



T.C.

ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI

**MENGÜCEK GAZİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİNDE DEPRESYON TANISI  
KONMUŞ HASTALARDA BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN HASTALIĞIN  
ŞİDDETİ İLE BİR İLİŞKİSİ OLUP OLMADIĞININ ARAŞTIRILMASI**

NURİNİSA YÜCEL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ERZİNCAN

2018

T.C.  
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI

MENGÜCEK GAZİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİNDE DEPRESYON TANISI  
KONMUŞ HASTALARDA BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN HASTALIĞIN  
ŞİDDETİ İLE BİR İLİŞKİSİ OLUP OLMADIĞININ ARAŞTIRILMASI

NURİNİSA YÜCEL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

PROF. DR. VAHDET GÜL

ERZİNCAN

2018

## TEZ KABUL TUTANAĞI

Prof.Dr.Vahdet GÜL danışmanlığında, 15780301003 nolu Yüksek Lisans öğrencisi Nurinisa YÜCEL tarafından hazırlanan bu çalışma 20.11.2018 tarihinde saat 11.<sup>00</sup> da jürimiz tarafından oy birliği ile Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir. 20.11.2018

Unvan Adı Soyadı

İmza

Jüri Başkanı Prof.Dr.Vahdet GÜL

Üye Prof.Dr.Nuri BAKAN

Üye Prof.Dr.T.Abdulkadir ÇOBAN

## TEZ BEYANI

Tez yazım kurallarına uygun olarak yazılan bu tezde bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin barındırdığı yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını beyan ederim.

  
Nurinisa YÜCEL

## TEŞEKKÜR

Eğitim sürecimde bilgilerimin ve becerilerimin olgunlaşmasında engin tecrübelerinden faydalandığım, yoğun iş temposuna rağmen özveriyle ilgisini esirgemeyen, yüksek lisans tezimin hazırlanmasında birlikte çalıştığımız, tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Vahdet Gül'e,

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgilerinden ve tecrübelerinden faydalandığım her anlamda desteğini üzerimden eksik etmeyen Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalına mensup hocalarıma,

Tezin yapılandırılması ve verilerin hazırlanması aşamasında desteklerini esirgemeyen Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği doktorlarına ve hastane personeline,

Akademik anlamda bilgi ve tecrübeleriyle bu yolda bana ışık olan, hayatımı her manada kolaylaştırmaya kendini adanmış biricik eşim İlhami YÜCEL'e, varlığı bana armağan olan canım oğluma ve bu günlere gelmeme vesile olan kıymetli aileme,

Sonsuz şükranlarımı sunuyorum...

Ecz. Nurinisa YÜCEL

Erzincan 2018

## İÇİNDEKİLER

## SAYFA

İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
ÖZET.....	xv
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	xvi
1.GİRİŞ.....	1
1.1. Araştırmanın Önemi.....	1
1.2. Araştırmanın Amacı.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Depresyon.....	6
2.1.1. Epidemiyolojisi.....	7
2.1.2. Ayırıcı Tanı.....	11
2.1.3. Sınıflandırma .....	15
2.1.4. Etiyoloji .....	21
2.1.4.1. Genetik Etkenler.....	22
2.1.4.2. Biyolojik Etkenler.....	24
2.2. D Vitamini.....	44
2.2.1.D Vitamini Kaynakları, Sentezi ve Metabolizması.....	46
2.2.2.Kanda D Vitamini Seviyesinin Değerlendirilmesi.....	52
2.2.3. D Vitaminin Beyin Fonksiyonları Üzerindeki Etkileri.....	53
2.2.4. D Vitamini ve Depresyon İlişkisi.....	55
2.3. Tiroid Hormonları.....	60

2.3.1. Sentez, Taşınma ve Aktivasyon.....	61
2.3.2. Tiroid Hormonlarının Beyin Fonksiyonları Üzerinde Etkileri.....	64
2.3.3. Tiroid Hormonlarının Depresyon ile İlişkisi.....	67
2.4. Demir.....	69
2.4.1. Kandaki Demirin Biyokimyasal ve Fizyolojik Önemi.....	71
2.4.2. Demirin Beyin Fonksiyonları Üzerindeki Etkileri .....	75
2.4.3 Demir Düzeyi ve Depresyon İlişkisi.....	77
3. MATERYAL VE METOD.....	79
3.1. Araştırmanın Modeli.....	79
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman.....	79
3.3. Araştırmanın Evreni.....	79
3.4. Araştırmanın Değişkenleri.....	80
3.5. Araştırmada Kullanılan Gereçler.....	80
3.6. Verilerin Toplanması.....	84
3.7. Veri Analizi ve Değerlendirilmesi.....	84
3.8. Araştırmanın Etik İlkeleri.....	85
4. BULGULAR.....	86
4.1. Demografik Bulgular.....	86
4.2. Tanıların Bağımsız Değişkenlerle İlişkisi.....	88
4.3. Cinsiyetler Arasındaki Farklılıklar.....	98
4.4. Yaş Kategorilerine Göre Biyokimyasal Ölçüm Değerleri Arasındaki Farklılıklar.....	101
5. TARTIŞMA.....	105
6. SONUÇ.....	112

7. KAYNAKLAR.....	113
8. ARAŐTIRMACININ ÖZGEÇMİŐİ.....	139





## SİMGELER VE KISALTMALAR

**5-HT:** Serotonin, 5-Hidroksi Triptofan

**7-DHC:** 7-Dehidrokolesterol

**25(OH) D:** 25-Hidroksivitamin D

**1,25(OH)<sub>2</sub> D:** 1,25 Dihidroksivitamin D

**Ach:** Asetilkolin

**AVP:** Arginin Vazopressin

**BDNF:** Brain Derived Neurotrophic Factor

**bFGF:** Basic Fibroblast Growth Factor

**BOS:** Beyin Omurilik Sıvısı

**c [AMP]:** Siklik Adenozin Mono Fosfat

**CIDI:** Composite International Diagnostic Interview

**COMT:** Katekol-O-metiltransferaz

**CRH:** Corticotropin Releasing Hormon

**DA:** Dopamin

**DAYL:** Disability Adjusted Life Year

**DBP:** D vitamini Bağlayıcı Protein

**DIT:** Di Iyodo Tirosin

**DMT:** Divalan Metal Transporter

**DSM:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**ESEMED:** The European Study on the Epidemiology of Mental Disorders

**FGF:** Fibroblast Growth Factor

**FPN:** Ferroportin

**FSH:** Folikül Stimulan Hormon

**GABA:**  $\gamma$ - aminobütirik asit

**GSA:** Genel Sağlık Anketi

**GWAS:** Genom-Wide Association Study

**HCP:** Hem Carrier Protein

**HPA:** Hypothalamic-Pituitary-Adrenal

**HPT:** Hipotalamic-Pitiüter-Thyroid

**ICD:** International Statistical Classification of Diseases

**IL-6:** Interlokin-6

**IU:** International Unit

**İ.S. :** İsa'dan sonra

**LH:** Luteinleştirici Hormon

**LNAA:** Large Neutral Amino Acid

**MAB:** Mevsimsel Affektif Bozukluk

**MAO:** Monoamin Oksidaz

**MIT:** Mono Iyodo Tirosin

**MKT:** Monokarboksilat Taşıyıcılar

**MRI:** Magnetic Resonance Imaging

**MSS:** Merkezi Sinir Sistemi

**NA:** Noradrenalin

**NAD:** Nikotinamid Adenin Dinükleotid

**NADP:** Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat

**NGF:** Nerve Growth Factor

**OATP:** Organik Anyon Taşıyıcı Polipeptitler

**PKA:** Protein Kinaz A

**PKC:** Protein Kinaz C

**PMD:** Post Menopozal Depresyon

**PTH:** Parathormon

**REM:** Rapid Eye Movement

**SCN:** Suprachiasmatic Nucleus

**SERT:** Serotonin Reuptake Transpoter

**SPF:** Sun Protection Factor

**SSRI:** Selective Serotonine Reuptake Inhibitor

**TBG:** Tiroksin Bağlayan Globulin

**TCA:** Trikloroasetik Asit

**TfR:** Transferrin Receptor

**TH:** Tiroit Hormonları

**TNF- $\alpha$ :** Tumor Necrosis Factor- $\alpha$

**TPO:** Tiroiyodoperoksidaz

**TR:** Tiroit Reseptörleri

**TRH:** Thyrotropin Releasing Hormon

**TSH:** Thyrotrophin-Stimulating Hormone

**TTR:** Transtiretin

**UVB:** Ultraviyole B

**VDR:** Vitamin D Receptor

**VEGF:** Vascular Endothelial Growth Factor

**WHO:** World Health Organization

**YLD:** Years Lost due to Disability

**Yy. :** Yüzyıl

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Duygudurum Bozukluklarının Sınıflandırılması.....	17
<b>Tablo 2.</b> Vücuttaki Serotonin Reseptörleri ve Fonksiyonları.....	36
<b>Tablo 3.</b> Serum 25-(OH) D3 seviyelerinin analizi.....	52
<b>Tablo 4.</b> ICD-10'a göre depresif nöbet için tanı kriterleri.....	81
<b>Tablo 5.</b> DSM-5'e göre depresif bozukluk için tanı kriterleri.....	83
<b>Tablo 6.</b> Normallik testi sonuçları.....	86
<b>Tablo 7.</b> Hastaların cinsiyet durumu.....	87
<b>Tablo 8.</b> Hastaların yaş kuşakları.....	88
<b>Tablo 9.</b> 25-hidroksi vitamin (D vitamini) ölçümü yapılan hastalara ait değişkenlerle Tanı arasındaki ilişki.....	89
<b>Tablo 10.</b> Demir ölçümü yapılan hastalara ait değişkenlerle Tanı arasındaki ilişki.....	90
<b>Tablo 11.</b> Serbest T3 ölçümü yapılan hastalara ait değişkenlerle Tanı arasındaki ilişki.....	91
<b>Tablo 12.</b> Serbest T4 ölçümü yapılan hastalara ait değişkenlerle Tanı arasındaki ilişki.....	93
<b>Tablo 13.</b> TSH ölçümü yapılan hastalara ait değişkenlerle Tanı arasındaki ilişki.....	94
<b>Tablo 14.</b> 25-Hidroksi Vitamin ölçüm değerlerinin Cinsiyete göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	96
<b>Tablo 15.</b> Demir ölçüm değerlerinin Cinsiyete göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	96
<b>Tablo 16.</b> Serbest T3 ölçüm değerlerinin Cinsiyete göre Mann-Whitney U	97

Testi Sonuçları.....	
<b>Tablo 17.</b> Serbest T4 ölçüm değerlerinin Cinsiyete göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	97
<b>Tablo 18.</b> TSH ölçüm değerlerinin Cinsiyete göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	98
<b>Tablo 19.</b> 25-Hidroksi Vitamin ölçüm değerlerinin Yaş kategorilerine göre Kruskal-Wallis Testi Sonuçları.....	98
<b>Tablo 19.1.</b> 25-Hidroksi Vitamin ölçüm değerlerinin Z kuşağı-X kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	99
<b>Tablo 19.2.</b> 25-Hidroksi Vitamin ölçüm değerlerinin Z kuşağı-Babyboomers kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	99
<b>Tablo 19.3.</b> 25-Hidroksi Vitamin ölçüm değerlerinin Babyboomers kuşağı-Veteran kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	100
<b>Tablo 20.</b> Demir ölçüm değerlerinin Yaş kategorilerine göre Kruskal-Wallis Testi Sonuçları.....	100
<b>Tablo 20.1.</b> Demir ölçüm değerlerinin Z kuşağı-Veteran kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	101
<b>Tablo 20.2.</b> Demir ölçüm değerlerinin Y kuşağı-X kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	101
<b>Tablo 20.3.</b> Demir ölçüm değerlerinin Y kuşağı-Veteran kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	101
<b>Tablo 20.4.</b> Demir ölçüm değerlerinin X kuşağı-Babyboomers kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	102
<b>Tablo 20.5.</b> Demir ölçüm değerlerinin X kuşağı-Veteran kuşağı kategorilerine	102

göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	
<b>Tablo 20.6.</b> Demir ölçüm değerlerinin Babyboomers kuşağı-Veteran kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	102
<b>Tablo 21.</b> Serbest T3 ölçüm değerlerinin Yaş kategorilerine göre Kruskal-Wallis Testi Sonuçları.....	103
<b>Tablo 21.1.</b> Serbest T3 ölçüm değerlerinin Z kuşağı-Y kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	103
<b>Tablo 21.2.</b> Serbest T3 ölçüm değerlerinin Z kuşağı-X kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	104
<b>Tablo 21.3.</b> Serbest T3 ölçüm değerlerinin Z kuşağı-Veteran kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	104
<b>Tablo 21.4.</b> Serbest T3 ölçüm değerlerinin Z kuşağı-Veteran kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	104
<b>Tablo 21.5.</b> Serbest T3 ölçüm değerlerinin Y kuşağı-X kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	104
<b>Tablo 21.6.</b> Serbest T3 ölçüm değerlerinin Y kuşağı-Babyboomers kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	105
<b>Tablo 21.7.</b> Serbest T3 ölçüm değerlerinin Y kuşağı-Veteran kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	105
<b>Tablo 21.8.</b> Serbest T3 ölçüm değerlerinin X kuşağı-Babyboomers kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	105
<b>Tablo 21.9.</b> Serbest T3 ölçüm değerlerinin X kuşağı-Veteran kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	106
<b>Tablo 21.10.</b> Serbest T3 ölçüm değerlerinin Babyboomers kuşağı-Veteran	106

kuşığı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	
<b>Tablo 22.</b> Serbest T4 ölçüm değerlerinin Yaş kategorilerine göre Kruskal-Wallis Testi Sonuçları.....	106
<b>Tablo 22.1.</b> Serbest T4 ölçüm değerlerinin Z kuşığı-Y kuşığı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	107
<b>Tablo 22.2.</b> Serbest T4 ölçüm değerlerinin Z kuşığı-X kuşığı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	107
<b>Tablo 22.3.</b> Serbest T4 ölçüm değerlerinin Z kuşığı-Babyboomers kuşığı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	108
<b>Tablo 22.4.</b> Serbest T4 ölçüm değerlerinin Z kuşığı-Veteran kuşığı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	108
<b>Tablo 22.5.</b> Serbest T4 ölçüm değerlerinin Y kuşığı-X kuşığı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	108
<b>Tablo 23.</b> TSH ölçüm değerlerinin Yaş kategorilerine göre Kruskal-Wallis Testi Sonuçları.....	109
<b>Tablo 23.1.</b> TSH ölçüm değerlerinin Z kuşığı-Babyboomers kuşığı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	109
<b>Tablo 23.2.</b> TSH ölçüm değerlerinin Z kuşığı-Veteran kuşığı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	110
<b>Tablo 23.3.</b> TSH ölçüm değerlerinin Y kuşığı-Babyboomers kuşığı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	110
<b>Tablo 23.4.</b> TSH ölçüm değerlerinin Y kuşığı-Veteran kuşığı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	110
<b>Tablo 23.5.</b> TSH ölçüm değerlerinin X kuşığı-Babyboomers kuşığı	110

kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	
<b>Tablo 23.6.</b> TSH ölçüm değerlerinin X kuşağı-Veteran kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	111
<b>Tablo 23.7.</b> TSH ölçüm değerlerinin Babyboomers kuşağı-Veteran kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	111





## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b> Duygudurum Bozukluklarında zaman içerisinde duygudurum dalgalanmaları.....	18
<b>Şekil 2.</b> Sinapsın şematik gösterimi ve kimyasal iletimin adımları.....	25
<b>Şekil 3.</b> Nörotranmisyon süreci.....	27
<b>Şekil 4.</b> Serotonin (5-OH triptamin).....	31
<b>Şekil 5.</b> Triptofan-Serotonin Biyosentez Yolu ve Dönüşümü.....	34
<b>Şekil 6.</b> Hipotalamik-hipofiz-adrenal aksın bileşenlerinin ve onların hormonal etkileşimlerinin şematik bir temsili.....	42
<b>Şekil 7.</b> D Vitamini Metabolizması, Aktivasyonu ve İnaktivasyonu.....	51
<b>Şekil 8.</b> D vitamini sentezi ve D vitamini eksikliğinin beyin fonksiyonları üzerindeki etkileri.....	55
<b>Şekil 9.</b> D vitaminini kaynakları, metabolizması ve katabolizması.....	59
<b>Şekil 10.</b> Tiroit Hormonlarının Sentezi.....	64
<b>Şekil 11.</b> Demir alımı ve insan vücudundaki metabolizması.....	71
<b>Şekil 12.</b> Demir Emilimi.....	74
<b>Şekil 13.</b> Beyin hücrelerinde demir metabolizması.....	77
<b>Şekil 14.</b> Hastaların cinsiyet dağılımı.....	87
<b>Şekil 15.</b> Hastaların yaş kuşak dağılımı.....	88

## ÖZET

### **Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Depresyon Tanısı Konmuş Hastalarda Bazı Biyokimyasal Parametrelerin Hastalığın Şiddeti ile Bir İlişkisi Olup Olmadığının Araştırılması**

**Amaç:** Bugüne kadar yapılmış çeşitli çalışmalar, D vitamini, demir ve tiroit hormonlarının düzeyleri ile depresyon hastalığı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. İncelediğimiz kadarıyla yaşadığımız bu coğrafyada depresyon hastalığının şiddeti ile D vitamini, demir ve tiroit hormonlarının düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığının değerlendirildiği bir çalışma yoktur. Bu çalışmanın amacı; bu bölgede D vitamini, demir ve tiroit hormonlarının düzeylerinin, depresyon hastalığının şiddeti ile ilişkili olup olmadığının araştırılmasıdır.

**Yöntem:** Çalışmamıza 2013–2017 yılları arasında Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde depresyon teşhisi konulmuş 3985 hasta dâhil edildi. Araştırmanın amacına yönelik olarak bu hastaların D vitamini, demir ve tiroit hormonları ölçümleri hastane kayıtlarındaki hasta dosyalarından incelendi. Tanı ile biyokimyasal ölçüm sonuçları arasındaki ilişki, bu sonuçların hastaların yaşı ve cinsiyeti ile ilişkisi ve tanının hastaların yaşı ve cinsiyeti ile ilişkisi istatistiksel olarak incelendi.

**Bulgular:** Elde edilen veriler uygun istatistiksel yöntemlerle analiz edildiğinde tanı ile biyokimyasal ölçüm sonuçları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bulgular değerlendirildiğinde her iki cinsiyette de D vitamini düzeyinin belirgin ölçüde düşük olduğu bulundu (yaklaşık 13 ng/ml). Bu bulgulara göre; yaş-demir düzeyi arasında negatif zayıf bir ilişki bulunurken ( $r=-0.094$ ), cinsiyet-demir düzeyi arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki bulundu ( $r=0.072$ ,  $r=0.222$ ). Ayrıca yaş-serbest T3 düzeyi arasında negatif zayıf bir ilişki bulunurken ( $r=-0.348$ ), cinsiyet- serbest T3 düzeyi arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki bulundu ( $r=0.245$ ). Bunun yanı sıra yaş-serbest T4 düzeyi arasında negatif zayıf bir ilişki bulunurken ( $r=-0.069$ ), cinsiyet- serbest T4 düzeyi ve cinsiyet- tanı arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki bulundu ( $r=0.123$ ,  $r=0.036$ ). Son olarak da yaş-TSH düzeyi ve cinsiyet- TSH düzeyi arasında negatif zayıf bir ilişki bulundu ( $r=-0.103$ ,  $r=-0.109$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmanın sonucunda, depresyon hastalığının şiddeti ile D vitamini, demir ve tiroit hormonlarının düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış olmasına rağmen yapılan farklı çalışmalar bu ilişkinin varlığını ispatlamıştır. Bu teşhise sahip hasta grubu dikkate alındığında özellikle D vitamini düzeyinin aşikâr bir şekilde düşük bulunması dikkat çekicidir. Örneklemimizi oluşturan hastalar, ICD-10 şiddet sınıflandırmasına göre hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Fakat bu sınıflandırmaya tabi hasta gruplarındaki veri sayısının eşit dağılmaması istatistiksel açıdan değerlendirmeyi kısıtlamıştır. Bu nedenle depresyon hastalığının teşhis ve tedavisinde daha yüksek başarı sağlanabilmesi açısından, daha geniş popülasyonlarda bu biyokimyasal parametrelerle olan ilişkinin araştırılmasının daha faydalı olacağı kanaatindeyiz.

**Anahtar Sözcükler:** D vitamini, Demir, Depresyon ve Tiroit Hormonları.

## ABSTRACT

### Investigation of Some Biochemical Parameters in Patients with Depression at Mengücek Gazi Training and Research Hospital

**Aim:** Recent studies have demonstrated a positive relationship between depressive disorders and certain blood parameters such as vitamin D, iron and thyroid hormones deficiencies. However a relationship between these parameters and severity of depression. In this study we aimed to investigate the relationship between severity of depressive disorder and such blood parameters.

**Method:** 3985 patients who diagnosed with depression at Mengücek Gazi Education and Research Hospital in 2013–2017, were included in this study. For the aim of the study, the measurements of vitamin D, iron, and thyroid hormones in these patients were reviewed from patient records in the hospital registry. The relationship between the diagnosis and biochemical measurement results, the relationship between these results and the age and sex of the patients, and the age and gender of the patients were statistically analyzed.

**Findings:** When the obtained data were analyzed by appropriate statistical methods, no statistically significant correlation was found between the diagnosis and biochemical measurement results. When the findings were evaluated, the level of vitamin D was significantly lower in both sexes (about 13 ng / ml). According to these findings; There was a weak negative correlation between age and iron level ( $r = -0.094$ ) and a weak correlation between gender and iron level ( $r = 0.072$ ,  $r = 0.222$ ). There was also a negative correlation between age-free T3 level ( $r = -0.348$ ) and a weak relationship between sex-free T3 level ( $r = 0.245$ ). In addition, there was a negative correlation between age-free T4 level ( $r = -0.069$ ) and a weak relationship between sex-free T4 level and gender-diagnosis ( $r = 0.123$ ,  $r = 0.036$ ). Finally, there was a negative weak correlation between age-TSH level and gender-TSH level ( $r = -0.103$ ,  $r = -0.109$ ).

**Conclusion:** Although the relationship between the severity of depression and the levels of vitamin D, iron and thyroid hormones was not found in this study, different studies proved the existence of this relationship. When the patient group with this diagnosis is taken into account, it is significant that the level of vitamin D is obviously low. Patients who constituted our sample were divided into three groups according to ICD-10 severity classification: mild, moderate and severe. However, the number of data in the patient groups subject to this classification is not evenly distributed limits the statistical evaluation. For this reason, we believe that it would be more useful to investigate the relationship with these biochemical parameters in larger populations in order to achieve higher success in the diagnosis and treatment of depression.

**Key Words:** Depression, Iron, Thyroid Hormones and Vitamin D.

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Araştırmanın Önemi

Depresyon, ruhsal hastalıklar içerisinde en yaygın prevalansa sahip olan duygu durum bozukluğudur. Ortaya çıkışında, bedensel, ruhsal, sosyal ve çevresel birçok etkenin rolü ileri sürülmüştür. Bu nedenle etiyojisi kompleks bir hastalık olarak değerlendirilmektedir (1,2). Zamanında tedavisi yapılmayan depresif tablonun, kronikleşerek hastanın yaşam kalitesini ve günlük yaşamını ileri derecede bozduğu ve bunun sonucunda da intihara teşebbüse yol açabildiği görülmektedir.

Literatürde depresyon etyopatolojisi üzerine birçok yayınlanmış çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların bir kısmı değişken bazı bedensel parametreler ile depresyonun ortaya çıkışı ve klinik seyri arasında anlamlı bir ilişkiyi işaret etmektedir (3,4,5). Ruh sağlığının, beden sağlığı ile bir bütünlük içinde ele alınmasının önemini vurgulayan holistik yaklaşımlar hala geçerliliğini korumaktadır.

Depresyon hastalığının varlığı da, kişinin bedensel ve ruhsal tüm yaşamsal fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir. Emosyonel semptomların yanı sıra kognitif, vejetatif, davranışsal ve bedensel fonksiyonlar olumsuz bir şekilde etkilenebilir (1,3). Depresyonda primer olan emosyonel belirtilere, algılama ve düşünce sistematğinde bazı bozuklukların da katılımıyla klinik tablo daha da ağırlaşır (5,6).

Depresyon, toplum sağlığını önemli ölçüde tehdit eden sorunların başında gelir. Yüksek bir yaygınlık oranı göstermesi, kronik ve tekrarlayabilir nitelikte olabilmesi, iş gücü kaybı ve tedavi yükünün doğurduğu ekonomik sonuçlar, depresyonu giderek daha önemli bir hastalık haline getirmiştir (3). Depresyon, küresel hastalık yükünü oluşturan hastalıklar içinde dördüncü sırada yer alan ve tüm

toplulukları etkileyebilen bir hastalıktır. 17 ülkede yürütülen Dünya Ruhsal Sağlık Anketinin verilerinde ortalama 20 kişiden birinin önceki yıllarda en az bir depresif nöbet geçirdiğini beyan ettiği bildirmiştir (4).

Yapılan çeşitli çalışmalarda depresyonun her yaşta görülebildiği ancak orta yaşlarda özellikle 40–50 yaş aralığında daha sık gözlemlendiği ortaya konulmuştur. Yine benzer çalışmaların ışığında kadınlarda erkeklere oranla 2–3 kat daha yüksek oranda görüldüğü tespit edilmiştir (3). Depresyonun yaşam boyu görülme riski erkeklerde %5–12 kadınlarda ise %10–25 oranında bulunmuştur. Erişkinlerde depresyonun toplum örneklemelerindeki nokta prevalansı kadınlarda % 5–9 arasında olduğu erkeklerde ise % 2–3 arasında değiştiği saptanmıştır (5).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO 2012) tarafından 10 Ekim Ruh Sağlığı Günü için hazırlanan “Küresel Bir Kriz Olarak Depresyon” temalı raporda Avrupa’da ruhsal hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkan hastalıkların %20 sinin depresyondan kaynaklandığı bazı ülkelerde ise bu oranın % 26’ya kadar çıktığı bildirilmiştir. DSÖ (WHO 2001) depresyonun her yaş grubundan insanı etkileyebildiği ve dünya çapında yeti yitiminin %12’sinden sorumlu olduğunu belirtmiştir. Yine aynı rapora göre her iki cinsiyette ve tüm yaş gruplarında en önemli ikinci Yeti Yitimine Ayarlanmış Yaşam Yılı (DALY: Disability Adjusted Life Year) (DALY) nedeni olacağı tahmin edilmektedir. Avrupa Beyin Komitesi yaptığı bir değerlendirmede depresyonun, çok daha önce Avrupa Birliği’nde yeti yitimine sebep olan hastalık konumuna yükseldiğini tespit etmiştir (6). Türkiye Hastalık Yüğü Çalışmasında ise unipolar depresyonun Türkiye’de genel popülasyonda en çok DALY’ye neden olan hastalıklar arasında %4,4 ile dördüncü sırada yer aldığı, Yeti Yitimine Bağlı Kaybedilen Yaşam

Yılları (YLD: Years Lost due to Disability) nedeni olarak ise kadınlarda ilk, erkeklerde ikinci sırada yer aldığı rapor edilmiştir (7).

Depresyon esas olarak duygusal belirtiler kümesi olarak görülür. Hastalar hayatın kendilerinden beklentileri ile karşı karşıya iken patolojik üzüntü, ilgisizlik, anhedoni, umutsuzluk, halsizlik, sinirlilik, öznel sıkıntı hissi ve çaresizlik duyguları tarafından esir alınmış haldedirler. Ancak aynı zamanda bilişsel, istemli ve somatik işlevlerde de bozukluklar gözlenmektedir. Böylece özellikle duygusal alana vurgu ile kendini gösteren fiziksel ve zihinsel çökkünlük hali hastalık tablosunu ortaya çıkarmaktadır. (8)

Depresif bir bozukluğun tanısı genellikle çok spesifik gözlemsel verilere dayanmaz, tavır ve kişisel görünüşte bir bozulma, fiziksel yavaşlık, düşük ses, üzgün gibi ifade, kolay ya da kendiliğinden ağlama, kötümser fikirlerin sözelleştirilmesi, dikkat azalması (örneğin, suçluluk, hipokondri veya yıkım), uyku bozuklukları ve spesifik olmayan somatik şikayetler gibi spesifik olmayan veriler söz konusudur. Semptomların sürekliliği, şiddeti, fonksiyonel ve sosyal bozukluğun derecesi bu patolojik değişiklikleri normal işleyişten ayırt etmemizi sağlar (8).

Depresyonlu kişilerde yüksek oranda komorbidite ve mortalite oranı vardır. Bunun sebebi olarak depresyonun aynı zamanda alkol ve madde bağımlılığı ile veya organik beyin hastalıkları ve sistemik hastalıklarla birlikte seyredebilmesi ve intihar girişimi riski gösterilebilmesinden kaynaklanır. Aynı zamanda depresyon sıklıkla yeme bozuklukları ve bazı kişilik bozuklukları ile de ilişkilendirilebilir. Dahası kronik fiziksel hastalığı olan kişilerde depresif durum ve fiziksel problemlerin karşılıklı etkileşmesi yaygın bir durumdur. Fiziksel problemler depresyonun şiddetini arttırabildiği gibi, depresyon da fiziksel patolojinin seyrini değiştirebilir. Örneğin;

depresyon kardiovasküler hastalıklar gibi bazı fiziksel durumlar için risk faktörüdür. Bu oranı daha az da olsa arttıran diğer bir faktör ise depresyon tedavisinin maliyetidir. Avrupa’da ruhsal hastalıklar içerisinde en pahalı tedavinin depresyon tedavisi olduğu ileri sürülmüş, ruhsal hastalıklar ve beyin cerrahisi maliyetlerinin %33 ünü oluşturduğu bu rakamında Avrupa ekonomisinin %1’ine karşılık geldiği bildirilmiştir (8).

Depresyon, gelişme olasılığı geniş bir risk faktörü grubuna bağlı olan çok faktörlü ve karmaşık bir süreçtir. Geçmişten günümüze bu faktörler arasındaki çoklu etkileşimleri açıklayabilmek adına çalışmalar sürdürülmektedir. Her bir faktörün koşullarla ilişkisi ve yaşam içerisinde nasıl geliştiği tam olarak bilinmemektedir. Depresyon riskini arttıran değişkenler kişisel, bilişsel, sosyal, aile ve genetik faktörleri içerir. Fakirlik, alkol veya sigara tüketiminden kaynaklanan kronik hastalıklar (ruhsal veya fiziksel), zorlu çalışma koşulları, kişisel veya sosyal koşullar, sakatlık, hamilelik veya hastalıktan dolayı işten çıkarılma gibi durumlar depresyon görülme ihtimalini arttırabilir. Medeni durum ve kronik stresin depresyon gelişmesi olasılığıyla ilişkili olduğu görülmektedir ve yaşam boyunca görülen olumsuzluklara maruz kalmanın depresif bozuklukların başlangıcında yer aldığı gözlenmiştir (8). Bütün bunların yanısıra son zamanlarda yapılan çalışmalar, beslenme kalitesinin kötü olmasının da depresyonun risk faktörleri arasında yer alması gerektiğini ortaya koymuştur. Özellikle D vitamini, B1 B6 vitamini, folik asit, demir, sıklıkla depresyonla ilişkilendirilmektedir (2).

Depresyon tek bir nöbet veya yineleyici nöbetler şeklinde görülebilir. Tek nöbetle giden türünde gidış uzun bir süre devam edebilir; 2 yıla kadar veya daha uzun süreler devam edebilir. Çoğu hastada akut nöbetlerin seyri iyi olsa da 3

hastadan birinde yinelemeler yaşam boyunca sürer ve nöbetler arasındaki dönemlerde çeşitli derecelerde kalıntı belirtiler bırakabilir (9).

Depresyonun patofizyolojisini ve etiyolojisini aydınlatmak adına birçok çalışma yapılmıştır ve hâlihazırda yapılmaktadır. Son gelişmeler ve klinik araştırmalar, geleneksel ruh halini daha fazla etkileyebilen nörokimyasal ve nöroendokrin mekanizmalar gibi biyolojik faktörlerin yüksek oranda rolü olabileceğini vurgulamaktadır. Örneğin bazı çalışmalarda tiroid bezi ve tiroid hormonlarının fonksiyonlarının depresyonla ilişkisi araştırılmış veya D vitamininin depresyona katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (10).

## **1.2. Araştırmanın Amacı:**

Depresyonun etyopatogenezi ile ilgili birçok çalışma, bedensel bazı değişikliklerin bu hastalığın seyriyle ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur (1,2,3,5). Literatürü incelediğimizde D vitamini, demir ve tiroit hormon düzeylerinin depresyon hastalığının şiddeti üzerine etkilerini inceleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu çalışma, yaşadığımız bölgede depresyonlu hastalarda, vücutta bilişsel ve fiziksel işlevlerde önemli fonksiyonları olan D vitamini, Demir ve Tiroit Hormonları gibi bazı biyokimyasal faktörlerin hastalığın şiddeti üzerinde etkisi olup olmadığının araştırılması amacıyla yapıldı. Özellikle bu çalışmanın yapıldığı bölgenin coğrafi konumu, sosyoekonomik yapısı, dini inanışlar ve eğitim seviyesi gözönüne alındığında bu şartların kişilerde biyolojik faktörlerde bir takım eksikliklere sebep olabileceği düşünülmelidir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Depresyon

Depresyon bilinen en eski ruhsal hastalıklardan biridir. Eski Ahid’de ve Hindu tıbbi metinlerinde rastlamak mümkündür. Tıpta depresyonu ilk tanımlayan Hipokrat olmuştur. Hipokrat (i.ö. 460–357) bu durumu barsakta ve dalakta aşırı biriken toksik bir madde olan kara safranın fazlalığının beyni olumsuz etkilemesi şeklinde açıkladığı için “*melaine chole*” şeklinde adlandırmıştır. Melankolinin uzun süren stres yaratıcı durumlarda ortaya çıktığını söylemiştir. Helenistik dönemde Hipokratı takip eden diğer hekimler bu humoral yaklaşımı geliştirerek devam ettirmişlerdir. Efesli Soranus kara safra teorisini geliştirerek melankoninin kara öfkeden kaynaklandığını ileri sürmüştür. Melankolide saldırganlık ve bununla bağlantılı olarak intihar üzerinde durmuştur. Sonrasında Galen (i.s. 131–201) ise melankoliyi korku ve depresyon, hayattan memnun olamama, insanlardan nefret etme şeklinde tanımlamış ve hastalığın genetik ve çevresel etmenleri üzerinde durmuştur (11).

Batıda Hipokrat ve Galenik görüş hâkimiyetini sürdürürken Türk ve Arap dünyasında ise İbn-i Sina ve İshak İbn-i İbram gibi hekimler önemli bir gelişim göstermişlerdir. İbn-i Sina (i.s. 980–1037) ruhu beynin bir işlevi olarak görmüş ve burada oluşan bir bozukluğun hastalığı ortaya çıkardığını söylemiştir. İshak İbn-i İbram ise babanın zarar görmüş sperminin neden olduğu doğum öncesi genetik faktörlerle, özel mizaç türlerinde oluşan aşırı zihinsel yorgunluğun uyku-uyanıklık döngüsünü bozması ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (11).

Duygudurum bozuklukları ile ilgili ilk İngilizce metin olan “ Melankoninin anatomisi eseri ile Robert Burton (1577–1640) depresyonun bugüne en yakın semptomatolojisinden bahsetmiştir. 19. yy ’da Pinel ’den başlayarak depresyon

kavramın bugünkü haliyle yavaş yavaş şekillenmeye başlamıştır. 19. yy 'da Delasiave “depresyon” kavramını hastalık tanımlamada kullanan ilk kişilerdendir (11).

Depresyon, esas olarak duygudurumda bir çökkünlüğün sonucunda belirli bir sürede ortaya çıkmaktadır. Duygudurum çökkünlüğünün yanısıra değişen derecelerde, kognitif, istemli ve somatik fonksiyonlarda da bozukluklar görülebilir. Bu yüzden genel olarak depresyonda, özellikle duygusal alana vurgu yapılmakla birlikte, fiziksel ve zihinsel bir ilişkiden bahsedilebilir (12,13,14).

Hem klinikte hem de araştırmada en çok kullanılan depresyon tanı sınıflandırmaları, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yayınlanmış, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) ve Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayınlanmış, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) sınıflandırmalarıdır (15). (Bakınız: Materyal Metod)

### **2.1.1. Epidemiyoloji**

Depresyonun, farklı coğrafyalarda kültüre bağlı, farklı klinik görünümler sergilediği bilinmektedir.

Amerika'da New York ve Kaliforniya eyaletlerini içeren iki farklı bölgede yapılan 18-96 yaş aralığını kapsayan 6694 kişiyi kapsayan DSM-IV tanı ölçütlerinin kullanıldığı bir araştırmada majör depresyon bozukluğunun bir aylık yaygınlığı %5,2 bulunmuştur. Bunun yanında kadınlarda depresyon oranı daha yüksek bulunmuş, orta yaşlarda artış gösterdiği ve obezite ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Ayrıca fiziksel sağlık problemlerinin ve sigara içme alışkanlığı ile güçlü bir ilişkisi saptanmıştır (13).

Altı Avrupa ülkesinde yaşayan 21425 kişi üzerinde yapılmış ESEMED (The European Study on the Epidemiology of Mental Disorders) adlı araştırmada yaşam boyu herhangi bir duygudurum bozukluğunun yaygınlığı %14 olarak bulunmuştur. En sık görülen ruhsal bozukluk majör depresyon olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmaya göre depresyonun yaygınlığı %3,6-8,5 arasında değişmektedir. Kadınlarda erkeklerden daha yüksek oranda depresyon saptanmıştır. Doğu Avrupa'nın düşük gelirli ülkelerinde ekonomi politikalarındaki hızlı değişimlerin toplumdaki ruhsal bozukluklar üzerinde ciddi olumsuz sonuçlar doğurduğu bu nedenle bu ülkelerde yapılan çalışmalarda dikkatli olunması gerektiği üzerinde durulmuştur (14).

Paykel ve arkadaşlarının 2005'te yaptığı bir çalışmada göre Batı Avrupa ülkelerinde bir yıllık majör depresyon yaygınlığının oranı %5 civarında olduğu kadınlarda, orta yaş grubunda, sosyal olarak sorun yaşayanlarda daha yüksek oranda görüldüğü ve yeti kaybına yol açtığı belirtilmiştir (15).

Ohayon ve arkadaşlarının İngiltere'de 1999'da yaptığı DSM-IV tanı ölçütlerinin esas alındığı 54972 kişiyi kapsayan bir araştırmada depresyonun yaygınlığı kadınlarda %5,9 erkeklerde ise 4,2 olarak bulunmuştur. İşsizlerde, dul veya ayrı yaşayanlarda yaygınlık daha yüksek oranda bulunmuştur (16).

Ohayon ve Hong'un 2006'da Güney Kore'de DMS-IV tanı kriterlerini kullanarak yaptığı bir çalışmada majör depresyonun yaygınlığı %3,6 olarak bulunmuştur. Bu araştırmada yaygınlığın vardiyalı çalışma, kadın olma, sigara içme, sağlık hizmetlerinden yararlanma açısından dezavantajlı olma, şiddetli stresli bir yaşam sürdürme durumu ile yüksek oranda ilişkili olduğu saptanmıştır. Yazarlar depresyon yaygınlığının önceki çalışmalara göre daha yüksek bulunduğunu fakat

tedaviden yararlanma oranlarının daha düşük olduğunu ve çok küçük bir grubun depresyon tedavisi gördüğünü vurgulamıştır (17).

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre Çin'de duygudurum bozukluklarının son bir yıllık yaygınlığı %1,7 ile 2,5 arasında değişmektedir (18). Japonya'da yapılmış başka bir araştırmada ise majör depresyonun altı aylık yaygınlığı %1,32 olarak bulunmuştur (19).

İşsizlik oranının yüksek olduğu, yaşam kalitesinin ve sağlık hizmetlerine ulaşılabilirliğin düşük olduğu Afrika ülkelerinden biri olan Nijerya'da yaşlılar üzerinde yapılan bir araştırmada depresif bozuklukların yaşam boyu yaygınlığı %26,2 bulunurken bir yıllık yaygınlığı %7,1'dir. Bu kişilerin sadece %10'u herhangi bir tedaviyi alabilmektedir. Kadınlarda dul olanlar veya ayrı yaşayanlarda yaygınlık oranı daha yüksek bulunmuştur. Kentsel alanlarda depresyon görülme riski daha yüksek iken düşük gelirli olanların sağlık hizmetlerine ulaşma oranı daha düşük olduğu ifade edilmiştir (20).

