

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

Mehrdad Jalalian¹,
Mehdi Pourasghar²,
Ahmad Majd³,
Hossein Ghalehnoei⁴,
Zahra Kianmehr⁵

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)

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

مهرداد جلالیان^۱

مهدی پوراصغر^۲

احمد مجد^۳

حسین قلعه نویی^۴

زهره 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 می باشند. هدف مطالعه حاضر مقایسه نشانگرها در بین دو گروه بیماران MDD تحت درمان با فلوکستین تراپی و درمان شناختی رفتاری انجام پذیرفت.

مواد و روش ها: در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده، ۴۰ بیمار زن MDD (معیار DSM-V) در دو گروه فلوکستین تراپی (روزانه ۲۰ میلی گرم به مدت 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 $P \leq 0.05$ با کمک نرم افزار Graphpad Prism9 آنالیز شدند.

یافته ها: نمره BDI-II در هر دو گروه فلوکستین (از 1.5 ± 23.2 به 1.1 ± 11.1) و CBT (از 0.6 ± 26.8 به 0.8 ± 9.5) کاهش معناداری داشت. میزان کورتیزول سرم در گروه فلوکستین بدون تغییر و در گروه CBT (از 0.9 ± 45.3 به 0.7 ± 38.6) کاهش داشت. غلظت Zinc سرم در گروه فلوکستین (از 4.8 ± 91.6 به 2.8 ± 72.8) کاهش و در گروه CBT (از 1.1 ± 78.9 به 0.6 ± 86.5) 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 فلوکستین تراپی بیش تر بود.

استنتاج: امتیاز BDI-II، کورتیزول سرم در گروه CBT کاهش بیش تر اما Zinc سرم افزایش بیش تر نسبت به گروه فلوکستین داشته است. بنابراین برای درمان MDD مناسب به نظر می رسد. مطالعه با حجم بیش تر و دوره طولانی تری توصیه می شود.

شماره ثبت کارآزمایی بالینی: IRCT20190710044171N1

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، فعالیت های روزانه، وضعیت شغلی و کیفیت زندگی افراد می گذارد.

مؤلف 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

شیوع MDD رو به افزایش بوده و بیشتر فراوانی در محدوده سنی ۳۴-۱۸ سال گزارش شده است. به عنوان 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 می تواند با سایر اختلالات روان پزشکی به صورت غیرسیستمیک همراه باشد که در این شرایط باعث بروز علائمی مانند ناتوانی، پاسخ ضعیف به درمان و تمایل به خودکشی می شود (۶،۷). شواهد زیادی وجود دارد که نشان می دهد اختلال در چندین سیستم انتقال دهنده عصبی، تنظیم نامناسب محور آدرنال-هیپوفیز-هیپوتالاموس (HPA) و فرآیندهای التهابی در بروز بیماری افسردگی نقش دارند (۱۰-۸).

در بیماران MDD، سیگنال های غیرطبیعی گیرنده گلوکوکورتیکوئید در نوروهای محور HPA، موجب ترشح مزمن هورمون آزادکننده کورتیکوتروفین و در نتیجه افزایش سطح کورتیزول خون می شود. همچنین به نظر می رسد تغییر فعالیت محور HPA بر روی نقاط تنظیمی بالاتر نیز اثر می گذارد (۱۳-۱۱). سطوح کورتیزول خون می تواند 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 هتروداایمر گیرنده ۵-هیدروکسی تریپتامین 1A و گیرنده گالین-۱ آغازگر روندهای فیزیولوژیک غیرطبیعی است که منجر به افسردگی می شود و یون های فلزی روی مانع برهمکنش این گیرنده ها می شوند (۱۶،۱۷). Styczeń و همکاران غلظت سرمی روی را به عنوان یک نشانگر بیولوژیکی بالقوه برای تشخیص MDD مطرح نموده اند (۱۸). در چند مطالعه روی گروه های 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 داده اند که غلظت سرمی روی را می توان به عنوان یک نشانگر پاسخ به درمان و بهبودی در بیماران MDD در نظر گرفت به طوری که 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 (۲۳،۲۴).

برای درمان MDD روش های دارویی استاندارد و همچنین روش های غیر دارویی مانند روان درمانی به کار می رود (۲۵). درمان شناختی رفتاری (CBT) یکی از متداولترین روش های روان درمانی می باشد. روش CBT مبتنی بر یادگیری اجتماعی است و به فرد افسرده کمک می کند 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 می کند (۲۶). شواهد تجربی نشان داده اند که روان درمانی به اندازه دارو درمانی برای درمان بیماری افسردگی اثر بخشی دارد (۲۷).

بر اساس بررسی متون، تاکنون مطالعه ای با موضوع مقایسه اثربخشی فلوکستین تراپی 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 می باشد.

