ORIGINAL ARTICLE

Comparing Serum Zinc and Cortisol Concentrations in Patients with Major Depressive Disorder Treated with Fluoxetine and Cognitive-Behavioral Therapy: A Randomized Clinical Trial

Mehrdad Jalalian[1],
Mehdi Pourasghar[2],
Ahmad Majd[3],
Hossein Ghalehnoei[4],
Zahra Kianmehr[5]

[1] PhD Student in Biochemistry, Department of Biochemistry, Faculty of Biological Sciences, Islamic Azad University, Tehran-North Branch, Tehran, Iran
[2] Associate Professor, Department of Psychiatry, Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Addiction Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Professor, Department of Biology, Faculty of Biology, Islamic Azad University, Tehran-North Branch, Tehran, Iran
[4] Assistant Professor, Department of Medical Biotechnology, Molecular and Cell Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[5] Assistant Professor, Department of Biochemistry, Faculty of Biological Sciences, Islamic Azad University, Tehran-North Branch, Tehran, Iran

(Received June 19, 2021 ; Accepted February 17, 2022)

Abstract

Background and purpose: Major depressive disorder (MDD) is a massive challenge for community mental health. Serum zinc and cortisol are suitable biomarkers for assessing the response to a given treatment. In the present study, serum concentrations of these markers were compared between two groups of patients treated with fluoxetine and cognitive behavioral therapy.

Materials and methods: In this randomized clinical trial study, 40 female MDD (DSM-V criteria) patients were divided into two groups: fluoxetine therapy (20 mg/daily/3 months, n=20) and group CBT (90-min/once a week/12 weeks, n=20). Severity of depression was studied by Beck Depression Inventory (BDI-II) and serum cortisol and zinc concentrations were measured before and after treatments. Data were analyzed in Graphpad Prism 9.

Results: BDI-II scores significantly reduced in both fluoxetine therapy (from 23.2±1.5 to 11.1± 1.1) and CBT (from 26.8±0.6 to 9.5±0.8) groups after treatments. Serum cortisol level did not change in patients treated with fluoxetine, but it decreased in CBT group (from 453 ± 0.09 to 386.4±0.07). Serum zinc level decreased in the fluoxetine group (from 91.6±4.8 to 72.8±2.8) and increased in the CBT group (from 78.9±2.1 to 86.5±2.6). Post intervention inter-group comparison showed greater decrease in BDI-II score and cortisol concentration in CBT group than the fluoxetine therapy group.

Conclusion: The decrease in BDI-II score and cortisol level and increase in serum zinc were higher in CBT group than fluoxetine group. Therefore, CBT seems to be suitable for treatment of MDD. Further studies are needed with larger sample size and longer study periods.

(Clinical Trials Registry Number: IRCT20190710044171N1)

Keywords: major depressive disorder, cognitive behavior therapy, fluoxetine, cortisol, zinc

J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 32 (207): 38-47 (Persian).

* **Corresponding Author: Mehdi Pourasghar**- Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Addiction Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: me_pourasghar46@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-21]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و دوم شماره ۲۰۷ فروردین سال ۱۴۰۱ (۴۷-۳۸)

مقایسه غلظت Zinc و کورتیزول سرم بین دو گروه بیماران با اختلال افسردگی عمده تحت درمان با فلوکستین و درمان شناختی رفتاری: کارآزمایی بالینی تصادفی شده

مهرداد جلالیان[۱]
مهدی پوراصغر[۲]
احمد مجد[۳]
حسین قلعه نویی[۴]
زهرا کیانمهر[۵]

چکیده

سابقه و هدف: اختلال افسردگی عمده (MDD) یک چالش بزرگ برای سلامت روان جامعه است. Zinc و کورتیزول سرم نشانگرهای زیستی مناسبی برای پاسخ به درمان می‌باشند. هدف مطالعه حاضر مقایسه نشانگرها در بین دو گروه بیماران MDD تحت درمان با فلوکستین تراپی و درمان شناختی رفتاری انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده، ۴۰ بیمار زن MDD (معیار DSM-V) در دو گروه فلوکستین تراپی (روزانه ۲۰ میلی گرم به‌مدت ۳ ماه) (N=۲۰) و CBT گروهی (جلسه ۹۰ دقیقه‌ای، یکبار در هفته، به مدت ۱۲ هفته) (N=۲۰) جای گرفتند. شدت افسردگی، غلظت سرمی کورتیزول و Zinc در ابتدا و پایان درمان سنجش شدند. داده‌ها در سطح معنادار P≤۰/۰۵ با کمک نرم‌افزار Graphpad Prism9 آنالیز شدند.