Etiyopya'da CIDI (Composite International Diagnostic Interview) kullanılarak 15–49 yaş aralığındaki 68 bini aşkın kişi üzerinde yapılmış bir araştırmada depresyonun yaygınlığı %2,2 bulunmuştur. Depresyon medeni durum, yaş ve işsizlik ile ilişkilidir. Boşanmış ya da ayrı yaşayanlarda yaygınlığın iki kat daha yüksek olduğu ve eğitim düzeyi düştükçe yaygınlığın arttığı tespit edilmiştir. Depresyonun yaygınlığı işsizlerde herhangi bir işte çalışanlara göre 10 kat daha yüksek bulunmuştur. Farklı bir bulgu ise yaş ilerledikçe depresyon yaygınlığının arttığı 35 yaş ve üstünde daha yaygın olduğudur (21).

**Türkiye'de;** Dünya Sağlık Örgütü'nün eşgüdümünde, 1989–1993 yılları arasında 14 ülkede yapılmış olan “Birinci Basamakta Ruhsal Bozukluklar” adlı

çalışmanın Türkiye'ye ilişkin verileri Ankara'nın Gölbaşı ilçesinde merkez sağlık ocağına ardışık olarak başvuran 1307 hasta içinden Genel Sağlık Anketi (GSA) uygulanarak ikinci değerlendirmeye alınan 400 kişi üzerinde yapılan bir araştırmadan elde edilmiştir. Bu araştırmada CIDI tanı kriterleri kullanılmış ve depresyon yaygınlığı %11,6 olarak bulunmuştur. Kadınlarda daha yaygın görüldüğü, depresyonlu hastaların sağlık durumlarını daha kötü değerlendirdiği ve bu hastalarda kronik hastalıkların daha yaygın görüldüğü saptanmıştır. Depresyon tanısıyla yaş grubu, medeni durum ve çalışma durumu arasında bir ilişki bulunamamıştır (22).

Eskişehir'de 700 kişi üzerinde yapılan bir araştırmada primer depresyonun nokta yaygınlığı % 27,7 sekonder depresyonun yaygınlığı 3,57 bulunmuştur. Bu çalışmada kadınlarda depresyonun yaygınlığının sosyodemografik değişkenlerden ziyade çocukluk döneminde aile içi şiddete maruz kalınması ve evlilik sorunları ile ilişkili olduğu bulunmuştur (23).

Sivas il merkezinde 900 kişi üzerinde yapılan Tanı Koydurucu Görüşme Ölçeğinin kullanıldığı bir araştırmada ise birincil depresyonun bir aylık yaygınlığı %18,8 ikincil depresyonun yaygınlığı ise % 8,9 bulunmuştur. Kadınlarda düşük gelirlielerde, eğitim seviyesi düşük olanlarda, dul ve boşanmışlarda daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Kadınlarda ve 55–65 yaş aralığında olanlarda yaygınlığın daha yüksek olduğu, erkeklerde ise 18–24 yaş aralığında daha yüksek olduğu bildirilmiştir (24).

Türkiye'de depresyonun yaygınlığı ile ilgili önemli verilerin elde edildiği bir başka çalışma ise Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan 7479 kişiyi kapsayan Uluslararası Bileşik Tanı Görüşmesinin kullanıldığı “ Türkiye Ruh Sağlığı Profili” araştırmasıdır. Bu araştırmada depresif nöbet yaygınlığı %4 bulunmuştur. Yaygınlık

oranları kadınlarda %5,4 erkeklerde %2,3 olarak bildirilmiştir. Ağrı bozukluğu dışta tutulduğunda majör depresyon, en sık rastlanan ruhsal bozukluk olarak saptanmıştır. Şehir merkezinde depresyon görülme riskinin arttığı belirlenmiştir (25).

### **2.1.2. Ayırıcı Tanı**

Klinik bakış açısından depresif dönem şunları içerir:

#### **1-Depresif duygudurum (Cökkün Duygudurum)**

Depresyonun önde gelen belirtilerinden biridir. Depresyon tanısının konulabilmesi için depresif duygudurum ve ilgi kaybı/zevk alamama belirtilerinden en az birinin bulunması gerekir (9). Depresif duygudurum, kendini düşük, üzgün, mutsuz, umutsuz hissetmek ile karakterizedir ve süreklilik gösterebilir. Bazı durumlarda bu kişiler kasvetli, uyuşuk ve boş hissederler (26). Bu hastaların çoğunluğu sabahları daha kötü hissettiğinden yakınırken öğleden sonra veya akşam biraz daha rahatladıklarını dile getirmektedirler. Hastalık ilerledikçe bu ruh hali günün tamamında kendini hissettirir. Bu hastaların hareketleri genelde ruh hallerini yansıtır. Genel olarak asık suratlı ve bol gözyaşlı bir hayat sürdürürler. Özellikle anksiyeteli hastalarda acı dolu bir yüz ifadesi belirir ve ara sıra depresyonun klasik belirtisi 'omega' işareti görülebilir. Bu işaret, kişinin kaşlarını sürekli şiddetli bir şekilde çatmasından dolayı alında gözlerin arasından yükselen Yunan alfabesindeki Omega harfine benzer bir belirti oluşması şeklinde tanımlanabilir (9).

***İlgi Azlığı ve hayattan zevk alamama (anhedoni):*** Bu hastalar için artık hiçbir şey eğlenceli hissettirmemekte, eğlenmek için kullanılan şeyler angarya gibi gelmektedir. Hastanın çevresine ve işine olan motivasyonu azalmakta ve hayattan zevk alamamaktadır (27).

***Sıkıntı hissi, bunaltı (anksiyete) :*** Anksiyete depresyonun karakteristik özelliği olmamasına rağmen azımsanamayacak kadar çok olguda karşımıza çıkmaktadır. Sinirlilik, tahammülsüzlük, unutkanlık gibi bulgularla kendini gösterebilir. Sıkıntılı ruh halini terleme, çarpıntı, ağız kuruluğu, baş ağrısı veya dönmesi gibi fiziksel şikâyetler de takip edebilir. Bu tablonun eşlik ettiği depresyon hastalarında tedavi yanıtı daha düşük olmaktadır (28).

***Duygusal Hissizlik:*** Depresyonun şiddeti arttıkça hastalar en acı verecek olaylar karşısında bile tepkisiz hale gelebilirler (9).

Depresyonlu hastalarda emosyonel durumda meydana gelen olumsuz değişimlerin yanısıra, algılama, düşünce, hafıza, dikkat, konsantrasyon ve karar verme gibi kognitif fonksiyonlarda da bir takım bozukluklar meydana gelebilir.

## **2-Kognitif Bozukluklar**

Hastalar sıklıkla yoğunlaşmada, hatırlamada veya karar vermede zorlandıklarından şikâyet ederler. Zihinlerindeki donuk, ağırlaşmış sersemlik hali tıpkı bir sis bulutu gibi karar verme yeteneklerini bozar. Hastalar koydukları şeylerin yerlerini veya gün içinde söylediklerini unuttur hale gelirler. En basit olgularda bile karar verme kişiyi zorlayan bir görev haline gelebilir. Tedavi edilmesine rağmen kognitif bozukluklar devam edebilir veya kalıntı belirtiler olarak devamlılığını sürdürebilir (9).

***Düşünce süreci ve akışı:*** Bazı çalışmalarda, depresyon hastalarındaki düşünce süreci ve akışında meydana gelen yavaşlamadan kaynaklı sözel akıcılık işlevlerinin bozulduğu bildirilmiştir (29). Bu durum sorulan sorulara yanıt vermekte zorluk çekme veya hiç yanıt vermeme şeklinde kendini göstermektedir. Melankolik

depresyonlarda bu tablo daha da ağır seyrederek konuşmayı reddetme şekline dönüşebilir (30).

**Öz eleştiri ve suçluluk düşünceleri:** Depresyon hastalarının çoğunda görülür. Hastalar kendini kötü, işe yaramaz, verimsiz ve değersiz hissederler (30). Kimi hastalarda bu duygular o kadar baskın hale gelir ki kişi kendini cezalandırmak için intihara kalkışabilir (31).

**Kötümserlik:** Depresif hastalarda çevresinde olup biten her şeyi olumsuz yorumlama eğilimi vardır. Örneğin; bir şeylerin doğru gitmesi için hiçbir şeyin işe yaramayacağını düşünürler. Bu düşüncelerini kognitif bozukluklarla da desteklerler (32).

**Umutsuzluk:** Depresyonlu hastalar içinde bulunduğu şartların kasvetli ve anlamsız olduğunu ve bunun sürekli böyle devam edeceğini düşünürler ve bazı hastalar denemenin hiçbir anlamı yokmuş gibi hissederler (27).

**Hipokondriak uğraşlar ve ağrı:** Depresyon hastalarının önemli bir kısmında, özellikle yaşlı ve ajite olanlarda, hipokondriak uğraşlar görülebilir. Ayrıca hastaların %63 ünde baş, boyun, ense, sırt ve eklem ağrıları görülebilmektedir. Bazı hastalar bedensel şikâyetlerle başvurabilir ve altta yatan depresyon atlanabilir (maskeli depresyon). Bu durum hastalığın gidişini ve sonlanışını olumsuz etkilemektedir (33).

**İntihar düşünceleri ve girişimi:** Bu hastaların intihar düşünceleri neredeyse her zaman mevcuttur. Bazı zamanlarda bu pasif olabilir ve hastalar bazı kazalarda veya hastalıklarda ölmek isteyebilir. Çoğunda ise tersine bu düşünceler aktif halde olabilir ve hastalar farklı yollarla kendilerini öldürmeyi deneyebilir. Çoğu zaman intihar girişimi riski en yüksek hastalar iyileşmeye başlar. Ölümle sonuçlanan intihar vakalarının otopsi sonuçlarında %60 oranında depresif bozukluk teşhis edilmiştir.



Depresif hastaların 1/3 ü intihar girişiminde bulunurken %10 kadarı ölümlle sonuçlanır. Kadınlarda intihar girişim oranı daha yüksekken ölümlle sonuçlanan intihar vakaları oranı erkeklerde daha yüksektir (34).

**Konsantrasyon güçlüğü:** Hastalar düşünmekte ve birşeyler üzerinde konsantre olmakta zorlandıklarından şikâyet ederler. Bu durum düşünce yavaşlaması veya psikomotor yavaşlamadan kaynaklanabilirken bunlar olmadan da gerçekleşebilir (31).

**Bellek bozukluğu:** Bellek bozuklukları depresyonda sıklıkla görülür. Bu durum hastalığın şiddetiyle doğru orantılı olarak artabilir. Özellikle psikotik ve melankolik depresyonda daha şiddetli görülür. Ağır depresyonda ve yaşlı hastalarda bu durum demansla karışabilir (psödodemans) (31).

**Algı bozukluğu:** Depresif nöbetlerin %15 gibi azımsanacak bir kısmında delüzyonlar veya halüsinasyonlar görülebilir. Bu semptomlar belirgin psikomotor değişimlerle şiddetlenebilir. Ve genellikle suçlayıcı ya da intihara yöneltici niteliktedirler (31).

Depresyonlu hastalarda emosyonel ve kognitif semptomlar ile birlikte davranışsal ve bedensel semptomlarda kendini gösterebilir.

### **3- Davranışsal Belirtiler**

**Psikomotor retardasyon:** Özellikle erken yaş hastalarında sıkça gözlenen bir tablodur. Psikotik ve melankolik tipte daha belirgindir. Genellikle toplumdan soyutlanma eşlik eder (27).

**Psikomotor ajitasyon:** Ajitasyon yaşanan sıkıntı ve bunaltının davranışlara yansımasıdır. Anksiyetenin eşlik ettiği depresyonlu hastalarda yüksek oranda

görüldüğünden söz edilmektedir. Kadınlarda ve yaşlılarda daha sık görülmektedir. Şiddetli anksiyete ve ajitasyon intihar eğilimi için de risk faktörüdür (27).

#### **4- Psiko-Vejetatif Belirtiler**

***Hissedilen enerjide azalma:*** Depresyonda sıklıkla hissedilen enerjide azalma, yorgunluk ve halsizlik görülür. Hastalar kendi işlerini bile tamamlayamayacak kadar yorgun hissederler. Bazı hastalar ise aşırı enerjik olmaktan şikâyet edebilir fakat bu hastaların derinlemesine muayenesinde bu enerjinin ajitasyona bağlı bir sinir enerjisi olarak belirginleştiği görülmektedir. Bu enerji hastaya bir fayda sağlamaz sadece bitkinlik ve tükenme hissine dönüşür (27).

***İştah azlığı- kilo kaybı/ iştah artışı- kilo alımı:*** İştah rutin bir şekilde azalır. Bazı hastalar önemli miktarda kilo verir. Yiyecekleri tatsız ve mide bulandırıcı olarak nitelendirirler. Nadiren bazı hastalarda iştah artışı ve kilo alımından şikâyet ederler. Bu durum daha ziyade uyku artışı ile birlikte ve bipolar bozuklukta görülür. Depresif bozuklukta genel itibariyle mide barsak hareketleri azalırken kabızlık sıkça gözlenir (27).

***Cinsel istek kaybı:*** Depresyonun başlangıcında sıkça gözlenir en geç düzelen belirtilerdendir. Antidepresanların yan etkisi olarak da bu tablo oluşabilir (35).

***Uyku Düzensizlikleri:*** Depresyonda insomnia çok yaygın gözlenirken az miktarda hipersomnia vakaları da bildirilmiştir. Polisomnografik incelemelerde uykuya dalma süresinde uzama, uykuda sık bölünmeler, tüm uyku süresinde kısılma, derin uykuda azalma ve REM uyku süresinde uzama sıkça gözlemlenmiştir. Özellikle atipik depresyonda hipersomni gözlenir ve iştah artışı ile birlikte dir. Bu olgularda bipolarite açısından dikkat edilmelidir (27).

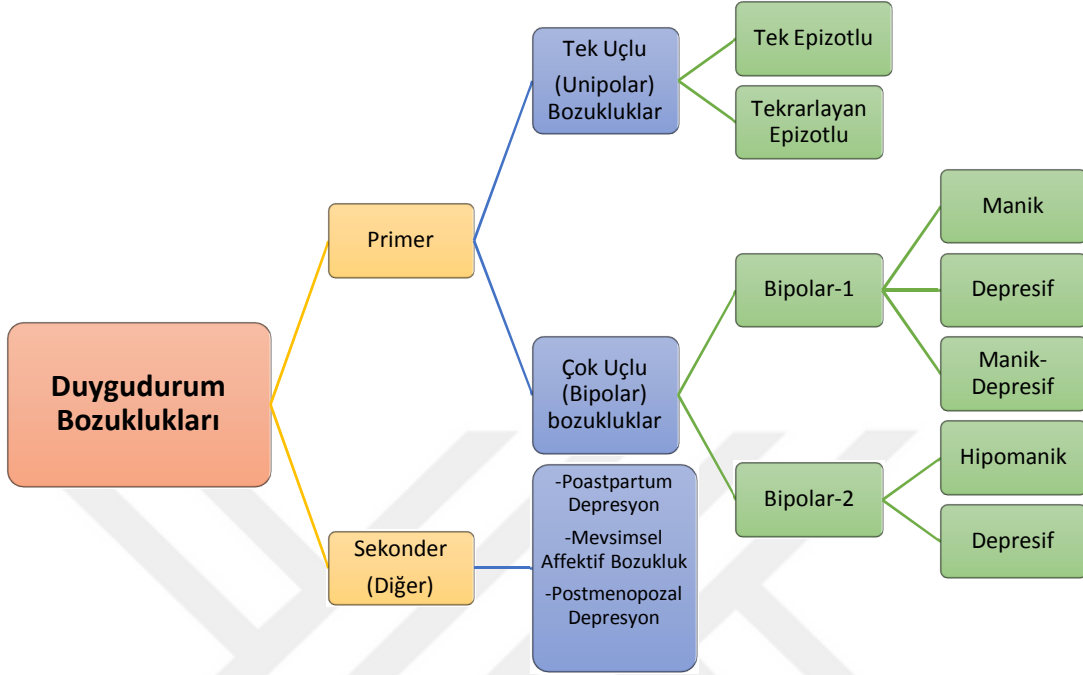
*Sirkadyen ritim bozuklukları:* Hem unipolar depresyonda hem de bipolar depresyonda uyku uyanıklık döngüsü, beslenme, vücut ısısı, vücut metabolizma hızı, tiroit fonksiyonları gibi sirkadyen ritim gösteren biyolojik süreçlerde bozukluklar sıkça görülmektedir (35).

### **2.1.3. Sınıflandırılma**

Duygudurum bozuklukları, primer ve sekonder bozukluklar şeklinde iki ana başlık altında sınıflandırılabilir. Primer bozukluklar, polaritelerine göre; tek uçlu bozukluklar ve çok uçlu bozukluklar şeklinde sınıflandırılırken, sekonder bozukluklar, diğer nedenlerle oluşan bozukluklar şeklinde tanımlanabilir. Tek uçlu bozukluklar, geçirilen epizodların sıklığına göre kendi içinde tek epizotlu depresyon ve tekrarlayıcı epizotlu depresyon olarak ayrılmaktadır. Çok uçlu bozukluklar ise, Bipolar-1, Bipolar-2 şeklinde sınıflandırılabilir (30,31,35).

Depresyon tanısını tam olarak karşılamayan fakat durgudurumda çok sık dalgalanmalarla kendini gösteren diğer duygudurum bozuklukları ise distimi ve siklotimi olarak adlandırılmaktadır (30).

**Tablo-1: Duygudurum Bozukluklarının Sınıflandırılması**



## **Primer Duygudurum Bozukluklar**

### **1-Unipolar Bozukluklar (Depresif Bozukluklar)**

Unipolar bozukluklar geçirilen epizodların sıklığına göre tek epizodlu ve tekrarlayan epizodlu olarak ikiye ayrılmaktadır.

Tek epizotlu olgularda çökkün duygudurum bir kez görülürken, tekrarlayan epizotlu olgularda belirli aralıklarla yenilenir (35).

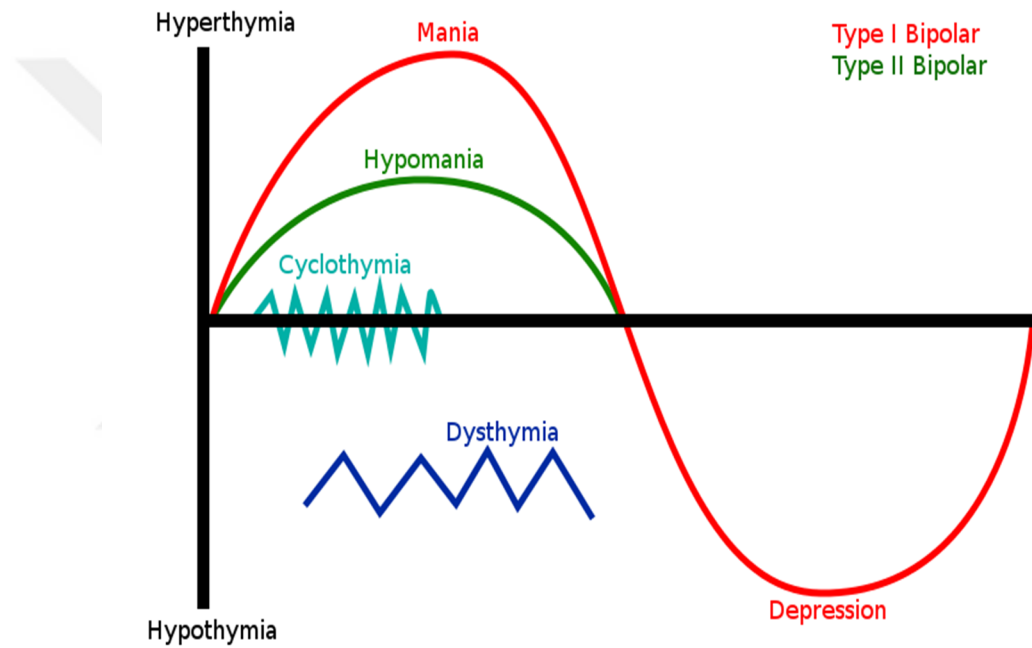
### **2-Bipolar Bozukluklar (Manik Bozukluklar)**

**Bipolar-1;** hastaları, tam manik ataklar ve ya tam mania artı eşzamanlı depresyonun karışık bölümlerini içerir. Mania yılda en az dört kez tekrarlandığında, hızlı döngülü olarak tanımlanır. Bipolar I hastaları maniden depresyona ve tekrardan hızlı geçiş yapabilirler.

**Bipolar-2;** bozukluğu en az bir hipomanik bölüm ve depresyon ile karakterizedir.

**Siklotimik bozukluk;** tam mani ve tam depresyondan daha az şiddetli duygudurumlarla karakterizedir ancak yine de normal duygudurum sınırlarının üstünde ve altında seyreden bir ruh hali söz konusudur (35).

**Distimi;** şiddetli depresyondan daha az şiddetli bir formdur, fakat uzun süreli (iki yıldan fazla süren) ve genellikle aralıksızdır.



**Şekil- 1:** Duygudurum Bozukluklarında zaman içerisinde duygudurum dalgalanmaları (35)

Tek epizodlu ya da tekrarlayan epizodlu unipolar depresif bozuklukların, semptomlarının şiddeti ve artı psikotik belirtilerin olup olmadığına göre sınıflandırılması ise şöyledir:

1. Hafif Depresyon
2. Orta Şiddette Depresyon
3. Şiddetli Depresyon
4. Psikotik özellikleri olmayan şiddetli depresyon

## 5. Psikotik özellikleri olan şiddetli depresyon

*i) Hafif Depresyon:* Depresyonun bu çeşidinde semptomlar günler veya haftalar alabilir ve günlük aktivitelere müdahale edebilecek kadar kendini fark ettirebilir. Kişi hüzünlü ve mutlu ruh halini bir arada yaşayabilir. Bu semptomlar genellikle hafif seyredir(30,35,78).

Hafif depresyonda görülen semptomlar:

### **Ana Semptomlar:**

- Aşırı yorgunluk hissi
- Günlük aktivitelere karşı ilgisizlik
- Sosyalleşmede ani bir ilgisizlik

### **Diğer Semptomlar:**

- Sinirlilik veya öfke
- Umutsuzluk
- Suçluluk ve çaresizlik duyguları
- Kendinden nefret
- İşe yoğunlaşmada güçlük
- Motivasyon kaybı
- Sebebi belli olmayan ağrılar
- İnsomnia
- İştah değişiklikleri
- Kilo değişiklikleri
- Alkol ve uyuşturucu kullanımı ve kumar oynama gibi umursamaz davranışlar

Hafif depresyon fark edilebilir olsa da teşhis edilmesi en zor olanıdır. Semptomları reddetmek veya doktorla tartışmaktan kaçınmak kolaydır. Teşhis edilmesi zor olsa da tedavisi en kolay depresyon çeşididir. Yaşam standardındaki bazı değişiklikler bile bu hastalığın tedavisinde büyük yol kat ettirebilir.

**ii) Orta Şiddette depresyon:** Depresyonun bu çeşidinde semptomatik bulgular hafif şiddetten bir sonraki seviyededir. Hafif depresyon ile aynı bulguları taşır. En büyük fark, orta şiddette depresyon belirtilerinin evde ve işte sorunlara neden olacak kadar şiddetli olmasıdır. Bu durum kişinin sosyal hayatta önemli zorluklarla karşılaşmasına neden olabilir. Bu yüzden orta şiddette depresyonun hafif vakalara göre tanısı daha kolaydır.

Orta Şiddetli Depresyonda Hafif depresyon semptomlarına ek olarak şunlar da görülebilir:

- Benlik saygısı sorunları
- Verimlilik düşüşü
- Değersizlik duyguları
- Artan hassasiyetler
- Aşırı endişe

**iii) Şiddetli Depresyon:** Şiddetli depresyon hafif ve orta şiddette depresyonlarda görülen semptomların tümünü içerir. Fakat bu semptomlar çok daha belirgin ve şiddetlidir. Şiddetli depresyon epizotları ortalama altı ay veya daha uzun zaman alabilir. Şiddetli depresyon olgusu kimi hastalarda tamamen tedavi edilebilirken kimi hastalarda tekrarlanabilir. Bu depresyon çeşidinde tanı çok önemlidir ve hatta zamana duyarlı olabilir.

Şiddetli depresyonda ayrıca şunlarda görülebilir:

- Delüzyonlar
- Halüsinasyonlar
- İntihar düşünceleri veya davranışları

Şiddetli depresif nöbet geçiren bir hasta ancak ciddi kısıtlamalarla günlük hayatın üstesinden gelebilir veya hiç gelemez. Bu depresyon çeşidinde hasta derhal profesyonel bir yardım almalıdır (76).

### **3-Sekonder (Diğer) Duygudurum Bozuklukları**

**Postpartum Depresyon;** Kadınlarda doğum sonrası, hormonal ve fiziksel değişimlerle birlikte yeni doğmuş bir bebeğin bakımıyla ilgili birtakım sorumlulukların etkisiyle görülen depresyon türüdür. Doğumdan sonra kadınların yüzde 10 ila 15'inin doğum sonrası depresyon yaşadığı tahmin edilmektedir.

**Mevsimsel Affektif Bozukluk (MAB);** Daha az doğal güneş ışığı olduğu dönemlerde özellikle kış aylarında depresyonun başlangıcı ile karakterizedir. Tek başına yeterli olmamakla birlikte ışık tedavisinin MAB'li hastalarda etkili olduğunu gösteren birçok çalışma vardır.

**Postmenopozal Depresyon (PMD);** Kadınlarda postmenopozal dönemde östrojen başta olmak üzere FSH ( Folikül Stimüle Edici hormon) ve LH ( Luteinleştirici Hormon) gibi hormon seviyelerindeki değişikliklerin depresif belirtilere neden olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (76). PMD hastalarında postmenopoz döneme özgü semptomların (vazomotor semptomlar, uyku bozuklukları) yanısıra psikososyal zorluklarla birlikte klasik depresif belirtiler görülebilir (77).



#### **2.1.4. Etiyoloji**

Depresyonun etiolojisinde, psikososyal, genetik, biyolojik etkenler, sosyoekonomik durum, stresli yaşam koşulları, kronik fiziksel hastalıklar gibi birçok faktörün rol oynadığı çeşitli araştırmalarda ve yayınlarda gösterilmiştir (36,37,38).

Depresyon muhtemelen fenotipik olarak benzer bir grup heterojen bozukluğu temsil eder. Bu nedenle depresyon, biyopsikososyal süreklilik boyunca ortaya çıkan farklı hastalık süreçlerinin nihai ortak yolu olarak kabul edilir. Bu çoklu faktörlerin varlığı ile birlikte T3/T4, D vitamini ve demir düzeyi gibi bazı biyokimyasal parametrelerle ilişkisi ileri sürülmüştür.

Bu çoklu, etkileşimli faktörleri genetik, biyolojik, psikososyal etkenler olmak üzere üç ana başlık altında toplamak mümkündür:

##### **2.1.4.1. Genetik Etkenler**

Depresyonun, bireyin bu hastalığa yatkınlığını etkileyebilecek genlerinin ve çevresel faktörlerin spesifik bir etkileşiminden kaynaklandığı düşünülmektedir (36) Genler muhtemelen depresyona sebep olan genetik olmayan çevresel faktörlere karşı kişiyi savunmasız kılarlar (37) Bu nedenle depresyonun etyopatogenezinde genetik faktörlerin önemi bugün tartışılmaz bir konudur.

21000 kişiyi kapsayan 6 ikiz çalışmanın bir meta-analizinde monozigotik ikizlerde majör depresyon uyum oranı %37 bulunmuştur (38) Yaklaşık 15500 ikizin bulunduğu sonraki başka bir çalışmada bu oran %38 olarak bulunmuştur (39).

Genetik faktörler depresyonda kadınlarda erkeklerden daha güçlü rol oynamaktadır. Bir ikiz çalışmada majör depresyonun kalıtım derecesinin kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur ( yüzde 42 ye karşı yüzde 29) (39). Bir başka ikiz çalışmada ise majör depresyon için ailesel/genetik yüklemenin erken

başlangıç yaşlarında (örn. 18 yaş) yüksek olduğu, geç başlangıç yaşlarında ise (örn. 60 yaş) daha çok vasküler hastalıklar için yüksek olduğu görülmüştür (40).

Tek nükleotid polimorfizm analizleri, tek genlerin analizi ve genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) dahil olmak üzere çoklu genetik çalışmalar, majör depresyon gelişme riskine bağlı spesifik genleri tanımlayan sağlam, tekrarlanabilir bulgular sağlamamıştır. Örneğin; toplamda 3957 vaka ve 3428 kontrolün bulunduğu üç GWAS çalışmasında herhangi bir lokusta bu ilişkiyi açıklayacak anlamlı bir kanıt bulamamıştır (41).

Bununla birlikte, majör depresyon ile ilişkili genlerin bulunamamasının nedeni, bozukluğun heterojenitesine bağlı olabilir (42). Bir GWAS çalışması sadece tekrarlayan majör depresyonu olan ve hastalığın başlangıcından önce herhangi bir madde kullanımı olmayan Çinli kadınları, kişisel veya ailesel psikiyatrik öyküsü bulunmayan kontrollerle karşılaştırarak heterojeniteyi en aza indirmiştir (43). Bu çalışmada 10. kromozomdaki iki lokusun majör depresyon ile ilişkili olduğu tespit edilmiş ve bulgular ayrı ayrı Çin vaka ve kontrol örneklerinde replike edilmiştir. Bununla birlikte genetik varyantların Avrupa örneklerinde hastalıkla ilişkisi saptanamamıştır.

Çeşitli çalışmalar genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşmenin depresyonun gelişmesi ile ilişkili olduğunu göstermiş fakat bu bulgular tutarlı bir şekilde tekrarlanamamıştır. Bir çalışmada kortikotropin salgılatıcı hormon tip1 reseptör genindeki polimorfizmlerin çocukluk döneminde suiistimal öyküsü olan yetişkinlerde depresyon riskini azalttığı görülmüştür (44). Ancak bu bulgular daha sonra başka bir çalışmada sadece kısmen tekrarlanabilmiştir (45). İkinci bir örnek olarak birçok çalışmada Serotonin transporter geninde kısa allel varlığı ile stresli

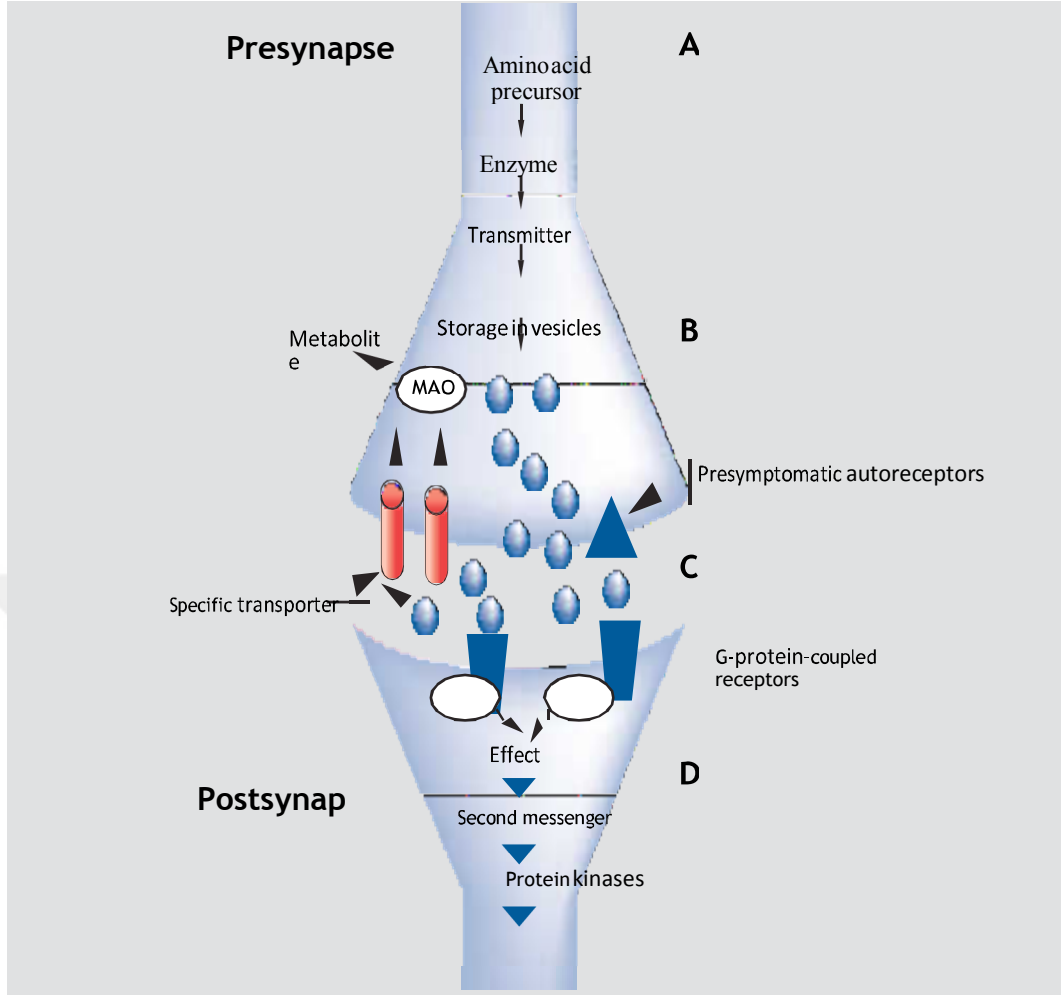
yaşam olayları arasındaki etkileşimin depresyona yatkınlığı arttırdığı bildirilmiştir (46). Bununla birlikte 14 çalışmanın bir meta-analizi ise (n>14000 katılımcı) serotonin taşıyıcı geninin stresli yaşam olayları ile ilişkili artan depresyon riskini artırdığına dair bulgular saptanamamıştır (47).

Farklı çalışmalar unipolar majör depresyonun patogenezinde rol oynayan genlerin birçoğunun diğer psikopatoloji türleri için de risk oluşturabileceğini düşündürmektedir. Beş vaka kontrol kohortunun bir meta-analizi, kromozom 3 üzerinde tek bir nükleotid polimorfizminin (rs2251219), sağlıklı kontrollerden daha çok unipolar majör depresyon veya bipolar bozukluğu olan hastalarda bulunduğunu bulmuştur (48). 13000 den fazla hastayı içeren beş GWAS sonuçları üç bağımsız replikasyon kohortundan ikisinde doğrulanmıştır. Ancak bir sonraki çalışmada unipolar depresyonla ilişkisi doğrulanamamıştır (49).

Sonuçlar, depresyonun küçük etkilere sahip birçok gene bağlı olduğu fikrini desteklemektedir (50). Diğer genler, çevresel etkiler ve epigenetik faktörler, muhtemelen paylaşılan risk genleri olan hastaların neden farklı psikiyatrik bozukluklar geliştirdiğini açıklar.

#### **2.1.4.2. Biyolojik Etkenler**

Biyolojik etkenlerin, beyinde serotonin, noradrenalin, dopamin,  $\gamma$ -aminobütirik asit (GABA), serebral sinir büyüme faktörü (BDNF) gibi bazı maddelerin nörotransmisyon düzeyindeki bozukluklarla ilişkili olduğu yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nörotransmitterlerin azaltılmış üretiminin depresyon belirtilerine neden olabileceği, intihar düşüncelerinin ve eylemlerinin ortaya çıkmasından sorumlu olabileceği varsayılmaktadır (51).



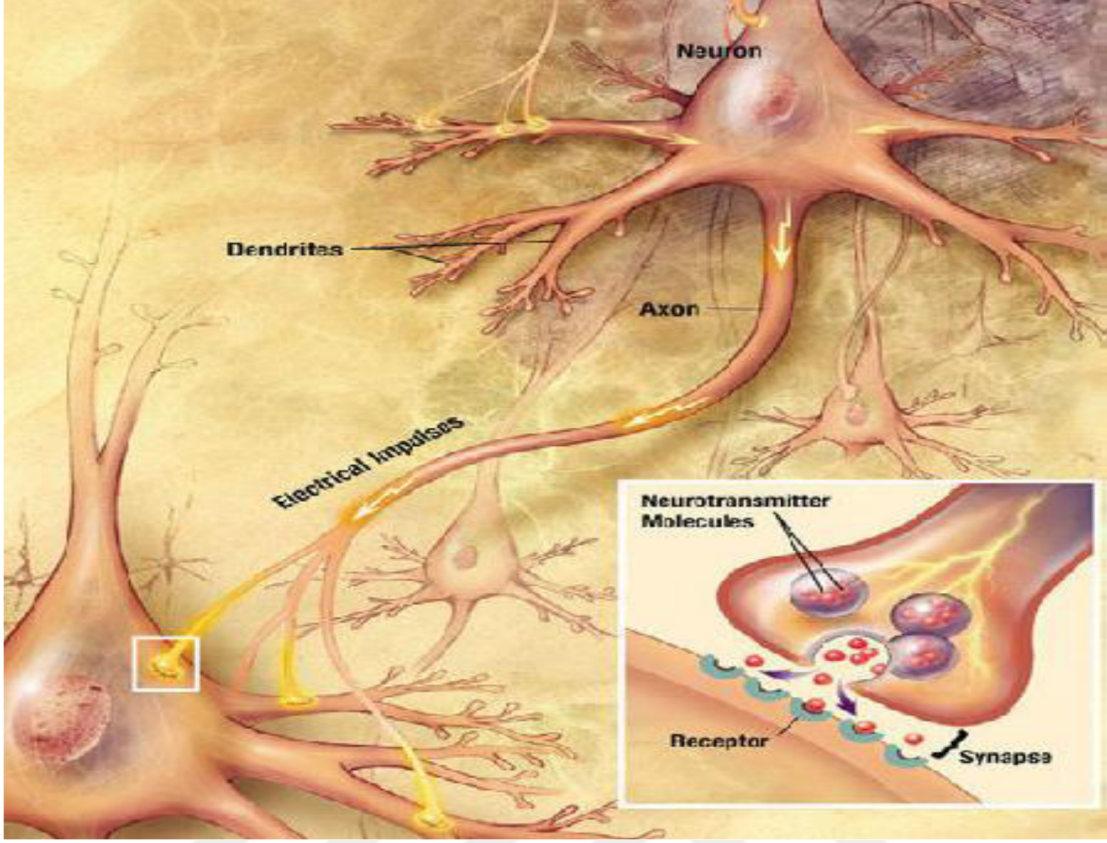
**Şekil-2:** Sinapsın şematik gösterimi ve kimyasal iletimin adımları. Prekürörler kandan beyine transfer edilir. (A) Bu prekürörler enzimatik işlevler yoluyla transmitterlere dönmüş ve veziküllerde depolanmıştır. (B) Transmitterler snaptik boşluğa bırakılır. (C) Sentez ve salınımı düzenlemek için presinaptik otoresptörlerle ya da aşağı akım sinyal transdüksiyon kaskadındaki olayları indüklemek için postsinaptik reseptörlerle reaksiyona girerler. (D) MAO, monoamine oksidaz (51)

**a) Depresyonda Nörotransmitterlerin Rolü ve Nörotransmisyon**

Nörotransmitter, sinir impulsunun bir nörondan diğer nörona bir sinaps yoluyla iletilmesi için aracı görevi gören kimyasal bir maddedir (52). Nöronun hücre gövdesinde üretilir ve akson boyunca taşınır. Akson terminalinde, nörotransmitterler vezikül adı verilen küçük paketçikler halinde depolanır. Uyarının etkisi altında, bu veziküller sinaptik boşluğa açılır ve nörotransmitteri serbest bırakır. Bu nörotransmitterler post sinaptik hücrenin yüzeyindeki spesifik reseptörlere

bağlanırlar ve çeşitli eylemlerin üretiminden sorumludurlar. Kısacası, nörotransmitterler sinir hücrelerinin birbirleriyle ve vücuttaki diğer hücrelerle iletişim kurma yoludur. Nörotransmitterler, çevreye ilişkin bilgileri beyne iletmek, bilgiyi analiz etmek ve uygun vücut tepkilerini harekete geçirmek için kullanılırlar (53).

Çoğu nörotransmitter, çoklu reseptör alt tiplerini ve reseptör sınıflarını aktive edebilir. Vücutta bulunan her bir nörotransmitterin sadece tek bir formu olmasına rağmen, her bir nörotransmitter için bir düzine veya daha fazla farklı türde protein reseptörü olabilir. Bu durum aynı nörotransmitterin bağlandığı reseptör tipine bağlı olarak, nöronu farklı yollarla etkilemesine sebep olabilir. Her bir reseptör, işgal edildiğinde, alıcı nöron içinde farklı bir reaksiyon türünü tetikler. Tüm nörotransmitterlerin davranışlarda bazı rolleri vardır. Davranış modülasyonunda en çok rol oynayan nörotransmitterler, küçük moleküllü transmitterler olan - asetil kolin, noradrenalin, dopamin, serotonin ve ayrıca aminoasit yapılı nörotransmitterler olan GABA, glisin ve glutamik asittir (53).



