç (initial) aşırı

CRH artışının olduğu, bunun sonucunda CRH reseptörlerinde aşağı ayarlama ve HPA eksen hipoaktivitesi geliştiği öne sürülmektedir (41,42). YAB'deki hipokortizolemi bulgumuz belki de bunların geçmişlerindeki travma ile ilişkili olabilir. Ancak, biz bu çalışma sırasında hastaların geçmişte travma yaşayıp yaşamadıklarını sorgulamadığımız için bu görüşümüz spekülasyon kalıktır.

Bu çalışmada YAB'de deksametazonla kortizolün baskılanması kontrol ve PB grubuna göre daha az olmuştu. YAB'de yapılan bazı çalışmalarda %27 (4,43) ve %38 (5) gibi oranlarda deksametazonla kortizolün baskılanmadığı bulunmuştur. Avery ve arkadaşları (5) çalışmasında anksiyete bozukluğu olan hastalarla birlikte depresyon hastaları da değerlendirilmiştir. Depresyonu olanlarda DST pozitifliği %13 bulunurken bu oran YAB'de %38 olarak bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda DST'nin anksiyete bozukluklarıyla, özellikle de YAB ile ilişkisinin spesifikliğı vurgulanmıştır (5).

Bu çalışmada YAB'de deksametazonun kortizolü baskılamasının düşük olması farklı biçimlerde açıklanabilir: Kortizolün deksametazonla baskılanma değeri bazal kortizol düzeyinden DST sonu kortizol düzeyinin çıkarılmasıyla hesaplanmaktadır. Bu nedenle YAB hastalarında bazal kortizol düzeyleri zaten düşük olduğu için kortizol deksametazonla ne kadar baskılansa da kortizolün değişim farkı daha düşük kalacaktır. Ancak bazal kortizol düzeyi YAB grubunda düşük olmasına rağmen DST sonu kortizol düzeyi diğer gruplardan daha düşük değildi. Bu durum sonuçta bir nonsupresyon olarak yorumlanabilir. Bu çalışmada deksametazonla kortizolün baskılanmamasına yol açabilecek faktörlerden benzodiazepin kullanımı, eşlik eden depresyon, kilo kaybı gibi potansiyel nedenler bertaraf edilmişti. Hastalar test süresince hastanede kaldıkları için ilaç uyumsuzluğu da söz konusu değildi.

Bu çalışmada, YAB hastalarında bazal kortizol düzeyleri düşük de olsa kortizolün deksametazonla değişim farkına bakıldığında sonuç endojen kortizolün deksametazonla yeterince baskılanmadığını gösteriyordu. Deksametazonla kortizolün baskılanmaması depresyonda da görülen bir bulgudur (44).

Depresyonda nonsupresyonun sebebinin CRH hipersekresyonu olduğu sanılmaktadır (45). Depresyonlu hastalardaki HPA eksen hiperaktivitesinin, presinaptik CRH hipersekresyonu, buna sekonder olarak gelişen hipofizer ve adrenal bez hipertrofi ve postsinaptik CRH reseptör duyarlılık azalması ile birlikte olduğu bildirilmektedir (46). Hiperaktif HPA sonucunda beyin kortikosteroid reseptörlerinde değişiklik olabileceği, bunun glukokortikoid direncine yol açabileceği, bu nedenle glukokortikoid hormonların HPA eksenin değişik seviyelerinde yapmaları gereken geribildirim etkisini gösteremedikleri ve bunun da kalıcı HPA eksen hiperaktivasyonuna yol açtığı düşünülmektedir (44). Hipotalamik glukokortikoid reseptörlerinin (GR) kortizole duyarlılığı azaldığı için negatif geribildirim etkisi olmaz ve buna bağlı olarak hipotalamik CRH salınışı artar (47). Depresyonlu hastalarda kanda mononükleer hücrelerdeki GR sayısının azaldığının gösterilmiş olması ve bunun tedaviyle normale dönmesi de GR direncinin varlığını desteklemektedir (48). YAB'de de benzer mekanizmalar nedeniyle bir nonsupresyon oluşmuş olabilir. Ya da travma hipotezimiz doğru ise, başlangıç CRH artışı, başlangıç aşırı HPA eksen aktivitesine yol açarak beyindeki negatif geri bildirim sağlayan GR'de kalıcı aşağı ayarlamaya neden olmuş olabilir. Kalıcı CRH artışı da CRH reseptörlerinde aşağı ayarlamaya neden olabileceği için kortizolu arttırmıyor olabilir. Nitekim TSSB'de artmış BOS CRH düzeyleri bildirilmiştir (49). Diğer taraftan depresyonlulardaki gibi YAB'de de GR aşağı ayarlaması bir karakter özellik ise (44) baskılanmama buna da bağlı olabilir. Yani ister karakter özellik olsun isterse travmanın kalıntısı olsun GR'de bir aşağı ayarlama var gibi görünmektedir. Dekametazonla kortizolün baskılanmaması buna bağlı olabilir.