یافته‌ها: نمره BDI-II در هر دو گروه فلوکستین (از ۱/۵ ± ۲۳/۲ به ۱/۱ ± ۱۱/۱) و CBT (از ۰/۶ ± ۲۶/۸ به ۰/۸ ± ۹/۵) کاهش معناداری داشت. میزان کورتیزول سرم در گروه فلوکستین بدون تغییر و درگروه CBT (از ۰/۰۹ ± ۴۵۳ به ۰/۰۷ ± ۳۸۶/۴) کاهش داشت. غلظت Zinc سرم در گروه فلوکستین (از ۴/۸ ± ۹۱/۶ به ۲/۸ ± ۷۲/۸) کاهش و در گروه CBT (از ۲/۱ ± ۷۸/۹ به ۲/۶ ± ۸۶/۵) افزایش داشت. از نظر مقایسه بین گروهی مقادیر بعد از درمان، میزان کاهش نمره BDI-II و غلظت کورتیزول در گروه CBT نسبت به گروه فلوکستین‌تراپی بیش‌تر بود.

استنتاج: امتیاز BDI–II، کورتیزول سرم در گروه CBT کاهش بیش‌تر اما Zinc سرم افزایش بیش‌تر نسبت به گروه فلوکستین داشته است. بنابراین برای درمان MDD مناسب به نظر می‌رسد. مطالعه با حجم بیش‌تر و دوره طولانی‌تری توصیه می‌شود.

شماره ثبت کارآزمایی بالینی : IRCT۲۰۱۹۰۷۱۰۰۴۴۱۷۱N۱

واژه های کلیدی: اختلال افسردگی عمده، درمان شناختی رفتاری، فلوکستین، کورتیزول، Zinc

مقدمه

اختلال افسردگی عمده (MDD) یک چالش بزرگ برای سلامت فردی و جامعه است. این اختلال روانی اثراتی منفی بر عملکرد جسمانی و شناختی، فعالیت‌های روزانه، وضعیت شغلی و کیفیت زندگی افراد می‌گذارد.

مولف مسئول: مهدی پور اصغر– ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مرکز تحقیقات علوم رفتاری و روانپزشکی E-mail:me_pourasghar46@gmail.com
۱. دانشجوی دکترای بیوشیمی، دانشکده ی علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران، ایران
۲. دانشیار، گروه روانپزشکی، مرکز تحقیقات علوم رفتاری و روانپزشکی، مرکز مطالعات اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. استاد، گروه زیست شناسی، دانشکده ی زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران، ایران
۴. استادیار، گروه زیست فناوری پزشکی، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۵. استادیار، گروه بیوشیمی، دانشکده ی علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۰/۳/۲۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۰/۵/۵ تاریخ تصویب : ۱۴۰۰/۱۱/۱۸

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-21]

شیوع MDD رو به افزایش بوده و بیشتر فراوانی در محدوده سنی ۳۴-۱۸ سال گزارش شده است. به‌عنوان نمونه تعداد افراد آمریکایی با تشخیص MDD از ۱۳/۷ میلیون نفر در سال ۲۰۰۵ به ۱۷/۵ میلیون نفر (شیوع ۶/۸ تا ۷/۱ درصد) در سال ۲۰۱۸ گزارش شده است. همچنین میزان شیوع جهانی MDD در سال ۲۰۲۰ به دلیل پاندمی کووید-۱۹ به ۳۳/۶ درصد افزایش یافته است(۵-۱). MDD بیماری عودکننده بوده و می‌تواند با سایر اختلالات روان‌پزشکی به‌صورت غیرسیستمیک همراه باشد که در این شرایط باعث بروز علائمی مانند ناتوانی، پاسخ ضعیف به درمان و تمایل به خودکشی می‌شود(۷،۶). شواهد زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد اختلال در چندین سیستم انتقال‌دهنده عصبی، تنظیم نامناسب محور آدرنال-هیپوفیز- هیپوتالاموس (HPA) و فرآیندهای التهابی در بروز بیماری افسردگی نقش دارند(۱۰-۸).

در بیماران MDD، سیگنال‌های غیرطبیعی گیرنده گلوکوکورتیکوئید در نورون‌های محور HPA، موجب ترشح مزمن هورمون آزادکننده کورتیکوتروفین و در نتیجه افزایش سطح کورتیزول خون می‌شود. همچنین به نظر می‌رسد تغییر فعالیت محور HPA بر روی نقاط تنظیمی بالاتر نیز اثر می‌گذارد(۱۳-۱۱). سطوح کورتیزول خون می‌تواند یکی از نشانگرهای پاسخ به درمان و بهبودی در بیماران MDD باشد(۱۴).

روی (Zinc) یک عنصر کمیاب و ضروری است که نقش بسیار مهمی در متابولیسم سلولی و فرایندهای بیوشیمیایی و فیزیولوژیک مرتبط با عملکرد مغزی دارد(۱۵). پدیده مولکولی اتصال و ایجاد هتروداپمر گیرنده ۵-هیدروکسی تریپتامین1A و گیرنده گالین-۱ آغازگر روندهای فیزیولوژیک غیرطبیعی است که منجر به افسردگی می‌شود و یون‌های فلزی روی مانع برهمکنش این گیرنده‌ها می‌شوند(۱۷،۱۶). Styczeń و همکاران غلظت سرمی روی را به عنوان یک نشانگر بیولوژیکی بالقوه برای تشخیص MDD مطرح نموده اند(۱۸). در چند مطالعه روی گروه‌های مختلف از جمله زنان جوان، زنان یائسه و بیماران همودیالیز، ارتباط مستقیمی بین کمبود روی و شدت افسردگی گزارش شده است(۲۲-۱۹). همچنین برخی مطالعات بالینی نشان داده‌اند که غلظت سرمی روی را می‌توان به عنوان یک نشانگر پاسخ به درمان و بهبودی در بیماران MDD در نظرگرفت به‌طوری‌که غلظت سرمی کاهش یافته روی، پس از درمان با داروهای ضد افسردگی طبیعی شده و این افزایش غلظت جبرانی روی با کاهش شدت افسردگی همراه بوده است(۲۴،۲۳).