Şekil-3: Nörotranmisyon süreci (53)

**Asetil kolin(ACh)**; mide-bağırsak sisteminin kasları dahil olmak üzere kasların uyarılmasından sorumludur. ACh, sinir uçlarında, asetil-koenzim A ve kolinden; kolin asetiltransferaz enzimi katalizörlüğünde sentezlenir. ACh, sinaptik boşlukta asetilkolinesteraz enzimi tarafından hızla bozunmaktadır. Özellikle hafıza gibi bilişsel fonksiyonlarda yer aldığı düşünülen kolinerjik yollara aracılık eder. Bu yollarda meydana gelen şiddetli hasarların Alzheimer hastalığının olası nedeni olabileceği düşünülmektedir. Beyin dışında asetilkolin, parasempatik sinir sistemindeki ana nörotransmitterdir. Bu sistem kalp hızı, sindirim, tükürük salgılanması ve mesane fonksiyonu gibi fonksiyonları kontrol eder. Bellek oluşumunda önemli bir rol oynar (53).

Sinir sisteminde üç büyük amino asit nörotransmitteri vardır: gama amino butirik asit (GABA), glisin ve glutamik asit (54).

**GABA;** sedasyon, anksiyete ve kasların kasılıp gevşemesinde rol oynar. Beyinde, Pre ve post snaptik nöronların plazma membranındaki spesifik reseptörlere bağlanarak S fazında hücre döngüsünü durdurur ve bu sayede büyümeyi sınırlandırır (53). GABAerjik yollarda meydana gelen bozukluklardan dolayı ortaya çıkan hastalıklara örnek olarak, lokal GABA aracılı inhibisyonun azaldığı, fokal epilepsi verilebilir. GABA inhibisyonundaki azalma, eş zamanlı olarak hücrelerin uyarınmasına olanak sağlar, böylece büyük bir yerel uyarım oluşur ve nöbet başlatılır. Bazı bulgular, GABAerjik yollardaki bu dengesizliklerin, bu hastalığın oluşumunun altında yatan sebeplerle ilişkili olabileceğini göstermiştir (55).

**Glutamat;** uzun süre mevcut olduğunda nöronlara karşı oldukça toksiktir. Glutamatın yol açtığı en iyi anlaşılan klinik durumlardan biri, inme veya travmayı takiben gelişen nöronal hasardır. Glutamat metabolizmasındaki veya reseptör aktivasyonundaki bozukluklar, Alzheimer ve Huntington koresi gibi çok çeşitli patolojik durumlarda rol oynamaktadır (55).

Dopamin, noradrenalin ve serotonin gibi monoamin nörotransmitterleri, duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde ve antidepresanların etki mekanizmalarında yer alan en önemli nörotransmitterlerdir. Katekolaminler (dopamin, noradrenalin ve adrenalin) tirozinden sentezlenir. Dopamin, tirozin hidroksilaz katalizörlüğünde, tirozinin hidroksilasyonu (hız sınırlama aşaması) ve dekarboksilasyonu ile oluşur. Noradrenalin dopamin  $\beta$ -hidroksilaz varlığında dopaminin hidroksilasyonu ile oluşur. Indolaminler (serotonin ve triptamin), triptofandan, triptofan hidroksilaz aracılığı ile hidroksilasyon ve dekarboksilasyon

sonucu sentezlenir. Hedef hücrelerdeki katekolaminler ve indolaminler asetilkolinden çok daha yavaş bir şekilde metabolize edilir ve sinaptik boşluktan reuptake mekanizması ile geri alınır. Katekolaminlerin katabolizmasında rol oynayan başlıca enzimler monoamin oksidaz (MAO) ve katekol-O-metiltransferazdır (COMT). Serotonin MAO tarafından metabolize edilir (54).

**Noradrenalin(NA)in;** geniş bir psikolojik işlev ve davranış yelpazesinde rol oynadığı bilinmektedir. En önemlilerinden biri, dikkat ve uyarılmadaki rolüdür. Kaygı ve negatif emosyonel hafıza ödül algısını düzenlediği gösterilmiştir. Noradrenerjik yolların organizmanın uyanıklık halinin düzenlenmesinde rol oynadığına dair bulgular ortaya konmuştur. NA'nin bazı unipolar ve bipolar affektif bozuklukların etiolojisinde rol oynadığına inanılmaktadır (56). Noradrenalin, beyni, dış ortamdaki beyin uyarılma ve beden uyarılmalarındaki yeni ve potansiyel olarak tehdit edici olayların varlığına dair uyarır. Noradrenalin salan nöronların aktivitesi altında sıklıkla depresif yanıtlar görülebilir. Noradrenalinin aşırı üretimi, çevrede sürekli bir tehdit varmış gibi, endişe ve korku duygusu yaratabilir (53).

**Dopamin (DA)' in;** içsel ödül sinyallerinin iletilmesinin yanı sıra, motive davranışların performans etkinleştirici etkisine aracılık ettiği öngörülmektedir. Dopaminerjik yolların motivasyonlu davranıştaki rolü özellikle önemlidir. DA, psikiyatrik hastalıklarda (özellikle şizofreni) ve hareket kontrol bozukluklarında rol oynar. Dürtüsellik, sadece kişinin kendine değil bu durumun yarattığı bir takım davranış bozukluklarından dolayı diğer insanlara da zarar verebileceğinden olumsuz bir çağrışım yapar. Dürtüsel eylemler, genellikle, eylem tamamlandıktan sonra bir rahatlama ve esenlik duygusuna dönüşen bir yükselme gerginliği periyodundan önce gelir. Dopaminin dürtüsel davranıştaki rolü, büyük olasılıkla, beyinde belirli



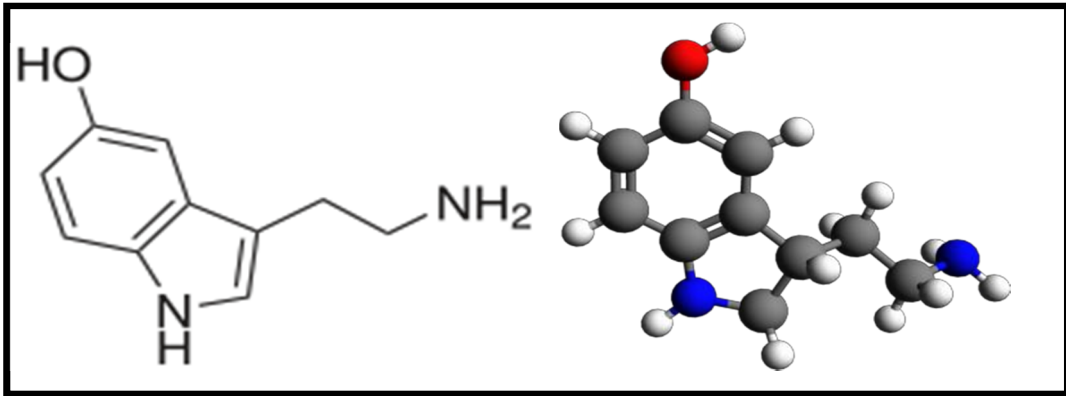
davranışları ödüllendirme mekanizması ile ilişkili olmasına bağlıdır (56). Beyindeki yüksek dopamin konsantrasyonları, öfori, iştahsızlık, hiperaktivite, artan zihinsel aktivite, yorgunluk hissinin daha az olması, uyku ihtiyacının olmaması, hiperaktif korku benzeri durum, anksiyete ve panik hali ile ilişkilendirilmiştir (57). Dopaminin karar verme mekanizmasında rolü olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Yaşlı bireylerde duygusal tepkilerin değişmesinin çoğunlukla DA nöron aktivitesinin eşlik ettiği bozuklukla ilişkili olduğu varsayılabilir (57). Müzik dinlerken duyulan yoğun haz hem dorsal hem de ventral striatum dahil olmak üzere mezolimbik ödül sisteminde dopamin aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir (58).

**Serotonin;** beyinde çeşitli hücreler üzerinde bulunan çok sayıda farklı reseptöre sahiptir. Bu reseptörler, 7 farklı yapısal sınıfa ayrılmış toplam 15 reseptörden ibarettir. Serotonin transporter reseptör ve serotonin-1 $\beta$  reseptör davranış üzerinde etkilerinden dolayı önem taşır. Kararlı bir duygudurum için yeterli miktarda serotonin gereklidir ve beyindeki aşırı eksitator nörotransmitterin dengelenmesi gerekir. Duygudurum kontrolüne ek olarak, serotonin uyku düzenlemesi, ağrı algısı, vücut ısısı, kan basıncı ve hormonal aktivite de dahil olmak üzere çok çeşitli işlevlerle ilişkilendirilmiştir. Yeme, dinlenme ve düşünme gibi aktivitelere yüksek beyin serotonin seviyeleri eşlik eder. Ama aynı zamanda korteksi uyandırmak ve karar vermede yer almak için kullanılan ana kimyasal habercidir. Yapılmış birçok çalışma ve yayın, depresyonun patofizyolojisinde rol oynayan en önemli nörotransmitterin serotonin olduğu kanıtlanmıştır (59). Serotonerjik nörotransmisyonunda meydana gelen bozuklukların duygusal süreci, duygusal hafızayı, dikkati ve karar verme mekanizmasını değiştirdiği ve davranış bozukluklarına yol açtığı bilinmektedir. Bu nedenle depresyonun etiyolojisinin tam olarak

anlaşılabilmesi için serotoninin, sentezinden aktivasyonuna vücuttaki serotonin reseptörlerinin işlevlerine kadar geniş kapsamlı bir şekilde ele alınması gerekmektedir.

### Serotonin Rolü

Serotonin, merkezi sinir sistemi boyunca geniş bir dağılım gösteren bir monoamin nörotransmitterdir. Ağrı hissi, iştah kontrolü, saldırganlık ve ruh hali gibi fizyolojik aktivitelerde yer alır. Serotonerjik sistem disfonksiyonu anksiyete ve duygudurum bozukluklarında önemli rol oynar. Bu hipotezin temeli, beyinde monoamin aktivitesini artırmaya yönelik etki gösteren ilk antidepresan ilaçlara dayanır. Daha sonraları SSRIs (Selective Serotonin Reuptake İnhibitors) depresyonun semptomlarını tedavi etmek için yeterli bulunmuştur. Bu gerçek hastalığın patogenezinde 5-HT (Serotonin-5-Hidroksi Triptofan) kalıtımının payını daha da güçlendirmiştir (60).



Şekil-4: Serotonin (5-OH triptamin) (60)

### Sentez ve Aktivite

Beyindeki en önemli serotonin sentez ve salıverilme yeri raphe çekirdekleri olmakla birlikte raphe çekirdeklerindeki bütün sinir gövdelerinin serotonerjik olmadığı saptanmıştır. Ayrıca raphe çekirdekleri dışında da bazı serotonerjik hücre

gövdeleri saptanmıştır (60).

Serotonin sentezi nötral bir aromatik aminoasit olan triptofandan gerçekleştirilir. Besin yoluyla alınan günlük triptofan miktarı 0,5-1 gr arasında değişir ve bunun çok az bir kısmı serotonin sentezinde kullanılır (60).

Triptofan protein sentezi ve serotonin metabolik yolağı dışında karaciğerde triptofan 2,3-dioksijenaz ve indolamin 2,3-dioksijenazla kinürenine dönüşür. Kinürenin ksantürenik ve nikotinik asidin (dolayısıyla NAD ve NADP'nin) öncül molekülüdür (60) (Şekil-5).

Triptofan pirofosforilazın aktivitesi kortizolle, alkol tüketimiyle ve triptofan alınımıyla artar. İndolamin 2,3-dioksijenaz aktivitesi ise immün sistemin etkinleşmesiyle artırılır. Kinürenin yolu içindeki bu iki enzimin aktivitesinin artması serotonin sentezi için kullanılabilir uygun triptofanı azaltır (60).

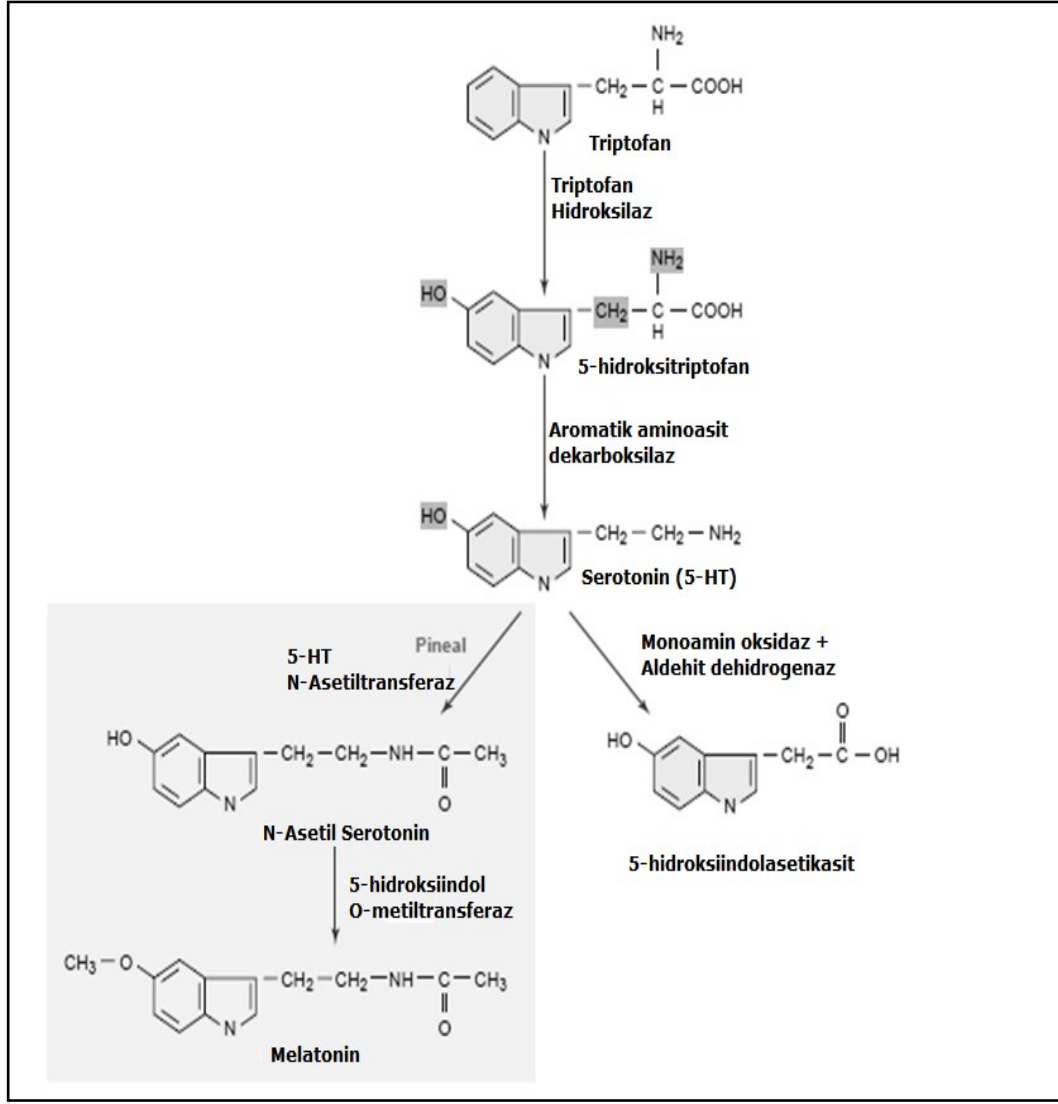
Serotonin merkezi sinir sistemi (MSS) ve gastrointestinal sistem sistemde sentezlenir. Bu sentezin başlayabilmesi için besinlerle alınmış olan triptofanın sindirilerek dolaşıma geçmesi ve dolaşımdan da hücre içine alınmış olması gerekir. Fakat alifatik yan zinciri sayesinde polar bir yapıya sahip olan triptofanın hücre içine alınması için bir taşıyıcıya ihtiyaç vardır. LNAA (Large Neutral Amino Acid) transporter ismiyle de bilinen bu taşıyıcı, triptofanın yanısıra diğer alifatik yan zincirli büyük nötral amino asitleri de taşır. Bu taşınım yarışmalı biçimde gerçekleşir. Bu nedenle, serotonin biyosentezinde kandaki triptofanın derişimi kadar diğer amino asitlerle göreceli karşılaştırması da etkilidir (61).

Triptofanın serotonine dönüşümü iki aşamada gerçekleşmektedir. Triptofanın indol grubundaki 5 numaralı karbonun triptofan hidroksilaz tarafından hidroksillenmesiyle yine kan-beyin bariyerini kolaylıkla aşabilen ve epilepsiyle de

ilişkilendirilen 5 hidroksitriptofan(5-HTP) sentezlenir. 5HTP'nin sitoplazmada L-aromatik amino asit dekarboksilaz enzimiyle dekarboksilasyonu sonucu serotonin sentezi tamamlanır (60).

5-HTP'nin sitoplazmada dekarboksilasyonu sonrası oluşan serotoninler aksonal terminalden salıverilmek üzere sitoplazmadaki veziküllerde depolanır. Serotonin depolayan veziküllerin yapısı katekolaminlerinki ile benzerdir. Bu nedenle; vezikül zarında bulunan taşıyıcının inhibisyonu beyindeki serotonin düzeyini düşürdüğü gibi katekolamin düzeylerini de düşürmektedir(61). Serotonin Geri Alınım Taşıyıcısı (SERT) adı verilen bu taşıyıcı sayesinde serotonin hücre içine alınır. Bu taşıyıcıların inhibisyonunun hücre içi serotonin seviyesinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) etkisinin bu mekanizmaya dayandığı yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (60).

SERT bağlayan bölgelerin sayısının östrojen tarafından artırıldığı bildirilmiştir. Bu durum snaptik boşlukta serotonin derişimini etkileyeceğinden kadınlarda menstürel dönemdeki duygu durum değışiklikleri ve erkeklerden daha sık depresyon görölme potansiyeli olması bu durumla açıklanabilir (60).



Şekil-5: Triptofan-Serotonin Biyosentez Yolu ve Dönüşümü (62)

### Serotonin Reseptörleri

Serotonin, etkilerini presinaptik ve postsinaptik hücre membranlarında bulunan farklı tipteki serotonin reseptörleri (5HT<sub>1</sub>-5HT<sub>7</sub>) üzerinden göstermektedir. Reseptörlerin çoğu merkezi sinir sisteminde yerleşmiş olmakla birlikte kalp kapakçıklarında, ince barsakta, koroner arterlerde, uterusu, plateletlerde ve K<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> iyon kanallarında da bulunmaktadır. Bulunduğu bölge ve reseptöre göre serotoninin işlevi değişebilir (60).

5-HT<sub>1</sub> ailesini uyardığı zaman Protein Kinaz A (PKA) yolunun baskılanmasını

sağlamaktadır. 5-HT2 ailesini uyardığında ise Protein Kinaz C yolu (PKC) aracılığı ile sinyal iletmektedir. 5-HT3 ailesi iyon kanalları ile ilişkili bir aile olduğundan serotonin reseptöre bağlandığında plazma zarı depolarizasyona uğramaktadır. 5-HT4 Gs proteiniyle ilişkili olup serotonin ile etkileştiğinde hücre içinde cAMP derişimini artırmaktadır. 5-HT1 ailesinde de olduğu gibi 5-HT5 ailesinin uyarılması da Protein Kinaz A (PKA) yolunu baskılamaktadır. 5-HT6 ve 5-HT7 reseptörleri de Gs proteinleriyle ilişkili olup aktivasyonu cAMP derişimini artırmaktadır. Reseptörlerin çoğu merkezi sinir sisteminde yerleşmiş olmakla birlikte kalp kapakçıklarında, ince barsakta, koroner arterlerde, uterusu, plateletlerde ve  $K^+/Ca^{2+}$  iyon kanallarında da bulunmaktadır. Bulunduğu bölge ve reseptöre göre serotoninin işlevi değişebilir (62,63).

**Tablo–2: Vücuttaki Serotonin Reseptörleri ve Fonksiyonları (55)**

<i>Reseptörler</i>	<i>Bulunduğu Yerler</i>	<i>Fonksiyonları</i>	<i>Etki Mekanizması</i>
<i>5-HT<sub>1A</sub></i>	<i>Serebral Korteks Hipokampus Septum Amigdala Raphe Nuclei</i>	<i>ACTH regülasyonu Nöron atlaması inhibisyonu Davranış Yemek</i>	<i>[cAMP] azalışı</i>
<i>5-HT<sub>1B</sub></i>	<i>Frontal Korteks Ganglia Striatum</i>	<i>Pulmoner vazokonstriktör Dopamin salınımının inhibisyonu Davranış indüklenmesi</i>	<i>[cAMP] azalışı</i>
<i>5-HT<sub>1D</sub></i>	<i>Dorsal Raphe Nuclei Kalp</i>	<i>Serotonin salınımının kontrolü Beyinde vazokonstriktör Endişe Depresyon Nöropsikiyatrik Bozukluklar</i>	<i>[cAMP] azalışı</i>
<i>5-HT<sub>1E</sub></i>	<i>Frontal Korteks Olfactory Bulb Hipokampus</i>	<i>Hafıza regülasyonu</i>	<i>[cAMP] azalışı</i>
<i>5-HT<sub>1F</sub></i>	<i>Uterus Koroner</i>	<i>Vazokonstriktör</i>	<i>[cAMP] azalışı</i>
<i>5-HT<sub>2A</sub></i>	<i>Visual Korteks Orbifrontal Korteks</i>	<i>Platelet agregasyonu Kapiller geçirgenliğinin artışı Halüsinasyon</i>	<i>[IP3] ve [DAG] artışı</i>
<i>5-HT<sub>2B</sub></i>	<i>Serebellum Lateral Septum Hipotalamus</i>	<i>Düz kasların kasılması</i>	<i>[IP3] ve [DAG] artışı</i>

<b>5-HT<sub>2C</sub></b>	<i>Koroid Hipokampus Substantia Nigra</i>	<i>Migren ataklarının başlangıcı Hipoaktivite Hipofaji Oral diskinezi</i>	<i>[IP3] ve [DAG] artışı</i>
<b>5-HT<sub>3</sub></b>	<i>Area Postrema Bölgesi Duyu ve Enterik Sinirler</i>	<i>Migrenle ilişkili</i>	<i>Sodyum- Potasyu m iyon kanal reseptörü</i>
<b>5-HT<sub>4</sub></b>	<i>K<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> İyon Kanalları İnce Barsak (5-HT<sub>4D</sub>)</i>	<i>Asetilkolin salgılatır Özefagus kasılması</i>	<i>[cAMP] artışı</i>
<b>5-HT<sub>5</sub></b>	<i>Serebral Bölge</i>	<i>Beslenme Endişe Depresyon Beyin Gelişimi Glia regülasyonu</i>	<i>[cAMP] azalışı</i>
<b>5-HT<sub>6</sub></b>	<i>Limbik Serebral Bölge Ekstra Piramidal Serebral Bölge</i>	<i>Bölgesel Hafıza</i>	<i>[cAMP] artışı</i>
<b>5-HT<sub>7</sub></b>	<i>Beyin</i>	<i>Vazodilatör</i>	<i>[cAMP] artışı</i>



## **Serotoninin Bilişsel Fonksiyonlar Üzerine Etkileri**

Serotoninin sentezinde öncül madde ve nötral aromatik bir aminoasit olan triptofanın, kan düzeyinin yükselmesinin uzun dönem hafıza fonksiyonunda etkili olduğu öne sürülmüştür. Aynı zamanda yüksek sakinleştirici etkiye sahip olduğu tespit edilmiş ve bu sakinleştirici etkinin hafızanın zayıflamasıyla korele olduğu saptanmıştır. Bu durumun da serotonin metabolizmasının son ürünü olan melatoninin akümülyasyonundan kaynaklandığı bildirilmiştir. Yine yapılan farklı çalışmalarda karbohidrattan zengin içecekler tüketildiğinde (kanda LNAAlarla taşınan triptofan düzeyi arttığında) soyut kavramlara yönelik uzun dönem hafızanın ve sözcük tanınmasının geliştiği, temel tepki hızında artış olduğu, bilinç bulanıklığı ve öfkenin azaldığı, depresyon hissinin kötüye gitmesinin önlendiği gözlenmiştir (64).

Triptofan düzeyi azaltıldığında motor performansında azalma olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Triptofan yüklenmesi sonucu insanlarda serotonin artışı nedeniyle mutlu yüz mimiklerinin daha iyi anlaşıldığı tespit edilmiştir. Karbohidratça zengin diyet uygulandığında triptofan derişiminin artışı letarji ve baş dönmesine sebep olmuştur.  $\alpha$ -laktalbüminden zengin diyetle beslenildiğinde ise depresyon semptomlarının azaldığı tespit edilmiştir. Triptofanca zengin sütle beslenen ("Breast fed") çocuklarda uyuma-uyanma döngüsünde iyileşme olduğu gözlemlenmiştir. Triptofan alım dozu yüksek olan bebeklerde uyku süresinin anne sütüyle beslenene göre daha kısa olduğu, yüksek doz triptofan alan bebeklerin az miktarda alanlara göre ise daha az ağladığı ve uyumaya daha çok zaman ayırdığı tespit edilmiştir (64).

## **Serotoninin Duygudurumu Üzerine Etkileri**

Beyinde farklı tipte nörotransmitterler vardır ve her birinin insan vücudu üzerinde kendi etkileri vardır. Serotonin, dopamin, asetilkolin, ve norepinefrin buu

nörotransmitterlere örnek olarak verilebilir.

Serotonerjik nörotransmisyonunda, farmakolojik uygulamaların; duygusal süreci, duygusal hafızayı, dikkati ve karar verme mekanizmasını değiştirdiği ve davranış bozukluklarına yol açtığı bilinmektedir. Akut serotonerjik nörotransmisyonun artışının negatif veya endişe yaraticı uyarıyı artırdığı gösterilmiştir. Genel olarak, serotonerjik nörotransmisyonun sonucu sağlıklı insanda dikkat bozukluğu görülürken, pozitif duygu materyali tanınmasını azalır, ve negatif uyarının taraflı seçimi artar. Serotonin transporter geninin polimorfizminin duygusal süreci etkilediği de farklı çalışmalarda gösterilmiştir (65,66,67).

### **Serotoninin Depresyon ile İlişkisi**

Yapılan literatür taramalarında, yapılan araştırmalarda depresif hastaların beyin 5-HT aktivitesi açısından anormalliklere sahip oldukları görülmüştür. 5-HT düzeylerini düşürmenin, duygusal algıdaki değişiklikleri üretebildiği gözlemi, 5-HT'nin belirli durumlarda depresyon ve depresyona karşı savunmasızlığa neden olabileceğini düşündürmektedir. Genel olarak, 5-HT yollarının doğrudan ruh halini etkilemesi olası görünmemektedir çünkü çalışmalar ve yayınlar SSRI'ler gibi ilaçların sağlıklı gönüllülerde duygudurum artışı oluşturmadığını göstermiştir. Aslında Harmer'ın bu konuda özetlediği çalışmalar, depresif hastalarda 5-HT'nin, duygusal bilginin işlenmesinde önyargıları değiştirerek dolaylı olarak duygudurum içinde hareket ettiğini göstermektedir (68). Bundan yola çıkarak, geri kazanılmış durumla ilişkili 5-HT aktivitesindeki kalıcı anormalliklerin, bireylerin depresyon yaşamasına zemin hazırlayan duygusal işlemlerde negatif önyargılarla ilişkilendirilebileceğini düşünebiliriz (69).

Daha önce geçirilmiş epizodlardan dolayı depresyon riski olan hastalarda beyin

5-HT mekanizmalarında kalıcı anormallikler olduğu görülmüştür. 5-HT yollarının, amigdala ve prefrontal korteks dahil olmak üzere, duygusal işleme devresine belirgin bir innervasyon sağladığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (69).

***b) Nörotrofik Faktörlerin Depresyon ile İlişkisi***

Depresyonun hipocampus ve prefrontal korteksin belli bölgelerinde görülen belirgin bir atrofiden sorumlu olduğu keşfedilmiştir. Bu olgularda nöronal plastisiteyi (beynin çevreye, hareketlere ve bunların sonucuna göre fiziksel olarak değişiklik göstermesi) düzenleyen Nerve Growth factor (NGF) ,Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) ve Fibroblast Growth Factor (FGF) gibi nötrofik büyüme faktörlerinin azalmış seviyeleri nörotrofik hipotezin kurulmasına yol açmıştır (70).

Adından da anlaşılacağı gibi NGF hedef nöronların büyümesi, korunması, proliferasyonu ve yaşamını sürdürebilmesi gibi önemli düzenlemelerde rol oynayan bir nöropeptiddir. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) aksta düzenleyici bir faktördür ve nöroendokrin sistem ve bağışıklık sistemi üzerinde etkileri vardır (71).

BDNF nöronal gelişimi ve plastisiteyi düzenleyen önemli bir moleküldür. Bu molekül nöronların hayatta kalmalarına yardımcı olur ve onların korunmasını sağlar. Bunun yanı sıra farklılaşmış sinir hücrelerini uyararak sinaptik iletişimin kolaylaşmasına yardımcı olur. Depresyonda öğrenme ve adaptasyon sürecinde çok önemli yeri olan bu süreçlerde eksiklikler görülür (72,73).

Travma ve yaralanmalardan sonra ise sinir onarımının başlatılması için bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF) önem arz eder. Ayrıca olgunlaşmamış nöronların farklılaşmasını ve yeni nöronların çoğalmasını teşvik edebilir. Bu büyüme faktörü öncelikle merkezi sinir sistemi ve beyinde bulunur ve korteks, striatum, serebellum, hipokampus, parasempatik gangliya ve omurilikteki hücrelerin büyümesi için

nöronal uyarıdan sorumludur. Serebral iskemi gibi nöronal hasar dönemlerinde bFGF ekspresyonu önemli ölçüde artmıştır (74).

BDNF ekspresyonunun kronik stres tarafından durdurulduğuna inanılmaktadır ve başarılı bir antidepresan tedaviden sonra bu büyüme faktörünün normal seviyesine ulaştığı tespit edilmiştir. Antidepresanların etkinliğinin ortaya çıkması için en az 2-3 haftalık bir süre gerektirmesi gerçeği, bu ilaçların nörotransmitterlerin seviyesinde basit bir artıştan ziyade beyinde daha uzun süreli nöroadaptif değişikliklere neden olduğu fikri ile tutarlı bir tablo sergilemektedir. Bu nöroadaptif değişiklikler hücrelerin bölünmesi, migrasyonu ve NGF'ler tarafından farklılaştırılması gibi süreçleri içerir (75,76).

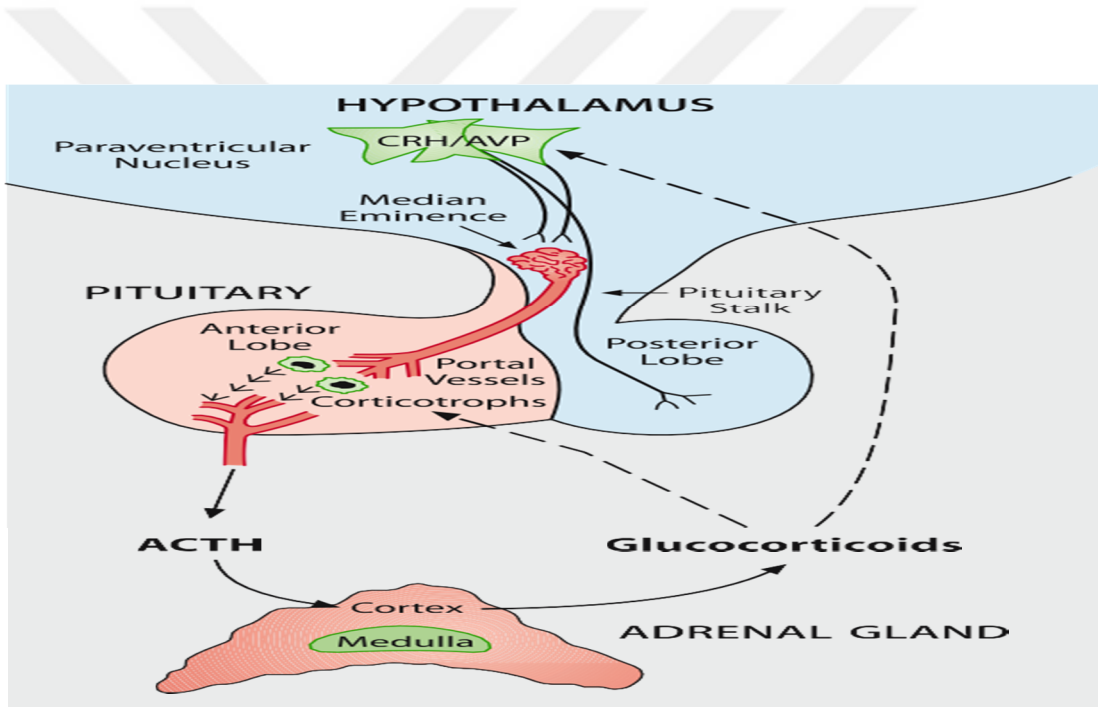
Diğer bir nöron büyüme faktörü olan Vascular endothelial growth factor (VEGF) hipokampus gibi bazı beyin bölgelerinde nöronal hücrelerinin proliferasyonunu teşvik eder. Bu molekül bunu mitojen aktif protein kinaz yolağını içeren hücre içi sinyalleri aktive ederek başarır. Şu anki mevcut ilaçların antidepresan yanıtının bu sinyal yolağının işlevini doğruladığı kabul edilir (77).

**c) *Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal (HPA) Aksın Depresyon ile İlişkisi***

Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksı, hipotalamus, anterior hipofiz ve adrenal korteksin kritik hormonal bağlantısını gösterir (78).

Hem hayvanlarda hem de insanlarda yapılan araştırmalar, gelişimin erken evrelerinde yaşanan stresin, yetişkinlikte, HPA ekseninin strese cevap verme yeteneğinde kalıcı değişimlere neden olduğunu ve depresyona yatkınlığı artırdığını düşündürmektedir (74). Kanıtlar stresli durumlar ve depresyonun neden olduğu nörokimyasal ve moleküler değişikliklerin, HPA eksenindeki değişiklikleri tetiklediğini göstermektedir. Çok sayıda araştırmadan elde edilen bulgular,

depresyon sırasında, hipotalamus ve hipokampus gibi limbik yapıların işlev bozukluğunun, HPA aktivasyonunu belirleyen, kortikotropin salgılama faktörü (CRF), dehidroepiandrosteron ve vazopresinin hipersekresyonu ile sonuçlandığına dair kanıt sağlamıştır. Aşırı stres, yüksek glukokortikoid düzeyleri, sosyal izolasyon ve depresif belirtiler gibi faktörlerin neden olduğu bu sistemdeki bir kusur, strese adapte olmada güçlükle sonuçlanmakta ve hipokampal serotonerjik nörotransmisyonu bozarak bireyi depresyona yatkın hale getirebilmektedir (75,76,77).



**Şekil-6:** Hipotalamik-hipofiz-adrenal aksın bileşenlerinin ve onların hormonal etkileşimlerinin şematik bir temsili. Uyarıcı etkiler koyu çizgilerle, inhibitör etkiler kesik çizgilerle gösterilmiştir ( CRH, corticotropin releasing hormon; AVP, arginin vazopressin) (78)

## **d) Hormonların Depresyon ile İlişkisi**

### **i) Tiroid Hormonları**

Tiroid hormonları (TH) dengesizlikleri nörodejeneratif ve psikiyatrik durumların patofizyolojisi ile ilintilidir. Bu hormonlar, beynin gelişimini, olgunlaşmasını ve özellikle de hipokampus bölgesinde görülen nörojenez desteklemektedir (78). Hipotiroidizm olgularında hormon replasmanı ile çözülen bozulmuş hipokampal nörojenez, depresyon benzeri davranışla ilişkilendirilmiştir (79). Hayvan çalışmaları tiroid hormonlarının seretogenik nörotransmisyonunda bir artışa yol açtığını göstermiştir. İnatçı depresif vakaların yönetiminde TH takviyesinin faydalı olduğu gerçeği bu inancı desteklemektedir (80).

### **2. Östrojen Tutulumu**

Depresyona duyarlılığın kadınlardaki artışı ile örtüşen dönemler adet döngüsü, doğum sonrası ve menopozun başlangıç safhası gibi östrojen düzeylerinin düştüğü dönemlerdir. Hayvan çalışmaları östrojenin monoaminerjik ilaçlarla sinerjik etkisinin yanısıra duygudurum atırıcı etkisi olduğunu göstermiştir. Östrojen bu etkisini monamin oksidaz ve intranöronal 5-HT transportunun bozulma oranını arttırarak gösterir. Serotonerjik nörotransmisyonuna ek olarak hipokampal nörojenezis, BDNF sinyalizasyonu ve HPA aksının fonksiyonlarında düzenleyici etki gösterdiğine inanılır (81,82,86).

### **3. Vazopressin**

Arjinin vazopressin (AVP) depresif bozuklukla ilgili bazı önemli semptomları etkileyen hipotalamik bir hormondur. Depresif bozukluğu olan hastalarda seviyesi yüksek bulunmuştur (83). AVP depresyonun öne çıkan özelliklerinden biri olan stres

yanıtının düzenlenmesinde rol oynar (84). Depresif hastalarda yükseltilmiş AVP konsantrasyonu aynı zamanda psikomotor retardasyon ile de ilişkilendirilmiştir (85).

Depresyonun patofizyolojisi incelendiğinde özellikle serotonerjik yollardaki nörotransmisyon bozukluklarına neden olabilecek durumlar dikkat çekmektedir. Bu bulgu, vücutta çeşitli fonksiyonlarda rolü olan bazı biyokimyasal markerların, bu yollar üzerinde etkileri olup olmadığının araştırılması ihtiyacını ortaya çıkarmıştır. Bu biyomarkerlardan olan, D vitamini, tiroit hormonları ve demirin, depresyon hastalığının etiyolojisinde rolü olup olmadığının aydınlatılması adına, sentez, metabolizma, aktivasyon ve fonksiyonlarının araştırılması faydalı olacaktır.

## **2.2. D Vitamini**

D vitamini kalsiyum, magnezyum ve fosfatın bağırsaklardan emiliminden ve diğer birçok biyolojik aktivitenin gerçekleşmesinden sorumlu yağda çözünür steroid yapısında bir maddedir (87). İnsanlarda D vitamini olarak adlandırılan bileşikler vitamin D3 (kolekalsiferol ) ve D2 vitamini (ergokalsiferol) 'dir (88). Kolekalsiferol ve ergokalsiferol, diyetten ve takviyelerden alınabilir (88-89-90). Sadece birkaç gıda D vitamini içerir. D Vitaminin ana doğal kaynağı, kolesterolden güneş ışığında (UVB) cilt altında sentezlenen Kolekalsiferol 'dür.

Deride, kolesterol, 7-dehidrokolesterol redüktaz enzimi aracılığıyla 7-dehidrokolesterolle (7-DHC) dönüşürken 7-DHC ise UVB (290-320 nm) maruziyeti sonucu previtamin D3'e dönüşür. Previtamin D3'ün vitamin D3'e dönüşümü nonenzimatik bir izomerizasyon reaksiyonu ile olur. Diyetle alınan D vitamini ( D2 vitamini veya D3 vitamini) genellikle diğer diyetel yağlarla ince bağırsaktan emilir. Deride dönüştürülen ve bağırsaklardan emilen D vitamini, kan akışına girer ve karaciğerde metabolize olur. Bunun sonucunda 25-hidroksivitamin D veya 25 (OH)

D (kalsidiol) oluşturur. Daha sonra böbreklerde aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D (kalsitriol) 'ye metabolize edilir. D vitaminin bu aktif formu daha sonra, gen transkripsiyonunu regüle etmek için hedef dokulardaki D vitamini reseptörlerine ve hücre zarları içindeki yapılara bağlanır. Vitamin D reseptörleri vücuttaki çoğu dokuda ve hücrede bulunur. Özellikle beyinde, prefrontal korteks, hipokampus, talamus, hipotalamus ve substantia nigra da spesifik D vitamini reseptörleri olduğu gösterilmiştir (88). D vitamininin aktif formu olan kalsitriol, katekolaminlerin (noradrenalin, serotonin, dopamin) sentezinde hız sınırlayıcı basamak olarak düşünülen bir enzimin ( tirozin hidroksilaz) gen ekspresyonunun aktive edilmesinde rol oynar. Bu nörotransmitterlerin duygudurum bozukluklarının patofizyolojisi ile yakından ilişkili olduğu yapılan birçok çalışmada ortaya konmuştur (88).

### **Tarihçe**

Atlantik okyanusunda 750 yıldan uzun süre değişmeden kalmış bazı fitoplankton türlerinin, uzun süre güneş ışığına maruz kaldığında D vitamini üretebildiği keşfedilmiştir (87). Çoğu omurgalı amfibi, sürüngen, kuş ve primatların D vitamini gereksinimleri güneşe maruziyetlerine bağlıdır (88). Güneş ışığı eksikliği ve bununla ilişkili yıkıcı kemik deformasyonu hastalığı, raşitizm, çocuklarda ilk defa 1822 yılında Sniadecki tarafından tanıtılmıştır (87). Raşitizmin (rikets) engellenmesi ve tedavisi için güneş ışığının kullanılmasının keşfi için bu farkındalığın üzerinden yüzyıl geçecektir (89).