مواد و روش ها

طراحی مطالعه

مطالعه حاضر به صورت یک کارآزمایی 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 رضایت نامه کتبی توسط همه نمونه ها تکمیل شد. جامعه آماری این مطالعه شامل بیماران مراجعه کننده به کلینیک روان پزشکی مرکز آموزشی درمانی

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 معیارهای 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-Wen Tsao و همکاران، توان آماری ۸۰ و ۵ درصد خطای نوع اول، تعداد نمونه برای هر یک از دو گروه کارآزمایی ۲۰ نفر در نظر گرفته شد (۲۹). بیماران به روش تصادفی سازی بلوک‌بندی شدند (بلوک چهارتایی) و در دو گروه فلوکستین تراپی ($n=20$) و CBT ($n=20$) قرار گرفتند. بیماران گروه فلوکستین تراپی، روزانه ۲۰ میلی گرم داروی فلوکستین به مدت سه ماه دریافت کردند و به صورت 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 به صورت 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 ورید کویتال 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 $P \leq 0.05$ تجزیه و تحلیل شدند. برای

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، Wilcoxon Test و Independent Samples T test استفاده شد.

یافته‌ها

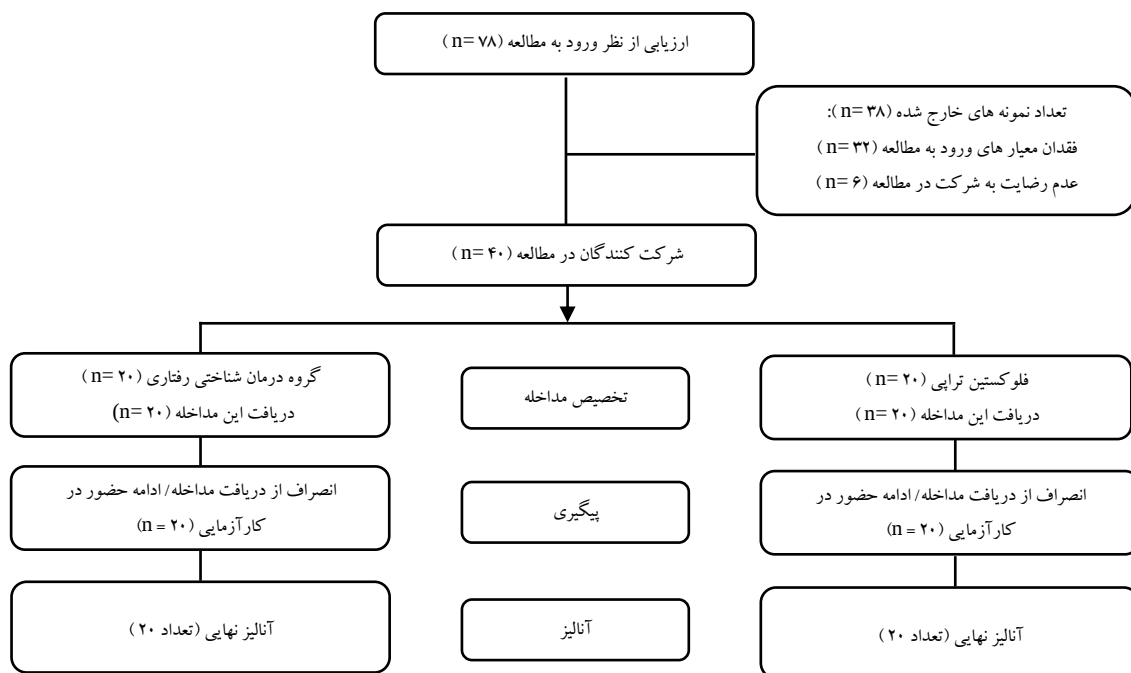
فلوچارت شماره ۱، فلوچارت شرکت‌کنندگان این کارآزمایی را نشان می‌دهد. آنالیز نهایی بر روی داده‌های تمام چهل نمونه مطالعه انجام شد. دو گروه از نظر سن، شاخص توده بدن، وضعیت تاهل، سطح تحصیلات، شغل تفاوت معناداری نداشتند (جدول شماره ۱). نتایج آماری ارائه شده در جدول شماره ۲ نشان می‌دهد که شدت افسردگی و غلظت 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 معناداری 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 معنادار 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 فلوکستین تراپی و درمان‌شناختی رفتاری قبل از اجرای مداخله

ویژگی دموگرافیک قبل از درمان	گروه فلوکستین (n=20)	گروه شناختی رفتاری (n=20)	سطح معنی داری
سن (سال) میانگین $\pm$ انحراف معیار	30.4 $\pm$ 3.1	32.3 $\pm$ 2.2	0.651*
شاخص توده بدن (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	25.08 $\pm$ 0.3	25 $\pm$ 0.4	0.692*
وضعیت تاهل (مجرد/متاهل)	16/4	14/6	0.622**
سطح تحصیلات (دیپلم/لیسانس و بالاتر)	2/11/7	3/14/3	0.464**
شغل (دانشجو/کارمند/خانه دار)	7/7/6	9/4/7	0.481**