برای درمان MDD روش‌های دارویی استاندارد و همچنین روش‌های غیر دارویی مانند روان درمانی به کار می‌رود(۲۵). درمان شناختی رفتاری (CBT) یکی از متداولترین روش‌های روان درمانی می‌باشد. روش CBT مبتنی بر یادگیری اجتماعی است و به فرد افسرده کمک می‌کند تا با تغییر برخی شرایط، باورهای نادرست را از میان بردارد. با این روش درمانی بیمار شیوه تفکر خود را شناخته و با استفاده از منطق آن را اصلاح می‌کند(۲۶). شواهد تجربی نشان داده‌اند که روان درمانی به اندازه دارو درمانی برای درمان بیماری افسردگی اثر بخشی دارد(۲۷).

براساس بررسی متون، تاکنون مطالعه‌ای با موضوع مقایسه اثربخشی فلوکستین‌تراپی و CBT برای درمان MDD به وسیله سنجش سطح کورتیزول و روی سرم انجام نشده است(۲۸). مطالعه حاضر یک مطالعه کارآزمایی برای بررسی این موضوع می‌باشد.

مواد و روش ها

طراحی مطالعه

مطالعه حاضر به صورت یک کار آزمایی بالینی تصادفی شده موازی اجرا شد. این مطالعه به تصویب کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران (IR.MAZUMS.REC.1398.759) و مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران (IRCT20190710044171N1) رسید و فرم رضایت‌نامه کتبی توسط همه نمونه‌ها تکمیل شد. جامعه آماری این مطالعه شامل بیماران مراجعه کننده به کلینیک روانپزشکی مرکز آموزشی درمانی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-21]

شهید زارع ساری بوده است. معیار ورود به مطالعه، محدوده سنی ۵۵-۱۸ سال با تشخیص اختلال MDD با تایید روانپزشک براساس معیار DSM-V بود. به دلیل در دسترس بودن، نمونه‌ها از بین بیماران خانم انتخاب شدند. سایر معیار های ورود به مطالعه فقدان بارداری، عدم وجود سایکوز و افکار جدی آسیب رسان به خود و دیگران، عدم دریافت درمان روانشناختی همزمان و عدم ابتلا به بیماری‌های قلبی، کبدی، کلیوی، دیابت و بیماری‌های سیستم اعصاب مرکزی بود.

با توجه به فرمول محاسبه حجم نمونه برای برآورد اختلاف میانگین بین دو گروه و براساس نتایج آماری گزارش شده در مطالعه Chiung-WenTsao و همکاران، توان آماری ۸۰ و ۵ درصد خطای نوع اول، تعداد نمونه برای هریک از دو گروه کارآزمایی ۲۰ نفر در نظرگرفته شد(۲۹). بیماران به روش تصادفی‌سازی بلوک‌بندی شدند (بلوک چهارتایی) و در دو گروه فلوکستین‌تراپی (n=۲۰) و CBT (n=۲۰) قرار گرفتند. بیماران گروه فلوکستین تراپی، روزانه ۲۰ میلی‌گرم داروی فلوکستین به‌مدت سه ماه دریافت کردند و به‌صورت هفتگی از نظر مصرف درست دارو پیگیری شدند(۲۹).

برای بیماران گروه CBT، جلسات گروهی، هر جلسه به مدت ۹۰ دقیقه، در ۱۲ هفته متوالی برگزار شد. در این روش درمانی ابتدا با ابزارهای مصاحبه و خودگزارشی علائم و شرایط بیمار مشخص می‌شود. سپس آموزش‌های تکنیک‌های شناختی و رفتاری برای توانمند نمودن بیمار جهت آگاهی از نقش افکار منفی ناکارآمد و مقابله با این افکار ارائه می‌شود(۳۰). در این مطالعه متغیرهای وابسته شامل نمره پرسشنامه بک و میزان سطح سرمی کورتیزول و Zinc در دو نوبت قبل و بعد از درمان اندازه‌گیری شدند.

پرسشنامه افسردگی بک (BDI-II)

این پرسشنامه شامل ۲۱ گویه با گزینه‌های مقیاس لیکرت ۴ درجه‌ای از ۰ تا ۳ (۰ سلامت روانی ۱ احساس اختلال خفیف ۲ احساس اختلال شدید ۳ احساس اختلال حاد) است که به‌صورت خودارزیابی و براساس گزارش علائم در دو هفته گذشته، شدت افسردگی را در بزرگسالان و نوجوانان اندازه‌گیری می‌کند. گروه‌بندی شدت افسردگی بر حسب نمره کلی، عدم وجود یا افسردگی حداقل (۱۳-۰)، خفیف (۱۹-۱۴)، متوسط (۲۸-۲۰) و شدید (۶۳-۲۹) انجام شد(۳۱).