1920'lerde, D vitamini ilk kez 'vitamin' olarak sınıflandırılmış, Sir Edward Mellanby köpekler üzerinde yaptığı bir çalışmada diyetteki bir vitaminin eksikliğinden dolayı raşitizmin ortaya çıktığını gözlemlemiştir. Huldshinsky ve



Chick güneş ışığı ve ultraviyole yapay ışığı ile raşitizmlili çocukların tedavi edilebildiklerini rapor etmişlerdir (90). Steenbock ve Black antiriketik etkinin sadece güneş ışığı ile değil alınan gıdalarla da ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Goldblatt ve Soames, raşitizmlili farelerin ışığa maruz kalan farelerin karaciğerleri ile tedavi edilebildiğini bulmuşlardır (91).

Önceleri D vitamininin gerçek bir vitamin olduğu düşünülmüş ancak daha sonraları güneş ışığına maruz kalındığında insan vücudunda da sentez edilebilen bir hormon olduğu keşfedilmiştir (92). Geçmiş yıllarda D vitamini araştırmalarının odak noktası kalsiyum- kemik metabolizması ve onların hastalıkları iken son zamanlarda hemen hemen bütün insan dokularında D vitamini reseptörlerinin keşfedilmesi ile hastalık mekanizmaları üzerine yeni teoriler ortaya atılmaya başlamıştır (93).

### **2.2.1. D vitamini kaynakları, sentez ve metabolizması**

#### **Kaynakları**

Doğal olarak D vitamini içeren besinler arasında somon, uskumru ve ringa balığı gibi yağlı balıklar; morina karaciğer yağı ve ultraviyole ışınlarına maruz kalan mantarlar sayılabilir. Amerika'da bazı süt, yoğurt, ekmek, peynir ve portakal sularına da D vitamini takviyesi yapılmaktadır (93).

İki çeşit D vitamini vardır. Vitamin D2 maya ve mantarlarda bulunan ergosterolün ışınlanması ile oluşur. Vitamin D3 ise ciltte 7-dehidrokolesterolün güneş ışığına maruz kalması sonucu oluşur (87). Her iki D vitamini türü de gıda ve D vitamini takviyelerinde kullanılır. Fizyolojik dozlarda verildiğinde her iki vitamin de yeterliliğin sağlanmasında yetişkinlerde ve çocuklarda eşit derecede etkilidir (94,95).

İnsan vücudu yüksek oranda D vitamininin üretme kapasitesine sahiptir. Bir yetişkinin maruz kaldığı 1 Minimal Eritem Dozu oranında güneş ışığı, yaklaşık

20000 IU D vitamini üretimine eşdeğerdir. Güneş koruyuşu faktörü (SPF) 30 olan bir güneş kremi güneş ultraviyole ışığının %98 ini emer ve cildin D vitamini üretme kapasitesini %98 oranında azaltır (96,97). Koyu pigmentasyona sahip insanların ciltlerindeki melanin oranı SPF'ü en az 15 olan bir güneş kremi gibi güneş ışınlarını %90 oranında emerek D vitamini üretme kapasitelerini bu oranda düşürür (98).

Güneşin zirve açısı D vitamini sentezi için kritik bir öneme sahiptir. Yaz aylarında güneş ışınları daha doğrudan cilde temas ettiğinden D vitamini sentezi bu dönemlerde oldukça verimlidir. Ancak kış aylarında güneş ışınları daha eğimli bir açıyla geldiklerinden stratosferdeki ozon tabakası tarafından D vitamini üreten radyasyon ışınları emilir ve bu durum ciltte D vitamini üretimini oldukça azaltır (99).

Yaşlanma insan derisinde 7-dehidrokolesterol miktarını azaltır dolayısıyla yaşlıların D vitamini üretme yeteneği belirgin bir biçimde azalmıştır (100). Bu belirgin azalmış kapasiteye rağmen yaşlıların bile güneş ışığına maruz kalması durumunda yeterli D vitamini üretimi yapabildiği gösterilmiştir (101).

### **Sentez ve Metabolizma**

#### ***Sentez ve Aktivasyon***

Vitamin D ( D; D2 ve D3 ün ikisini birden temsil eder) endojen olarak cildin güneş ışığına maruz kalması sonucu kolesterolden üretilen bir sekosteroldür (102). Güneş ışığına maruz kalma sırasında ciltte 7-dehidrokolesterol (7-DHC) previtamin D3'e dönüştürülür. 7- DHC cildin bütün katmanlarında hâlihazırda bulunmaktadır (93,103). Previtamin D3 ciltte sentezlendiğinde yeni bir fotokonversiyon geçirerek lumisterol, takisterol ve 7-DHC'e dönüşebilir ya da ısı ile indüklenmiş membranda izomerize olarak vitamin D3'(kolekalsiferol) e dönüşebilir (93). Güneş ışığının UV-B radyasyonuna uzun süre maruziyetten sonra oluşan takisterol ve lumisterol

kalsiyum metabolizmasında inaktiftir bu sayede güneşten kaynaklanan D vitamini zehirlenmeleri engellenmiş olur (93). Vitamin D3 ayrıca güneş ışınlarına da duyarlıdır dolayısıyla inaktif formları olan suprasterol1 ve 2'ye ve 5,6-trans-vitamin D3'e dönüşür (93). Kütanöz vitamin D3 üretimi cilt pigmentasyonu, güneş kremi kullanımı, günün saati, enlem, irtifa, mevsim ve hava kirliliğinden etkilenir (102,104).

Vitamin D3 oluşuktan sonra plazma membranından geçerek derideki kılcal damar yataklarında Vitamin D bağlayıcı proteine (DBP) bağlanır. Diyetle alınan D vitamini (Vitamin D2 veya D3) lenfatik sisteme salınan şilomikronlarla birleşir ve venöz kana girer. DBP' ne bağlı D vitamini ve bu lipoprotein yapısı karaciğere gelir (93,102,104). Vitamin D2 ve vitamin D3 karaciğerde Vitamin D-25-hidroksilaz (CYP27A1) enzimi ile 25. karbonlarından hidroksile edilerek dolaşımda D vitamini metabolitlerinin en önemli kısmını oluşturan 25(OH)D'ye dönüşürler. Bir bireyin D vitamini düzeyi bu metabolit kullanılarak belirlenir (93-102-104). Bu metabolit böbreklerde 25 (OH) D-1  $\alpha$  -hidroksilaz (CYP27B1) enzimi ile daha fazla hidroksilasyona uğrayarak aynı zamanda sekosteroid hormon olarak nitelendirilen 1  $\alpha$ ,25 dihidroksivitamin D [ 1,25 (OH) 2D]'ye dönüşür (105). DBP tarafından bağlanan 25(OH)D ise böbreklerde filtrelenir ve proksimal renal tübüllerdeki megalin kübülün reseptörleri aracılığı ile yeniden emilir (105-106). Renal 1  $\alpha$ -hidroksilasyon, artmış paratitoid hormon (PTH), hipokalsemi, hipofosfatemi tarafından düzenlenir. Ayrıca fibroblast büyüme faktörü-23 tarafından ve 1,25 dihidroksivitamin D (kendisi) tarafından inhibe edilir (107).

Böbreklerde üretilen 25(OH)D nin aktif metaboliti 1  $\alpha$ ,25 dihidroksivitamin D (kalsitriol) uzak organlarda ve hücrelerde hormon benzeri etki göstermek üzere genel

dolaşıma geçer. Bu aktif metabolitin iki temel fonksiyonu vardır. Birincisi, intestinal kalsiyum ve fosfor emiliminin etkinliğini arttırmak, ikincisi ise preosteoklastların olgun osteoklastlara dönüşümünü indüklemektir (108). Bilinen diğer rolleri arasında böbreklerde renin üretiminin down-regülasyonu ve pankreasın beta adacık hücrelerini, insülin salınımı için, uyarmak sayılabilir (108).

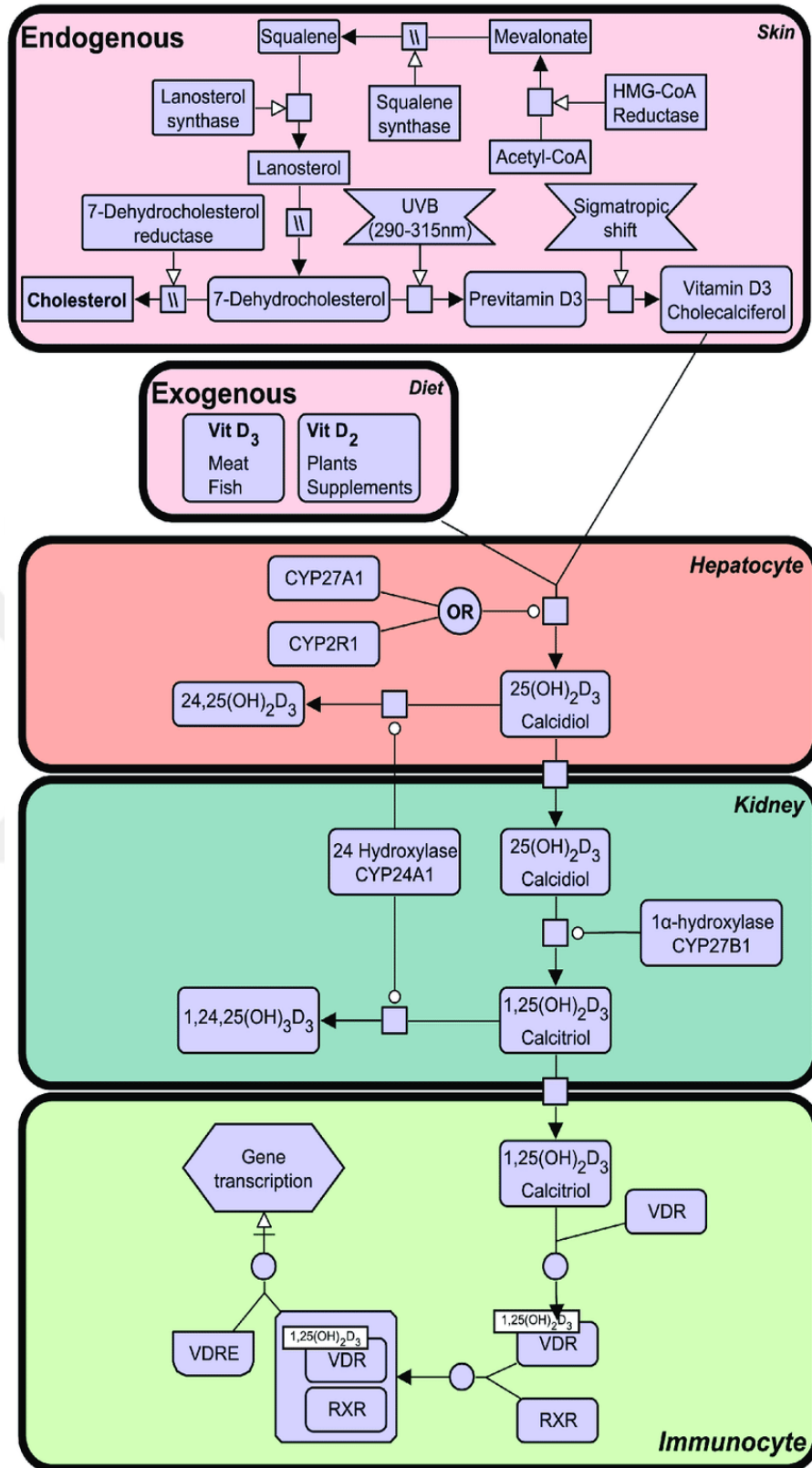
25(OH)D'nin 1,25 (OH) 2D'ye ekstrarenal dönüşümü kas, kolon, prostat, bağışıklık sistemi veya pankreas gibi birçok organ ve dokuda meydana gelir. Bu dokuların hepsinde (CYP27B1) enzimi mevcuttur. Bu ektopik alanlar parakrin-otokrin mekanizmalarda ihtiyaç duyulan lokal D vitamini ihtiyacını karşılamaktadır. Bunun en bilinen örneği doğuştan gelen bağışıklığı destekleyen ve M. Tuberculosis gibi enfeksiyöz ajanların yıkımını indükleyen bir antimikrobiyal peptit olan katelisidinin makrofaj hücrelerinde üretimidir (109).

### ***Düzenleme***

Daha önce bahsedildiği gibi ultraviyole B radyasyonu (UVB), 7-dehidrokolesterolün previtamin D3'e dönüşümünü indükler. Ancak aynı zamanda bu maruziyet ciltte melanin düzeyinde artışa neden olur (109). Vitamin D3 üretimi bronzlaşma ile down-regülasyona uğrar çünkü melanin, 7-dehidrokolesterol ile UVB fotonlarını absorbe etmek için yarışır. Böylece previtamin-D3 dönüşüm verimliliği azalmış olur (110). Kütanöz sentez verimliliğini etkileyen belirgin diğer bir faktör ise previtamin D3' ün biyolojik olarak inaktif iki ürün olan lumisterol ve takisterole dönüşmesidir. Bu durum previtamin D3' ün vitamin D3' e termal izomerizasyonunu sınırlandırır (111).

Daha önce, düşük kan kalsiyum düzeyi ile, uyarılmış paratiroid hormon (PTH) böbreklerdeki CYP27B1 enziminin ekspresyonunu arttırarak 1 $\alpha$  hidroksilaz

aktivitesini uyarır. Tam tersine 1,25(OH)2D düzeyi artışı ise, paratiroid hormon salımı ve CYP27B1 enzim ekspresyonu için negatif feedback sinyalidir. Birkaç farklı sentez bölgesi keşfedilene kadar CYP27B1 ekspresyonunun, PTH ve 1,25(OH)2D düzeyi tarafından düzenlenmesinin böbreklerle sınırlı olmadığı keşfedilmiştir (111). 1,25(OH)2D aynı zamanda CYP24A1 ekspresyonunu artırarak da kendi inaktivasyonunu uyarır. Bu enzim 1,25(OH)2D ve 25(OH)D' nin 24. karbonlarında ve daha az oranda 23. karbonlarında hidroksilasyondan sorumludur. Bu mekanizma, daha fazla polar ve biyolojik olarak daha az aktif metabolitlerin oluşmasını sağlar. Daha sonra bu ürünler metabolize olarak safra içinde atılır (108).



Şekil-7: D Vitamini Metabolizması, Aktivasyonu ve İnaktivasyonu (108)

### **2.2.2. Kanda D Vitamini Seviyesinin Değerlendirilmesi**

D vitamininin iki metaboliti olan  $1\alpha, 25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}$  ve  $25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}$  yaygın olarak serumda ölçülür ve D vitamini metabolizması üzerine odaklanan çoğu genetik araştırmanın hedefi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bununla birlikte  $25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}$  serum konsantrasyonu bir bireyin D vitamini durumunun en iyi göstergesi olarak kabul görmüştür. Aktif hormon  $1\alpha, 25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}$  miktarının, D vitamini durumu hakkında bilgi sağlayamadığı ve genellikle normal seviyelerde seyrettiği veya D vitamini eksikliği ile ilişkili sekonder hipertiroidizm sonucu artmış olabileceği çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur (104).  $25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin kanda,  $1\alpha, 25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}$ 'den yaklaşık 1000 kat daha büyük konsantrasyona sahip olduğu, ayrıca  $25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin yarı ömrü daha uzun olduğu (20 gün) ve dolayısıyla dolaşımında daha kararlı davrandığı tespit edilmiştir. Bu nedenle vücudun toplam D vitamini miktarının en kesin halinin dolaşımdaki  $25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}$  seviyeleri değerlendirilerek ölçülebildiği yapılan çalışmalarda netlik kazanmıştır (113).

**Tablo-3: Serum  $25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}$  seviyelerinin analizi (113)**

<b><math>25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}</math> Vitamini (ng/ml)</b>	<b><math>25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}</math> Vitamini (nmol/L)</b>	<b>Sağlık Üzerindeki Etkileri</b>
<20	<50	Eksiklik
20-32	50-80	Yetersizlik
32-100	80-250	Yeterlilik
54-90	135-225	Güneşli ülkeler için normal değer
>100	>250	Fazlalık
>150	>325	İntoksikasyon

### **2.2.3.D Vitaminin Beyin Fonksiyonları Üzerindeki Etkileri**

D vitamini ve merkezi sinir sistemi fonksiyonları arasındaki ilişki birçok araştırmada ortaya konulmuştur (114). Beyin fonksiyonlarında D vitamininin rolü ile ilgili veriler, deney hayvanlarının beyinlerinde D vitamini reseptörlerinin (VDR) otoradyografik bulguları sayesinde elde edilmeye başlanmış ve serebrospinal sıvıda 1,25 (OH) 2D3 varlığı kanıtlanmıştır (115,116) . Hayvan çalışmalarında beyinde subventriküler bölgede nöral kök hücrelerin korunduğu bir alanda, nöroepitelyumda, VDR'nin varlığı saptanmıştır (117). Yine farklı bazı hayvan çalışmaları ise spesifik beyin bölgelerinde (temporal lob, singulat korteksler, talamus, serebellum, amigdala ve hipokampal bölgeler) VDR ekspresyonunu doğrulamaktadır (118).

D vitamininin ana metabolitlerinin, 25-hidroksivitamin D, 1,25 dihidroksivitamin D, 24–25 dihidroksivitamin D, insan beyin omurilik sıvısında mevcut olduğu bazı çalışmalarda ortaya konmuştur (119). Bu metabolitlerin konsantrasyonları ya kan dolaşımından transport yoluyla ya da sinir sistemi içerisinde bölgesel üretimler sayesinde düzenlenir. Ratların beyin kapiler endotel duvarının 25(OH)D ve 1,25(OH)D<sub>2</sub>'ye geçirgen olması bu metabolitlerin kan-beyin bariyerini geçerek merkezi sinir sistemine (MSS) ulaşabildiği fikrini akla getirmektedir (120). Buna ek olarak D vitamini metabolizması için gerekli tüm enzimlerin MSS hücrelerinde eksprese ediliyor olması MSS'nin D vitamininin aktivasyonunu ve inaktivasyonunu yerel olarak gerçekleştirebildiğini göstermiştir (121,122).

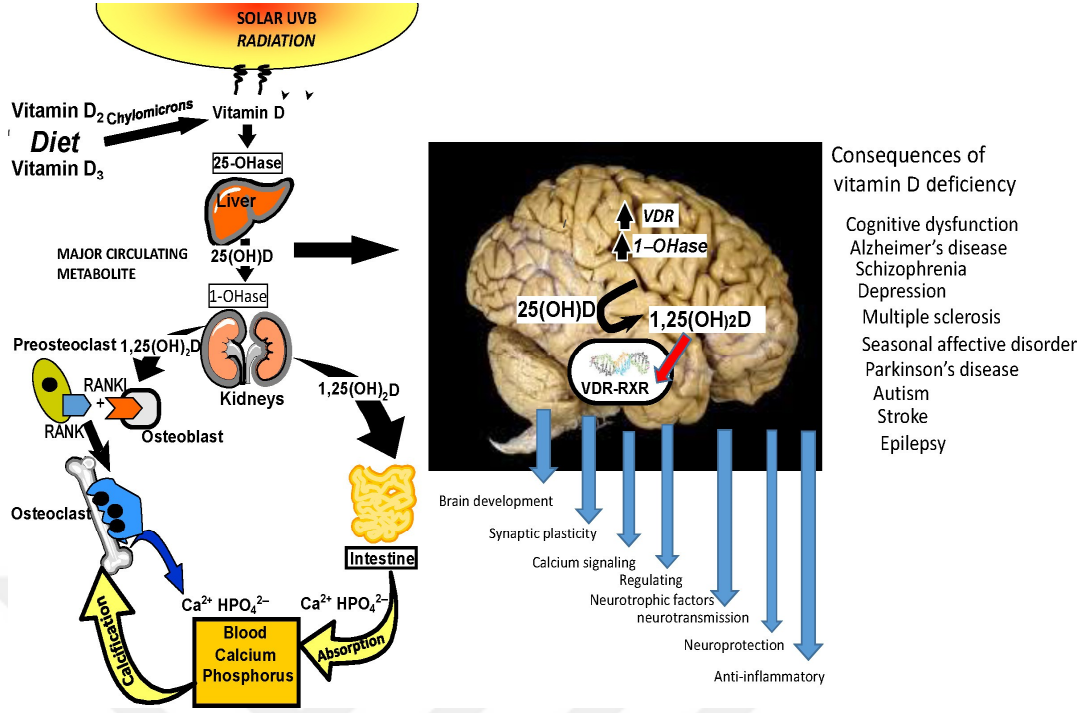
#### ***D vitamininin ve yetersizliğinin beyindeki biyolojik etkileri***

Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda, D vitamininin beyinde çoklu biyolojik etkilerinin varlığı gösterilmiştir. Bu deneysel çalışmalarda D vitamininin,



MSS'nde, sinir büyüme faktörü gibi büyüme faktörlerinin up-regülasyonunu sağlayan bir nörotrofik faktör gibi işlev gördüğü öne sürülmüştür (123). Öte yandan ratların yaşam döngülerinin erken aşamalarındaki D vitamini yetmezliğinin korteksde ve lateral ventriküllerde yapısal değişikliklere, ayrıca davranışsal değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (124,125). Ayrıca D vitamininin, TNF-alfa, IL-6 ve nitrik oksit üretimini inhibe ederek inflamasyondan kaynaklı nöron dejenerasyonundan koruduğu da tespit edilmiştir. Dahası D vitamininin reaktif oksijen türlerinin üretimini azaltarak, glutatyon seviyelerini arttırarak ve oksidatif stres koşulları altındaki mitokondri disfonksiyonunu tersine çevirerek lipid peroksidasyonunu ve apoptozisi önleyebildiği de bulgular arasındadır (126).

Birkaç çalışma beyinin fizyolojik fonksiyonlarında D vitamininin etkilerini incelemiştir. Yaşlı insanlarda MRI (Manyetik Rezonans Görüntüleme) kullanılarak yapılan gözlemsel çalışmalar kan 25 (OH) D konsantrasyonu ile ventriküler volüm arasında ters doğrusal bir ilişki olduğunu göstermiştir (127).



Şekil-8: D vitamini sentezi ve D vitamini eksikliğinin beyin fonksiyonları üzerindeki etkileri (123)

#### 2.2.4. D vitamini ile Depresyon İlişkisi

D vitamininin insan beyninin gelişiminde ve fonksiyonlarında rol oynadığına dair kanıtlar, yapılan çalışmalarda ve birçok yayında ortaya konulmuştur. 25 (OH) D ve 1,25 (OH) 2D'nin her ikisinin de beyin-omurilik sıvısında bulunduğu ve kan-beyin bariyerini geçebildiği gösterilmiştir (119,120). Ayrıca insan beyninin önemli bölgelerinde 1 $\alpha$ -hidroksilaz ve VDR (Vitamin D Reseptör)'nin bulunmasıyla beyinde aktif D vitamini metabolizması ve katabolizmasının gerçekleştiği de tespit edilmiştir (121). İnsan beynine çok benzeyen rat beyninde 24-hidroksilaz varlığı bulunmuştur ve insan beyninde bu enzimin varlığını kanıtlamak adına yapılmış çalışmalar literatürde mevcuttur (128). Depresyonla ilgili olarak beyinde hipokampusta 1 $\alpha$ -hidroksilaz ve VDR içeren depresyonlu hastalarda hacimce küçülen bir alan tespit

edilmiştir (129). D vitamininin bu alan üzerindeki etkisi çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. Bir in-vitro çalışmada glukokortikoidlere maruz kaldığında, hipokampal hücrelerde 1,25 (OH) 2D'nin nöroprotektif etkisi rapor edilmiştir (130). Bu bulgu D vitamininin, strese bağlı depresyona karşı koruyucu olmak gibi olumlu bir etkisi olduğunu ima etmektedir. D vitamininin depresyonun patofizyolojisindeki muhtemel diğer bir etkisi ise D vitamininin aktif formu, kalsitrolün, noradrenalin üretiminin düzenlenmesi ile ilişkili tirozin hidroksilazı kodlayan genlerin transkripsiyonunu arttırmasıdır (131). Önceleri bu etki sadece adrenal bezlerinde bulunmuştur ve beyinde benzer bir etki olup olmadığının tespiti için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmuştur. Depresyon ile D vitamini arasındaki ilişki ile ilgili hayvan deneyleri literatürde mevcuttur. VDR'leri çalışmayan fareler üzerinde yapılmış bir çalışmada anksiyetede artış gözlemediği belirtilirken, anhedoni ve diğer depresif bulgularda değişiklik gözlenmediği rapor edilmiştir. Yine fareler üzerinde yapılmış benzer bir çalışmada ise ne aksiyete ne de depresif davranışlara dair herhangi bir bulgu bulunamamıştır (132,133).

D vitamini ve depresyon arasındaki ilişki üzerine geniş popülasyonlarda yapılmış çok sayıda yayınlanmış çalışma vardır. Bazı çalışmalar bu ilişkiyi (134) ortaya koyarken bazıları herhangi bir ilişki bulamamıştır (135,136). Ancak son yıllarda D vitamini ile depresyon arasındaki ters ilişkiyi rapor eden bir dizi çalışma, kanıtları arttırmaktadır (137,138).

Bugüne kadar çok az sayıda randomize kontrol çalışması bildirilmiştir ve bunların çoğu klinik dışı popülasyonlardır ve sonuçları farklılaştırmaktadır. Vieth ve ark. düşük serum 25 (OH) D olan kişilerde 6 ay sonra 600 IU / gün ile karşılaştırıldığında 4000 IU D vitamini / gün tedavisinin "iyi olma" üzerine etkisinin

sonucunu pozitif bildirmiştir. Ancak çalışma 12 ay sonra tekrar edildiğinde daha düşük serum 25 (OH) D olan kişilerde etki anlamlı bulunamamıştır (139). Öte yandan Lansdowne ve ark. 44 kişide tek başına A vitamini tedavisi ile karşılaştırıldığında beş gün boyunca A vitamini ile 800 IU veya 400 IU D vitamini kombinasyonunun ruh hali üzerinde pozitif etkileri olduğunu bulmuştur (140). Kajehei ve diğ. dokuz günlük 200 IU D vitamini ve 500 mg kalsiyum tedavisinin 60 kadında premenstürel depresyonda faydalı olduğunu bildirmiştir (141).

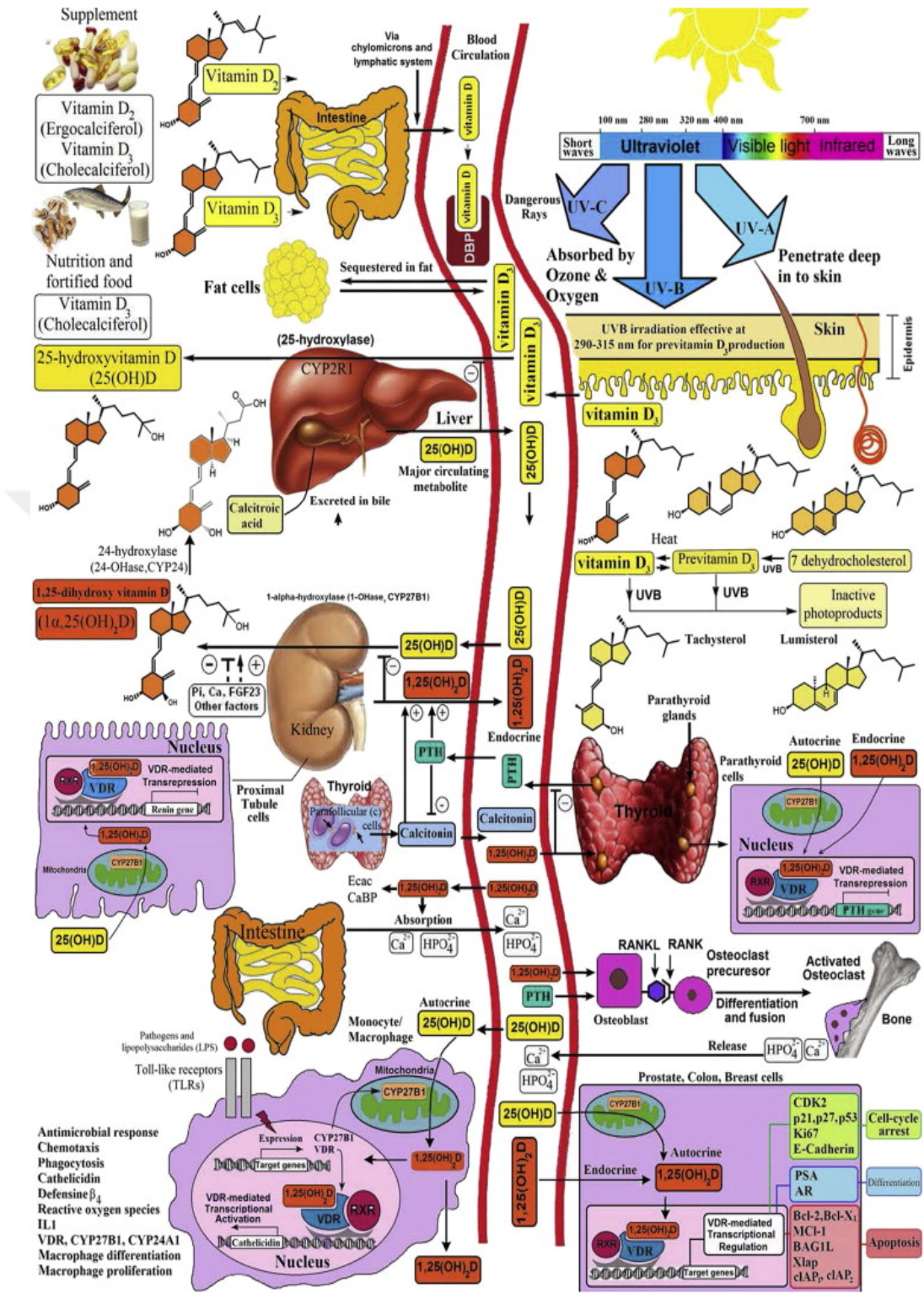
Jorde ve diğ. (142) 334 obez insanlarda bir yıl boyunca 40 000 ve 20 000 IU D vitamini / hafta kullanımının plaseboya kıyasla anlamlı bir pozitif etkisi olduğunu bulmuştur. Aksine Dean ve ark. BDÖ (Beck Depresyon Ölçeği) kullanılmış 63 genç sağlıklı katılımcı üzerinde 5000 IU / gün dozu ile altı haftalık tedaviden sonra plaseboya kıyasla herhangi bir etki bulamamıştır (143).

D vitamini ile mevsimsel affektif bozukluk (MAB), şizofreni ve depresyon arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma literatürde mevcuttur. Birkaç çalışmada ise ışığın ruhsal tedavide etkili olup olmadığı araştırılmıştır. Partonen, Vakkuri, Lamberg-Allardt ve Lonnqvist (1996) 29 randomize (16'sı MAB hastası 13'ü kontrol grubu) hastaya kışın iki hafta boyunca günde bir saat ile 15 dk arasında değişen sürelerde ışık tedavisi uygulamıştır. Bir saatlik ışık tedavisinin, MAB'li grupta kontrol grubuna göre depresif belirtileri daha fazla azalttığı bildirilmiştir. Glot, Alam ve Hollis (1999) MAB'li katılımcılardan rastgele seçilmiş 15 kişiye ya bir seferde 100,000 IU D vitamini ya da fototerapi uygulamışlardır. D vitamini alan kişilerde depresyonun fototerapi alanlara kıyasla daha fazla azaldığı rapor edilmiştir (144).

Serotonin, depresyonun patofizyolojisinde önemli rolü olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Bunun yanısıra bazı çalışmalardan elde edilen

serotonerjik fonksiyonlarda mevsimsel etkinin varlığı ve fototerapi ile değişen daha az ışık ile ilişkili bazı serotonin bulguları D vitamini ile depresyon arasındaki ilişkiyi doğrular niteliktedir (144).

MAB'nin psikofarmakolojik çalışmaları hem serotonerjik hem de katekolaminerjik mekanizmaları işaret etmektedir. Klinik öncesi MSS ( Merkezi Sinir Sistemi)'ndeki vitamin D çalışmaları serotonerjik disfonksiyonların daha ziyade Retinal-SCN(suprachiasmatic nucleus)-Epifiz aksında ile ilişkili olduğunu, katekolaminerjik disfonksiyonların ise daha ziyade D vitamini ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Yaygın bir depresyon belirtisi olan libido azalmasının, serotonerjik eksiklik hipotezi ile ters düştüğü tespit edilmiştir. Normalde artmış serotonerjik aktivite libido azalmasına neden olmaktadır. Bu olumsuz durum serotonerjik antidepresanların beklenen yan etkisidir.



Şekil-9: D vitaminini kaynakları, metabolizması ve katabolizması

### **2.3. Tiroid Hormonları**

Tiroit hormonları (TH) tiroid bezinden salgılanan, yaşam için çok önemli, vücut metabolizması, büyüme ve gelişme üzerinde birçok etkiye sahip hormonlardır. Tiroid hormonları, iyodine kovalent olarak bağlanan aminoasit tirozinin türevleridir. (145,146,148). Tiroid hormonları temel olarak aromatik halkalar üzerinde üç veya dört pozisyonda iyot ilavesiyle bağlantılı iki tirozindir. İyot sayısı ve konumu aktivite açısından önemlidir. İyotun tiroiyodoperoksidaz varlığında tirozin ile reaksiyona girmesi sonucu mono iyodo tirozin (MIT) ve diiyodo tirozin (DIT) oluşur (145). MIT ve DIT yine aynı enzimin katalizörlüğünde birleşerek tri iyodo tironin (T3) ve tetra iyodo tironin (T4)'i oluşturur. Hedef hücre reseptörlerine T3, T4'e göre daha fazla afinite ile bağlanır. Bu nedenle metabolik bakımdan etkin form T3'tür.

Tiroit hormonları (TH) yetişkinlerde, metabolizmayı düzenlemesinin yanısıra normal büyüme ve gelişme için gerekli diğer metabolik süreçleri de düzenler (145,146). Tiroid hormonlarının vücut ağırlığı ve enerji harcanması ile ilişkili olduğu bilinmektedir (147,148,149). Artmış tiroit hormon seviyesi ile kendini gösteren hipertiroidizm, artan dinlenme enerjisi harcamaları, kilo kaybı, azalan kolesterol seviyeleri, artmış lipoliz ve glukoneojenez ile karakterize hipermetabolik bir tablo ortaya çıkarmaktadır (150,151). Tersine, düşük tiroid hormon düzeyleri ile ortaya çıkan, hipotiroidizm, düşük dinlenme enerjisi harcamaları, kilo artışı, artan kolesterol seviyeleri, azaltılmış lipoliz ve azaltılmış glukoneojenez ile karakterize hipometabolizma ile ilişkilidir (152). TH lipogenezi ve lipolizi uyarır bu nedenle TH seviyeleri yükseldiğinde, net etki yağ kaybıdır (153). TH enerji depolama ve harcamalarını düzenleyerek enerji dengesini kontrol eden anahtar metabolik yolları

etkiler (146,148). TH metabolizmayı esas olarak beyin, yağ dokusu, iskelet kası, karaciğer ve pankreastaki işlevleriyle düzenler (152).

Fetal yaşam boyunca ve postnatal yaşamın ilk yıllarında beynin büyümesi ve gelişmesi tiroid hormonları gerektirir. Neonatal tiroid yetmezliğinde beynin olgunlaşmadığı görülmektedir (Kretenizm) (152). Yetişkinlerde de tiroid hastalıklarının çeşitli klinik bulgulara yol açtığı gösterilmiştir. Örneğin, hipotiroidizmin uyusukluk, hiporefleksi ve zayıf motor koordinasyonuna neden olduğu bildirilmiştir. Sublinik hipotiroidizm sıklıkla hafıza bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir (153). Yine bazı çalışmalarda hipotiroidizmin, özellikle yaşlılarda bipolar affektif bozukluklar, depresyon veya bilişsel fonksiyonların kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hipotiroidizm ile ilgili bozuklukların ise, bipolar affektif bozukluklar, depresyon veya bilişsel fonksiyonların kaybı ile birlikte görüldüğü bildirilmiştir (154). Ayrıca tiroit hormonlarının metabolizmasında düzenleyici rol oynayan hipotalamik-hipofiz-tiroid aksın (HPT), tiroid hormonları, deiyodinaz enzimleri, taşıyıcı proteinler ve reseptörler arasında etkileşimi sağladığı anlaşılmaktadır. Yapılan literatür incelemelerinde HPT aksında meydana gelen bozuklukların beyinde işlevlerinde birtakım aksaklıklara sebep olabileceği ve bu durumun da depresyon başta olmak üzere çeşitli psikiyatrik bozukluklara neden olabileceği öngörülmüştür (154).

### **2.3.1. Sentez, Taşınma ve Aktivasyon**

İlk olarak 1914 yılında Kendal (155) tarafından izole edilen ve 1925 yılında Harrington (156) tarafından sentezlenen tiroksin (T4), dünyada milyonlarca tiroid hastasını tedavi etmek için kullanılan klasik bir hormondur. Geçmiş yıllarda tiroid



hormonunun (TH) fizyolojisinin anlaşılmasında önemli yol katedilmiştir ve TH biyolojisinin önemli bir kısmı aydınlatılmıştır.

Tiroid hormonlarının vücutta sentezi birkaç basamaktan oluşur. TH'nın sentezi için gerekli iyot, besinlerle alınıp bağırsaklardan emilerek dolaşıma geçen veya tiroide gerçekleşen deiyonidasyon sonucu açığa çıkan iyottan sağlanır. İyot burada tiroiyodoperoksidaz (TPO) aktivasyonu ile oksitlenir ve daha sonra monoyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) oluşturmak üzere tiroglobuline (tirozince zengin, iyotlanmış ve glikozillenmiş bir protein) eklenir ve son olarak bu iyodotirozinler birleşerek T3 ve T4'ü oluştururlar. İyotlanmış türevlerden sadece T3 ve T4 aktiftir (145,146).

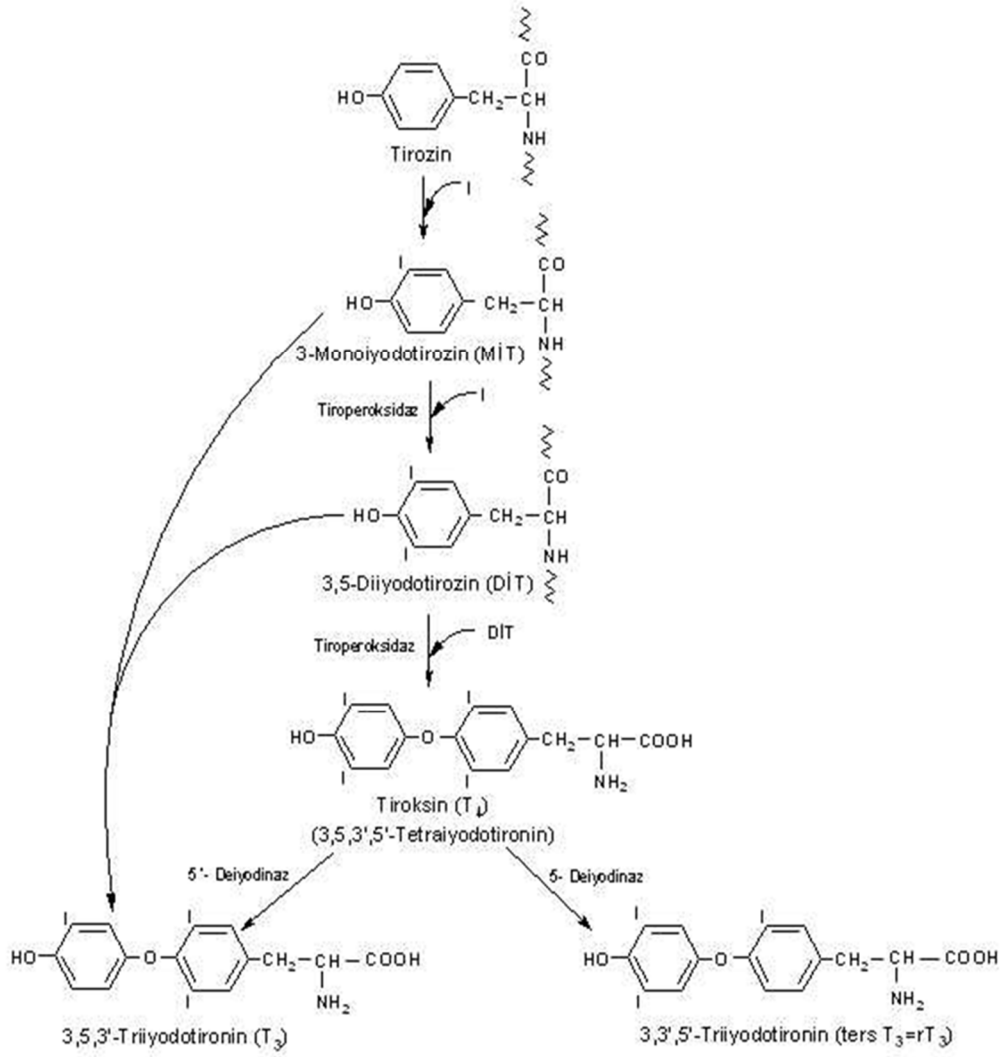
Tiroid hormonlarının salgılanması, hipotalamik tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) tarafından uyarılan ve serum tiroid hormonları tarafından down-regüle edilen hipofiz hormonu, tiroid stimulan hormon (TSH) tarafından düzenlenir. Triiodotironinin (T3) % 20'si serebral kortekste doğrudan salgılanırken % 80'i deiyodinasyon (5-deiyodinaz aracılığıyla) ile tiroksinin (T4) lokal dönüşümden elde edilir. T4'ün çoğu, beyine, karaciğerde sentezlenen tiroid bağlayıcı globülin (TBG) ve koroid pleksus tarafından sentezlenen ve beyin omurilik sıvısı içine salgılanan bir tiroid hormonu taşıma proteini transtiretin (TTR) gibi taşıyıcılarla girmektedir. TH bu taşıyıcılar sayesinde dolaşım ile hedef organlara taşınır ve buralarda tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak etkilerini oluştururlar (157).