Bu çalışmada PB ve YAB hastalarında bazal DHEA-S düzeyleri kontrollerden farklı değildi. PB olanlarda bazal DHEA'nın normal (17) ve yüksek (18) olduğu şeklinde veriler vardır. Ancak DHEA'nın normal olduğu çalışma kadınlarda, yüksek olduğu ise erkeklerde yapılmıştır. YAB olan 8 erkek hastanın ve 8 sağlıklı kontrolün katıldığı bir çalışmada DHEA-S düzeyi kontrollerden farksız bulunmuştur (12). Bizim

çalışmamızın bulguları PB ve YAB'de DHEA-S'nin kontrollere benzer bulunduğu çalışmalara (12,17) benzerdi. DHEA-S düzeyindeki farklı bulguların nedenleri şunlar olabilir; DHEA-S kişiler arasında değişiklik gösterebilmekte ve aynı kişide yaşla birlikte azalabilmektedir (50). Kan örneklerinin alınma zamanı da DHEA-S düzeylerindeki değişikliğin diğer bir sebebi olabilir (51).

Bu çalışmada PB ve YAB'de DST sonu DHEA-S düzeyleri kontrollerden farklı değildi. Bildiğimiz kadarıyla, literatürde PB ve YAB hastalarında DST'ye DHEA-S cevabını değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. DHEA'nın salınımının nasıl düzenlendiği tam olarak bilinmese de ACTH'nin DHEA'nın salınımından kısmen sorumlu olduğu ve deksametazonun ACTH'den bağımsız bir mekanizmayla da DHEA seviyelerini baskılayabileceği ileri sürülmüştür (52). Nereden salgılandığını bilmediğimiz, ACTH'den bağımsız DHEA salgılatıcıları olabilir. Adrenal androjen salıverici hormon olarak adlandırılan ve hipofizden salıverilen böyle bir maddenin varlığı ileri sürülmüştür (53).

Çalışmaya alınan denek sayısı daha fazla tutulsaydı istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlara ulaşılabilirdi. Hastalarda travma hikayesinin sorgulanması kortizol değerlerindeki farklılığın yorumlanmasını kolaylaştırabilirdi. Total kortizol yerine serbest kortizol seviyelerinin ölçülmesiyle daha hassas bir değerlendirme yapılmış olurdu. Son yıllarda HPA eksenin değerlendirilmesinde DST testinin yanında CRH'ye ACTH ve kortizol yanıtının değerlendirilmesinin, yani CRH uyarım testi ve DST birlikte uygulanmasının HPA eksen bozukluklarını tespit etmede daha duyarlı olduğu bildirilmektedir (11,54). Dolayısıyla HPA ekseninde bir bozukluğun olup olmadığının değerlendirilmesi için DST yanında bu testlerin de uygulanması daha geçerli sonuçlar elde etmemizi sağlayabilirdi.