سنجش کورتیزول و روی سرم

در همه بیماران و در یک زمان یکسان صبحگاهی، هفت سی‌سی نمونه خون وریدکوبیتال گرفته و به لوله‌های همولیز منتقل شد. بیست الی سی دقیقه پس از نمونه‌گیری و بعد از ایجاد لخته، نمونه با دور 3000 rpm به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شد. نمونه سرم جدا شده به لوله استریل جدیدی منتقل و در دمای ۸۰- درجه تا زمان انجام آزمایش ذخیره شد.

کورتیزول سرم به روش ELISA (سنجش ایمنی متصل به آنزیم)، واکنش رقابتی بین آنتی ژن نمونه و آنتی ژن فیکس شده با آنزیم برای اتصال به جایگاه آنتی‌بادی و با استفاده از کیت monobind (USA) با شماره Cat:3226-300A اندازه‌گیری شد. Zn سرم با استفاده از کیت اندازه‌گیری Zn شرکت بایرکس فارس با کد محصول BXCO462 براساس روش طیف سنجی اندازه‌گیری شد. در این روش Zn توسط 5-Br-PAPS شلاته شده و میزان کمپلکس تشکیل شده متناسب با میزان Zn سرم می‌باشد.

داده‌های دموگرافیک و بالینی بیماران شامل سن، وزن و قد با پرسش شفاهی و معاینه فیزیکی بیماران اندازه‌گیری شد. کارشناسان آزمایشگاهی آنالیزکننده نمونه‌های سرم بیماران و فرد آنالیزکننده داده‌های آماری، اطلاعی از نوع مداخله تخصیص یافته به نمونه‌های مطالعه نداشتند.

تجزیه و تحلیل آماری

داده‌ها با نرم‌افزار آماری GraphPad Prism 9 در سطح معناداری $P \leq ۰/۰۵$ تجزیه و تحلیل شدند. برای

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-21]

توصیف داده‌ها از آماره‌های میانگین، انحراف معیار، میانه و درصد فراوانی و برای مقایسه درون گروهی و بین گروهی مقادیر قبل و بعد از درمان متغیرهای نمره افسردگی، سطح کورتیزول و Zinc سرم از آزمون‌های Paired T Test، Independent Samples T test و Wilcoxon Test استفاده شد.

یافته ها

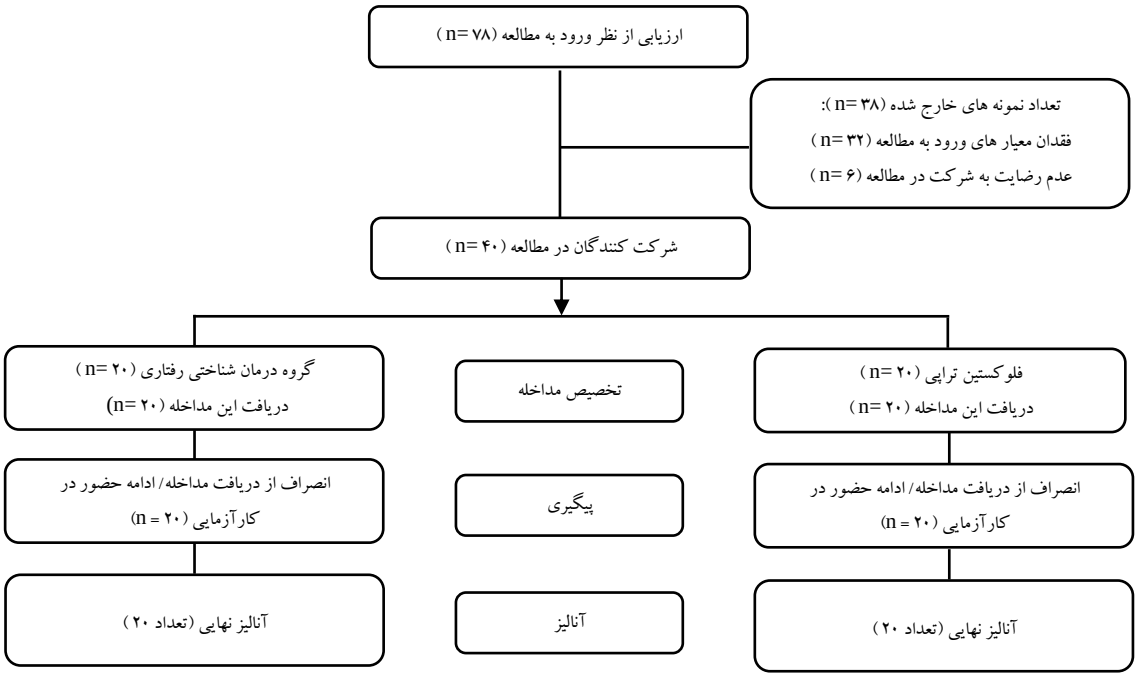
فلوچارت شماره ۱، فلوچارت شرکت‌کنندگان این کارآزمایی را نشان می‌دهد. آنالیز نهایی بر روی داده‌های تمام چهل نمونه مطالعه انجام شد. دو گروه از نظر سن، شاخص توده بدن، وضعیت تاهل، سطح تحصیلات، شغل تفاوت معناداری نداشتند (جدول شماره ۱).