Tiroid hormon reseptörleri (TR) TR $\alpha$  ve TR $\beta$  genlerinin ürünleridir. Bu reseptörler ligand aracılı transkripsiyon taşıyıcı ailesinin bir üyesidir. T3'ün tiroit reseptörüne intra-nükleer bağlanması ve birkaç kofaktör ile etkileşmesi ile oluşan kompleks, TH duyarlı genin düzenleyici bölgesindeki TH duyarlı elemente bağlanır

ve sonuçta gen transkripsiyonunu etkiler (158). TH'nun birçok etkisi bu gen transkripsiyonu mekanizması vasıtasıyla açıklanabilir. TH'nın hücre zarı üzerinden taşınması için hem deiyodinazlar hem de hücre içinde yer alan TR'leri gereklidir. Son yıllarda monokarboksilat taşıyıcılar (MKT) ve organik anyon taşıyıcı polipeptitler (OATP) ailesi gibi spesifik TH taşıyıcıları ortaya çıkmıştır. T4'ün kan-beyin bariyeri boyunca taşınması için kritik öneme sahip ikinci gen ailesinin OATP1C1 olduğu tahmin edilmektedir (159).

T4 nüklear tiroit reseptörlerine (TR) , biyolojik birincil aktif form olarak kabul edilen T3'e göre daha sınırlı bir ilgiye sahiptir. Bu yüzden biyolojik olarak aktif hale gelebilmek için T4 dış halka deiyodinasyonu ile T3'e dönüştürülmelidir. Dahası hem T4 hem T3 iç halka deiyodinasyonu ile inaktif hale getirilebilir. Bu reaksiyonlar, çok sayıda periferel dokuda eksprese edilen iyodotironin deiyodinaz tip 1, 2 ve 3 (D1, D2 ve D3) enzimleri tarafından katalize edilir. Dış halka deiyodinasyonu, yani aktive edici yolak, D1 ve D2 tarafından katalize edilir. İç halka deiyodinasyonu, yani inaktivasyon yolağı, hem D1 hem de D3 tarafından katalize edilir (157).

Tiroidal TH sentezi klasik bir merkezi feed-back mekanizması ile düzenlenir. Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) hipotalamusun paraventricüler nükleusundaki nöronlar tarafından sentezlenir ve ön hipofize ulaşır. Ön hipofizde TRH, tirotroplardan tiroid stimüle edici hormonun (TSH) sekresyonunu uyarır. TSH tiroid bezlerinde tiroit sentezini ve sekresyonunu uyaran ana faktördür. Dolaşımdaki T3 ve T4 sırasıyla hipotalamus ve hipofizden TRH ve TSH salınımı üzerinde inhibitör etki gösterir (146,147).



Şekil-10: Tiroit Hormonlarının Sentezi (145)

### 2.3.2. Tiroid Hormonlarının Beyin Fonksiyonları Üzerindeki Etkileri

Gelişmekte olan memeli beyinde tiroid hormonlarının önemli bir rolü olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (160). Oysaki 1980'lere kadar yetişkin merkezi sinir sistemi (MSS) genellikle tiroid hormonuna duyarsız bir organ olarak kabul edilmiştir (161). Daha yeni literatürdeki bulgular yetişkin beyninin son derece hassas bir organ olduğu fikrinin genel kabulüne yol açmıştır. Bu kavram özellikle

hipotiroidizm gibi erişkin başlangıçlı tiroid bozukluklarında sıklıkla gözlemlenen psikomotor ve kognitif disfonksiyonlar ile uyumludur (162).

Dr. M.B. Dratman ve ekibi radyoaktif olarak etiketlenmiş iyodotironinler kullanarak sıçanlarda TH'nın kan-beyin bariyerini ve koroid pleksusu aşabileceğini ilk kez göstermiştir (163,164). Daha ileri çalışmalar radyoaktif-işaretli T3'ün sinir terminallerindeki konsantrasyonunu ve geri alımını göstermiştir (165,166). Bu bulgu TH'larının amino asitli nörotransmitterler ve nöromodülatörler için prekürsör görevi görmek gibi yeni bir rolü olduğunu ortaya koymuştur (167,168). TH'na özgü taşıyıcıların hem nöronlarda hem de pleksus koroidin kılcallarında tanımlanmasıyla beyindeki TH için aktif bir taşıma mekanizması olarak görev yapan moleküler tespit edilmiştir (168,169). Beyin omurilik sıvısı ve plazma karşılaştırıldığında buralardaki serbest T4 ve serbest T3 konsantrasyonlarının neden aynı veya daha yüksek değerlerde olduğu sorusunun cevabı insan beyinde aktif tiroit hormon transportunun varlığını açıklayabilir (170). TH ve birkaç tiroit hormon türevi MSS'nde geniş bir alana yayılmıştır. Örneğin; sıçan hipotalamusunda hem T3 hem de T4 konsantrasyonları rapor edilmiştir (171). Bu dokulardaki konsantrasyonlar sıçanlarda büyük bir hedef doku olarak kabul edilen karaciğer dokusundaki konsantrasyonlarla benzerdir.

Aynı zamanda tiroit hormon reseptörleri olan TR $\alpha$  ve TR $\beta$  , bununla birlikte deiyodinaz enzimleri D2 ve D3 hem sıçan hem de insan MSS'nde hipotalamusta yaygın olarak dağılmıştır (172,173). Nöronal T3'ün %75'inden fazlasının D2 aracılığı ile T4'ün T3'e dönüşmesinden kaynaklandığı tahmin edilmektedir ve bu bulgu MSS'nde T3'ün biyoyararlanımını düzenlemede D2'nin önemini altını çizmektedir (174). Bir çalışma T3'ün MSS'nde beyin hemostatik mekanizması

üzerinde etkin fonksiyonel bir rolünün olduğunu göstermektedir. Beynin içerisindeki bu mekanizma dikkate alındığında yerel dokulardaki T3 konsantrasyonlarının sistemik TH'nin durumunda patolojik değişikliklere yol açabileceği söylenebilir. Örneğin; tiroidektomiden dolayı hipotiroidik hale gelmiş sıçanlarda serebral kortekste D2 aktivitesi hızla artar ve bu T4'ün T3'e lokal dönüşümünü destekler. Bu durumun aynı zamanda TH replasmanı ile önlenildiği rapor edilmiştir (175). Hipotalamusta benzer mekanizmalar bildirilmiştir. Örneğin; hipotiroidizm, D2 mRNA ekspresyonunu ve aktivitesini artırırken, tirotoksikoz, yerel D2 seviyelerini azaltır (176). Ek olarak; inaktive edici TH enzimi D3, MSS boyunca T3'e duyarlıdır (177,178). Bu TH bağımlı deiyodinaz enzim ekspresyonu, MSS'nde stabil doku T3 konsantrasyonları ile sonuçlanır (179). Ayrıca patolojik olmayan koşullar altında hipotalamik deiyodinaz seviyeleri, gece-gündüz ritmisitesi, mevsimsel değişiklikler ve gıda mevcudiyeti gibi uyaranlar ile ve fizyolojik proseslerle ilişkili olarak belirgin dalgalanmalar göstermektedir (180).

Son zamanlarda fonksiyonel nöro-görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler sayesinde, değişen TH seviyeleri ile ilişkili MSS'ndeki metabolik değişiklikleri açıklayan klinik raporlar bildirilmiştir (181). Bu raporlar aynı zamanda muhtemelen hastalardaki nöro-kognitif belirtileri de açıklamaktadır. Bunun yanısıra subklinik hipotiroidizmde bile hafızanın çalışmasında kritik rol oynayan beyin bölgelerinin işlev bozukluklarının tiroksin takviyesi ile iyileştirilebildiği bildirilmiştir (182).

Fare modellerinde maternal hipo ve hipertiroidizmin yeni doğanın serebellar ve serebral korteksinde gelişimsel bozukluklar ve bazı malformasyonlara neden olduğu görülmüştür. Eş zamanlı olarak her iki grupta da bu bölgelerin nöronlarında bazı dejenerasyonlar, deformasyonlar ve ciddi bir büyüme geriliği saptanmıştır (183). Bu

nedenle TH beyin gelişiminde, nöronal göç ve hedef hücrelere aksonal projeksiyonda önemli rol oynar. İn-vivo ve in-vitro çalışmalar, TH'nın astrositlerde ve nöronlarda aktin sitoskeleton gelişimine genomik olmayan bir etki yaptığını göstermiştir. TH eksikliği bozulmuş hücre büyümesi, granüler hücre göçü ve bunların hipotiroidik beyindeki hasarlarını açıklamaktadır (184).

Ayrıca hem akut hem de kronik tiroksin tedavisi sıçanlarda muhtemelen kolinerjik nörotransmisyonadaki bir artış sayesinde bilişsel fonksiyonlarda iyileşmeye sebep olmuştur (185).

İnsanlarda ise fetal ve postnatal dönem esnasındaki TH eksikliği geri dönüşümsüz mental retardasyona, nörolojik ve davranışsal bozukluklara ve uzun ömürlü motor işlev bozukluklarına neden olabilir. Yetişkinlikte aynı zamanda hipotiroidizm, depresif belirtiler, bozulmuş bellek, öğrenme bozukluğu gibi sonuçlar doğurabilir (186). Muhtemelen bu değişimler, beynin hipokampus gibi öğrenme ve hafıza ile ilişkili bölgelerinde meydana gelen nörotransmisyon bozukluğundan kaynaklanmaktadır.

### **2.3.3. Tiroit Hormonlarının Depresyon ile İlişkisi**

Depresyonun ve tiroit fonksiyon bozukluklarının semptomlarının benzerliği ve örtüşmesi her ikisi arasında bir ilişki olabileceğini akla getirmektedir. Araştırmalar incelendiğinde tiroit fonksiyon bozukluklarının depresyon gibi bazı duygudurum bozukluklarına katkıda bulunan nörotransmisyon aktivitesi değişikliklerine sebep olabileceği görülmektedir (187).

Depresyonun patogenezinde hipotalamik-pitüiter-tiroit ekseninin rolü çoklu verilerle ortaya konmuştur. Depresif bir dönem boyunca normal aralıktaki TH seviyelerini gösteren az sayıda çalışma vardır. Bununla birlikte bu çalışmaların çoğu,

bu eksen ile ilişkili farklı hormonlarda çeşitli değişiklikler olduğunu göstermiştir. Bazı yazarlar ekzojen TRH'a yanıt olarak gözlenen TSH değerlerinde azalma olduğunu rapor etmiş (188), bazıları ise aksine bipolar depresyonda TSH değerlerinde yükselme olduğunu göstermiştir (189).

Bazı yayınlarda, T3 varlığında depresyona eğilimde ve tekrarlama riskinde azalma bildirilmiştir. Ek olarak T3 düşüşü ve depresyon şiddeti arasında direkt bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (188). Depresyonda raporlanan T4 seviyelerinde kimi olgularda düşüş gözlenirken kimilerinde artış gözlenmiştir (190). 6000'den fazla sayıda kişi ile yapılan bir çalışmada özellikle genç erkek hastalarda düşük TSH düzeyi ile yüksek T4 düzeyi depresyon ile ilişkili bulunmuşken, kadınlarda sadece yüksek T4 seviyesi ile depresyon arasında bir korelasyon bulunmuştur (191). Bu bulguların farklılık göstermesi depresif hastaların fenotiplerindeki, hastalığın şiddeti ve süresindeki farklılıklar, ilaçların (antidepresanlar ve duygudurum düzenleyiciler) TH'ları üzerindeki etkileri, cinsiyet veya diğer farklılıklar gibi faktörler ile açıklanmıştır (192,193).

TH ile nörotransmitterler, gen ekspresyonu ve nörohormonal reseptörler arasındaki etkileşimler üzerine birçok çalışma literatürde mevcuttur. Örneğin 5-HT'in, TRH ve somatostatin TSH sekresyonunu inhibe ettiğinin görüldüğü bir çalışmada duygudurum bozuklukları olan hastalarda BOS'nda bu her iki molekülün de azaldığı görülmüştür (194). Beyinde intraselüler T3 düzeyi, dolaşımdaki T3 ve T4 seviyeleri, protein taşıyıcıları ve deiyodinaz aktivitesi dahil olmak üzere gibi birçok faktör tarafından belirlenir. Majör depresyonlu hastaların yaklaşık% 25'inde, TRH uyarımı altında TSH salınımında azalma olduğu görülmüştür (195). Bu hastalarda Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal aksındaki hiperaktivite

ile ilişkili dolaşımında artmış kortizol düzeyinden dolayı körelmiş bir yanıtın var olduğu öne sürülmüştür. Bu yanıt ayrıca bipolar bozukluğu olan hastalarda da görülmektedir (196). Öte yandan hızlı döngülü depresif hastalarda TRH'a yanıt olarak TSH hipersekresyonu görülür. (normal bazal TSH seviyesinin üzerinde) (197).

Yetişkin beyninin TH tarafından etkilenme mekanizması araştırılırken, tiroit ile nörotransmitterler arasında bazı etkileşimler olduğu görülmüştür. Bir hipotez TH'nun serebral korteks ve serebellumdaki post-sinaptik  $\beta$  adrenerjik reseptörleri modüle ettiğini göstermiştir. Bu dikkate alındığında özellikle norepinefrin başta olmak üzere katekolamin eksikliğinin depresyona sebep olduğu gerçeği TH ile depresyon arasındaki ilişkiyi izah etmek adına önemli bir bulgudur (198). Başka bir olası mekanizma 5-HT ve reseptörlerinin modülasyonudur. Bu mekanizmaya göre TH'nun nöronlarda impuls oranını inhibe ettiği ve 5-HT'nin salınımını azalttığı ileri sürülmüştür. Farelere T3 uygulanmasının ardından 5HT1A ve 5HT1B reseptörlerinin fonksiyonlarının zayıfladığı ve 5-HT'nin kortikal ve hipokampus sentezinin arttığı görülmüştür. T3 artı elektrokonvülsif şok uygulaması 5-HT2 aracılı yanıtlar üzerindeki etkileri belirgin bir şekilde güçlendirilmiştir (199). Bu bulgular T3'ün olası antidepresan etkilerini ve / veya TH tarafından tedavinin potansiyelini kanıtlar. Depresyon hastalarında, özellikle serotonin başta olmak üzere mono amin nörotransmitterlerde meydana gelen azalma dikkate alındığında bu mekanizma daha iyi anlaşılmaktadır (200).

#### **2.4. Demir**

Demir tüm canlı hücreler için esansiyel bir elementtir ve yaşamsal öneme sahiptir. Elektron alıp verme özelliğinden dolayı enerji yapımı, oksijen taşınması,



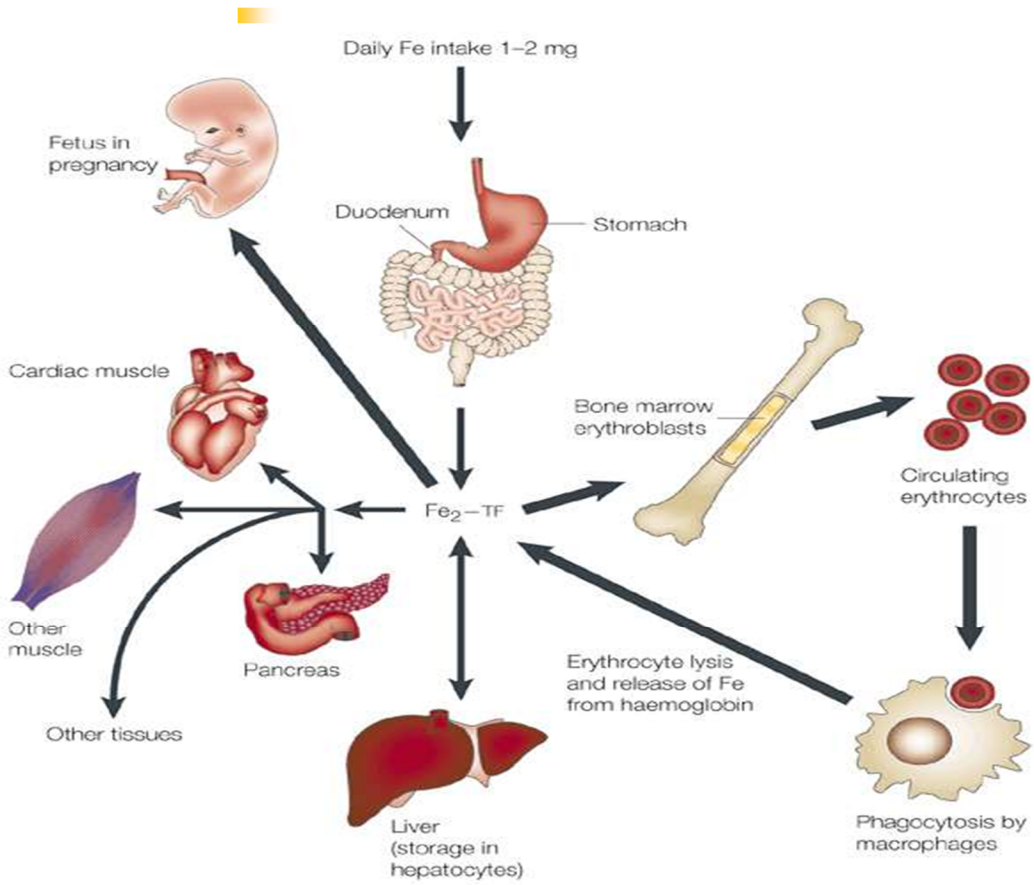
DNA, RNA ve protein sentezinde rol oynar. Bazı enzimlerin ( sitokromlar ) yapısında bulunur ve fonksiyonları için gereklidir.

Demir fonksiyonları, taşınması, depolanması sırasında, hücrelerde ve vücut sıvılarında daima iki farklı oksidasyon formu olan ferrik (FeIII) veya ferröz (FeII) şekilde bulunur. Demirin bu elektron değişimi, redoks aktivitesi, bir taraftan gerekli ve yaralı olurken, diğer taraftan demir fazlalığı ile oluşan serbest demir, prooksidan olarak serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur. Antioksidanlar tarafından yeteri kadar detoksifiye edilemeyen serbest oksijen radikalleri özellikle de hidrosil radikal hücresel elemanlar için ileri derecede zararlı ve toksiktir. Bu nedenle demir transferrinle taşınarak, ferritinde depolanarak ve organizmada demir konsantrasyonu da çok sıkı denetim altında tutularak serbest bırakılmamaya çalışılır (201).

Organizmada bulunan demirin % 60-70'i hemoglobinde ve dolaşan eritrositlerde, % 10'u miyogloblin ve sitokromlarda ve demir içeren enzimlerde. Kalan %20-30'u gerektiğinde kullanılmak üzere başlıca karaciğer ve retikuloendotelial sistem makrofajlarında olmak üzere depolanır. Demir, kırmızı kan hücrelerinin proteinlerini oluşturmak için ve besinlerden enerji üretmek için gereklidir. Hemoglobin içindeki demir oksijenin taşınmasına katılırken, sitokromlardaki demir, solunum zincirindeki elektronların transferini sağlar (202).

Demirin beyin fonksiyonları üzerindeki etkileri birçok çalışmada araştırılmıştır. Demir, oksidatif metabolizmadaki rolü ve nörotransmitterlerin ve miyelinin sentezinde bir kofaktör olması nedeniyle normal nörolojik işlev için gereklidir. Ayrıca demir, beynin farklı bölgeleri ve hücreleri arasında heterojen bir tarzda dağıtıldığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Beyin demir konsantrasyonlarının statik

olmadığı, yaşla birlikte ve birçok hastalıkta arttığı ve diyetle demir eksikliği olduğunda azaldığı yine bu çalışmalardan elde edilen bulgular arasındadır. Bebeklerde ve çocuklarda, diyet demir eksikliğini, azalan beyin demiri ve davranış ve bilişsel işlevlerdeki değişiklikler ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Demirin, depresyonun etiolojisinde rol oynayan nörotransmitterlerin sentezinde görevli hidroksilazların fonksiyonları ile ilişkili olduğu da görülmüştür (202).



Şekil-11: Demir alımı ve insan vücudundaki metabolizması (202)

#### **2.4.1. Kandaki Demirin Biyokimyasal ve Fizyolojik Önemi**

##### **i. İnsan demir metabolizması**

Demir, vücutta hemoglobin, miyoglobin ve diğer metaloproteinler gibi bir dizi temel bileşiğin yapısında bulunur (203). Bir yetişkinin vücudunda yaklaşık 3-5 gram

demir bulunmaktadır ve bu miktarın %65'i hemoglobin formundadır (204). Kalan kısım ise myoglobin'in içeriğinde, hücre içi oksidasyonu düzenleyen diğer demir bileşikleri şeklinde bulunur veya retiküloendotelyal sistem, karaciğer hepatositleri, kemik iliği ve dalak hücrelerinde ferritin olarak depolanır (205). Tipik olarak erkekler kadınlara göre daha fazla demir depolar, çünkü kadınlar genellikle adet, hamilelik ve emzirme gibi nedenlerden kaynaklı demir kaybını telafi etmek için demir depolarını kullanmak zorundadırlar (204).

### **ii. Diyet Demir Kaynakları**

Gıdalarda inorganik ve organik olmak üzere iki temel demir türü vardır (204). Ortalama bir diyetle organik demir toplam demir bileşeninin yaklaşık %90'ını oluştururken inorganik form %10'unu kapsar (206). Organik demir, yüksek oranda biyolojik olarak kullanılabilir. Et, balık ve kümes hayvanlarında bulunur. Aksine inorganik demir emilimi diyet bileşiminden etkilendiği için kolaylıkla emilemez (207). Askorbik asit gibi arttırıcılar ve fitatlar ve polifenoller gibi inhibitörler, inorganik demir emilimini önemli ölçüde etkiler (208). Bir öğünde alınan toplam demir miktarı önemli olmakla birlikte diyetin bileşimi de demir emilimini etkileyeceğinden oldukça önemlidir (209).

### **iii) Diyet demir emilimi**

Gıdalardan veya takviyelerden sindirilen demir duodenumun ve proksimal jejunumun enterositlerindeki olgun villuslar tarafından emilir (210). Organik ve inorganik demir farklı yollar aracılığıyla emilir.

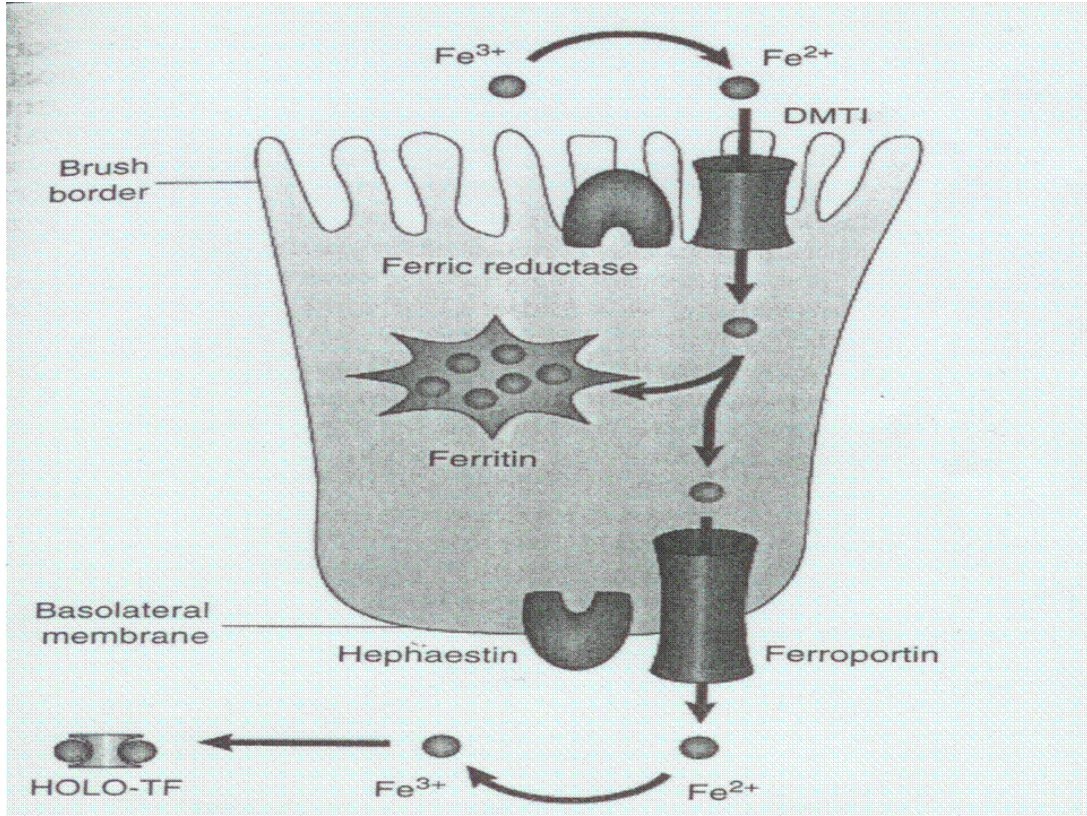
Ferröz form olarak bilinen inorganik demir, spesifik olmayan iki değerli bir metal taşıyıcı (DMT1) aracılığıyla enterositlerin apikal membranı boyunca taşınır (211). Çünkü gastrointestinal sisteme giren demirlerin çoğu oksitlenmiş ferrik formu

şeklindedir. Diyet demirin bu formu uptake edilmeden önce enterositlerin apikal membranında duodenal demir reduktaz aracılığıyla indirgenir (212).

Aksine organik demir molekülleri apikal membran proteinlerine bağlanarak bozulmadan absorbe edilir. Hem (organik demir) taşıyıcı protein HCP1 ile taşınır. HCP1 transporter protein süper-familyasına ait bir polipeptittir ve hem demirinin tutunduğu dokuz transmembran alana sahip olduğu tahmin edilmektedir. Hayvan çalışmaları gen ekspresyonunun değişmesi ile hem demirinin absorpsiyonunun artabileceğini göstermiştir (213).

Duodenal bazolateral demir taşınmasına, kanda transmembran protein ferroportin 1 (FPN1) aracılık eder (214). FPN1'in çalışma mekanizmasının, hepaestin denilen membran bağlı bir oksidaz tarafından kolaylaştırıldığı düşünülmektedir (215).

Plazmaya geçtikten sonra demir transferrine bağlanır ve kan tarafından kullanım ve depolama bölgelerine taşınır (216). Hücrel demir alımına endositoz aracılı transferrin reseptör 1 (TfR) aracılık eder (215). Demir hücre içine girdikten sonra, demir proteinlerine dahil olabilir (genellikle organik demir olarak) veya daha sonraki demir eksikliği durumlarında kullanılmak üzere ferritin olarak depolanabilir (217).



Şekil-12: Demir Emilimi (210)

#### iv) Demir homeostazının düzenlenmesi

2000 yılında hepsidin hormonunun keşfi ile demir homeostazının nasıl gerçekleştiği de aydınlatılmıştır (218). Hepsidin karaciğerde üretilen ve büyük oranda burada eksprese edilen, insanlarda ve diğer memelilerde demir homeostazının ana düzenleyicisi olarak görülen peptid yapılı bir hormondur (219).

Demir seviyeleri yüksek olduğunda, hemokromatoz gen ürünü içeren birçok düzenleyici molekül, hemojuvelin ve transferrin reseptörü 2, hepatik hepsidin ekspresyonunu artırır (220). Hepsidin ekspresyonunun up-regülasyonu ile, demir seviyeleri, demir depolama yüzeylerinde bulunan FPN1'e bağlanması vasıtasıyla etkili bir şekilde düzenlenir (220). Ayrıca hepsidin, günümüzde mekanizması ve kontrolü kapsamlı bir şekilde bilinmemesine rağmen, divalın metal taşıyıcı-1

(DMT1)'in ve bağırsak demir emiliminde rol oynayan sitokrom-b (Dcytb)'nin düzenlenmesinde negatif bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (221).

Eritropoetik aktivite, anemi ve hipoksi gibi demir gerekliliğinin arttığı durumlarda hepsidin ekspresyonunun down-regülasyonu gözlemlenmiştir (220).

#### **2.4.2. Demirin Beyin Fonksiyonları Üzerindeki Etkileri**

Demirin normal beyin fonksiyonları üzerine olan etkisinin önemi, beslenme ile beyin demiri arasındaki ilişki, demir düzeyi ve kognisyon, demir düzeyi ve nörotransmitter metabolizması, beyin demiri ve nöropatolojiler gibi konularda yapılmış birçok çalışmada ortaya konulmuştur.

Beyindeki membran iyonik gradyanların sürdürebilmesi, sinaptik iletim ve aksonal transportun sağlanması gibi yüksek enerjili aktiviteler için büyük oranda ATP gereksinimi vardır. Yine beyin demir gereksinimi için de yüksek oranda enerjiye ihtiyaç duyulur. Demir, a, b, ve c sitokromların, sitokrom oksidazın ve oksidatif zincirin demir-sülfür kompleksinin temel bir bileşenidir. Bu yüzden ATP sentezinde önemli bir role sahiptir. Demir ayrıca nörotransmitterlerin sentezi ile ilişkili enzimler olan tirozin hidroksilaz ve triptofan hidroksilazın kofaktörüdür (222). DNA sentezine bağlı ilk metabolik reaksiyonun hız sınırlayıcı enzimi ribonükleozit redüktaz, suksinat dehidrojenaz ve TCA siklusunun akonitazı demir bağımlı enzimlerdir (223). Ayrıca miyelinin sentez ve metabolizmasının, önemli substratları olan, lipitlerin ve kolesterolün biyosentezi için esansiyeldir (224).

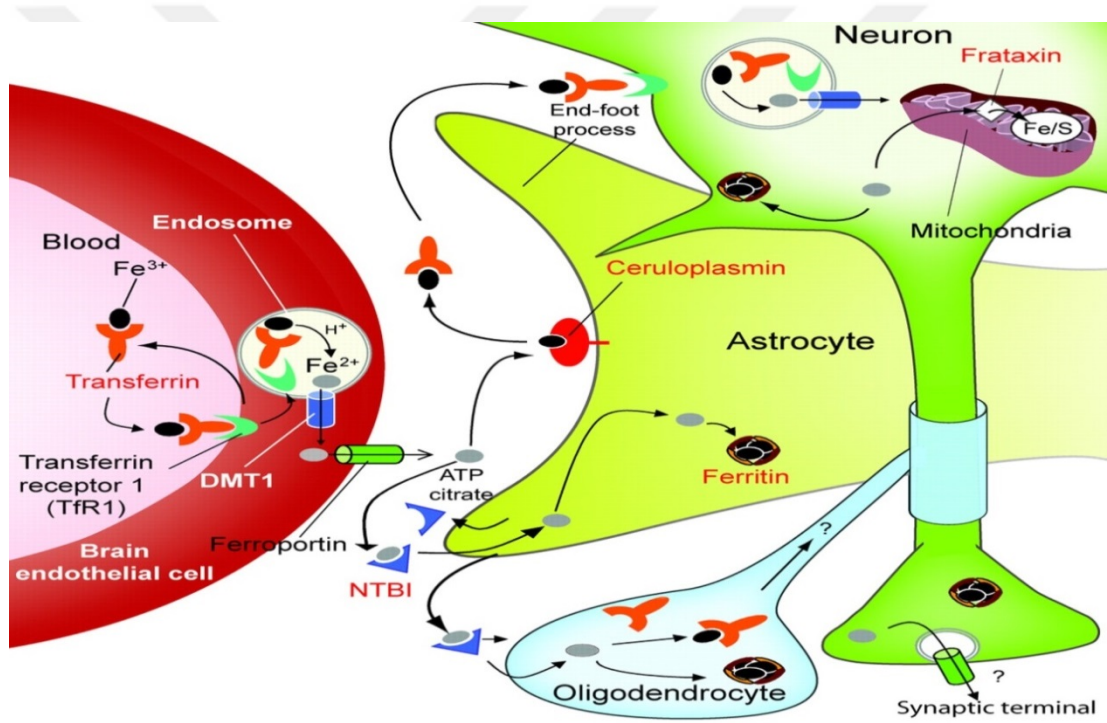
Demir, plazma transferrini (Tf) sayesinde, beyin mikrovasküler sisteminde bulunan transferrin reseptörleri (TfR1) ve dolaşımdaki Tf arasındaki etkileşim yoluyla, beyine transfer edilir (225). Kapiler endotelial hücreler, beyinin parankim dokusundaki miktara göre 6 -10 kat daha fazla TfR1 yoğunluğuna sahiptir (226) ve

TfR1'lerin sayısında hem hücre yüzeyinde hem de Tf'nin geri dönüşümüne katılan demir tükenmesine tepki olarak bir artış vardır (227). Endotelial hücrelerde divalan metal transporter-1 (DMT1)'in varlığı demirin burada serbest bırakıldığı fikrini vermektedir ve DMT1 defekti olan Belgrad sıçanlarında beyin demir geri alımında azalma olması da bu fikri desteklemektedir (228). Endotelial hücrelerde demirin serbest bırakılması enterositlerdeki bazolateral tarafa benzer bir süreçle ortaya çıkmaz. Çünkü beyindeki endotelial hücrelerde metal transporter protein 1 (MTP1) saptanmamıştır (229).

İnsanlarda beyin demir düzeyi doğumda düşüktür. Sonraki yirmi yıl boyunca hızla artar ve yaşamın geri kalan kısmında daha yavaş bir oranda artmaya devam eder (230-231). Bölgesel olarak demir yoğunluğunun en yüksek olduğu yerler; globus pallidus, substantia nigra, kırmızı çekirdek, kaudat putamen ve dentat nükleusdur (232). Beyindeki demirin miktarı ve dağılımı yaşla birlikte değişir. Farelerin kullanıldığı bir çalışmada toplam demir miktarının doğumda daha düşük olduğu, yaş ile birlikte arttığı ve yetişkin sıçanlarda demir açısından zengin bölgelerde yaşamın ilk 60 günü boyunca demirin yetersiz olduğu görülmüştür (233). Bu gözlemin insanlar içinde geçerli olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir (234).

Hem insan hem de hayvan modelleri davranış üzerinde demir eksikliğinin etkilerini incelemek amacıyla kullanılmışlardır. Çocuklarda ve yetişkinlerde yapılan çalışmalar ilgisizlik, sinirlilik, uyuşukluk, konsantrasyon eksikliği, hipoaktivite ve azalmış bilişsel süreçler ile demir eksikliğinin ilişkili olduğunu göstermiştir (235). Yine insan çalışmaları yetersiz olmakla birlikte hayvan çalışmaları demir eksikliğinin miyelinasyonu olumsuz etkilediğini göstermiştir (236).

Demir eksikliği olan olgularda daha yüksek idrar katekolamin seviyeleri bildirilmiştir (237). Ratlarda demir eksikliğinde, normal katekolamin ve nörotransmitter seviyelerine karşılık düşük dopamine taşıyıcısının yanısıra azalmış D1 ve D2 reseptör düzeyi bildirilmiştir (238). Dopamin metabolizmasındaki bu değişiklikten kaynaklı demir eksikliği olan hayvanlarda davranışlarda bir takım değişiklikler gözlenmesi beklenir. Gerçektende deneyler, demir eksikliği olan sıçanların kontrol hayvanlarıyla karşılaştırıldığında motor aktivitesini değiştirdiğini göstermişlerdir (239).



Şekil-13: Beyin hücrelerinde demir metabolizması (225)

#### 2.4.3. Demir Düzeyi ve Depresyon İlişkisi

Demir, beyin dokusunun oksijenlenmesinde ve sinir sisteminin birçok nörotransmitteri ve enziminin sentezinde önemli rol oynar. Demir ilişkili enzimler demir tükenmesine karşı oldukça hassastır. Özellikle dopamine ve serotonin



sentezinde görevli hidroksilazlar aneminin henüz görülmediği minor demir eksikliklerinde dahi işlev bozuklukları gösterebilir (240).

Kim ve Wessling-Resnick'e (2014) göre demir, dopamin ve GABA metabolizmasında etkin olan bazal gangliyonda yoğun miktarda bulunur. Bu bölgelerdeki mikrogliya ve oligodentrositler gibi çeşitli beyin hücreleri ferritin (demir depolama proteini) içerir ve özellikle oligodentrositler miyelin üretiminden sorumludur (241).

Hipomiyelinasyon, oligodentrositlerin işleyişindeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Oligodentrositlerdeki yoğun ferritin konsantrasyonu, demirin nöronların miyelinasyonunda rol oynayıp oynamadığı sorusunu akla getirmektedir. Bu sebeple araştırmacılar sıçan beyinlerinde yapılan çalışmalar sayesinde bebek ve küçük çocuklarda demir eksikliği ve kognitif bozukluklar arasındaki ilişkiye odaklanmıştır. Bu, demir eksikliğinin, nöronların miyelinasyonuna etkisi sonucu gelişimsel gecikmelerin ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Birçok çalışma çocuklarda demir eksikliğinden kaynaklan bilişsel değişikliklerin varlığını kanıtlarken yetişkinler üzerinde çalışmalar oldukça sınırlıdır.

Demir eksikliğinin belirtileri arasında yorgunluk, uyuşukluk ve depresif ruh hali gibi olguların olması dolaşımdaki demir seviyesi ve depresyon arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara öncülük etmiştir (242).

### **3. MATERYAL VE METOD**

#### **3.1. Araştırmanın Modeli:**

Araştırma “ilişkisel tarama modeli” ile incelenecektir. İlişkisel tarama modelleri, iki ya da daha çok sayıdaki değişken arasında birlikte değişimin varlığını ve varsa derecesini belirlemeyi amaçlar. İlişkisel tarama modellerinde, korelasyon türü ilişki ve karşılaştırma yolu ile ilişki olmak üzere iki tür çözümleme yapılabilir (243).

#### **3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman:**

Araştırma 01.01.2018- 01.07.2018 tarihleri arasında Erzincan ili Merkezinde yapılmıştır.

#### **3.3. Araştırmanın Evreni:**

Araştırmanın evreni, 2013–2017 yılları arasında Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri polikliniği ve servisine başvuran, ayaktan ve yatan hastalardan (konsülte hastalar dahil) “depresyon” tanısı konulanlardan oluşmaktadır. Belirtilen tanının konduğu hasta sayısı 3985'tir. Araştırmada bu hastaların tamamına ait cinsiyet, yaş ve biyokimyasal ölçüm sonuçları (25-hidroksi vitamin, serbest T3, serbest T4, TSH ve demir ) verileri kullanılmıştır. Depresyon tanısı, Erzincan Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri kliniği hekimleri tarafından ICD10 tanı kriterlerine göre konulmuştur. Hasta dozyalarından elde edilen bu veriler istatistiksel sınıflandırma yapılabilmesi adına ICD10 tanı kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

### **3.4. Araştırmanın Değişkenleri:**

Araştırmada bağımlı ve bağımsız olmak üzere iki tip değişken tanımlanmıştır.

Bağımlı değişken: Depresif Nöbet.

Bağımlı değişken “Hafif Depresif Nöbet”, “Orta Depresif Nöbet” ve “Ağır Depresif Nöbet” olmak üzere 3 kategoriye ayrılmıştır.

Bağımsız değişkenler: Cinsiyet, Yaş ve Biyokimyasal Tetkik (25-hidroksi vitamin, serbest T3, serbest T4, TSH ve demir) sonuçlarıdır. Yaş; Z kuşağı (23 yaş ve altı), Y kuşağı (24–38 yaş arası), X kuşağı (39–53 yaş arası), Babyboomers (54–72 yaş arası), Veteran (73 yaş ve üstü) olarak 5 kategoriye ayrılmıştır (244).