YAB hastalarında bazal kortizol düzeyinin düşük olması CRH aşırı aktivitesi sonucunda gelişen CRH reseptör aşağı ayarlamasıyla beraber HPA eksen hipofizitesini gösterebilirken, DST ile kortizolün daha az baskılanması GR aşağı ayarlamasını düşündürmektedir.

Katkı Kategorileri	Yazarın Adı
Çalışma fikrinin geliştirilmesi	Y.H., E.E.
Çalışmanın metodolojik olarak tasarımı	Y.H., E.E.
Veri toplama ve işleme	Y.H., E.E.
Verinin analizi ve yorumlanması	Y.H., E.E.
Literatür araştırması	Y.H., E.E.
Makalenin yazımı	Y.H., E.E.
Makalenin gözden geçirilerek revize edilmesi	Y.H., E.E.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal destek: Yazarlar bu çalışma için Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Birimi tarafından TT-05-10 proje numarasıyla finansal destek aldıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Doğan O. The epidemiology of anxiety disorders. *Anatolian Journal of Psychiatry* 2012; 13:158-164.
- Elnazer HY, Baldwin DS. Investigation of cortisol levels in patients with anxiety disorders: a structured review. *Curr Top Behav Neurosci* 2014; 18:191-216. [\[CrossRef\]](#)
- Petrowski K, Wintermann GB, Kirschbaum C, Bornstein SR. Dissociation between ACTH and cortisol response in DEX-CRH test in patients with panic disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37:1199-1208. [\[CrossRef\]](#)
- Tiller JW, Biddle N, Maguire KP, Davies BM. The dexamethasone suppression test and plasma dexamethasone in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 1988; 23:261-270. [\[CrossRef\]](#)
- Avery DH, Osgood TB, Ishiki DM, Wilson LG, Kenny M, Dunner DL. The DST in psychiatric outpatients with generalized anxiety disorder, panic disorder, or primary affective disorder. *Am J Psychiatry* 1985; 142:844-848. [\[CrossRef\]](#)
- Hek K, Direk N, Newson RS, Hofman A, Hoogendijk WJ, Mulder CL, Tiemeier H. Anxiety disorders and salivary cortisol levels in older adults: a population-based study. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38:300-305. [\[CrossRef\]](#)
- Steutde S, Stalder T, Dettenborn L, Klumbies E, Foley P, Beesdo-Baum K, Kirschbaum C. Decreased hair cortisol concentrations in generalised anxiety disorder. *Psychiatry Res* 2011; 186:310-314. [\[CrossRef\]](#)
- Hoehn-Saric R, McLeod DR, Lee YB, Zimmerli WD. Cortisol levels in generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res* 1991; 38:313-315. [\[CrossRef\]](#)
- Chaudieu I, Beluche I, Norton J, Boulenger JP, Ritchie K, Ancelin ML. Abnormal reactions to environmental stress in elderly persons with anxiety disorders: evidence from a population study of diurnal cortisol changes. *J Affect Disord* 2008; 106:307-313. [\[CrossRef\]](#)
- Mantella RC, Butters MA, Amico JA, Mazumdar S, Rollman BL, Begley AE, Reynolds CF, Lenze EJ. Salivary cortisol is associated with diagnosis and severity of late-life generalized anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33:773-781. [\[CrossRef\]](#)
- Jacobson L. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis: neuropsychiatric aspects. *Compr Physiol* 2014; 4:715-738. [\[CrossRef\]](#)
- Semeniuk T, Jhangri GS, Le Mellédo JM. Neuroactive steroid levels in patients with generalized anxiety disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13:396-398. [\[CrossRef\]](#)
- Ströhle A, Romeo E, di Michele F, Pasini A, Hermann B, Gajewsky G, Holsboer F, Rupprecht R. Induced panic attacks shift gamma-aminobutyric acid type a receptor modulatory neuroactive steroid composition in patients with panic disorder: preliminary results. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:161-168. [\[CrossRef\]](#)
- 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. [\[CrossRef\]](#)
- 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. [\[CrossRef\]](#)
- 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. [\[CrossRef\]](#)
- Brambilla F, Biggio G, Pisu MG, Bellodi L, Perna G, Bogdanovich-Djucic V, Purdy RH, Serra M. Neurosteroid secretion in panic disorder. *Psychiatry Res* 2003; 118:107-116. [\[CrossRef\]](#)