نتایج آماری ارائه شده در جدول شماره ۲ نشان می دهد که شدت افسردگی و غلظت کورتیزول در دو گروه قبل درمان مشابه بودند ولی غلظت روی در دو گروه مشابه نبود. در هر دو گروه فلوکستین تراپی و CBT، شدت افسردگی بعد از درمان در مقایسه با قبل از درمان، به طور معناداری کاهش یافت. سطح کورتیزول سرم قبل و بعد از درمان در گروه فلوکستین تراپی تفاوت معنا داری نداشت، اما در گروه CBT کاهش معنادار کورتیزول سرم بعد از درمان مشاهده شد. غلظت Zinc بعد از درمان در مقایسه با قبل از درمان، در گروه فلوکستین تراپی کاهش معنا دار و در گروه CBT افزایش معناداری داشت. از نظر مقایسه بین گروهی در مرحله بعد از مداخله، میزان کاهش امتیاز افسردگی بک و غلظت کورتیزول در گروه CBT نسبت به گروه فلوکستین تراپی بیشتر بود. در مورد غلظت روی، به دلیل ناهمسو بودن جهت تغییرات بعد از مداخله، امکان چنین مقایسه‌ای وجود نداشت.

جدول شماره ۱: توصیف و مقایسه ویژگی‌های دموگرافیک و پیکرسنجی بیماران دو گروه فلوکستین‌تراپی و درمان‌شناختی رفتاری قبل از اجرای مداخله

ویژگی دموگرافیک قبل از درمان	گروه فلوکستین (n= ۲۰)	گروه شناختی رفتاری (n= ۲۰)	سطح معنی داری
سن (سال) میانگین ± انحراف معیار	۳۰/۴ ± ۳/۱	۳۲/۳ ± ۳/۲	۰/۶۵۱*
شاخص توده بدن (میانگین±انحراف معیار)	۲۵/۰۸ ± ۰/۳	۲۵ ± ۰/۴	۰/۶۹۲*
وضعیت تاهل (مجرد/متاهل)	۱۶/۴	۱۴/۶	۰/۶۲۲**
سطح تحصیلات (دیپلم/لیسانس و بالاتر)	۲/۱۱/۷	۳/۱۴/۳	۰/۴۶۲**
شغل (دانشجو/کارمند/خانه دار)	۷/۷/۶	۹/۴/۷	۰/۴۸۱**

*: Mann Whitney U Test, **: Chi-square



فلوچارت شماره ۱: نمودار گردش بیماران در کارآزمایی بالینی (CONSORT Flowchart)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-21]

جدول شماره ۲: توصیف و مقایسه درون گروهی و بین گروهی سطوح قبل و بعد از درمان شدت افسردگی، کورتیزول و Zinc سرم در دو گروه فلوکستین تراپی و درمان شناختی- رفتاری

	فلوکستین تراپی (n=20)			CBT (n=20)		
متغیر	قبل	بعد	سطح معنی داری*	قبل	بعد	سطح معنی داری*	سطح معنی داری**
شدت افسردگی	۲۳/۲ ± ۱/۵	۱۱/۱ ± ۱/۱	۰/۰۰۵	۲۶/۸ ± ۰/۶	۹/۵۰ ± ۰/۸	۰/۰۲۱	۰/۰۰۸
کورتیزول (ng/dl)	۴۳۲/۱ ± ۰/۰۹	۴۵۰/۲ ± ۰/۰۵	۰/۴۹۸	۴۵۳/۳ ± ۰/۰۹	۳۸۶/۴ ± ۰/۰۷	۰/۰۰۴	۰/۰۰۱
روی (µg/dl)	۹۱/۶ ± ۴/۸	۷۲/۸ ± ۲/۸	۰/۴	۷۸/۹ ± ۲/۱	۸۶/۵ ± ۲/۶	۰/۰۱۹	۰/۰۰۱

Values are presented as Mean±SD
P-value* : Intragroup comparison - Wilcoxon Signed Rank Test
P-value** : Intergroup Comparison - Mann Whitney U Test

بحث

این مطالعه با هدف مقایسه اثر بخشی روش‌های درمانی فلوکستین‌تراپی و CBT درکاهش امتیاز افسردگی بک انجام و برای اولین بار، کاهش سطح کورتیزول خون محیطی و غلظت Zinc سرم به‌عنوان نشانگرهای زیستی پاسخ به درمان، ارزیابی شد.