### **3.5. Araştırmada Kullanılan Gereçler:**

#### **ICD-10 ve DSM-5 Tanı Kriterleri**

#### **International Classification of Diseases, Revision 10, (ICD-10):**

ICD10 depresyonu, duygudurum ve affektif bozukluklar olarak sınıflandırır. (F30-F39) F32 kategorisi depresif nöbetler için, F33 kategorisi ise tekrarlayan depresif bozukluk içindir. F32 aşağıdaki gibi bölünmüştür (245):

- F32.0 Hafif Depresif Nöbet
- F32.1 Orta Depresif Nöbet
- F32.2 Psikotik Belirtisiz Şiddetli Depresif Nöbet
- F32.3 Psikotik Belirtili Şiddetli Depresif Nöbet
- F32.8 Depresif Nöbetler, Diğer
- F32.9 Depresif Nöbet, Tanımlanmamış

Her iki durumda da depresif nöbet en az iki hafta sürmeli ve depresyon için tipik olduğu düşünülen üç semptomdan en az ikisi her zaman mevcut olmalı (Tablo-4).

- Depresif Duygudurum
- Yaşamdan zevk alamama
- İç enerjide azalma

**Tablo-4: ICD-10'a göre depresif nöbet için tanı kriterleri**

<b>A. Depresif dönem en az iki hafta sürmeli.</b>
<b>B. Bu epizot psikoaktif maddelerin kötüye kullanımına veya organik ruhsal bir bozukluğa dayandırılmaz.</b>
<b>C. Somatik Sendrom:</b> Bazı depresif belirtiler çok belirgin olabilir ve özel klinik önem kazanır. Tipik olarak, aşağıdaki özelliklerin en az dördü bir arada bulunduğu somatik bir sendrom var sayılır: <ul style="list-style-type: none"><li>- Normalde zevkli olan aktivitelerdeki ilgi veya zevk kaybı</li><li>- Normalde yanıt üretilen olaylara karşı duygusal tepkilerin olmaması</li><li>- Sabahları alışılmış saatten iki veya daha fazla saat önce uyanmak</li><li>- Sabah çökkünlüğü</li><li>- Belirgin psikomotor gerileme veya hızlanma</li><li>- Belirgin iştah kaybı</li><li>- Son ayda en az % 5 kilo kaybı</li><li>- Libido'da kayda değer azalma</li></ul>
<b>A. Depresif nöbet için genel kriterler:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Depresif nöbet en az iki hafta sürmeli.</li><li>- Bu epizot psikoaktif maddelerin kötüye kullanımına veya organik ruhsal bir bozukluğa dayandırılmaz.</li></ul>
<b>B. Aşağıdaki belirtilerden en az ikisinin varlığı:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Gün içi ve hemen hemen her gün mevcut olan, çevresel koşullarla çok az değişime uğrayan ve en az iki hafta boyunca devam eden açık bir depresif ruh hali.</li><li>- Daha önce memnuniyetle karşılanan faaliyetlerden zevk almada kayıp ya da aktivitelere ilgisizlik.</li><li>- Yaşam gücünde eksiklik ve artan yorgunluk.</li></ul>
<b>C. Aşağıdaki semptomlardan üçü mevcut:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Özgüven ve benlik saygısı kaybı ve aşağılık duyguları.</li><li>- Orantısız kendini suçlama ve aşırı suçluluk veya yetersizlik duyguları.</li></ul>

- Tekrarlayan ölüm veya intihar düşüncesi veya herhangi bir intihar davranışı.
- Kararsızlık ile birlikte, konsantre olma ve düşünme yeteneğine dair şikâyetler.
- Psikomotor aktivitelerde değişme, inhibisyon veya artış.
- Her türlü uyku bozuklukları.
- Kilo değişiklikleri ile uyumlu iştah değişiklikleri (azalma veya artma).

#### **D. Somatik sendrom olabilir veya olmayabilir\***

**Kaynak:** World Health Organization. Tenth Revision of the International Classification of Diseases.(ICD-10)

#### **Amerikan Psikiyatri Derneği'nin ,Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (DSM-5), 2013**

Bu yeni sınıflandırma önceki “duygudurum bozuklukları” sınıflandırmasını “depresif bozukluklar” ve “bipolar bozukluklar” olarak ikiye ayırmaktadır. DSM-5, DSM-4'teki depresif epizot tanı ölçütlerine göre mevcut klinik durumu açıklamak için modifikasyonlar ve spesifikasyonlar hariç önemli değişiklikler olmamıştır. Bu sınıflandırmada temel özellik kişinin en az ardışık iki hafta boyunca Tablo-5 deki semptomlardan en az 5'ini taşıyor olmasıdır. Ayrıca bu semptomlardan en az birinin, depresif ruh hali veya bütün aktivitelere karşı ilgisizlik ve zevk alma hissinde azalma olması gerekir (246).

**Tablo-5: DSM-5'e göre depresif bozukluk için tanı kriterleri**

A.	Aşağıdaki semptomlardan beşi (veya daha fazlası) iki haftalık bir süre boyunca mevcuttur ve sıradan işlevlerden farklılık göstermektedir; Belirtilerin semptomlardan en az biri ya (1) depresif ruh hali ya da (2) ilgi ya da zevk kaybı olmalıdır. <ol style="list-style-type: none"><li>1. Başkaları tarafından bildirilen öznel beyanlarda veya gözlemlerde belirtildiği üzere hemen hemen her gün, günün çoğunda gözlenen depresif ruh hali,</li><li>2. Günün çoğunda, neredeyse her gün (hemen hemen her gün) ya da hemen hemen tüm aktivitelerde ilgi ya da keyif azalması,</li><li>3. Önemli kilo kaybı ve hemen hemen her gün iştah azalması veya artması,</li><li>4. Hemen hemen her gün insomnia veya hipersomnia</li><li>5. Hemen hemen her gün psikomotor inhibisyon veya hızlanma</li><li>6. Neredeyse her gün yorgunluk ve hissedilen enerjide azalma</li><li>7. Hemen hemen her gün değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duygusu (sanrısız olabilir),</li><li>8. Hemen hemen her gün düşünme ve karar verme yeteneğinde azalma,</li><li>9. Tekrarlayan ölüm düşüncesi, planlı veya plansız intihar düşüncesi veya girişimi</li></ol>
B.	Semptomlar, klinik olarak önemli sıkıntılara veya mesleki veya diğer önemli iş alanlarında bozulmalara neden olabilir
C.	Bu epizot, bir maddenin veya başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine dayandırılmaz
D.	Bu depresif epizotun ortaya çıkışı, şizofreni, şizoaffektif bozukluk, delüzyonal bozukluk ile ya da farklı bir psikotik bozukluk ile açıklanamaz.
E.	Herhangi bir manic veya hipomanic epizot yoktur.

**Kaynak:** American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Arlington (VA): American Psychiatric Association; 2013.

### **Biyokimyasal Ölçümlerde Kullanılan Gereçler:**

Biyokimyasal ölçüm sonuçları; Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarlarındaki, Beckman Coulter Olympus AU 2700 system (demir, demir bağlama sonuçları için), XN-1000 Sysmex haematology auto-analyzer ve

siemens centaur XP immünoassay method (D vitamini ve Tiroid hormonları sonuçları için) adlı cihazlar kullanılarak elde edilmiştir.

### **İstatistiksel İncelemeler İçin Kullanılan Gereçler:**

Veri girişi ve istatistiksel analizler SPSS 21 programı kullanılarak yapılmıştır.

### **3.6. Verilerin toplanması:**

Bu verilere adı geçen hastanenin psikiyatri polikliniği ve servisinde kullanılan otomasyon sisteminde kayıtlı hasta dosyalarından ulaşılmıştır.

### **3.7. Veri Analizi ve Değerlendirme:**

Tablo 6'ya bakıldığında anlamlılık (sig.) değerleri  $0.000 < 0.05$  olduğundan veriler normal dağılıma uymamaktadır. Verilerin normal dağılıma uymamasından dolayı non-parametrik testler kullanılmıştır. Bağımlı değişken ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişki Spearman Sıra Korelasyon testi ile tespit edilmeye çalışılmıştır. Mann-Whitney U testi ile biyokimyasal ölçüm değerleri ile cinsiyete göre farklılık olup olmadığı araştırılmıştır. Bununla birlikte biyokimyasal ölçüm değerlerinin yaşa göre farklı olup olmadığı Kruskal Wallis testi ile incelenmiştir.

### **3.8. Araştırma Soruları**

Soru-1: Tanı ile cinsiyet arasında ilişki var mıdır?

Soru-2: Tanı ile yaş arasında ilişki var mıdır?

Soru-3: Tanı ile 25-hidroksi vitamin değeri arasında ilişki var mıdır?

Soru-4: Tanı ile demir değeri arasında ilişki var mıdır?

Soru-5: Tanı ile serbest T3 değeri arasında ilişki var mıdır?

Soru-6: Tanı ile serbest T4 değeri arasında ilişki var mıdır?

Soru-7: Tanı ile TSH değeri arasında ilişki var mıdır?

Soru-8: 25-hidroksi vitamin değeri ile cinsiyet arasında ilişki var mıdır?

Soru-9: 25-hidroksi vitamin değeri ile yaş arasında ilişki var mıdır?

Soru-10: Demir değeri ile cinsiyet arasında ilişki var mıdır?

Soru-11: Demir değeri ile yaş arasında ilişki var mıdır?

Soru-12: Serbest T3 değeri ile cinsiyet arasında ilişki var mıdır?

Soru-13: Serbest T3 değeri ile yaş arasında ilişki var mıdır?

Soru-14: Serbest T4 değeri ile cinsiyet arasında ilişki var mıdır?

Soru-15: Serbest T4 değeri ile yaş arasında ilişki var mıdır?

Soru-16: TSH değeri ile cinsiyet arasında ilişki var mıdır?

Soru-17: TSH değeri ile yaş arasında ilişki var mıdır?



**Tablo-6: Normallik testi sonuçları**

Ölçümler	Değişkenler	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
		İstatistik	Serbestlik Derecesi	Sig.	İstatistik	Serbestlik Derecesi	Sig.
25 – Hidroksi Vitamin	Cinsiyet	,491	310	,000	,490	310	,000
	Değer	,517	310	,000	,099	310	,000
	Tanı	,536	310	,000	,247	310	,000
	Yaş kuşakları	,183	310	,000	,912	310	,000
Demir	Cinsiyet	,457	1522	,000	,556	1522	,000
	Değer	,066	1522	,000	,915	1522	,000
	Tanı	,501	1522	,000	,450	1522	,000
	Yaş kuşakları	,179	1522	,000	,914	1522	,000
Serbest T3	Cinsiyet	,469	2597	,000	,536	2597	,000
	Değer	,074	2597	,000	,832	2597	,000
	Tanı	,532	2597	,000	,300	2597	,000
	Yaş kuşakları	,193	2597	,000	,912	2597	,000
Serbest T4	Cinsiyet	,466	3178	,000	,542	3178	,000
	Değer	,065	3178	,000	,912	3178	,000
	Tanı	,529	3178	,000	,324	3178	,000
	Yaş kuşakları	,186	3178	,000	,914	3178	,000
TSH	Cinsiyet	,468	3793	,000	,538	3793	,000
	Değer	,475	3793	,000	,022	3793	,000
	Tanı	,530	3793	,000	,314	3793	,000
	Yaş kuşakları	,181	3793	,000	,915	3793	,000

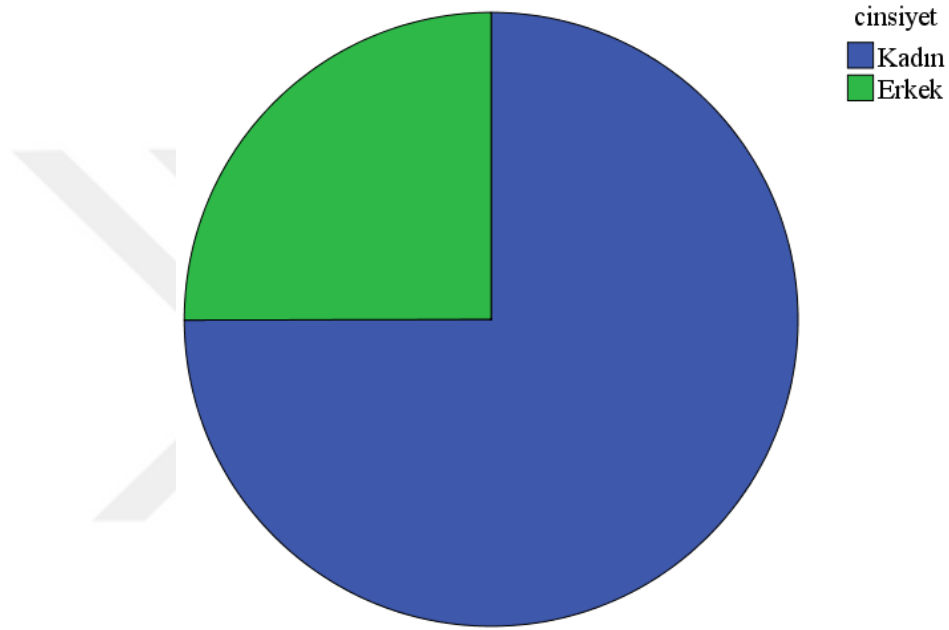
### 3.9.Araştırmanın Etik İlkeleri:

Araştırma Helsinki Bildirgesinin son metinlerinde yer alan ilkeler doğrultusunda yapılmıştır. Elde edilen veriler araştırmacılar tarafından saklı tutulmuş ve 3. şahıslarla paylaşılmamıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Bulgular

Araştırma kapsamında 3985 hastanın %75' i Kadın, %25' i de Erkek hastalardan oluşmaktadır. Aynı şekilde hastaların %11,2' i Z kuşağı, %27,9'u Y kuşağı, %27,9' u X kuşağı, %23,8' i Babyboomers, %9,1' i de Veteran dır.

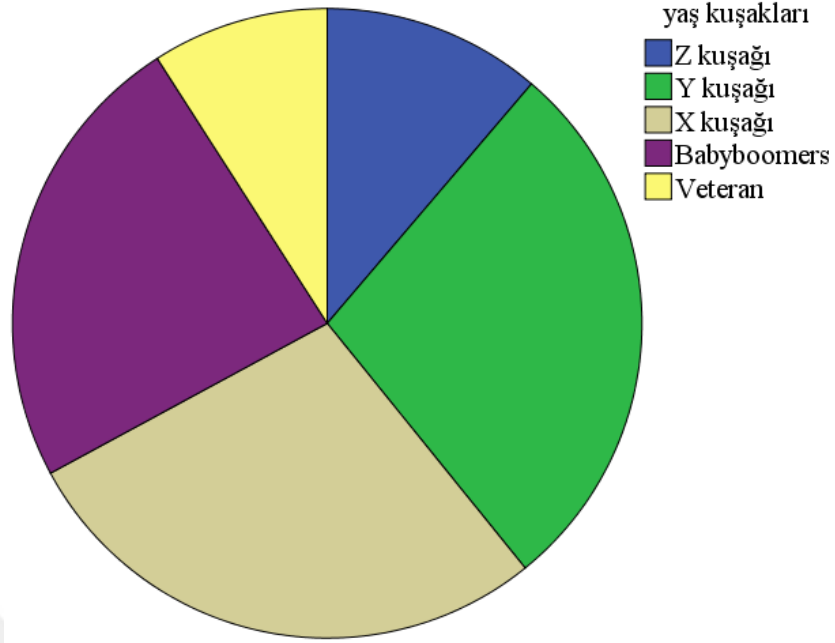


Şekil-14: Hastaların cinsiyet dağılımı

Tablo-7: Hastaların cinsiyet durumu

Cinsiyet	Frekans (N)	Yüzde (%)
Kadın	2987	75,0
Erkek	998	25,0
Toplam	3985	100,0

Tablo 7' ye bakıldığında hastaların 2987 si kadın, 998 i de erkek hastalardır.



Şekil -15: Hastaların yaş kuşak dağılımı

**Tablo-8: Hastaların yaş kuşakları**

Yaş Kuşakları	Frekans (N)	Yüzde (%)
Z kuşakı	448	11,2
Y kuşakı	1113	27,9
X kuşakı	1113	27,9
Babyboomers	949	23,8
Veteran	362	9,1
Toplam	3985	100,0

Tablo 8’ de görüldüğü üzere Z kuşağında 448 hasta, 1113 hasta Y kuşağında, 1113 hasta X kuşağında, 949 hasta Babyboomers, 362 hasta ise Veterandır.

## 4.2. Tanıların Bağımsız Değişkenlerle İlişkisi

**Tablo–9: 25-hidroksi vitamin (D vitamini) ölçümü yapılan hastalara ait değişkenlerle Tanı arasındaki ilişki**

		Cinsiyet	Değer	Tanı
Değer	Korelasyon Katsayısı	,048		
	Sig. (anlamlılık)	,403		
	N	310		
Tanı	Korelasyon Katsayısı	,049	-,058	
	Sig. (anlamlılık)	,388	,313	
	N	310	310	
Yaş	Korelasyon Katsayısı	,142*	,030	,079
	Sig. (anlamlılık)	,012	,604	,165
	N	310	310	310

\*p<0,05; \*\*p<0,01

*H<sub>0</sub>: Tanı ile cinsiyet arasında ilişki yoktur.*

*H<sub>1</sub>: Tanı ile cinsiyet arasında ilişki vardır.*

*H<sub>0</sub>: Tanı ile 25 – hidroksi vitamin değeri arasında ilişki yoktur.*

*H<sub>1</sub>: Tanı ile 25 – hidroksi vitamin değeri arasında ilişki vardır.*

*H<sub>0</sub>: Tanı ile yaş arasında ilişki yoktur.*

*H<sub>1</sub>: Tanı ile yaş arasında ilişki vardır.*

*H<sub>0</sub>: 25 – hidroksi vitamin değeri ile cinsiyet arasında ilişki yoktur.*

*H<sub>1</sub>: 25 – hidroksi vitamin değeri ile cinsiyet arasında ilişki vardır.*

$H_0$ : 25 – hidroksi vitamin değeri ile yaş arasında ilişki yoktur.

$H_1$ : 25 – hidroksi vitamin değeri ile yaş arasında ilişki vardır.

Tablo 9’a bakıldığında; sig. (anlamlılık) değerleri: 0.388, 0.313, 0.165 > 0.05 olduğundan  $H_0$  ların hepsi kabul edilir. Depresyon tanısı ile 25-hidroksi vitamin ölçümü yapılan hastalara ait değişkenler arasında anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır.

**Tablo-10: Demir ölçümü yapılan hastalara ait değişkenlerle Tanı arasındaki ilişki**

		Cinsiyet	Değer	Tanı
Değer	Korelasyon Katsayısı	,222**		
	Sig. (anlamlılık)	,000		
	N	1522		
Tanı	Korelasyon Katsayısı	,041	-,019	
	Sig. (anlamlılık)	,113	,468	
	N	1522	1522	
Yaş	Korelasyon Katsayısı	,072**	-,094**	,019
	Sig. (anlamlılık)	,005	,000	,453
	N	1522	1522	1522

\*p<0,05; \*\*p<0,01

$H_0$ : Tanı ile cinsiyet arasında ilişki yoktur.

$H_1$ : Tanı ile cinsiyet arasında ilişki vardır.

$H_0$ : Tanı ile demir değeri arasında ilişki yoktur.

$H_1$ : Tanı ile demir değeri arasında ilişki vardır.

$H_0$ : Tanı ile yaş arasında ilişki yoktur.

$H_1$ : Tanı ile yaş arasında ilişki vardır.

$H_0$ : Demir değeri ile cinsiyet arasında ilişki yoktur.

$H_1$ : Demir değeri ile cinsiyet arasında ilişki vardır.

$H_0$ : Demir değeri ile yaş arasında ilişki yoktur.

$H_1$ : Demir değeri ile yaş arasında ilişki vardır.

Tablo 10'a bakıldığında; yaş-demir değeri (sig. 0.000<0.01) ve cinsiyet-demir değeri (sig. 0.000<0.01) arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Yaş-demir değeri arasında negatif zayıf bir ilişki bulunurken ( $r=-0.094$ ), cinsiyet-demir değeri arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki bulunmuştur ( $r=0.072$ ,  $r=0.222$ ). Psikiyatrik tanıların demir ölçümü yapılan hastalara ait değişkenlerle anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır (sig. 0.113, 0.468, 0.453>0.05).

**Tablo-11: Serbest T3 ölçümü yapılan hastalara ait değişkenlerle Tanı arasındaki ilişki**

		Cinsiyet	Değer	Tanı
Değer	Korelasyon Katsayısı	,245**		
	Sig. (anlamlılık)	,000		
	N	2597		
Tanı	Korelasyon Katsayısı	,025	-,024	
	Sig. (anlamlılık)	,201	,227	
	N	2597	2597	
Yaş	Korelasyon Katsayısı	-,007	-,348**	,011
	Sig. (anlamlılık)	,722	,000	,583
	N	2597	2597	2597

\* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,01$

*H<sub>0</sub>: Tanı ile cinsiyet arasında ilişki yoktur.*

*H<sub>1</sub>: Tanı ile cinsiyet arasında ilişki vardır.*

*H<sub>0</sub>: Tanı ile serbest T3 değeri arasında ilişki yoktur.*

*H<sub>1</sub>: Tanı ile serbest T3 değeri arasında ilişki vardır.*

*H<sub>0</sub>: Tanı ile yaş arasında ilişki yoktur.*

*H<sub>1</sub>: Tanı ile yaş arasında ilişki vardır.*

*H<sub>0</sub>: Serbest T3 değeri ile cinsiyet arasında ilişki yoktur.*

*H<sub>1</sub>: Serbest T3 değeri ile cinsiyet arasında ilişki vardır.*

*H<sub>0</sub>: Serbest T3 değeri ile yaş arasında ilişki yoktur.*

*H<sub>1</sub>: Serbest T3 değeri ile yaş arasında ilişki vardır.*

Tablo 11' e bakıldığında; yaş-serbest T3 değeri (sig. 0.000<0.01) ve cinsiyet-serbest T3 değeri (sig. 0.000<0.01) arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Yaş-serbest T3 değeri arasında negatif zayıf bir ilişki bulunurken (r=-0.348), cinsiyet-serbest T3 değeri arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki bulunmuştur (r=0.245). Psikiyatrik tanılarının serbest T3 ölçümü yapılan hastalara ait değişkenlerle anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır (sig. 0.201, 0.227, 0.583>0.05).

**Tablo-12: Serbest T4 ölçümü yapılan hastalara ait değişkenlerle Tanı arasındaki ilişki**

		Cinsiyet	Değer	Tanı
Değer	Korelasyon Katsayısı	,123**		
	Sig. (anlamlılık)	,000		
	N	3178		
Tanı	Korelasyon Katsayısı	,036*	-,027	
	Sig. ((anlamlılık)	,044	,134	
	N	3178	3178	
Yaş	Korelasyon Katsayısı	,010	-,069**	,025
	Sig. (anlamlılık)	,575	,000	,160
	N	3178	3178	3178

\*p<0,05; \*\*p<0,01

*H<sub>0</sub>: Tanı ile cinsiyet arasında ilişki yoktur.*

*H<sub>1</sub>: Tanı ile cinsiyet arasında ilişki vardır.*

*H<sub>0</sub>: Tanı ile serbest T4 değeri arasında ilişki yoktur.*

*H<sub>1</sub>: Tanı ile serbest T4 değeri arasında ilişki vardır.*

*H<sub>0</sub>: Tanı ile yaş arasında ilişki yoktur.*

*H<sub>1</sub>: Tanı ile yaş arasında ilişki vardır.*

*H<sub>0</sub>: Serbest T4 değeri ile cinsiyet arasında ilişki yoktur.*

*H<sub>1</sub>: Serbest T4 değeri ile cinsiyet arasında ilişki vardır.*

*H<sub>0</sub>: Serbest T4 değeri ile yaş arasında ilişki yoktur.*



*H<sub>1</sub>: Serbest T4 değeri ile yaş arasında ilişki vardır.*

Tablo 12' ye bakıldığında; yaş-serbest T4 değeri (sig. 0.000<0.01), cinsiyet-serbest T4 değeri (sig. 0.000<0.01) ve cinsiyet- tanı arasında (sig. 0.044<0.05) anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Yaş-serbest T4 değeri arasında negatif zayıf bir ilişki bulunurken (r=-0.069), cinsiyet- serbest T4 değeri ve cinsiyet- tanı arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki bulunmuştur (r=0.123, r=0.036). Psikiyatrik tanılarının serbest T4 ölçümü yapılan hastalara ait cinsiyet değişkeni arasında oldukça zayıf bir ilişki bulunmasına (0.05 anlamlılık düzeyi ile) rağmen diğer değişkenlerle anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (sig. 0.134, 0.160 > 0.05).

**Tablo-13: TSH ölçümü yapılan hastalara ait değişkenlerle Tanı arasındaki ilişki**

		Cinsiyet	Değer	Tanı
Değer	Korelasyon Katsayısı	-,109**		
	Sig. (anlamlılık)	,000		
	N	3793		
Tanı	Korelasyon Katsayısı	,023	,012	
	Sig. (anlamlılık)	,164	,464	
	N	3793	3793	
Yaş	Korelasyon Katsayısı	,014	-,103**	,015
	Sig. (anlamlılık)	,376	,000	,352
	N	3793	3793	3793

\*p<0,05; \*\*p<0,01

*H<sub>0</sub>: Tanı ile cinsiyet arasında ilişki yoktur.*

*H<sub>1</sub>: Tanı ile cinsiyet arasında ilişki vardır.*

*H<sub>0</sub>: Tanı ile TSH değeri arasında ilişki yoktur.*

*H<sub>1</sub>: Tanı ile TSH değeri arasında ilişki vardır.*

*H<sub>0</sub>: Tanı ile yaş arasında ilişki yoktur.*

*H<sub>1</sub>: Tanı ile yaş arasında ilişki vardır.*

*H<sub>0</sub>: TSH değeri ile cinsiyet arasında ilişki yoktur.*

*H<sub>1</sub>: TSH değeri ile cinsiyet arasında ilişki vardır.*

*H<sub>0</sub>: TSH değeri ile yaş arasında ilişki yoktur.*

*H<sub>1</sub>: TSH değeri ile yaş arasında ilişki vardır.*

Tablo 13'e bakıldığında; yaş-TSHdeğeri (sig. 0.000<0.01) ve cinsiyet- TSH değeri (sig. 0.000<0.01) arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Yaş-TSH değeri ve cinsiyet- TSH değeri arasında negatif zayıf bir ilişki bulunmuştur (r=-0.103, r=-0.109). Psikiyatrik tanılarının TSH ölçümü yapılan hastalara ait değişkenlerle anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır (sig. 0.164, 0.464, 0.352>0.05).

### 4.3. Cinsiyetler Arasındaki Farklılıklar

**Tablo–14: 25-Hidroksi Vitamin ölçüm değerlerinin Cinsiyete göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Cinsiyet	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
Kadın	248	153,37	38036,00	-,838	,402***
Erkek	62	164,02	10169,00		
Toplam	310				

\*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p>0,05

*H<sub>0</sub>: Cinsiyetlere göre 25 hidroksi vitamin değerleri arasında farklılık yoktur.*

*H<sub>1</sub>: Cinsiyetlere göre 25 hidroksi vitamin değerleri arasında farklılık vardır.*

Tablo 14'e bakıldığında; sig. (anlamlılık) değeri 0.402>0.05 olduğundan *H<sub>0</sub>* kabul edilir. Yani 25-hidroksi vitamin değeri cinsiyete göre farklılık göstermemektedir. Ayrıca kadın ve erkek hastaların sıra ortalaması değerlerinin oldukça yakın olduğu görülmektedir.

**Tablo–15: Demir ölçüm değerlerinin Cinsiyete göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Cinsiyet	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
Kadın	1108	701,75	777542,00	-8,677	,000**
Erkek	414	921,40	381461,00		
Toplam	1522				

\*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p>0,05

*H<sub>0</sub>: Cinsiyetlere göre demir değerleri arasında farklılık yoktur.*

*H<sub>1</sub>: Cinsiyetlere göre demir değerleri arasında farklılık vardır.*

Tablo 15'e bakıldığında; sig. (anlamlılık) değeri 0.000<0.01 olduğundan *H<sub>0</sub>* reddedilir. Yani demir değeri cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Kadın hastaların demir sıra ortalaması değerlerinin (701,75), erkek hastaların demir sıra ortalaması değerlerine (921,40) göre daha düşük olduğu görülmüştür.

**Tablo-16: Serbest T3 ölçüm değerlerinin Cinsiyete göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Cinsiyet	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
Kadın	1954	1193,72	2332529,00	-12,473	,000**
Erkek	643	1618,93	1040974,00		
Toplam	2597				

\*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p>0,05

*H<sub>0</sub>: Cinsiyetlere göre serbest T3 değerleri arasında farklılık yoktur.*

*H<sub>1</sub>: Cinsiyetlere göre serbest T3 değerleri arasında farklılık vardır.*

Tablo 16'ya bakıldığında; sig. (anlamlılık) değeri 0.000<0.01 olduğundan *H<sub>0</sub>* reddedilir. Yani serbest T3 değeri cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Kadın hastaların serbest T3 sıra ortalaması değerlerinin (1193,72), erkek hastaların serbest T3 sıra ortalaması değerlerine (1618,93) göre daha düşük olduğu görülmüştür.

**Tablo-17: Serbest T4 ölçüm değerlerinin Cinsiyete göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Cinsiyet	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	P
Kadın	2369	1523,56	3609313,50	-6,934	,000**
Erkek	809	1782,59	1442117,50		
Toplam	3178				

\*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p>0,05

*H<sub>0</sub>: Cinsiyetlere göre serbest T4 değerleri arasında farklılık yoktur.*

*H<sub>1</sub>: Cinsiyetlere göre serbest T4 değerleri arasında farklılık vardır.*

Tablo 17'ye bakıldığında; sig. (anlamlılık) değeri 0.000<0.01 olduğundan *H<sub>0</sub>* reddedilir. Yani serbest T4 değeri cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Kadın hastaların serbest T4 sıra ortalaması değerlerinin (1523,56), erkek hastaların serbest T4 sıra ortalaması değerlerine (1782,59) göre daha düşük olduğu görülmüştür.

**Tablo-18: TSH ölçüm değerlerinin Cinsiyete göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Cinsiyet	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
Kadın	2846	1965,61	5594140,00	-6,690	,000**
Erkek	947	1690,79	1601181,00		
Toplam	3793				

\*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p>0,05

*H<sub>0</sub>: Cinsiyetlere göre tsh değerleri arasında farklılık yoktur.*

*H<sub>1</sub>: Cinsiyetlere göre tsh değerleri arasında farklılık vardır.*

Tablo 18'e bakıldığında; sig. (anlamlılık) değeri 0.000<0.01 olduğundan *H<sub>0</sub>* reddedilir. Yani TSH değeri cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Kadın hastaların TSH sıra ortalaması değerlerinin (1965,61), erkek hastaların TSH sıra ortalaması değerlerine (1690,79) göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

#### **4.4. Yaş Kategorilerine Göre Biyokimyasal Ölçüm Değerleri Arasındaki Farklılıklar**

**Tablo-19: 25-Hidroksi Vitamin ölçüm değerlerinin Yaş kategorilerine göre Kruskal-Wallis Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	X <sup>2</sup>	Sd	p
Z kuşağı	16	107,03	11,009	4	,026*
Y kuşağı	67	153,84			
X kuşağı	100	161,45			
Babyboomers	92	169,55			
Veteran	35	126,89			
Toplam	310				

\*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p>0,05

*H<sub>0</sub>: Yaş kategorilerine göre 25 hidroksi vitamin değerleri arasında farklılık yoktur.*

*H<sub>1</sub>: Yaş kategorilerine göre 25 hidroksi vitamin değerleri arasında farklılık vardır.*

Tablo 19'a bakıldığında; sig. (anlamlılık) değeri  $0.026 < 0.05$  olduğundan  $H_0$  reddedilir. Yani 25-hidroksi vitamin değeri yaş kategorilerine göre farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar; Z kuşağı ile X kuşağı, Z kuşağı ile Babyboomers ve Babyboomers ile Veteran yaş kuşakları arasında bulunmuştur. Aşağıdaki tablo 19.1, tablo 19.2 ve tablo 19.3 de farklılıkları gösteren değerler belirtilmiştir. En düşük 25-hidroksi vitamin değerine Z kuşağı hastaları sahip olurken, en yüksek 25- hidroksi vitamin değeri Babyboomers kuşağı hastalarına aittir.

**Tablo 19.1: 25-Hidroksi Vitamin ölçüm değerlerinin Z kuşağı-X kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
Z kuşağı	16	41,88	670,00	-2,134	,033*
X kuşağı	100	61,16	6116,00		
Toplam	116				

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p > 0,05$

Tablo 19.1 e bakıldığında sig. (anlamlılık) değeri  $0,033 < 0,05$  olduğundan, Z kuşağı ile X kuşağı hastaların 25-Hidroksi vitamin değerleri birbirinden farklıdır.

**Tablo 19.2: 25-Hidroksi Vitamin ölçüm değerlerinin Z kuşağı-Babyboomers kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
Z kuşağı	16	35,16	562,50	-2,680	,007**
Babyboomers	92	57,86	5323,50		
Toplam	108				

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p > 0,05$

Tablo 19.2 ye bakıldığında sig. (anlamlılık) değeri  $0,007 < 0,01$  olduğundan, Z kuşağı ile babyboomers kuşağı hastalarının 25-Hidroksi vitamin değerleri birbirinden farklıdır.

**Tablo 19.3: 25-Hidroksi Vitamin ölçüm değerlerinin Babyboomers kuşağı-Veteran kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
Babyboomers	92	69,32	6377,50	-2,646	,008**
Veteran	35	50,01	1750,50		
Toplam	127				

\*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p>0,05

Tablo 19.2 ye bakıldığında sig. (anlamlılık) değeri 0,007<0,01 olduğundan, babyboomers kuşağı ile veteran kuşağı hastalarının 25-Hidroksi vitamin değerleri birbirinden farklıdır.

**Tablo-20: Demir ölçüm değerlerinin Yaş kategorilerine göre Kruskal-Wallis Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	X <sup>2</sup>	Sd	p
Z kuşağı	144	785,36			
Y kuşağı	436	816,24			
X kuşağı	453	734,75	45,069	4	,000**
Babyboomers	333	809,48			
Veteran	156	561,73			
Toplam	1522				

\*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p>0,05

*H<sub>0</sub>: Yaş kategorilerine göre demir değerleri arasında farklılık yoktur.*

*H<sub>1</sub>: Yaş kategorilerine göre demir değerleri arasında farklılık vardır.*

Tablo 20'ye bakıldığında; sig. (anlamlılık) değeri 0.000<0.01 olduğundan H<sub>0</sub> reddedilir. Yani demir değeri yaş kategorilerine göre farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar; Z kuşağı ile Veteran, Y kuşağı ile X kuşağı, Y kuşağı ile Veteran, X kuşağı ile Babyboomers, X kuşağı ile Veteran ve Babyboomers ile Veteran yaş kuşakları arasında bulunmuştur. Aşağıdaki tablo 20.1, tablo 20.2, tablo 20.3, tablo 20.4, tablo 20.5 ve tablo 20.6 da farklılıkları gösteren değerler belirtilmiştir. En

düşük demir değerine Veteran kuşağı hastaları sahip olurken, en yüksek demir değeri Y kuşağı hastalarına aittir.

**Tablo 20.1: Demir ölçüm değerlerinin Z kuşağı-Veteran kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
Z kuşağı	144	172,58	24851,50	-4,236	,000**
Veteran	156	130,12	20298,50		
Toplam	300				

\*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p>0,05

Tablo 20.1 e bakıldığında sig. (anlamlılık) değeri 0,000<0,01 olduğundan, Z kuşağı ile veteran kuşağı hastalarının demir değerleri birbirinden farklıdır.

**Tablo 20.2: Demir ölçüm değerlerinin Y kuşağı-X kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
Y kuşağı	436	468,94	204458,50	-2,727	,006**
X kuşağı	453	421,96	191146,50		
Toplam	889				

\*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p>0,05

Tablo 20.2 e bakıldığında sig. (anlamlılık) değeri 0,006<0,01 olduğundan, Y kuşağı ile X kuşağı hastalarının demir değerleri birbirinden farklıdır.

**Tablo 20.3: Demir ölçüm değerlerinin Y kuşağı-Veteran kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
Y kuşağı	436	321,59	140213,50	-5,967	,000**
Veteran	156	226,38	35314,50		
Toplam	592				

\*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p>0,05

Tablo 20.3 e bakıldığında sig. (anlamlılık) değeri 0,000<0,01 olduğundan, Y kuşağı ile veteran kuşağı hastalarının demir değerleri birbirinden farklıdır.



**Tablo 20.4: Demir ölçüm değerlerinin X kuşağı-Babyboomers kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
X kuşağı	453	376,35	170485,50	-2,470	,013*
Babyboomers	333	416,83	138805,50		
Toplam	786				

\*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p>0,05

Tablo 20.4 e bakıldığında sig. (anlamlılık) değeri 0,013<0,05 olduğundan, X kuşağı ile babyboomers kuşağı hastalarının demir değerleri birbirinden farklıdır.

**Tablo 20.5: Demir ölçüm değerlerinin X kuşağı-Veteran kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
X kuşağı	453	323,20	146408,50	-4,350	,000**
Veteran	156	252,16	39336,50		
Toplam	609				

\*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p>0,05

Tablo 20.5 e bakıldığında sig. (anlamlılık) değeri 0,000<0,01 olduğundan, X kuşağı ile veteran kuşağı hastalarının demir değerleri birbirinden farklıdır.

**Tablo 20.6: Demir ölçüm değerlerinin Babyboomers kuşağı-Veteran kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
Babyboomers	333	271,43	90387,00	-6,044	,000**
Veteran	156	188,58	29418,00		
Toplam	489				

\*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p>0,05

Tablo 20.6 ya bakıldığında sig. (anlamlılık) değeri 0,000<0,01 olduğundan, babyboomers kuşağı ile veteran kuşağı hastalarının demir değerleri birbirinden farklıdır.

**Tablo–21: Serbest T3 ölçüm değerlerinin Yaş kategorilerine göre Kruskal-Wallis Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	X <sup>2</sup>	Sd	p
Z kuşağı	343	1755,53			
Y kuşağı	781	1476,61			
X kuşağı	682	1203,95			
Babyboomers	576	1090,24	327,090	4	,000**
Veteran	215	786,33			
Toplam	2597				

\*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p>0,05

*H<sub>0</sub>: Yaş kategorilerine göre serbest T3 değerleri arasında farklılık yoktur.*

*H<sub>1</sub>: Yaş kategorilerine göre serbest T3 değerleri arasında farklılık vardır.*

Tablo 21'e bakıldığında; sig. (anlamlılık) değeri 0.000<0.01 olduğundan *H<sub>0</sub>* reddedilir. Yani serbest T3 değeri yaş kategorilerine göre farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar; tüm yaş kuşakları arasında bulunmuştur. Aşağıdaki tablo 21.1, tablo 21.2, tablo 21.3, tablo 21.4, tablo 21.5, tablo 21.6, tablo 21.7, tablo 21.8, tablo 21.9 ve tablo 21.10 da farklılıkları gösteren değerler belirtilmiştir. En düşük serbest T3 değerine Veteran kuşağı hastaları sahip olurken, en yüksek serbest T3 değeri Z kuşağı hastalarına aittir.

**Tablo 21.1: Serbest T3 ölçüm değerlerinin Z kuşağı-Y kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
Z kuşağı	343	655,23	224744,50		
Y kuşağı	781	521,77	407505,50	-6,347	,000**
Toplam	1124				

\*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p>0,05

Tablo 21.1 e bakıldığında sig. (anlamlılık) değeri 0,000<0,01 olduğundan, Z kuşağı ile Y kuşağı hastalarının serbest T3 değerleri birbirinden farklıdır.

**Tablo 21.2: Serbest T3 ölçüm değerlerinin Z kuşağı-X kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
Z kuşağı	343	660,48	226546,00	-11,312	,000**
X kuşağı	682	438,83	299279,00		
Toplam	1025				

\*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p>0,05

Tablo 21.2 ye bakıldığında sig. (anlamlılık) değeri 0,000<0,01 olduğundan, Z kuşağı ile X kuşağı hastalarının serbest T3 değerleri birbirinden farklıdır.

**Tablo 21.3: Serbest T3 ölçüm değerlerinin Z kuşağı-Veteran kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
Z kuşağı	343	605,44	207665,50	-12,818	,000**
Babyboomers	576	373,39	215074,50		
Toplam	919				

\*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p>0,05

Tablo 21.3 e bakıldığında sig. (anlamlılık) değeri 0,000<0,01 olduğundan, Z kuşağı ile Babyboomers kuşağı hastalarının serbest T3 değerleri birbirinden farklıdır.

**Tablo 21.4: Serbest T3 ölçüm değerlerinin Z kuşağı-Veteran kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
Z kuşağı	343	350,37	120177,50	-13,116	,000**
Veteran	215	166,43	35783,50		
Toplam	558				

\*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p>0,05

Tablo 21.4 e bakıldığında sig. (anlamlılık) değeri 0,000<0,05 olduğundan, Z kuşağı ile Veteran kuşağı hastalarının serbest T3 değerleri birbirinden farklıdır.