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



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

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)				(n=20) CBT			
متغیر	قبل	بعد	سطح معنی داری*	قبل	بعد	سطح معنی داری*	سطح معنی داری**
شدت افسردگی	23/2 ± 1/5	11/1 ± 1/1	0/005	26/8 ± 0/6	9/50 ± 0/8	0/021	0/008
کورتیزول (ng/dl)	432/1 ± 0/09	450/2 ± 0/05	0/498	453/3 ± 0/09	386/4 ± 0/07	0/004	0/001
روی (µg/dl)	91/6 ± 4/8	72/8 ± 2/8	0/4	78/9 ± 2/1	86/5 ± 2/6	0/019	0/001

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 روش های درمانی فلوکستین تراپی و CBT در کاهش امتیاز افسردگی بک انجام و برای اولین بار، کاهش سطح کورتیزول خون محیطی و غلظت Zinc سرم به عنوان نشانگرهای زیستی پاسخ به درمان، ارزیابی شد.

در مطالعه حاضر سطح کورتیزول خون در بیماران تحت درمان با فلوکستین تفاوت معنی داری 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 نمی آورند (۳۳،۳۲). از سویی سویی دیگر طبق گزارش پژوهشگران (Keshavaez و همکاران، Hernandez و همکاران) فلوکستین تراپی می تواند سطح کورتیزول خون را کاهش دهد (۳۵،۳۴). تاثیر عوامل ژنتیکی و اپی ژنتیکی مانند حضور پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی و متیلاسیون در ژن های محور HPA مانند GR و FKBP5، و همچنین عوامل محیطی مانند وجود استرس شدید و مزمن می توانند از دلایل این نتایج متفاوت باشند. بنابراین به نظر می رسد کورتیزول نمی تواند بیومارکر مناسبی برای ارزیابی پاسخ به درمان با داروی فلوکستین باشد.

روان درمانی را می توان یک درمان اپی ژنتیک در نظر گرفت که مانند داروها علائم اختلالات روانی را هدف قرار می دهد. CBT به عنوان روش استاندارد طلایی در روان درمانی شناخته می شود. در مطالعه حاضر سطح

کورتیزول خون به دنبال ۱۲ جلسه درمان متوالی CBT به طور معناداری کاهش یافت. در مطالعه های (Holdvici و همکاران، Rosnick و همکاران) انجام شده یافته مشابهی به دست آمد (۳۶،۳۷). 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 می تواند 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 ضعیف تری به درمان CBT نشان داده که بیانگر اهمیت کاهش غلظت کورتیزول خون در بیماران تحت درمان افسردگی می باشد (۳۹).

مقایسه بین گروهی سطح کورتیزول خون بعد از درمان نشان داد که ۱۲ جلسه درمان CBT، در مقایسه با درمان با فلوکستین، بیش تر موجب کاهش کورتیزول می شود. مشابه با این یافته ها دو گروه پژوهشی Thithalli و همکاران، Kling و همکاران نشان دادند که درمان غیر دارویی نسبت به دارو درمانی کاهش بیش تری 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 (70-114 µg/dl در خانم ها) بود. در مطالعه Omar و همکاران، تجویز همزمان فلوکستین و Zinc موجب افزایش سطح BDNF، افزایش شکل گیری

نورون و کاهش آتروفی نورون در مدل حیوانی موش‌های صحرایی افسرده شد که به نظر می‌رسد تجویز همزمان داروهای ضد افسردگی و Zinc برای بهبود علائم افسردگی در بیماران مفید باشد (۴۲-۴۴). از سویی دیگر، در مطالعه حاضر غلظت Zinc بعد از مداخله CBT به طور 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. به طور کلی 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 فلوکستین تراپی 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 این که کورتیزول و Zinc سرم نشانگرهای پاسخ به درمان افسردگی هستند، این نتایج تایید کننده 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 متالوتونین برای بررسی هموستاز Zinc انجام گیرد.

سپاسگزاری

از کلیه پرسنل آزمایشگاه مرکز تحقیقات جامع و همچنین همکار محترم آقای اصغر فاضل تبار ملک‌شاه پرسنل آزمایشگاه مرجع سلامت علوم پزشکی مازندران تشکر به عمل 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

- 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. Bitanirwe 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-hydroxytryptamine-1A signaling via heterodimerization. *Biochem Biophys Res Commun* 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-Jabłońska 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.

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, Boddien 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. Cubala 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 relapse in patients with remitted depression. a prospective study. *J Psychiatr Res* 2001; 35(2): 83-94.
34. Keshavarz S, Morshed Behbahani B, Parsanezhad 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

- 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 Psychiatry* 55(Suppl 3): S405-S408.
 41. Kling MA, Geraciotti 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.