در مطالعه حاضر سطح کورتیزول خون در بیماران تحت درمان با فلوکستین تفاوت معنی‌داری را نسبت به قبل از درمان نشان نداد. مشابه با این یافته، نتایج مطالعات (Stetler و همکاران، Zobel و همکاران) نیز نشان داد که داروهای ضد افسردگی موجب کاهش علائم بالینی و شدت افسردگی شده اما تغییری در سطح کورتیزول خون محیطی بعد از درمان به وجود نمی‌آورند(۳۳،۳۲). از سویی دیگر طبق گزارش پژوهشگران (Keshavaez و همکاران، Hernandes و همکاران) فلوکستین‌تراپی می‌تواند سطح کورتیزول خون را کاهش دهد(۳۵،۳۴). تاثیر عوامل ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی مانند حضور پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی و متیلاسیون در ژن‌های محور HPA مانند *GR* و *FKBP5*، و همچنین عوامل محیطی مانند وجود استرس شدید و مزمن می‌توانند از دلایل این نتایج متفاوت باشند. بنابراین به نظر می‌رسد کورتیزول نمی‌تواند بیومارکر مناسبی برای ارزیابی پاسخ به درمان با داروی فلوکستین باشد.

روان درمانی را می‌توان یک درمان اپی‌ژنتیک در نظر گرفت که مانند داروها علائم اختلالات روانی را هدف قرار می‌دهد. CBT به‌عنوان روش استاندارد طلایی در روان درمانی شناخته می‌شود. در مطالعه حاضر سطح کورتیزول خون به دنبال ۱۲ جلسه درمان متوالی CBT به‌طور معناداری کاهش یافت. در مطالعه های (Holdvici و همکاران، Rosnick و همکاران) انجام شده یافته مشابهی به‌دست آمد(۳۷،۳۶). همچنین براساس گزارش Roberts و همکاران تغییر متیلاسیون ژن *FKBP5* و *GR* در مسیر HPA، ارتباط مستقیمی با تغییر سطح کورتیزول خون و تغییر شدت افسردگی دارد و این یافته می‌تواند به همراهی تغییرات این دو متغیر اشاره داشته باشد(۳۸). همچنین مطالعه Holland و همکاران نشان داد که افراد افسرده با سطح کورتیزول بالا، پاسخ ضعیف‌تری به درمان CBT نشان داده که بیانگر اهمیت کاهش غلظت کورتیزول خون در بیماران تحت درمان افسردگی می‌باشد(۳۹).

مقایسه بین گروهی سطح کورتیزول خون بعد از درمان نشان داد که ۱۲ جلسه درمان CBT، در مقایسه با درمان با فلوکستین، بیش‌تر موجب کاهش کورتیزول می‌شود. مشابه با این یافته‌ها دو گروه پژوهشی Thithalli و همکاران ، Kling و همکاران نشان دادند که درمان غیر دارویی نسبت به دارو درمانی کاهش بیش‌تری در غلظت کورتیزول سرم داشته است(۴۱،۴۰).

در گروه فلوکستین تراپی غلظت روی سرم بعد از مداخله کاهش، ولی در گروه CBT افزایش یافت. در مطالعه فعلی غلظت Zinc سرمی در بیماران تحت درمان با فلوکستین کاهش معناداری داشت، البته سطح آن همچنان در محدوده نرمال (70-114µg/dl در خانم‌ها) بود. در مطالعه Omar و همکاران، تجویز همزمان فلوکستین و Zinc موجب افزایش سطح BDNF، افزایش شکل‌گیری

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-21]

نورون و کاهش آتروفی‌نورون در مدل حیوانی موش‌های صحرایی افسرده شد که به‌نظر می‌رسد تجویز همزمان داروهای ضد افسردگی و Zinc برای بهبود علایم افسردگی در بیماران مفید باشد(۴۴-۴۲). از سویی دیگر، در مطالعه حاضر غلظت Zinc بعد از مداخله CBT به‌طور معناداری افزایش یافت که البته سطح آن در محدوده نرمال باقی ماند. این اولین گزارش در خصوص اثر مثبت CBT بر روی غلظت Zinc در سرم خون بیماران افسرده می‌باشد و پیشنهاد می‌گردد، طراحی و اجرای مطالعات بیش‌تری برای ارزیابی نحوه تاثیر CBT بر غلظت Zinc در این بیماران، انجام گیرد.

در این مطالعه، به دلیل مشابه نبودن غلظت روی سرم قبل از مداخله، امکان مقایسه دو روش فلوکستین تراپی و CBT از نظر تغییرات بعد از درمان غلظت روی فراهم نیست. به‌طورکلی با توجه به تمامی یافته‌های این مطالعه، به نظر می‌رسد CBT روش مناسب‌تری برای درمان بیماران MDD باشد.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به کوچک بودن حجم نمونه و بررسی فقط بیماران زن اشاره کرد.

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که هر دو مداخله فلوکستین‌تراپی و CBT موجب کاهش شدت افسردگی می‌شوند. در افراد تحت درمان با CBT کاهش کورتیزول خون محیطی و افزایش روی سرمی مشاهده شد. با توجه به این‌که کورتیزول و Zinc سرم نشانگرهای پاسخ به درمان افسردگی هستند، این نتایج تاییدکننده نقش مفید CBT برای درمان افسردگی می‌باشد. برای مطالعات آینده پیشنهاد می‌گردد، اجرای مطالعه با حجم نمونه بیش‌تری انجام شود، دوره ارزیابی و پیگیری درمان به مدت شش تا دوازده ماه در نظر گرفته شود، هورمون‌های CRH و ACTH سنجش شود و سنجش پروتئین‌های ناقل Zinc و متالوتیونین برای بررسی هموستاز Zinc انجام گیرد.