**Tablo 21.5: Serbest T3 ölçüm değerlerinin Y kuşağı-X kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
Y kuşağı	781	806,78	630093,50	-7,245	,000**
X kuşağı	682	646,37	440822,50		
Toplam	1463				

\*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p>0,05

Tablo 21.5 e bakıldığında sig. (anlamlılık) değeri  $0,000 < 0,01$  olduğundan, Y kuşağı ile X kuşağı hastalarının serbest T3 değerleri birbirinden farklıdır.

**Tablo 21.6: Serbest T3 ölçüm değerlerinin Y kuşağı-Babyboomers kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
Y kuşağı	781	767,05	599068,00	-9,639	,000**
Babyboomers	576	559,61	322335,00		
Toplam	1357				

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p > 0,05$

Tablo 21.6 ya bakıldığında sig. (anlamlılık) değeri  $0,000 < 0,01$  olduğundan, Y kuşağı ile Babyboomers kuşağı hastalarının serbest T3 değerleri birbirinden farklıdır.

**Tablo 21.7: Serbest T3 ölçüm değerlerinin Y kuşağı-Veteran kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
Y kuşağı	781	554,00	432676,50	-11,606	,000**
Veteran	215	296,88	63829,50		
Toplam	996				

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p > 0,05$

Tablo 21.7 ye bakıldığında sig. (anlamlılık) değeri  $0,000 < 0,01$  olduğundan, Y kuşağı ile Veteran kuşağı hastalarının serbest T3 değerleri birbirinden farklıdır.

**Tablo 21.8: Serbest T3 ölçüm değerlerinin X kuşağı-Babyboomers kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
X kuşağı	682	656,21	447535,00	-2,838	,005**
Babyboomers	576	597,88	344376,00		
Toplam	1258				

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p > 0,05$

Tablo 21.8 e bakıldığında sig. (anlamlılık) değeri  $0,005 < 0,01$  olduğundan, X kuşağı ile Babyboomers kuşağı hastalarının serbest T3 değerleri birbirinden farklıdır.

**Tablo 21.9: Serbest T3 ölçüm değerlerinin X kuşağı-Veteran kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
X kuşağı	682	487,04	332163,00	-7,833	,000**
Veteran	215	328,33	70590,00		
Toplam	897				

\*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p>0,05

Tablo 21.9 a bakıldığında sig. (anlamlılık) değeri 0,000<0,01 olduğundan, X kuşağı ile Veteran kuşağı hastalarının serbest T3 değerleri birbirinden farklıdır.

**Tablo 21.10: Serbest T3 ölçüm değerlerinin Babyboomers kuşağı-Veteran kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
Babyboomers	576	424,86	244718,00	-5,814	,000**
Veteran	215	318,69	68518,00		
Toplam	791				

\*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p>0,05

Tablo 21.2 ye bakıldığında sig. (anlamlılık) değeri 0,000<0,01 olduğundan, Babyboomers kuşağı ile Veteran kuşağı hastalarının serbest T3 değerleri birbirinden farklıdır.

**Tablo–22: Serbest T4 ölçüm değerlerinin Yaş kategorilerine göre Kruskal-Wallis Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	X <sup>2</sup>	Sd	p
Z kuşağı	398	1802,50	32,216	4	,000**
Y kuşağı	920	1614,30			
X kuşağı	860	1495,05			
Babyboomers	716	1570,25			
Veteran	284	1545,22			
Toplam	3178				

\*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p>0,05

*H<sub>0</sub>: Yaş kategorilerine göre serbest T4 değerleri arasında farklılık yoktur.*

*H<sub>1</sub>: Yaş kategorilerine göre serbest T4 değerleri arasında farklılık vardır.*

Tablo 22'ye bakıldığında; sig. (anlamlılık) değeri  $0.000 < 0.01$  olduğundan  $H_0$  reddedilir. Yani serbest T4 değeri yaş kategorilerine göre farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar; Z kuşağı ile Y kuşağı, Z kuşağı ile X kuşağı, Z kuşağı ile Babyboomers, Z kuşağı ile Veteran ve Y kuşağı ile X kuşağı arasında bulunmuştur. Aşağıdaki tablo 22.1, tablo 22.2, tablo 22.3, tablo 22.4 ve tablo 22.5 de farklılıkları gösteren değerler belirtilmiştir. En düşük serbest T4 değerine X kuşağı hastaları sahip olurken, en yüksek serbest T4 değeri Z kuşağı hastalarına aittir.

**Tablo 22.1: Serbest T4 ölçüm değerlerinin Z kuşağı-Y kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
Z kuşağı	398	715,10	284608,50	-3,488	,000**
Y kuşağı	920	635,45	584612,50		
Toplam	1318				

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p > 0,05$

Tablo 22.1 ye bakıldığında sig. (anlamlılık) değeri  $0,000 < 0,01$  olduğundan, Z kuşağı ile Y kuşağı hastalarının serbest T4 değerleri birbirinden farklıdır.

**Tablo 22.2: Serbest T4 ölçüm değerlerinin Z kuşağı-X kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
Z kuşağı	398	713,43	283945,50	-5,575	,000**
X kuşağı	860	590,66	507965,50		
Toplam	1258				

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p > 0,05$

Tablo 22.2 ye bakıldığında sig. (anlamlılık) değeri  $0,000 < 0,01$  olduğundan, Z kuşağı ile X kuşağı hastalarının serbest T4 değerleri birbirinden farklıdır.

**Tablo 22.3: Serbest T4 ölçüm değerlerinin Z kuşağı-Babyboomers kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
Z kuşağı	398	608,62	242231,50	-3,955	,000**
Babyboomers	716	529,08	378823,50		
Toplam	1114				

\*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p>0,05

Tablo 22.3 ye bakıldığında sig. (anlamlılık) değeri 0,000<0,01 olduğundan, Z kuşağı ile Babyboomers kuşağı hastalarının serbest T4 değerleri birbirinden farklıdır.

**Tablo 22.4: Serbest T4 ölçüm değerlerinin Z kuşağı-Veteran kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
Z kuşağı	398	363,85	144811,00	-3,507	,000**
Veteran	284	310,18	88092,00		
Toplam	682				

\*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p>0,05

Tablo 22.4 ye bakıldığında sig. (anlamlılık) değeri 0,000<0,01 olduğundan, Z kuşağı ile Veteran kuşağı hastalarının serbest T4 değerleri birbirinden farklıdır.

**Tablo 22.5: Serbest T4 ölçüm değerlerinin Y kuşağı-X kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
Y kuşağı	920	923,17	849317,50	-2,774	,006**
X kuşağı	860	855,55	735772,50		
Toplam	1780				

\*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p>0,05

Tablo 22.5 ye bakıldığında sig. (anlamlılık) değeri 0,006<0,01 olduğundan, Y kuşağı ile X kuşağı hastalarının serbest T4 değerleri birbirinden farklıdır.

**Tablo–23: TSH ölçüm değerlerinin Yaş kategorilerine göre Kruskal-Wallis Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	X <sup>2</sup>	Sd	p
Z kuşağı	430	2004,91			
Y kuşağı	1075	1957,78			
X kuşağı	1066	2005,47			
Babyboomers	877	1782,65	66,541	4	,000**
Veteran	345	1528,65			
Toplam	3793				

\*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p>0,05

*H<sub>0</sub>: Yaş kategorilerine göre TSH değerleri arasında farklılık yoktur.*

*H<sub>1</sub>: Yaş kategorilerine göre TSH değerleri arasında farklılık vardır.*

Tablo 23'e bakıldığında; sig. (anlamlılık) değeri 0.000<0.01 olduğundan *H<sub>0</sub>* reddedilir. Yani TSH değeri yaş kategorilerine göre farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar; Z kuşağı ile Babyboomers, Z kuşağı ile Veteran, Y kuşağı ile Babyboomers, Y kuşağı ile Veteran, X kuşağı ile Babyboomers, X kuşağı ile Veteran ve Babyboomers ile Veteran kuşakları arasında bulunmuştur. Aşağıdaki tablo 23.1, tablo 23.2, tablo 23.3, tablo 23.4, tablo 23.5, tablo 23.6 ve tablo 23.7 de farklılıkları gösteren değerler belirtilmiştir. En düşük TSH değerine Veteran kuşağı hastaları sahip olurken, en yüksek TSH değeri Z kuşağı hastalarına aittir.

**Tablo 23.1: TSH ölçüm değerlerinin Z kuşağı-Babyboomers kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
Z kuşağı	398	608,62	242231,50		
Babyboomers	716	529,08	378823,50	-3,955	,000**
Toplam	1114				

\*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p>0,05

Tablo 23.1 e bakıldığında sig. (anlamlılık) değeri 0,000<0,01 olduğundan, Z kuşağı ile Babyboomers kuşağı hastalarının TSH değerleri birbirinden farklıdır.



**Tablo 23.2: TSH ölçüm değerlerinin Z kuşağı-Veteran kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
Z kuşağı	430	433,87	186562,50	-6,368	,000**
Veteran	345	330,83	114137,50		
Toplam	775				

\*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p>0,05

Tablo 23.2 ye bakıldığında sig. (anlamlılık) değeri 0,000<0,01 olduğundan, Z kuşağı ile Veteran kuşağı hastalarının TSH değerleri birbirinden farklıdır.

**Tablo 23.3: TSH ölçüm değerlerinin Y kuşağı-Babyboomers kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
Y kuşağı	1075	1017,78	1094115,50	-3,583	,000**
Babyboomers	877	925,90	812012,50		
Toplam	1952				

\*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p>0,05

Tablo 23.3 e bakıldığında sig. (anlamlılık) değeri 0,000<0,01 olduğundan, Y kuşağı ile Babyboomers kuşağı hastalarının TSH değerleri birbirinden farklıdır.

**Tablo 23.4: TSH ölçüm değerlerinin Y kuşağı-Veteran kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
Y kuşağı	1075	750,89	807207,50	-6,552	,000**
Veteran	345	584,64	201702,50		
Toplam	1420				

\*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p>0,05

Tablo 23.4 e bakıldığında sig. (anlamlılık) değeri 0,000<0,01 olduğundan, Y kuşağı ile Veteran kuşağı hastalarının TSH değerleri birbirinden farklıdır.

**Tablo 23.5: TSH ölçüm değerlerinin X kuşağı-Babyboomers kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
X kuşağı	1066	1021,44	1088856,50	-4,283	,000**
Babyboomers	877	911,90	799739,50		
Toplam	1943				

\*p<0,05; \*\*p<0,01;\*\*\*p>0,05

Tablo 23.5 e bakıldığında sig. (anlamlılık) değeri  $0,000 < 0,01$  olduğundan, X kuşağı ile Babyboomers kuşağı hastalarının TSH değerleri birbirinden farklıdır.

**Tablo 23.6: TSH ölçüm değerlerinin X kuşağı-Veteran kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
X kuşağı	1066	747,53	796863,00	-6,729	,000**
Veteran	345	577,69	199303,00		
Toplam	1411				

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p > 0,05$

Tablo 23.6 ya bakıldığında sig. (anlamlılık) değeri  $0,000 < 0,01$  olduğundan, X kuşağı ile Veteran kuşağı hastalarının TSH değerleri birbirinden farklıdır.

**Tablo 23.7: TSH ölçüm değerlerinin Babyboomers kuşağı-Veteran kuşağı kategorilerine göre Mann-Whitney U Testi Sonuçları**

Yaş Kuşakları	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
Babyboomers	877	633,93	555955,50	-3,542	,000**
Veteran	345	554,49	191297,50		
Toplam	1222				

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p > 0,05$

Tablo 23.7 ye bakıldığında sig. (anlamlılık) değeri  $0,000 < 0,01$  olduğundan, Babyboomers kuşağı ile Veteran kuşağı hastalarının TSH değerleri birbirinden farklıdır.

## 5-TARTIŞMA

Bu çalışma, depresyonun etiyolojisinde rolü olabileceği düşünölen, değışken bedensel parametrelerden D vitamini, demir ve tiroit hormonlarının düzeyleri ve hastalığın şiddeti arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçlamıştır. Bu amaçtan hareketle Erzincan ili merkezindeki Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma hastanesinde 2013–2017 yılları arasında depresyon tanısı konmuş 3985 hastadan elde edilen bulgular değerlendirilmiş ve bu ilişkinin varlığı istatistiksel olarak araştırılmıştır. Biyokimyasal bulguların tanı ile ilişkisinin yanı sıra yaş ve cinsiyet ile olan ilişkisi ve aynı zamanda tanının yaş ve cinsiyet ile ilişkisi de irdelenmiştir.

Bugüne kadar yapılmış çeşitli çalışmalarda depresyonun toplumda yüksek yaygınlık oranı gösterdiği ve prevalansda cinsiyetler arası farklılıklar olduğu saptanmıştır. Egede LE (2007) yaptığı bir çalışmada depresyonun kadınlarda erkeklere oranla 2–3 kat daha fazla oranda görüldüğünü tespit etmiş ve orta yaşlarda vaka sayısının arttığını vurgulamıştır (13). Yaptığımız bu araştırmanın bulgularına bakıldığında ise , “depresif nöbet” tanısı konulan 3985 hastanın 2987 si kadın, 998 i ise erkek hastalardan oluşmaktadır. Hastaların %75’inin kadınlardan oluşması, kadın olmanın depresyonda önemli bir risk etkeni olduğu görüşüyle uyumlu bulunmuştur (247, 248). Depresyon hemen hemen bütün toplumlarda kadınlarda daha sık görölmektedir (249). Ruhsal özellikleri, biyolojik yapısı, sorunlarla başa çıkma tarzı, toplumsal ve kültürel konumu ile cinsel kimlik rolü (250) kadını depresyona daha yatkın kılmaktadır (251).

Goodwin ve ark. (2007) yaptıkları bir çalışmada, depresyonun sıklıkla 30’lu yaşlarda başladığını, genç yaşlarda görölme sıklığının arttığını, orta yaş grubunda

daha yüksek yaygınlık oranı gösterdiğini, erkeklerde daha genç yaşlarda başladığını göstermişlerdir (252). Yine Ankara ilinde 1307 hasta üzerinde yapılan farklı bir çalışmada (1989–1993) depresyonun kadınlarda daha yaygın görüldüğü saptanmış fakat yaş grubu ile herhangi bir ilgi bulunamamıştır (22). Sivas ilinde 900 hasta üzerinde yapılan bir diğer çalışmada ise kadınlarda ve 55-65 yaş aralığında olanlarda yaygınlığın daha yüksek olduğu, erkeklerde ise 18-24 yaş aralığında daha yüksek olduğu bildirilmiştir (24). Yaptığımız araştırmaya örnek olarak alınan 3985 hastanın yaşları incelendiğinde, 24 – 38 ile 39 – 53 yaş arasında bulunan hastalar toplam sayının yaklaşık %55 ini oluşturmaktadır. Bu bulgular, yaşadığımız bölgede genç nüfusun yaşam standartları çerçevesinde stres faktörü, çalışma hayatındaki zorluklar ve işsizlik gibi depresyonun etyopatogenezindeki psikososyal etkenleri akla getirmekte ve bahsettiğimiz literatür bulgularıyla örtüşmektedir. Bununla birlikte Z kuşağı yani 23 yaş ve altında olan ve depresyon tanısı konan hastaların sayısı da azımsanmamalıdır. Son beş yılda “Depresif nöbet” teşhisi konan X, Y ve Z kuşağı yani 53 yaş ve altında olan hastalar toplam hastaların %67 sini (2674 kişi) oluşturmaktadır. Bu rakamlar hiç şüphesiz toplumun geleceği için endişe vericidir.

Depresyonun etiyolojisinde, psikososyal, genetik, biyolojik etkenler, sosyoekonomik durum, stresli yaşam koşulları, kronik fiziksel hastalıklar gibi birçok faktörün rol oynadığı çeşitli araştırmalarda ve yayınlarda gösterilmiştir (36,37,38). Depresyonun yüksek derecedeki mortalite ve morbiditesi göz önüne alındığında, depresyonun altında yatan mekanizmaların aydınlatılması için yapılan çalışmalar önem kazanmaktadır. Fekadu ve arkadaşlarının (2017) yaptığı bir çalışmada normal beyin fonksiyonlarının eksitator ve inhibitör nöronların aktivitesi arasındaki iyi bir dengeye bağlı olduğu ve bu dengede meydana gelebilecek herhangi bir

nörotransmisyon bozukluğunun özellikle ruh hali, ödül tepkileri ve yönetici işlevlerde bozukluklara yol açabileceğini ortaya koymuştur (62). Fisar ve arkadaşlarının yaptığı farklı bir çalışmada aynı şekilde ise benzer şekilde duygudurum bozukluklarının, beyindeki nörotransmisyonun, kimyasal sinapslar seviyesinde, bozulmasından kaynaklandığı veya bununla ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (54). Literatürde, yukarıda değindiğimiz bu çalışmalarla örtüşen verilerin ortaya konulduğu birçok çalışma mevcuttur (50,51,52,53,54). Beyin fonksiyonlarının bu balans mekanizması ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiş biyomarkerlerden olan D vitamini (118,119,123,125,129), Tiroit hormonları (164,170,173,177) ve Demirin (222,223,240,241) depresyonun seyrine ve şiddetine etkili olup olmayacağı bu çalışmada araştırılmıştır.

Araştırmanın amacında yer alan “depresif nöbet” tanıları ile cinsiyet, yaş ve biyokimyasal ölçüm sonuçları arasındaki ilişki incelendiğinde, tanılar ile bağımsız değişkenler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Oysaki geçmişte yapılan çalışmalara bakıldığında D vitamini (134,137,138,144), demir (240,241,242) ve tiroit hormonlarının(197,198,201,204,205) depresyon hastalığının şiddeti üzerine etkisi olduğuna dair birçok veri mevcuttur.

Bu çalışmada, kadın ve erkek hastaların 25 – hidroksi vitamin değerleri arasında herhangi bir farklılık bulunamamıştır. 25 – hidroksi vitamin değerleri kadın ve erkekler hastalarda yaklaşık 13.00 ng/ml olarak bulunmuştur. Bu değer, D vitamininin normal kan konsantrasyonları göz önüne alındığında yetersizlik kategorisinde değerlendirilmektedir. Yani yaklaşık değerlere bakıldığında kadın ve erkek hastalarda yüksek oranda yetersizlik olduğu görülmektedir. Bu bulgu, bulunduğumuz coğrafi konum itibarıyla, ciltte D vitamini sentezini büyük ölçüde

etkileyen, güneşin geliş açısının, elverişsiz olabileceği fikrini akla getirmektedir. Bununla birlikte D vitamini ile ilgili elde ettiğimiz diğer bir bulgu sonuçların yaş kuşaklarına göre farklılıklar göstermesidir. 25 – hidroksi vitamin değeri 15.35 ng/ml ile en yüksek yaş kuşağı Babyboomers (54–72 yaş) olarak bulunmuştur. Bunu 15.05 ng/ml ile X kuşağı (36–53 yaş) , 13.20 ng/ml ile Y kuşağı (24–38 yaş) , 9.76 ng/ml ile Veteran (73 yaş ve üstü) takip etmiş ve en son sırada 7.19 ng/ml ile Z kuşağı (23 yaş ve altı) yer almıştır. Elde ettiğimiz bu bulgularda, D vitamini seviyesinin Z kuşağında en düşük seviyede olması yaşlanma ile D vitamini seviyesi arasında negatif bir ilişki olduğunu (101) ortaya koyan bazı çalışmalarla ters düşmektedir.

Bu çalışmanın sonuçlarından elde edilen verilere göre demir ölçümü yapılan hastaların demir değerleri ile depresyon yaş ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Yaş ile demir değeri arasında negatif ama zayıf bir ilişki vardır. Bu da yaş arttıkça demir değerlerinin az da olsa azaldığını göstermektedir. Masatsugu O.H.T.A. ve arkadaşları (2009) yaptıkları bir çalışmada yaşlanma ile birlikte kemik iliğinde eritrosit yapımının azalmasına bağlı olarak kanda demir düzeyinin giderek azaldığını saptamışlardır (253). Bu çalışmada elde edilen bulgulara göre ise demir düzeyi 76 µg/dl ile en yüksek yaş kuşağı Y kuşağı (24–38 yaş) olarak bulunmuştur. Sıralama şu şekilde gerçekleşmiştir; 73 µg/dl ile Babyboomers (54–72 yaş), 68 µg/dl ile Z kuşağı (23 yaş ve altı), 66 µg/dl ile X kuşağı (36–53 yaş) ve en son sırada 49 µg/dl ile Veteran (73 yaş ve üstü) yer almıştır. Sonuçlar bahsi geçen literatür bilgisini doğrular niteliktedir.

Bununla birlikte bu çalışmada, cinsiyet ile demir düzeyi arasında pozitif ama zayıf bir ilişki bulunmuştur. Yani kadın ve erkek hastaların demir düzeyleri arasında farklılıklar vardır. Erkek hastaların demir düzeyi ortalama 86 µg/dl olarak

bulunurken, kadın hastaların demir düzeyi ortalama 65 µg/dl olarak bulunmuştur. Bu değerler, kan demir düzeyi skalasında, kadınlarda yetmezlik sınırına yakın olsa da, normal sınırlarda( 60–180 µg/dl ) seyretmektedir. Kadınlarda demir seviyesinin daha düşük bulunması premenopozal dönemlerde yaşanan kayıpları düşündürmektedir. Ganji V. ve arkadaşlarının (2013) yaptığı bir çalışmada premenopozal dönemdeki kadınlarda demir düzeyi erkeklere oranla %12 oranında düşük bulunmuştur (254). Bu çalışmada görüldüğü üzere bu oran %24'dür.

Tiroit hormonları (TSH, Serbest T3, Serbest T4) üzerinde yapılan birçok çalışmada yaş ilerledikçe serbest T3 ve T4, TSH düzeyinde düşüş görüldüğü tespit edilmiştir (255,256,257,258). Ahmed Z. ve arkadaşlarının (2009) 498 sağlıklı birey üzerinde yaptığı bir diğer çalışmanın sonucunda ise yaşamın ilk on yılında serbest T4 düzeyinde azalma olduğu, serbest T3 düzeyinin ilk on yılda yükseldiği bunu bir düşünün izlediği ve daha sonraki yıllarda tekrar arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca yaşın TSH düzeyi üzerindeki etkisinin ilk on yılda arttığı ve daha sonra yaşamın ikinci ve üçüncü on yıllarında azaldığı gözlenmiştir (259).

Çalışmamızın bulgularına bakıldığında, serbest T3 ölçümü yapılan hastaların serbest T3 değerleri ile yaş arasında negatif ama zayıf bir ilişki vardır. Bu da yaş arttıkça serbest T3 düzeyinin azaldığını göstermektedir. Serbest T3 değeri 3.49 pg/ml ile en yüksek yaş kuşağı Z kuşağı (23 yaş ve altı) olarak bulunmuştur. Sıralama şu şekilde gerçekleşmiştir; 3.31 pg/ml ile Y kuşağı (24–38 yaş), 3.13 pg/ml ile X kuşağı (36–53 yaş), 3.09 pg/ml ile Babyboomers (54–72 yaş) ve en son sırada 2.87 pg/ml ile Veteran (73 yaş ve üstü) yer almıştır. Bununla birlikte yaş ile serbest T4 düzeyi arasında negatif ama zayıf bir ilişki bulunmuştur. Bu da yaş arttıkça serbest T4 değerlerinin azaldığını göstermektedir. Serbest T4 değeri 1.21 ng/dl ile en yüksek yaş

kuşığı Z kuşığı (23 yaş ve altı) olarak bulunmuştur. Sıralama şu şekilde gerçekleşmiştir; 1.17 ng/dl ile Y kuşığı (24-38 yaş), 1.16 ng/dl ile Babyboomers (54-72 yaş), 1.15 ng/dl ile Veteran (73 yaş ve üstü) ve en son sırada 1.14 ng/dl ile X kuşığı (36-53 yaş) yer almıştır. TSH ölçümü yapılan hastaların TSH düzeyleri ile yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Yaş ile TSH değeri arasında negatif ama zayıf bir ilişki vardır. Bu da yaş arttıkça TSH değerlerinin arttığını göstermektedir. TSH düzeyi 1.60 µu/ml ile en yüksek yaş kuşığı Z kuşığı (23 yaş ve altı) olarak bulunmuştur. Sıralama şu şekilde gerçekleşmiştir; 1.58 µu/ml ile X kuşığı (36-53 yaş), 1.53 µu/ml ile Y kuşığı (24-38 yaş), 1.40 µu/ml ile Babyboomers (54-72 yaş) ve en son sırada 1.17 µu/ml ile Veteran (73 yaş ve üstü) yer almıştır. Bu bulgular bahsi geçen literatür bulgularıyla benzerdir (258,259).

Ahmed Z. ve ark. (2009), aynı çalışmada aynı zamanda tiroit hormonlarının cinsiyet ile ilişkisi de ortaya konmuştur (259). Bu çalışmanın sonunda serbest T3 düzeyi neredeyse aynı, serbest T4 düzeyi erkeklerde daha yüksek, TSH düzeyi ise kadınlarda daha yüksek bulunmuştur. Chaurasia P. ve ark. (2011) diğer bir çalışmada serbest T4 düzeyini kadınlarda daha yüksek bulurken, serbest T3 düzeyinin hemen hemen aynı, TSH düzeylerinin ise kadınlarda daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır (260). Çalışmamızda ise tiroit hormonları ile cinsiyet arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Erkek hastaların serbest T4 düzeyi ortalama 1.20 ng/dl olarak bulunurken, kadın hastaların serbest T4 değeri 1.15 ng/dl olarak bulunmuştur. Yani erkek hastaların serbest T4 düzeyi daha yüksektir. Bunun yanısıra erkek hastaların serbest T3 düzeyi ortalama 3.40 pg/ml olarak bulunurken, kadın hastaların serbest T3 düzeyi ortalama 3.14 pg/ml olarak bulunmuştur. Buda erkek hastaların serbest T3 değerlerinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Son olarak erkek



hastaların TSH düzeyi ortalama 1.31  $\mu\text{u/ml}$  ile olarak bulunurken, kadın hastaların TSH düzeyi ortalama 1.55  $\mu\text{u/ml}$  ile olarak bulunmuştur. Bu sonucu göre kadınlarda TSH düzeyi erkeklere göre daha yüksektir. TSH düzeylerinden elde edilen bulgular literatürle örtüşürken serbest T3 ve serbest T4 düzeylerinden elde edilen bulgular literatürdeki çalışmaların bazıları ile farklılıklar göstermektedir.



## 6-SONUÇ

Bu çalışmadan elde edilen verilere göre D vitamini, demir ve tiroit hormonları düzeylerinin, depresyon hastalığının şiddeti üzerinde bir etkisi olduğuna dair herhangi bir kaniya varılamaz. Ancak depresyon hastalığının etiolojisinde kadın olmanın risk faktörleri arasında sayılabileceği, yaygınlık oranında yaş kuşaklarının etkili olabileceği, bahsi geçen biyokimyasal değişkenlerden D vitamini, demir ve tiroit hormon düzeylerinin yaş değişikliklerinden etkilendiği, ayrıca demir ve tiroit hormonları düzeylerinin cinsiyet faktörü ile ilişkili olduğu sonucuna varılabilir.

## 7- KAYNAKLAR

- 1- Strawbridge, R. , Young, A. H. , & Cleare, A. J. (2017). Biomarkers for depression: recent insights, current challenges and future prospects. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 13, 1245.
- 2- Bellikci, E. K ., Demirel, Z. B. (2015). Depresyon ve D Vitamini *Bes Diy Derg* 43(1):160–165.
- 3- Basogul, C., & Buldukoglu, K. (2015). Depresif Bozukluklarda Psikososyal Girişimler/ Psychosocial Interventions in Depressive Disorders. *Psikiyatride Guncel Yaklasimlar*, 7(1), 1.
- 4- World Health Organisation. Depression. Fact Sheet N369. October, 2012. Available at:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/index.html> Accessed March 30, 2015.
- 5- Koroğlu, E. (2004). *PsikoNozoloji: Tanımlayıcı klinik psikiyatri*. Hekimler yayın birliği.
- 6- Spinney, L. (2009). European Brain Policy Forum 2009: depression and the european society. *European psychiatry*, 24(8), 550-551.
- 7- Ünüvar N, Mollahaliloğlu S, Yardım N (2006). Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması. Ankara, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü.
- 8- Ministry of Health; Ministry of Health, Social Services and Equality (Spanish). (2014). Edited by: Galician Agency for Health Technology Assessment, avalia-t,.
- 9- Işık E., Işık U., Taner Y.(2013). Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar; Ziraat Gurup Matbaacılık, Ankara.
- 10- Milaneschi, Y., Hoogendijk, W., Lips, P. T. A. M., Heijboer, A. C., Schoevers, R., Van Hemert, A. M., ... & Penninx, B. W. J. H. (2014). The association between low vitamin D and depressive disorders. *Molecular psychiatry*, 19(4), 444.
- 11- Sönmez, M. B., & Abay, E. (2007). Genetik ve Depresyon. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 3(47), 12-18.

- 12- Depression, N. I. C. E. (2009). The treatment and management of depression in adults (CG90). *National Institute for Health and Clinical Excellence*.
- 13- Ohayon, M. M. (2007). Epidemiology of depression and its treatment in the general population. *Journal of psychiatric research*, 41(3-4), 207-213.
- 14- Marneros, A. (2006). Mood disorders: epidemiology and natural history. *Psychiatry*, 5(4), 119-122.
- 15- Paykel, E. S., Brugha, T., & Fryers, T. (2005). Size and burden of depressive disorders in Europe. *European neuropsychopharmacology*, 15(4), 411-423.
- 16- Ohayon, M. M., & Schatzberg, A. F. (2002). Prevalence of depressive episodes with psychotic features in the general population. *American Journal of Psychiatry*, 159(11), 1855-1861.
- 17- Ohayon, M. M., & Hong, S. C. (2006). Prevalence of major depressive disorder in the general population of South Korea. *Journal of psychiatric research*, 40(1), 30-36.
- 18- Demyttenaere, K. (2004). WHO World Mental Health Survey Consortium: Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Jama*, 291, 2581-2590.
- 19- Kawakami, N., Shimizu, H., Haratani, T., Iwata, N., & Kitamura, T. (2004). Lifetime and 6-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in an urban community in Japan. *Psychiatry Research*, 121(3), 293-301.
- 20- Gureje, O., Kola, L., & Afolabi, E. (2007). Epidemiology of major depressive disorder in elderly Nigerians in the Ibadan Study of Ageing: a community-based survey. *The Lancet*, 370(9591), 957-964.
- 21- Fekadu, A., Alem, A., Medhin, G., Shibre, T., Cleare, A., Prince, M., & Kebede, D. (2007). Utility of the concept of minor depressive disorder: Evidence from a large rural community sample in a developing country setting. *Journal of affective disorders*, 104(1-3), 111-118.
- 22- Rezaki, M. (1995). Bir sağlık ocağına başvuran hastalarda depresyon. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 6(1), 13-20.

- 23- Önen, F. R., Kaptanoğlu, C., & Seber, G. (1994). Kadınlarda depresyonun yaygınlığı ve risk faktörlerle ilişkisi. *Kriz Dergisi*, 3(1-2), 88-103.
- 24- Doğan O, Gülmez H, Ketenoğlu C., Kılıçkap, Z., Özbek, H., Akyüz, G., Kaya, B., Önder, Z., Özkürkçügil, A. (1995). Ruhsal Bozuklukların Epidemiyolojisi. Dilek Matbaası, Sivas.
- 25- Erol N., Kılıç C., Ulusoy M. ve ark. (1998) Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Eksen Tanıtım Ltd.Şti., Ankara.
- 26- Depression, N. I. C. E. (2009). The treatment and management of depression in adults (CG90). *National Institute for Health and Clinical Excellence*.
- 27- Çelik, F. H., & Hocaoglu, Ç. (2016). Major Depresif Bozukluk Tanımı, Etyolojisi ve Epidemiyolojisi: Bir Gözden Geçirme. *Journal of Contemporary Medicine*, 6(1), 51-66.
- 28- American Psychiatric Association. (2009). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (3rd). <http://psychiatryonline.org/guidelines.aspx>.
- 29- Mössner, R., Mikova, O., Koutsilieri, E., Saoud, M., Ehlis, A. C., Müller, N., ... & Riederer, P. (2007). Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: biological markers in depression. *The world journal of biological psychiatry*, 8(3), 141-174.
- 30- American Psychiatric Association, & American Psychiatric Association. (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (revised 4th ed.). Washington, DC: Author..
- 31- World Health Organization. Depression. Geneva: World Health Organization; 2013 [citado 10 dic 2013]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/depression/en/>
- 32- Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O., & Walters, E. E. (2005). Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*, 62(6), 617-627.

- 33- Egede, L. E. (2007). Major depression in individuals with chronic medical disorders: prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability. *General hospital psychiatry*, 29(5), 409-416.
- 34- Hawton, K., i Comabella, C. C., Haw, C., & Saunders, K. (2013). Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. *Journal of affective disorders*, 147(1-3), 17-28.
- 35- American Psychiatric Association. (2001). Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder. American Psychiatric Pub.
- 36- Bembnowska, M., & Joško-Ochojska, J. (2015). What causes depression in adults?. *Polish Journal of Public Health*, 125(2), 116-120.
- 37- Tsuang, M. T., & Faraone, S. V. (1990). *The genetics of mood disorders*. Johns Hopkins University Press.
- 38- Saveanu, R. V., & Nemeroff, C. B. (2012). Etiology of depression: Genetic and environmental factors. *Psychiatric Clinics*, 35(1), 51-71.
- 39- Kendler, K. S., Gatz, M., Gardner, C. O., & Pedersen, N. L. (2006). A Swedish national twin study of lifetime major depression. *American Journal of Psychiatry*, 163(1), 109-114.
- 40- Kendler, K. S., Fiske, A., Gardner, C. O., & Gatz, M. (2009). Delineation of two genetic pathways to major depression. *Biological psychiatry*, 65(9), 808-811.
- 41- Sullivan, P. F., de Geus, E. J., Willemsen, G., James, M. R., Smit, J. H., Zandbelt, T., ... & Coventry, W. L. (2009). Genome-wide association for major depressive disorder: a possible role for the presynaptic protein piccolo. *Molecular psychiatry*, 14(4), 359.
- 42- Sullivan, P. F. (2015). Genetics of disease: associations with depression. *Nature*, 523(7562), 539.
- 43- Cai, N., Bigdeli, T. B., Kretschmar, W., Li, Y., Liang, J., Song, L., ... & Wang, G. (2015). Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder. *Nature*, 523(7562), 588.
- 44- Bradley, R. G., Binder, E. B., Epstein, M. P., Tang, Y., Nair, H. P., Liu, W., ... & Stowe, Z. N. (2008). Influence of child abuse on adult depression: moderation

- by the corticotropin-releasing hormone receptor gene. *Archives of general psychiatry*, 65(2), 190-200.
- 45- Heim, C., Bradley, B., Mletzko, T., Deveau, T. C., Musselmann, D. L., Nemeroff, C. B., ... & Binder, E. B. (2009). Effect of childhood trauma on adult depression and neuroendocrine function: sex-specific moderation by CRH receptor 1 gene. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 3, 41.
- 46- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., ... & Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386-389.
- 47- Risch, N., Herrell, R., Lehner, T., Liang, K. Y., Eaves, L., Hoh, J., ... & Merikangas, K. R. (2009). Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *Jama*, 301(23), 2462-2471.
- 48- McMahon, F. J., Akula, N., Schulze, T. G., Muglia, P., Tozzi, F., Detera-Wadleigh, S. D., ... & Mattheisen, M. (2010). Meta-analysis of genome-wide association data identifies a risk locus for major mood disorders on 3p21.1. *Nature genetics*, 42(2), 128.
- 49- Breen, G., Lewis, C. M., Vassos, E., Pergadia, M. L., Blackwood, D. H., Boomsma, D. I., ... & McGuffin, P. (2011). Replication of association of 3p21.1 with susceptibility to bipolar disorder but not major depression. *Nature genetics*, 43(1), 3.
- 50- Serretti, A., & Fabbri, C. (2013). Shared genetics among major psychiatric disorders. *The Lancet*, 381(9875), 1339-1341.
- 51- Bemnowska, M., & Joško-Ochojska, J. (2015). What causes depression in adults?. *Polish Journal of Public Health*, 125(2), 116-120.
- 52- Sembulingam, K., & Sembulingam, P. (2012). *Essentials of medical physiology*. JP Medical Ltd.
- 53- Uppala, A., SK, M., Swapna, V. N., Lakshmi G, S., Sankara Pitchaiah, S. (2015). Impact of Neurotransmitters on Health Through Emotions. *International Journal of Recent Scientific Research*. Vol. 6, Issue, 10, October, pp. 6632-6636.

- 54- Fišar, Z., Hroudová, J., & Raboch, J. (2012). Neurotransmission in mood disorders. In *Clinical, Research and Treatment Approaches to Affective Disorders*. InTech.
- 55- <http://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/s1/chapter13.html>
- 56- <http://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/s1/chapter12.html>
- 57- Salgado-Pineda, P., Delaveau, P., Blin, O., & Nieoullon, A. (2005). Dopaminergic contribution to the regulation of emotional perception. *Clinical neuropharmacology*, 28(5), 228-237.
- 58- Salimpoor, V. N., Benovoy, M., Larcher, K., Dagher, A., & Zatorre, R. J. (2011). Anatomically distinct dopamine release during anticipation and experience of peak emotion to music. *Nature neuroscience*, 14(2), 257.
- 59- Del-Ben, C. M., Ferreira, C. A. Q., Alves-Neto, W. C., & Graeff, F. G. (2008). Serotonergic modulation of face-emotion recognition. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 41(4), 263-269.
- 60- Siegel, G. J. (1999). *Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects* (No. V360 SIEb).
- 61- Gül, V., Geschwindt, G., & Şen, C. (2011). Functional gastrointestinal disorders and psychiatric morbidity in Turkish patients in Germany. *Internistische Praxis*, 51(1), 107-114.
- 62- Lam, D. D., Garfield, A. S., Marston, O. J., Shaw, J., & Heisler, L. K. (2010). Brain serotonin system in the coordination of food intake and body weight. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 97(1), 84-91.
- 63- Pytliak, M., Vargová, V., Mechírová, V., & Felsöci, M. (2011). Serotonin receptors-from molecular biology to clinical applications. *Physiological Research*, 60(1), 15.
- 64- Silber, B. Y., & Schmitt, J. A. J. (2010). Effects of tryptophan loading on human cognition, mood, and sleep. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34(3), 387-407.
- 65- Hensler, J. G. (2010). Serotonin in mood and emotion. In *Handbook of Behavioral Neuroscience* (Vol. 21, pp. 367-378). Elsevier.



- 66- Benjamin, J., & Klein, E. (2010). The biology of tryptophan depletion and mood disorders. *The Israel journal of psychiatry and related sciences*, 47(1), 46.
- 67- Merens, W., Van der Does, A. W., & Spinhoven, P. (2007). The effects of serotonin manipulations on emotional information processing and mood. *Journal of affective disorders*, 103(1-3), 43-62.
- 68- Harmer, C. J., Shelley, N. C., Cowen, P. J., & Goodwin, G. M. (2004). Increased positive versus negative affective perception and memory in healthy volunteers following selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibition. *American Journal of Psychiatry*, 161(7), 1256-1263.
- 69- Bhagwagar, Z., Cowen, P. J., Goodwin, G. M., & Harmer, C. J. (2004). Normalization of enhanced fear recognition by acute SSRI treatment in subjects with a previous history of depression. *American Journal of Psychiatry*, 161(1), 166-168.
- 70- Berlucchi, G., & Buchtel, H. A. (2009). Neuronal plasticity: historical roots and evolution of meaning. *Experimental brain research*, 192(3), 307-319.
- 71- Freeman, R. S., Burch, R. L., Crowder, R. J., Lomb, D. J., Schoell, M. C., Straub, J. A., & Xie, L. (2004). NGF deprivation-induced gene expression: after ten years, where do we stand?. *Progress in brain research*, 146, 111-126.
- 72- Fekadu, N., Shibeshi, W., & Engidawork, E. (2016). Major depressive disorder: pathophysiology and clinical management. *J Depress Anxiety*, 6(255), 2167-1044.
- 73- Sirianni, R. W., Olausson, P., Chiu, A. S., Taylor, J. R., & Saltzman, W. M. (2010). The behavioral and biochemical effects of BDNF containing polymers implanted in the hippocampus of rats. *Brain research*, 1321, 40-50.
- 74- Hosenie, I., Wang, J., Allararkha, A., Zhang, W. N. (2016). Depression: Recent Insight into Its Pathogenesis *IOSR Journal of Dental and Medicial Sciences (IOSR-JDMS)* e-ISSN: 2279-0853, p-ISSN: 2279-0861. Volume 15, Issue 4 Ver. XIII, pp 109-114 [www.iosrjournals.org](http://www.iosrjournals.org)
- 75- Angelucci, F., Brene, S., & Mathe, A. A. (2005). BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. *Molecular psychiatry*, 10(4), 345.