18. Brambilla F, Mellado C, Alciati A, Pisu MG, Purdy RH, Zanone S, Perini G, Serra M, Biggio G. Plasma concentrations of anxiolytic neuroactive steroids in men with panic disorder. *Psychiatry Res* 2005; 135:185-190. **[CrossRef]**
19. Amerikan Psikiyatri Birliği. *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı*. Köroğlu E (Çeviri Ed.) Yeniden Gözden Geçirilmiş 4. Baskı, Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2001.
20. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56-62. **[CrossRef]**
21. 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. **[CrossRef]**
22. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998; 19:647-672.
23. Curtis GC, Cameron OG, Nesse RM. The dexamethasone suppression test in panic disorder and agoraphobia. *Am J Psychiatry* 1982; 139:1043-1046. **[CrossRef]**
24. Gurguis GN, Mefford IN, Uhde TW. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity in panic disorder: relationship to plasma catecholamine metabolites. *Biol Psychiatry* 1991; 30:502-506. **[CrossRef]**
25. Petrowski K, Herold U, Joraschky P, Wittchen HU, Kirschbaum C. A striking pattern of cortisol non-responsiveness to psychosocial stress in patients with panic disorder with concurrent normal cortisol awakening responses. *Psychoneuroendocrinology* 2010; 35:414-421. **[CrossRef]**
26. Petrowski K, Wintermann GB, Schaarschmidt M, Bornstein SR, Kirschbaum C. Blunted salivary and plasma cortisol response in patients with panic disorder under psychosocial stress. *Int J Psychophysiol* 2013; 88:35-39. **[CrossRef]**
27. Erhardt A, Ising M, Unschuld PG, Kern N, Lucae S, Putz B, Uhr M, Binder EB, Holsboer F, Keck ME. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31:2515-2522. **[CrossRef]**
28. Goldstein S, Halbreich U, Asnis G, Endicott J, Alvir J. The hypothalamic-pituitary-adrenal system in panic disorder. *Am J Psychiatry* 1987; 144:1320-1323. **[CrossRef]**
29. Roy-Byrne PP, Uhde TW, Post RM, Gallucci W, Chrousos GP, Gold PW. The corticotropin-releasing hormone stimulation test in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143:896-899. **[CrossRef]**
30. Wedekind D, Bandelow B, Broocks A, Hajak G, Rüther E. Salivary, total plasma and plasma free cortisol in panic disorder. *J Neural Transm (Vienna)* 2000; 107:831-837. **[CrossRef]**
31. Kathol RG, Noyes R Jr, Lopez AL, Reich JH. Relationship of urinary free cortisol levels in patients with panic disorder to symptoms of depression and agoraphobia. *Psychiatry Res* 1988; 24:211-221. **[CrossRef]**
32. Bridges M, Yeragani VK, Rainey JM, Pohl R. Dexamethasone suppression test in patients with panic attacks. *Biol Psychiatry* 1986; 21:853-855. **[CrossRef]**
33. Gerra G, Zaimovic A, Zambelli U, Timpano M, Reali N, Bernasconi S, Brambilla F. Neuroendocrine responses to psychological stress in adolescents with anxiety disorder. *Neuropsychobiology* 2000; 42:82-92. **[CrossRef]**
34. Lenze EJ, Mantella RC, Shi P, Goate AM, Nowotny P, Butters MA, Andreescu C, Thompson PA, Rollman BL. Elevated cortisol in older adults with generalized anxiety disorder is reduced by treatment: a placebo-controlled evaluation of escitalopram. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; 19:482-490. **[CrossRef]**
35. Kanter ED, Wilkinson CW, Radant AD, Petrie EC, Dobie DJ, McFall ME, Peskind ER, Raskind MA. Glucocorticoid feedback sensitivity and adrenocortical responsiveness in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2001; 50:238-245. **[CrossRef]**
36. Yehuda R. Sensitization of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in posttraumatic stress disorder. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 821:57-75. **[CrossRef]**
37. Fries E, Hesse J, Hellhammer J, Hellhammer DH. A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30:1010-1016. **[CrossRef]**
38. Yehuda R, Seckl J. Minireview: Stress-related psychiatric disorders with low cortisol levels: a metabolic hypothesis. *Endocrinology* 2011; 152:4496-4503. **[CrossRef]**
39. Faravelli C, Lo Sauro C, Lelli L, Pietrini F, Lazzaretti L, Godini L, Benni L, Fioravanti G, Talamba GA, Castellini G, Ricca V. The role of life events and HPA axis in anxiety disorders: a review. *Curr Pharm Des* 2012; 18:5663-5674. **[CrossRef]**
40. Brawman-Mintzer O, Monnier J, Wolitzky KB, Falsetti SA. Patients with generalized anxiety disorder and a history of trauma: somatic symptom endorsement. *J Psychiatr Pract* 2005; 11:212-215. **[CrossRef]**
41. Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24:236-252. **[CrossRef]**
42. Kasckow JW, Baker D, Geraciotti TD Jr. Corticotropin-releasing hormone in depression and post-traumatic stress disorder. *Peptides* 2001; 22:845-851. **[CrossRef]**
43. Schweizer EE, Swenson CM, Winokur A, Rickels K, Maislin G. The dexamethasone suppression test in generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry* 1986; 149:320-322. **[CrossRef]**