سپاسگزاری

از کلیه پرسنل آزمایشگاه مرکز تحقیقات جامع و همچنین همکار محترم آقای اصغر فاصل تبار ملکشاه پرسنل آزمایشگاه مرجع سلامت علوم پزشکی مازندران تشکر به‌عمل می‌آید.

References

1. James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2018; 392(10159): 1789-1858.
2. Clark M, DiBenedetti D, Perez V. Cognitive dysfunction and work productivity in major depressive disorder. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2016; 16(4): 455-463.
3. Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, Pike CT, Kessler RC. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States(2005 and 2010). J Clin Psychiatry 2015; 76(2): 155-162.
4. Greenberg P, Fournier A-A, Sisitsky T, et al. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2010 and 2018). Pharmacoeconomics 2021; 39(6): 653-665.
5. Santomauro DF, Mantilla Herrera AM, Shadid J, Zheng P, Ashbaugh C, Pigott D, et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. Lancet 2021; 398(10312): 1700-1712.
6. Gilmer WS, Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Luther J, Howland RH, et al. Factors

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-21]

associated with chronic depressive episodes: a preliminary report from the STAR-D project. Acta Psychiatr Scand 2005; 112(6): 425-433.

7. Murphy JA, Byrne GJ. Prevalence and correlates of the proposed DSM-5 diagnosis of chronic depressive disorder. J Affect Disord 2012; 139(2): 172-180.
8. Czéh B, Fuchs E, Wiborg O, Simon M. Animal models of major depression and their clinical implications. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2016; 64: 293-310.
9. Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS. Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2014; 53: 23-34.
10. Hyman SE. Revitalizing psychiatric therapeutics. Neuropsychopharmacology 2014; 39: 220-229.
11. Gururajan A, Clarke G, Dinan T G, Cryan JF. Molecular biomarkers of depression. Neurosci Biobehav Rev 2016; 64: 101-133.
12. Baumeister D, Lightman SL, Pariante CM. The interface of stress and the HPA axis in behavioural phenotypes of mental illness. Curr Top Behav Neurosci 2014; 18: 13-24.
13. Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. Am J Psychiatry 2003; 160(9): 1554-1565.
14. Dziurkowska E,Wesolowski M. Cortisol as a Biomarker of Mental Disorder Severity. J Clin Med 2021; 10(21): 5204.
15. Bitanihirwe BK, Cunningham MG. Zinc: The brain's dark horse. Synapse 2009; 63(11): 1029-1049.
16. Borroto-Escuela DO, Narvaez M, Marcellino D, Parrado C, Narvaez JA, Tarakanov AO, et al. Galanin receptor-1 modulates 5-hydroxtryptamine-1A sig-naling via heterodimerization. Biochem Biophys Res Common 2010; 393(4): 767-772.
17. Tena-Campos M, Ramon E, Lupala CS, Pérez JJ, Koch K-W, Garriga P. Zinc Is Involved in Depression by Modulating G Protein-Coupled Receptor Heterodimerization. Mol Neurobiol 2015; 53(3): 2003-2015.
18. Styczeń K, Sowa-Kućma M, Siwek M, Dudek D, Reczyński W, Szewczyk B, et al. The serum zinc concentration as a potential biological marker in patients with major depressive disorder. Metab Brain Dis 2016; 32(1): 97-103.
19. Amani R, Saeidi S, Nazari Z, Nematpour S. Correlation between dietary zinc intakes and its serum levels with depression scales in young female students. Biol Trace Elem Res 2010; 137(2): 150-158.
20. Kim TH, Choi JY, Lee HH, Park Y. Associations between dietary pattern and depression in Korean adolescent girls. J Pediatr Adolesc Gynecol 2015; 28(6): 533-537.
21. Stanisławska M, Szkup-Jabło nska M, Jurczak A, Wieder-Huszla S, Samochowiec A, et al. The severity of depressive symptoms vs. serum Mg and Zn levels in postmenopausal women. Biol Trace Elem Res 2014; 157(1): 30-35.
22. Roozbeh J, Sharifian M, Ghanizadeh A, Sahraian A, Sagheb MM, Shabani S, et al. Association of zinc deficiency and depression in the patients with end-stage renal disease on hemodialysis. J Renal Nutr 2011; 21(2): 184-187.
23. Ranjbar E, Kasaei MS, Mohammad-Shirazi M, Nasrollahzadeh J, Rashidkhani B, Shams J, et al. Effects of zinc supplementation in patients with major depression: a randomized clinical trial. Iran J Psychiatry 2013; 8(2): 73-79.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-21]