- 76- Molendijk, M. L., Bus, B. A., Spinhoven, P., Penninx, B. W., Kenis, G., Prickaerts, J., ... & Elzinga, B. M. (2011). Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state-trait issues, clinical features and pharmacological treatment. *Molecular psychiatry*, *16*(11), 1088.
- 77- Thakker-Varia, S., & Alder, J. (2009). Neuropeptides in depression: role of VGF. *Behavioural brain research*, *197*(2), 262-278.
- 78- Montero-Pedrazuela, A., Venero, C., Lavado-Autric, R., Fernández-Lamo, I., Garcia-Verdugo, J. M., Bernal, J., & Guadaño-Ferraz, A. (2006). Modulation of adult hippocampal neurogenesis by thyroid hormones: implications in depressive-like behavior. *Molecular psychiatry*, *11*(4), 361.
- 79- Alkemade, A., Unmehopa, U. A., Brouwer, J. P., Hoogendijk, W. J. G., Wiersinga, W. M., Swaab, D. F., & Fliers, E. (2003). Decreased thyrotropin-releasing hormone gene expression in the hypothalamic paraventricular nucleus of patients with major depression. *Molecular psychiatry*, *8*(10), 838.
- 80- Bauer, M., Heinz, A., & Whybrow, P. C. (2002). Thyroid hormones, serotonin and mood: of synergy and significance in the adult brain. *Molecular psychiatry*, *7*(2), 140.
- 81- Douma, S. L., Husband, C., O'donnell, M. E., Barwin, B. N., & Woodend, A. K. (2005). Estrogen-related mood disorders: reproductive life cycle factors. *Advances in Nursing Science*, *28*(4), 364-375.
- 82- Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2010). Linking molecules to mood: new insight into the biology of depression. *American Journal of Psychiatry*, *167*(11), 1305-1320.
- 83- Van West, D., Del-Favero, J., Aulchenko, Y., Oswald, P., Souery, D., Forsgren, T., ... & Van Duijn, C. (2004). A major SNP haplotype of the arginine vasopressin 1B receptor protects against recurrent major depression. *Molecular psychiatry*, *9*(3), 287.
- 84- De Winter, R. F., van Hemert, A. M., DeRijk, R. H., Zwinderman, K. H., Frankhuijzen-Sierevogel, A. C., Wiegant, V. M., & Goekoop, J. G. (2003). Anxious-retarded depression: relation with plasma vasopressin and cortisol. *Neuropsychopharmacology*, *28*(1), 140.

- 85- Van Londen, L., Kerkhof, G. A., van den Berg, F., Goekoop, J. G., Zwinderman, K. H., Frankhuijzen-Sierevogel, A. C., ... & de Wied, D. (1998). Plasma arginine vasopressin and motor activity in major depression. *Biological psychiatry*, 43(3), 196-204.
- 86- Bayam, I., Eđici, M. T., Bayam, F. B., & Yenigün, M. (2007). The Relationship Between Psychiatric Depression, Anxiety Scales and Hormone Levels in Postmenopausal Women. *Turkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics*, 17(2), 73.
- 87- Holick, M. F. (2004). Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American journal of clinical nutrition*, 80(6), 1678S-1688S.
- 88- Heaney, R. P., & Holick, M. F. (2006). High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. In *Mayo Clinic proceedings* (Vol. 81, No. 3). Mayo Foundation.
- 89- Calvo, M. S., Whiting, S. J., & Barton, C. N. (2005). Vitamin D intake: a global perspective of current status. *The Journal of nutrition*, 135(2), 310-316.
- 90- Norman, A. W. (2008). From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health-. *The American journal of clinical nutrition*, 88(2), 491S-499S.
- 91- HS, S. (1964). Infantile Hypercalcaemia, Nutritional Rickets, and Infantile Scurvy in Great Britain. A British Paediatric Association Report. *British Medical Journal*, 1(5399), 1659-1661.
- 92- Ettinger, R. A., & DeLuca, H. F. (1996). The vitamin D endocrine system and its therapeutic potential. In *Advances in Drug Research* (Vol. 28, pp. 269-312). Academic Press.
- 93- Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, 357(3), 266-281.
- 94- Holick, M. F., Biancuzzo, R. M., Chen, T. C., Klein, E. K., Young, A., Bibuld, D., ... & Tannenbaum, A. D. (2008). Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(3), 677-681.

- 95- Holick, M. F. (1989). Phylogenetic and evolutionary aspects of vitamin D from phytoplankton to humans. *Vertebrate endocrinology: fundamentals and biomedical implications*, 3, 7-43
- 96- Holick, M. F., Chen, T. C., Lu, Z., & Sauter, E. (2007). Vitamin D and skin physiology: AD-lightful story. *Journal of Bone and Mineral Research*, 22(S2), V28-V33.
- 97- Matsuoka, L. Y., IDE, L., Wortsman, j., MacLaughlin, J. A., & Holick, M. F. (1987). Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 64(6), 1165-1168.
- 98- Clemens, T. L., Henderson, S. L., Adams, J. S., & Holick, M. F. (1982). Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *The Lancet*, 319(8263), 74-76.
- 99- Holick, M. F., Chen, T. C., Lu, Z., & Sauter, E. (2007). Vitamin D and skin physiology: AD-lightful story. *Journal of Bone and Mineral Research*, 22(S2), V28-V33.
- 100- Holick, M., Matsuoka, L., & Wortsman, J. (1989). Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *The Lancet*, 334(8671), 1104-1105.
- 101- Chuck, A., Todd, J., & Diffey, B. (2001). Subliminal ultraviolet-B irradiation for the prevention of vitamin D deficiency in the elderly: a feasibility study. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*, 17(4), 168-171.
- 102- Hossein-nezhad, A., & Holick, M. F. (2012). Optimize dietary intake of vitamin D: an epigenetic perspective. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 15(6), 567-579.
- 103- Holick, M. F., MacLaughlin, J. A., Clark, M. B., Holick, S. A., Potts, J. T., Anderson, R. R., ... & Elias, P. (1980). Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science*, 210(4466), 203-205.
- 104- Holick, M. F. (2012). Vitamin D: extraskeletal health. *Rheumatic Disease Clinics*, 38(1), 141-160.

- 105- Negri, A. L. (2006). Proximal tubule endocytic apparatus as the specific renal uptake mechanism for vitamin D-binding protein/25-(OH) D<sub>3</sub> complex. *Nephrology*, 11(6), 510-515.
- 106- Brannon, P. M., & Picciano, M. F. (2011). Vitamin D in pregnancy and lactation in humans. *Annual review of nutrition*, 31, 89-115.
- 107- Nair, R., & Maseeh, A. (2012). Vitamin D: The “sunshine” vitamin. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*, 3(2), 118.
- 108- Battault, S., Whiting, S. J., Peltier, S. L., Sadrin, S., Gerber, G., & Maixent, J. M. (2013). Vitamin D metabolism, functions and needs: from science to health claims. *European journal of nutrition*, 52(2), 429-441.
- 109- Sturm, R. A. (1998). Human pigmentation genes and their response to solar UV radiation. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 422(1), 69-76.
- 110- Holick, M. F., MacLaughlin, J. A., & Doppelt, S. H. (1981). Regulation of cutaneous previtamin D<sub>3</sub> photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science*, 211(4482), 590-593.
- 111- Schuster, I. (2011). Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, 1814(1), 186-199.
- 112- Holick, M. F. (2009). Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Annals of epidemiology*, 19(2), 73-78.
- 113- Lips, P. (2007). Relative value of 25 (OH) D and 1, 25 (OH) 2D measurements. *Journal of Bone and mineral Research*, 22(11), 1668-1671.
- 114- Luine, V. N., Sonnenberg, J., & Christakos, S. (1987). Vitamin D: is the brain a target?. *Steroids*, 49(1-3), 133-153.
- 115- Stumpf, W. E., Sar, M., Clark, S. A., & DeLuca, H. F. (1982). Brain target sites for 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Science*, 215(4538), 1403-1405.
- 116- Balabanova, S., Richter, H. P., Antoniadis, G., Homoki, J., Kremmer, N., Hanle, J., & Teller, W. M. (1984). 25-Hydroxyvitamin D, 24, 25-dihydroxyvitamin D and 1, 25-dihydroxyvitamin D in human cerebrospinal fluid. *Klinische Wochenschrift*, 62(22), 1086-1090.

- 117- Veenstra, T. D., Prüfer, K., Koenigsberger, C., Brimijoin, S. W., Grande, J. P., & Kumar, R. (1998). 1, 25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors in the central nervous system of the rat embryo. *Brain research*, 804(2), 193-205.
- 118- Buell, J. S., & Dawson-Hughes, B. (2008). Vitamin D and neurocognitive dysfunction: preventing “D” ecliptic?. *Molecular aspects of medicine*, 29(6), 415-422.
- 119- Balabanova, S., Richter, H. P., Antoniadis, G., Homoki, J., Kremmer, N., Hanle, J., & Teller, W. M. (1984). 25-Hydroxyvitamin D, 24, 25-dihydroxyvitamin D and 1, 25-dihydroxyvitamin D in human cerebrospinal fluid. *Klinische Wochenschrift*, 62(22), 1086-1090.
- 120- Pardridge, W. M., Sakiyama, R., & Coty, W. A. (1985). Restricted transport of vitamin D and A derivatives through the rat blood-brain barrier. *Journal of neurochemistry*, 44(4), 1138-1141.
- 121- Eyles, D. W., Smith, S., Kinobe, R., Hewison, M., & McGrath, J. J. (2005). Distribution of the vitamin D receptor and 1 $\alpha$ -hydroxylase in human brain. *Journal of chemical neuroanatomy*, 29(1), 21-30.
- 122- Gezen-Ak, D., Dursun, E., & Yilmazer, S. (2013). Vitamin D inquiry in hippocampal neurons: consequences of vitamin D-VDR pathway disruption on calcium channel and the vitamin D requirement. *Neurological Sciences*, 34(8), 1453-1458.
- 123- Brown, J., Bianco, J. I., McGrath, J. J., & Eyles, D. W. (2003). 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neuroscience letters*, 343(2), 139-143.
- 124- Eyles, D., Brown, J., Mackay-Sim, A., McGrath, J., & Feron, F. (2003). Vitamin D<sub>3</sub> and brain development. *Neuroscience*, 118(3), 641-653.
- 125- Harms, L. R., Cowin, G., Eyles, D. W., Kurniawan, N. D., McGrath, J. J., & Burne, T. H. (2012). Neuroanatomy and psychomimetic-induced locomotion in C57BL/6J and 129/X1SvJ mice exposed to developmental vitamin D deficiency. *Behavioural brain research*, 230(1), 125-131.

- 126- Li, L., Prabhakaran, K., Zhang, X., Zhang, L., Liu, H., Borowitz, J. L., & Isom, G. E. (2008).  $1\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> attenuates cyanide-induced neurotoxicity by inhibiting uncoupling protein-2 up-regulation. *Journal of neuroscience research*, 86(6), 1397-1408.
- 127- Annweiler, C., Montero-Odasso, M., Hachinski, V., Seshadri, S., Bartha, R., & Beauchet, O. (2013). Vitamin D concentration and lateral cerebral ventricle volume in older adults. *Molecular nutrition & food research*, 57(2), 267-276.
- 128- Naveilhan, P., Neveu, I., Baudet, C., Ohyama, K. Y., Brachet, P., & Wion, D. (1993). Expression of 25 (OH) vitamin D<sub>3</sub> 24-hydroxylase gene in glial cells. *Neuroreport*, 5(3), 255-257.
- 129- Eisch, A. J., Cameron, H. A., Encinas, J. M., Meltzer, L. A., Ming, G. L., & Overstreet-Wadiche, L. S. (2008). Adult neurogenesis, mental health, and mental illness: hope or hype?. *Journal of Neuroscience*, 28(46), 11785-11791.
- 130- Obradovic, D., Gronemeyer, H., Lutz, B., & Rein, T. (2006). Cross-talk of vitamin D and glucocorticoids in hippocampal cells. *Journal of neurochemistry*, 96(2), 500-509.
- 131- Garcion, E., Wion-Barbot, N., Montero-Menei, C. N., Berger, F., & Wion, D. (2002). New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 13(3), 100-105.
- 132- Minasyan, A., Keisala, T., Lou, Y. R., Kalueff, A. V., & Tuohimaa, P. (2007). Neophobia, sensory and cognitive functions, and hedonic responses in vitamin D receptor mutant mice. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 104(3-5), 274-280.
- 133- Burne, T. H., Becker, A., Brown, J., Eyles, D. W., Mackay-Sim, A., & McGrath, J. J. (2004). Transient prenatal Vitamin D deficiency is associated with hyperlocomotion in adult rats. *Behavioural brain research*, 154(2), 549-555.
- 134- Hoogendijk, W. J., Lips, P., Dik, M. G., Deeg, D. J., Beekman, A. T., & Penninx, B. W. (2008). Depression is associated with decreased 25-

- hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Archives of general psychiatry*, 65(5), 508-512.
- 135- Zhao, G., Ford, E. S., Li, C., & Balluz, L. S. (2010). No associations between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone and depression among US adults. *British Journal of Nutrition*, 104(11), 1696-1702.
- 136- Pan, A., Lu, L., Franco, O. H., Yu, Z., Li, H., & Lin, X. (2009). Association between depressive symptoms and 25-hydroxyvitamin D in middle-aged and elderly Chinese. *Journal of affective disorders*, 118(1-3), 240-243.
- 137- Jaddou, H. Y., Batiha, A. M., Khader, Y. S., Kanaan, S. H., El-Khateeb, M. S., & Ajlouni, K. M. (2012). Depression is associated with low levels of 25-hydroxyvitamin D among Jordanian adults: results from a national population survey. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 262(4), 321-327.
- 138- Cassidy-Bushrow, A. E., Peters, R. M., Johnson, D. A., Li, J., & Rao, D. S. (2012). Vitamin D nutritional status and antenatal depressive symptoms in African American women. *Journal of Women's Health*, 21(11), 1189-1195.
- 139- Vieth, R., Kimball, S., Hu, A., & Walfish, P. G. (2004). Randomized comparison of the effects of the vitamin D 3 adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients. *Nutrition journal*, 3(1), 8.
- 140- Lansdowne, A. T., & Provost, S. C. (1998). Vitamin D3 enhances mood in healthy subjects during winter. *Psychopharmacology*, 135(4), 319-323.
- 141- Khajehei, M., Abdali, K., & Tabatabaee, H. R. (2010). A comparison between the efficacy of dydrogesterone and calcium plus vitamin D in improving women's general health. *African journal of psychiatry*, 13(3).
- 142- Jorde, R., Sneve, M., Figenschau, Y., Svartberg, J., & Waterloo, K. (2008). Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. *Journal of internal medicine*, 264(6), 599-609.



- 143- Dean, A. J., Bellgrove, M. A., Hall, T., Phan, W. M. J., Eyles, D. W., Kvaskoff, D., & McGrath, J. J. (2011). Effects of vitamin D supplementation on cognitive and emotional functioning in young adults—a randomised controlled trial. *PloS one*, 6(11), e25966.
- 144- Humble, M. B. (2010). Vitamin D, light and mental health. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 101(2), 142-149.
- 145- Husain, Asif. (2017). Thyroid Hormones And Anti-Thyroid Drugs (Medicinal Chemistry) by: Dr Asif Husain. 25.
- 146- Cheng, S. Y., Leonard, J. L., & Davis, P. J. (2010). Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocrine reviews*, 31(2), 139-170.
- 147- Fox, C. S., Pencina, M. J., D'Agostino, R. B., Murabito, J. M., Seely, E. W., Pearce, E. N., & Vasan, R. S. (2008). Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. *Archives of internal medicine*, 168(6), 587-592.
- 148- Iwen, K. A., Schröder, E., & Brabant, G. (2013). Thyroid hormones and the metabolic syndrome. *European thyroid journal*, 2(2), 83-92.
- 149- Knudsen, N., Laurberg, P., Rasmussen, L. B., Bülow, I., Perrild, H., Ovesen, L., & Jørgensen, T. (2005). Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(7), 4019-4024.
- 150- Brent, G. A. (2008). Graves' disease. *New England Journal of Medicine*, 358(24), 2594-2605.
- 151- Motomura, K., & Brent, G. A. (1998). Mechanisms of thyroid hormone action: implications for the clinical manifestation of thyrotoxicosis. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 27(1), 1-23.
- 152- Melmed, S. (2012). Williams textbook of endocrinology. Elsevier Health Sciences.
- 153- Oppenheimer, J. H., Schwartz, H. L., Lane, J. T., & Thompson, M. P. (1991). Functional relationship of thyroid hormone-induced lipogenesis, lipolysis,

- and thermogenesis in the rat. *The Journal of clinical investigation*, 87(1), 125-132.
- 154- Hage, M. P., & Azar, S. T. (2012). The link between thyroid function and depression. *Journal of thyroid research*, 2012.
- 155- Kendall, E. C. (1919). Isolation of the iodine compound which occurs in the thyroid.
- 156- Harington, C. R. (1926). Chemistry of thyroxine: constitution and synthesis of desiodo-thyroxine. *Biochemical journal*, 20(2), 300.
- 157- Bianco, A. C., Salvatore, D., Gereben, B., Berry, M. J., & Larsen, P. R. (2002). Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocrine reviews*, 23(1), 38-89.
- 158- Yen, P. M. (2001). Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiological reviews*, 81(3), 1097-1142.
- 159- Visser, W. E., Friesema, E. C., Jansen, J., & Visser, T. J. (2008). Thyroid hormone transport in and out of cells. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 19(2), 50-56.
- 160- Bernal, J. (2007). Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nature Reviews Endocrinology*, 3(3), 249.
- 161- Sourkes T. (1976). In: Basic Neurochemistry, Siegel GJ, Alberts RW, Katzman R, Agranoff BW (Eds.), p. 728 Little Brown, Boston.
- 162- Dugbartey, A. T. (1998). Neurocognitive aspects of hypothyroidism. *Archives of internal medicine*, 158(13), 1413-1418.
- 163- Cheng, L. Y., Outterbridge, L. V., Covatta, N. D., Martens, D. A., Gordon, J. T., & Dratman, M. B. (1994). Film autoradiography identifies unique features of [<sup>125</sup>I] 3, 3'5'-(reverse) triiodothyronine transport from blood to brain. *Journal of neurophysiology*, 72(1), 380-391.
- 164- Dratman, M. B., Crutchfield, F. L., & Schoenhoff, M. B. (1991). Transport of iodothyronines from bloodstream to brain: contributions by blood: brain and choroid plexus: cerebrospinal fluid barriers. *Brain research*, 554(1-2), 229-236.

- 165- Dratman, M. B., Crutchfield, F. L., Axelrod, J., Colburn, R. W., & Thoa, N. (1976). Localization of triiodothyronine in nerve ending fractions of rat brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 73(3), 941-944.
- 166- Dratman, M. B., Futaesaku, Y., Crutchfield, F. L., Berman, N., Payne, B., Sar, M., & Stumpf, W. E. (1982). Iodine-125-labeled triiodothyronine in rat brain: evidence for localization in discrete neural systems. *Science*, 215(4530), 309-312.
- 167- Dratman, M. B., & Gordon, J. T. (1996). Thyroid hormones as neurotransmitters. *Thyroid*, 6(6), 639-647.
- 168- Friesema, E. C., Ganguly, S., Abdalla, A., Fox, J. E. M., Halestrap, A. P., & Visser, T. J. (2003). Identification of monocarboxylate transporter 8 as a specific thyroid hormone transporter. *Journal of Biological Chemistry*, 278(41), 40128-40135.
- 169- Pizzagalli, F., Hagenbuch, B., Stieger, B., Klenk, U., Folkers, G., & Meier, P. J. (2002). Identification of a novel human organic anion transporting polypeptide as a high affinity thyroxine transporter. *Molecular endocrinology*, 16(10), 2283-2296.
- 170- Kirkegaard, C., & Faber, J. (1991). Free thyroxine and 3, 3', 5'-triiodothyronine levels in cerebrospinal fluid in patients with endogenous depression. *Acta endocrinologica*, 124(2), 166-172.
- 171- Pinna, G., Brödel, O., Visser, T., Jeitner, A., Grau, H., Eravci, M., ... & Baumgartner, A. (2002). Concentrations of seven iodothyronine metabolites in brain regions and the liver of the adult rat. *Endocrinology*, 143(5), 1789-1800.
- 172- Alkemade, A., Vuijst, C. L., Unmehopa, U. A., Bakker, O., Vennström, B., Wiersinga, W. M., ... & Fliers, E. (2005). Thyroid hormone receptor expression in the human hypothalamus and anterior pituitary. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(2), 904-912.
- 173- Fliers, E., Alkemade, A., Wiersinga, W. M., & Swaab, D. F. (2006). Hypothalamic thyroid hormone feedback in health and disease. *Progress in brain research*, 153, 189-207.

- 174- Crantz, F. R., Silva, J. E., & Larsen, P. R. (1982). An analysis of the sources and quantity of 3, 5, 3'-triiodothyronine specifically bound to nuclear receptors in rat cerebral cortex and cerebellum. *Endocrinology*, *110*(2), 367-375.
- 175- Leonard, J. L., Kaplan, M. M., Visser, T. J., Silva, J. E., & Larsen, P. R. (1981). Cerebral cortex responds rapidly to thyroid hormones. *Science*, *214*(4520), 571-573.
- 176- Tu, H. M., Kim, S. W., Salvatore, D., Bartha, T., Legradi, G., Larsen, P. R., & Lechan, R. M. (1997). Regional distribution of type 2 thyroxine deiodinase messenger ribonucleic acid in rat hypothalamus and pituitary and its regulation by thyroid hormone. *Endocrinology*, *138*(8), 3359-3368.
- 177- Tu, H. M., Legradi, G., Bartha, T., Salvatore, D., Lechan, R. M., & Larsen, P. R. (1999). Regional expression of the type 3 iodothyronine deiodinase messenger ribonucleic acid in the rat central nervous system and its regulation by thyroid hormone. *Endocrinology*, *140*(2), 784-790.
- 178- Escobar-Morreale, H. F., Obregón, M. J., Hernández, A., Escobar del Rey, F., & Morreale de Escobar, G. (1997). Regulation of iodothyronine deiodinase activity as studied in thyroidectomized rats infused with thyroxine or triiodothyronine. *Endocrinology*, *138*(6), 2559-2568.
- 179- Escobar-Morreale, H. F., Obregón, M. J., Del Rey, F. E., & De Escobar, G. M. (1995). Replacement therapy for hypothyroidism with thyroxine alone does not ensure euthyroidism in all tissues, as studied in thyroidectomized rats. *The Journal of clinical investigation*, *96*(6), 2828-2838.
- 180- Diano, S., Naftolin, F., Goglia, F., & Horvath, T. L. (1998). Fasting-induced increase in type II iodothyronine deiodinase activity and messenger ribonucleic acid levels is not reversed by thyroxine in the rat hypothalamus. *Endocrinology*, *139*(6), 2879-2884.
- 181- Constant, E. L., De Volder, A. G., Ivanoiu, A., Bol, A., Labar, D., Seghers, A., ... & Daumerie, C. (2001). Cerebral blood flow and glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *86*(8), 3864-3870.

- 182- Zhu, D. F., Wang, Z. X., Zhang, D. R., Pan, Z. L., He, S., Hu, X. P., ... & Zhou, J. N. (2006). fMRI revealed neural substrate for reversible working memory dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Brain*, *129*(11), 2923-2930.
- 183- El-Bakry, A. M., El-Gareib, A. W., & Ahmed, R. G. (2010). Comparative study of the effects of experimentally induced hypothyroidism and hyperthyroidism in some brain regions in albino rats. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *28*(5), 371-389.
- 184- Farwell, A. P., Dubord-Tomasetti, S. A., Pietrzykowski, A. Z., & Leonard, J. L. (2006). Dynamic nongenomic actions of thyroid hormone in the developing rat brain. *Endocrinology*, *147*(5), 2567-2574.
- 185- Smith, J. W., Evans, A. T., Costall, B., & Smythe, J. W. (2002). Thyroid hormones, brain function and cognition: a brief review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *26*(1), 45-60
- 186- Miller, K. J., Parsons, T. D., Whybrow, P. C., Van Herle, K., Rasgon, N., Van Herle, A., ... & Bauer, M. (2007). Verbal memory retrieval deficits associated with untreated hypothyroidism. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, *19*(2), 132-136.
- 187- Bould, H., Panicker, V., Kessler, D., Durant, C., Lewis, G., Dayan, C., & Evans, J. (2011). Investigation of thyroid dysfunction is more likely in patients with high psychological morbidity. *Family practice*, *29*(2), 163-167.
- 188- Stipčević, T., Pivac, N., Kozarić-Kovačić, D., & Mück-Šeler, D. (2008). Thyroid activity in patients with major depression. *Collegium antropologicum*, *32*(3), 973-976.
- 189- Brouwer, J. P., Appelhof, B. C., Peeters, R. P., Hoogendijk, W. J., Huyser, J., Schene, A. H., ... & Fliers, E. (2006). Thyrotropin, but not a polymorphism in type II deiodinase, predicts response to paroxetine in major depression. *European journal of endocrinology*, *154*(6), 819-825.
- 190- Saxena, J., Singh, P. N., Srivastava, U., & Siddiqui, A. Q. (2000). A study of thyroid hormones (T3, T4 & TSH) in patients of depression. *Indian journal of psychiatry*, *42*(3), 243.

- 191- Forman-Hoffman, V., & Philibert, R. A. (2006). Lower TSH and higher T4 levels are associated with current depressive syndrome in young adults. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 114(2), 132-139.
- 192- Möller, H. J., Rupprecht, R., Fountoulakis, K. N., Kantartzis, S., Siamouli, M., Panagiotidis, P., ... & Smits, M. (2006). Announcement of the first impact factor for The World Journal of Biological Psychiatry. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 7(3).
- 193- Myers, D. H., Carter, R. A., Burns, B. H., Armond, A., Hussain, S. B., & Chengapa, V. K. (1985). A prospective study of the effects of lithium on thyroid function and on the prevalence of antithyroid antibodies. *Psychological medicine*, 15(1), 55-61.
- 194- Kirkegaard, C., & Faber, J. (1998). The role of thyroid hormones in depression. *European Journal of Endocrinology*, 138(1), 1-9.
- 195- Risco, L. U. I. S., González, M. A. R. C. O., Garay, J., Arancibia, P., Nuñez, A., Hasler, G., & Galleguillos, T. (2003). Evaluación funcional del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides en episodio depresivo mayor único: ¿desregulación a nivel central. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, 66(4), 320-328.
- 196- Linkowski, P., Brauman, H., & Mendlewicz, J. (1981). Thyrotrophin response to thyrotrophin-releasing hormone in unipolar and bipolar affective illness. *Journal of affective disorders*, 3(1), 9-16.
- 197- Larsen, J. K., Faber, J., Christensen, E. M., Bendsen, B. B., Solstad, K., Gjerris, A., & Siersbaek-Nielsen, K. (2004). Relationship between mood and TSH response to TRH stimulation in bipolar affective disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 29(7), 917-924.
- 198- Atterwill, C. K., Bunn, S. J., Atkinson, D. J., Smith, S. L., & Heal, D. J. (1984). Effects of thyroid status on presynaptic  $\alpha_2$ -adrenoceptor function and  $\beta$ -adrenoceptor binding in the rat brain. *Journal of neural transmission*, 59(1), 43-55.
- 199- Heal, D. J., & Smith, S. L. (1988). The effects of acute and repeated administration of T3 to mice on 5-HT1 and 5-HT2 function in the brain and

- its influence on the actions of repeated electroconvulsive shock. *Neuropharmacology*, 27(12), 1239-1248.
- 200- Belmaker, R. H., & Agam, G. (2008). Major depressive disorder. *New England Journal of Medicine*, 358(1), 55-68.
- 201- Yehuda, S., Mostofsky, D.I. (2010). Nutrition and Health: Iron Deficiency and Overload. Humana Press, a part of Springer Science+Business Media, DOI 10.1007/978-1-59745-462-9\_1
- 202- Piñero, D. J., & Connor, J. R. (2005). 14 Iron and Brain Function. *Nutritional neuroscience*, 235.
- 203- Lynch, S. R. (1997). Interaction of iron with other nutrients. *Nutrition Reviews*, 55(4), 102-110.
- 204- Bothwell, T. H. (1995). Overview and mechanisms of iron regulation. *Nutrition reviews*, 53(9), 237-245.
- 205- Frazer, D. M., & Anderson, G. J. (2005). Iron imports. I. Intestinal iron absorption and its regulation. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 289(4), G631-G635.
- 206- Bothwell, T. H., Charlton, R. W., Cook, J. D., & Finch, C. A. (1979). Iron metabolism in man. *Iron metabolism in man*.
- 207- Harvey, P. W., Dexter, P. B., & Darnton-Hill, I. (2000). The impact of consuming iron from non-food sources on iron status in developing countries. *Public Health Nutrition*, 3(4), 375-383.
- 208- Tseng, M., Chakraborty, H., Robinson, D. T., Mendez, M., & Kohlmeier, L. (1997). Adjustment of iron intake for dietary enhancers and inhibitors in population studies: bioavailable iron in rural and urban residing Russian women and children. *The Journal of nutrition*, 127(8), 1456-1468.
- 209- McLean, M., Bisits, A., Davies, J., Woods, R., Lowry, P., & Smith, R. (1995). A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nature medicine*, 1(5), 460.
- 210- McKie, A. T., Barrow, D., Latunde-Dada, G. O., Rolfs, A., Sager, G., Mudaly, E., ... & Peters, T. J. (2001). An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Science*, 291(5509), 1755-1759.

- 211- Hentze, M. W., Muckenthaler, M. U., & Andrews, N. C. (2004). Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *cell*, *117*(3), 285-297.
- 212- Latunde-Dada, G. O., Van der Westhuizen, J., Vulpe, C. D., Anderson, G. J., Simpson, R. J., & McKie, A. T. (2002). Molecular and functional roles of duodenal cytochrome B (Dcytb) in iron metabolism. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, *29*(3), 356-360.
- 213- Shayeghi, M., Latunde-Dada, G. O., Oakhill, J. S., Laftah, A. H., Takeuchi, K., Halliday, N., ... & Frazer, D. M. (2005). Identification of an intestinal heme transporter. *Cell*, *122*(5), 789-801.
- 214- Zoller, H., Weiss, G., Theurl, I., Koch, R. O., Vogel, W., Obrist, P., ... & Haile, D. J. (2001). Expression of the duodenal iron transporters divalent-metal transporter 1 and ferroportin 1 in iron deficiency and iron overload. *Gastroenterology*, *120*(6), 1412-1419.
- 215- Fleming, R. E., & Bacon, B. R. (2005). Orchestration of iron homeostasis. *N Engl J Med*, *352*(17), 1741-1744.
- 216- Bailey, S., Evans, R. W., Garratt, R. C., Gorinsky, B., Hasnain, S., Horsburgh, C., ... & Mydin, A. (1988). Molecular structure of serum transferrin at 3.3-Å resolution. *Biochemistry*, *27*(15), 5804-5812.
- 217- Bleackley, M. R., Wong, A. Y., Hudson, D. M., Wu, C. H., & MacGillivray, R. T. (2009). Blood iron homeostasis: newly discovered proteins and iron imbalance. *Transfusion medicine reviews*, *23*(2), 103-123.
- 218- Park, C. H., Valore, E. V., Waring, A. J., & Ganz, T. (2001). Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *Journal of biological chemistry*, *276*(11), 7806-7810.
- 219- Ganz, T. (2003). Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*, *102*(3), 783-788.
- 220- Dunn, L. L., Rahmanto, Y. S., & Richardson, D. R. (2007). Iron uptake and metabolism in the new millennium. *Trends in cell biology*, *17*(2), 93-100.
- 221- Viatte, L., Lesbordes-Brion, J. C., Lou, D. Q., Bennoun, M., Nicolas, G., Kahn, A., ... & Vaulont, S. (2005). Deregulation of proteins involved in iron metabolism in hepcidin-deficient mice. *Blood*, *105*(12), 4861-4864.



- 222- Glinka, Y., Gassen, M., & Youdim, M. B. (1997). Iron and neurotransmitter function in the brain. In *Metals and oxidative damage in neurological disorders* (pp. 1-22). Springer, Boston, MA.
- 223- Crowe, A., & Morgan, E. H. (1992). Iron and transferrin uptake by brain and cerebrospinal fluid in the rat. *Brain research*, 592(1-2), 8-16.
- 224- Larkin, E. C., & Rao, G. A. (1990). Importance of fetal and neonatal iron: adequacy for normal development of central nervous system. In *Brain, behaviour, and iron in the infant diet*(pp. 43-57). Springer, London.
- 225- Morris, C. M., Keith, A. B., Edwardson, J. A., & Pullen, R. G. L. (1992). Uptake and distribution of iron and transferrin in the adult rat brain. *Journal of neurochemistry*, 59(1), 300-306.
- 226- Connor, J. R. (1994). Iron regulation in the brain at the cell and molecular level. In *Progress in Iron Research* (pp. 229-238). Springer, Boston, MA.
- 227- Van Gelder, W., Huijskes-Heins, M. I. E., Cleton-Soeteman, M. I., Van Dijk, J. P., & Van Eijk, H. G. (1998). Iron uptake in blood-brain barrier endothelial cells cultured in iron-depleted and iron-enriched media. *Journal of neurochemistry*, 71(3), 1134-1140.
- 228- Burdo, J. R., Menzies, S. L., Simpson, I. A., Garrick, L. M., Garrick, M. D., Dolan, K. G., ... & Connor, J. R. (2001). Distribution of divalent metal transporter 1 and metal transport protein 1 in the normal and Belgrade rat. *Journal of neuroscience research*, 66(6), 1198-1207.
- 229- Descamps, L., Dehouck, M. P., Torpier, G., & Cecchelli, R. (1996). Receptor-mediated transcytosis of transferrin through blood-brain barrier endothelial cells. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 270(4), H1149-H1158.
- 230- Bartzokis, G., Beckson, M., Hance, D. B., Marx, P., Foster, J. A., & Marder, S. R. (1997). MR evaluation of age-related increase of brain iron in young adult and older normal males. *Magnetic resonance imaging*, 15(1), 29-35.
- 231- Connor, J. R., Snyder, B. S., Beard, J. L., Fine, R. E., & Mufson, E. J. (1992). Regional distribution of iron and iron-regulatory proteins in the brain in

- aging and Alzheimer's disease. *Journal of neuroscience research*, 31(2), 327-335.
- 232- Connor, J. R., Snyder, B. S., Arosio, P., Loeffler, D. A., & LeWitt, P. (1995). A quantitative analysis of isoferritins in select regions of aged, parkinsonian, and Alzheimer's diseased brains. *Journal of neurochemistry*, 65(2), 717-724.
- 233- Benkovic, S. A., & Connor, J. R. (1993). Ferritin, transferrin, and iron in selected regions of the adult and aged rat brain. *Journal of Comparative Neurology*, 338(1), 97-113.
- 234- Aoki, S., Okada, Y., Nishimura, K., Barkovich, A. J., Kjos, B. O., Brasch, R. C., & Norman, D. (1989). Normal deposition of brain iron in childhood and adolescence: MR imaging at 1.5 T. *Radiology*, 172(2), 381-385.
- 235- Oski, F. A., & Honig, A. S. (1978). The effects of therapy on the developmental scores of iron-deficient infants. *The Journal of pediatrics*, 92(1), 21-25.
- 236- Larkin, E. C., & Rao, G. A. (1990). Importance of fetal and neonatal iron: adequacy for normal development of central nervous system. In *Brain, behaviour, and iron in the infant diet*(pp. 43-57). Springer, London.
- 237- Beard, J. (1987). Feed efficiency and norepinephrine turnover in iron deficiency. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 184(3), 337-344.
- 238- Erikson, K. M., Jones, B. C., Hess, E. J., Zhang, Q., & Beard, J. L. (2001). Iron deficiency decreases dopamine D1 and D2 receptors in rat brain. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 69(3-4), 409-418.
- 239- Youdim, M. B., Green, A. R., Bloomfield, M. R., Mitchell, B. D., Heal, D. J., & Grahame-Smith, D. G. (1980). The effects of iron deficiency on brain biogenic monoamine biochemistry and function in rats. *Neuropharmacology*, 19(3), 259-267.
- 240- Gül V., Şen C., Çoban A. (2015). Is there a Relationship between Poor Iron Status and The Severity of Depression? A Study carried out on Turkish Women Living in Germany *J J Psych Behav Sci.* 2015, 1(2): 8.
- 241- Beard, J. (2003). Iron Deficiency Alters Brain Development and Functioning, 2. *The Journal of nutrition*, 133(5), 1468S-1472S.

- 242- Lomagno, K. A., Hu, F., Riddell, L. J., Booth, A. O., Szymlek-Gay, E. A., Nowson, C. A., & Byrne, L. K. (2014). Increasing iron and zinc in premenopausal women and its effects on mood and cognition: a systematic review. *Nutrients*, 6(11), 5117-5141.
- 243- Kıncal, R. (2015). *Bilimsel Araştırma Yöntemleri*, Nobel Yayınevi, Ankara.
- 244- Oblinger, J. L., & Lippincott, J. K. (2005). *Educating the Net Generation*, Brockport Bookshelf. Book 272.
- 245- World Health Organization. Tenth Revision of the International Classification of Diseases. ICD-10. Mental and behavioral disorders Madrid: Meditor; 1992.
- 246- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.
- 247- Petersen, A. C., Sarigiani, P. A., & Kennedy, R. E. (1991). Adolescent depression: Why more girls?. *Journal of youth and adolescence*, 20(2), 247-271.
- 248- Piccinelli, M., & Wilkinson, G. (2000). Gender differences in depression: Critical review. *The British Journal of Psychiatry*, 177(6), 486-492.
- 249- Earls, F. (1987). Sex differences in psychiatric disorders: origins and developmental influences. *Psychiatric developments*, 5(1), 1-23.
- 250- Upmanyu, V. V., Upmanyu, S., & Lester, D. (2000). Depressive symptoms among US and Indian college students: The effects of gender and gender role. *The Journal of social psychology*, 140(5), 669-671
- 251- Desai, H. D., & Jann, M. W. (2000). Women's Health Series Major Depression in Women: A Review of the Literature. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 40(4), 525-537.
- 252- Kaya, B., & Kaya, M. (2007). 1960'lardan Günümüze Depresyonun Epidemiyolojisi, Tarihsel Bir Bakış. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 10(Supp: 6), 3-10.
- 253- Masatsugu, O. H. T. A. (2009). Management of anemia in the elderly. *JMAJ*, 52(4), 219-223.
- 254- Ganji, V., & Kafai, M. R. (2008). Hemoglobin and hematocrit values are higher and prevalence of anemia is lower in the post-folic acid fortification period

- than in the pre-folic acid fortification period in US adults. *The American journal of clinical nutrition*, 89(1), 363-371.
- 255- Mariotti, S., Franceschi, C., Cossarizza, A., & Pinchera, A. (1995). The aging thyroid. *Endocrine reviews*, 16(6), 686-715.
- 256- Van den Beld, A. W., Visser, T. J., Feelders, R. A., Grobbee, D. E., & Lamberts, S. W. (2005). Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(12), 6403-6409.
- 257- Chiovato, L., Mariotti, S., & Pinchera, A. (1997). Thyroid diseases in the elderly. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 11(2), 251-270.
- 258- Peeters, R. P. (2008). Thyroid hormones and aging. *HORMONES-ATHENS*, 7(1), 28.
- 259- Ahmed, Z., Khan, M. A., ul Haq, A., Attaullah, S., & ur Rehman, J. (2009). Effect of race, gender and age on thyroid and thyroid stimulating hormone levels in North West Frontier Province, Pakistan. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, 21(3), 21-24.
- 260- Chaurasia, P., Modi, B., Mangukiya, S., Jadav, P., & Shah, R. (2011). Variation in thyroid hormones level among people of different age, gender and seasons, Piparia, Gujarat. *Nat J Med Res*, 1(2), 57-9.

## **8-ARAŐTIRMACININ ÖZGEÇMİŐİ:**

AraŐtırmacı Nurinisa YÜCEL 1983 yılında Erzincan'ın Tercan ilçesinde doğdu. İlköğretim ve lise eğitimini burada tamamladıktan sonra Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesindeki lisans eğitimini 2005 yılında tamamladı. 2005 yılında Erzincan ili Tercan ilçesinde Nisa Eczanesi sahibi ve mesul müdürü olarak göreve başlayan araŐtırmacı, 2013–2018 yılları arasında Sağlık Bakanlığı bünyesindeki Erzincan ili Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde kurum eczacısı olarak çalıştı. 2015 yılında Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında yüksek lisans öğrenimine başlayan araŐtırmacı, 2018 yılı itibariyle Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Eczane Hizmetleri Programında öğretim görevlisi olarak görev yapmaktadır.