44. Eşel E. Depresyondaki nöroendokrinolojik bulgular. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2002; 5(Ek Sayı 4):35-50.
45. Hatzinger M. Neuropeptides and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) system: review of recent research strategies in depression. *World J Biol Psychiatry* 2000; 1:105-111. **[CrossRef]**
46. Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol* 1999; 160:1-12. **[CrossRef]**
47. van Praag HM. Can stress cause depression? *World J Biol Psychiatry* 2005; 6(Suppl.2):5-22. **[CrossRef]**
48. Calfa G, Kademian S, Ceschin D, Vega G, Rabinovich GA, Volosin M. Characterization and functional significance of glucocorticoid receptors in patients with major depression: modulation by antidepressant treatment. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28:687-701. **[CrossRef]**
49. Bremner JD, Licinio J, Darnell A, Krystal JH, Owens MJ, Southwick SM, Nemeroff CB, Charney DS. Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154:624-629. **[CrossRef]**
50. Ferrari E, Casarotti D, Muzzoni B, Albertelli N, Cravello L, Fioravanti M, Solerte SB, Magri F. Age-related changes of the adrenal secretory pattern: possible role in pathological brain aging. *Brain Res Brain Res Rev* 2001; 37:294-300. **[CrossRef]**
51. van Broekhoven F, Verkes RJ. Neurosteroids in depression: a review. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 165:97-110. **[CrossRef]**
52. Osran H, Reist C, Chen CC, Lifrak ET, Chicz-DeMet A, Parker LN. Adrenal androgens and cortisol in major depression. *Am J Psychiatry* 1993; 150:806-809. **[CrossRef]**
53. Parker LN, Odell WD. Control of adrenal androgen secretion. *Endocr Rev* 1980; 1:392-410. **[CrossRef]**
54. Watson S, Gallagher P, Smith MS, Ferrier IN, Young AH. The dex/CRH test--is it better than the DST? *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31:889-894. **[CrossRef]**