24. Siwek M, Dudek D, Schlegel-Zawadzka M, Morawska A, Piekoszewski W, Opoka W, et al. Serum zinc level in depressed patients during zinc supplementation of imipramine treatment. J Affect Disord 2010; 126(3): 447-452.
25. Cuijpers P, Hollon SD, van Straten A, Bockting C, Berking M, Andersson G. Does cognitive behaviour therapy have an enduring effect that is superior to keeping patients on continuation pharmacotherapy? A meta-analysis. BMJ Open 2013; 3(4): e002542.
26. Stikkelbroek Y, Bodden DH, Deković M, van Baar AL. Effectiveness and cost effectiveness of cognitive behavioral therapy (CBT) in clinically depressed adolescents: individual CBT versus treatment as usual (TAU). BMC Psychiatry 2013; 13: 314.
27. Roy B, Shelton RC, Dwivedi Y. DNA methylation and expression of stress related genes in PBMC of MDD patients with and without serious suicidal ideation J Psychiatr Res 2017; 89: 115-124.
28. Cubała WJ, Landowski J, Dziadziuszko M, Chrzanowska A, Wielgomas B. Zinc, C-reactive protein, and cortisol in major depressive disorder: an exploratory. Trace Elements and Electrolytes 2017; 34(07): 104-106.
29. Tsao CW, Lin YS, Chen CC, Bai CH, Wu SR. Cytokines and serotonin transporter in patients with major depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2006; 30(5): 899-905.
30. Wenzel A, Dobson KS, Hays PA. Cognitive behavioral therapy techniques and strategies. Washington:American Psychological Association; 2016.
31. García-Batista ZE, Guerra-Peña K, Cano-Vindel A, Herrera-Martínez SX, Medrano LA. Validity and reliability of the Beck Depression Inventory (BDI-II) in general and hospital population of Dominican Republic. PLoS One 2018; 13(6): e0199750.
32. Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. Psychosom Med 2011; 73(2): 114-126.
33. Zobel AW, Nickel T, Sonntag A, Uhr M, Holsboer F, Ising M. Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH test as predictor of relapsein patients with remitted depression. a prospective study. J Psychiatr Res 2001; 35(2): 83-94.
34. Keshavarz S, Morshed Behbahani B, Parsanezahad ME, Ghanizadeh A, Sayadi M, Akbarzadeh M. The effect of antidepressant treatment on the HPA axis, changes in depression score and serum levels of TNF-α in depressed infertile women. Arch Clin Psychiatry (São Paulo) 2020; 47(1): 7-12.
35. Hernandez ME, Mendieta D, Pérez-Tapia M, Bojalil R, Estrada-Garcia I, Estrada-Parra S, et al. Effect of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Immunomodulator on Cytokines Levels: An Alternative Therapy for Patients with Major Depressive Disorder. Clin Dev Immunol 2013; 2013: 267871.
36. Holdevici I, Crăciun B. Cognitive-Behavioral Therapy Interventions and Mindfulness in Diminishing the Stress Level and Cortisol Blood Level Procedia Soc Behav Sci 2015; 187: 379-383.
37. Rosnick CB, Wetherell JL, White KS, Andreescu C, Dixon D, Lenze EJ. Cognitive-behavioral therapy augmentation of SSRI reduces cortisol levels in older adults with generalized anxiety disorder: A randomized

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-21]

clinical trial. J Consult Clin Psychol 2016; 84(4): 345-352.

38. Roberts S, Keers R, Lester KJ, Coleman JRI, Breen G, Arendt K, et al. Hpa Axis Related Genes And Response To Psychological Therapies: Genetics And Epigenetics. Depress Anxiety 2015; 32(12): 861-870.
39. Holland JM, Schatzberg AF, O'Hara R, Marquett RM, Gallagher-Thompson D. Pretreatment cortisol levels predict posttreatment outcomes among older adults with depression in cognitive behavioral therapy. Psychiatry Res 2013; 210(2): 444-450.
40. Thirthalli J, Naveen G H, Rao MG, Varambally S,Christopher R, Gangadhar BN. Cortisol and antidepressant effects of yoga. Indian J Psychiatry55(Suppl 3): S405-S408.
41. Kling MA, Geracioti TD, Licinio J, Michelson D, Oldfield EH, Gold PW. Effects of electroconvulsive therapy on the CRH-ACTH-cortisol system in melancholic depression: preliminary findings. Psychopharmacol Bull 1994; 30(3): 489-494.
42. Omar NN, Tash RF. Fluoxetine coupled with zinc in a chronic mild stress model of depression: Providing a reservoir for optimum zinc signaling and neuronal remodeling. Pharmacol Biochem Behav 2017; 160: 30-38.
43. Nowak G, Schlegel-Zawadzka, M. Alterations in serum and brain trace element levels after antidepressant treatment. Biol Trace Elem Res 1999; 67(1): 85-92.
44. Ranjbar E, Shams J, Sabetkasaei M, M-Shirazi M, Rashidkhani B, Mostafavi A, et al. Effects of zinc supplementation on efficacy of antidepressant therapy, inflammatory cytokines, and brain-derived neurotrophic factor in patients with major depression. Nutr Neurosci 2013; 17(2): 65-71.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-21]