

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKIYATRI KLİNİĞİ

GONADAL STEROİD HORMONLARIN
DEPRESİF BELİRTİLER VE ANKSİYETE İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Dicle ÇALDAR

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Almla EROL STENSTAD

İZMİR
MAYIS 2019

I. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, birikim ve deneyimlerinden yararlandığım, tez çalışmamın her aşamasında desteği ile yanımda olan danışman hocam Doç. Dr. Almıla Erol Stenstad'a,

İhtisasım süresince eğitim alma şansına sahip olduğum, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım idari sorumlumuz Doç. Dr. Levent Mete'ye ve eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Lütfullah Beşiroğlu'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışma fırsatı bulduğum; bilgi, birikim ve tecrübelerinden çok şey öğrendiğim Doç. Dr. Demet Gülpek'e, Doç. Dr. Mustafa Güleç'e, Doç. Dr. Elif Oral'a, Doç. Dr. Nabi Zorlu'ya, Doç. Dr. Şeref Gülseren'e, Uzm. Dr. Serhan Işıklı'ya, Uzm. Dr. Esin Evren Kılıçarslan'a,

Tez hazırlama sürecinde kendisiyle çalışma fırsatı bulduğum Endokrinoloji kliniğinden değerli Uzm. Dr. Aliye Pelin Tütüncüoğlu'na,

Uzmanlık eğitimimde yapmış olduğum dış rotasyonlarım sırasında bilgi birikimlerini ve misafirperverliklerini sunan Nöroloji ve Çocuk Psikiyatrisi bölümü değerli hocalarıma,

Asistanlık sürecimde birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm doktor, psikolog, hemşire, teknisyen ve diğer personel arkadaşlarıma ve kendilerinden çok şey öğrendiğim tüm hastalarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince beraber nöbet tuttuğumuz, hasta takip ettiğimiz, birçok yoğunluğu birlikte göğüslediğimiz, kendilerinden çok şey öğrendiğim, pek çok güzel anıyı, mutluluğu, dostluğu paylaştığım sevgili asistan hekim arkadaşlarıma,

Beni bu günlere sabırla, sevgiyle, emekle getiren, her zaman yanımda olan, varlıklarının daima bana huzur verdiği canım aileme ve sevgili dostlarıma;

Sonsuz teşekkür ederim.

II. İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Major Depresif Bozukluk Tanımı.....	4
2.2 Major Depresif Bozukluk Tarihiçesi.....	4
2.3 Major Depresif Bozukluk Tanı ve Sınıflandırma.....	5
2.4 Major Depresif Bozukluk Epidemiyolojisi.....	9
2.5 Major Depresif Bozukluk Seyri.....	10
2.6 Major Depresif Bozukluk Etiyolojisi.....	11
2.6.1 Genetik Etkenler.....	11
2.6.2 Psikososyal Etkenler.....	13
2.6.2.1 Psikanalitik Görüş.....	13
2.6.2.2 Bilişsel Görüş.....	13
2.6.2.3 Davranışçı Görüş.....	13
2.6.3. Biyolojik Etkenler.....	14
2.6.3.1 Depresyon Nöroanatomi.....	14
2.6.3.2 Depresyon ve Biyojenik Aminler.....	14
2.6.3.3 Depresyon ve İmmun Sistem.....	16
2.6.3.4 Depresyonun Psikonöroendokrinolojisi.....	17
2.6.3.4.1 Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal Eksen.....	17
2.6.3.4.2 Hipotalamik-Pitüiter-Tiroid Ekseni.....	18
2.6.3.4.3 Hipotalamik-Pitüiter-Gonadal Eksen.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1 Çalışma Örnekleme.....	24
3.2 Gereçler.....	25
3.2.1 Sosyodemografik Veri Formu.....	25
3.2.2 Katılımcı Bilgi Formu.....	25
3.2.3 SCID-I (Structured Clinical Interview for the DSM- IV Axis Disorders).....	25
3.2.4 Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A).....	25
3.2.5 Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D).....	26
3.3 Uygulama.....	26
3.4 İstatistiksel Yöntem.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	35
6. ÖZET.....	43
7. SUMMARY.....	44
8. KAYNAKLAR.....	45
9. EKLER.....	60

III. KISALTMALAR

5-HIAA	: 5-Hidroksi İndol Asetik Asit
5-HT	: Serotonin
5α-DHP	: 5-alfa-dihidroprogesteron
ACh	: Asetilkolin
ALLO	: Allopregnanolone
AMPA	: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
APOE	: Apolipoprotein E
BDNF	: Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRH	: Kortikotropin Salgılatan Hormon
DA	: Dopamin
DAT	: Dopamine transporter
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DHT	: Dihidrotestosteron
DRD4	: Dopamin reseptör D4 geni
DSM	: Ruhsal Bozuklukların Tanımsal ve Sayımsal El Kitabı
ECA	: The Epidemiologic Catchment Area
ER	: Östrojen Reseptörü
GABA	: Gama Aminobütirik Asit
GNB3	: G protein subunit beta 3
HAM-A	: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği
HAM-D	: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği
HPA	: Hipotalamik Pituitar Adrenal
HPG	: Hipotalamik Pituitar Gonadal
HVA	: Homovalinik Asit
ICD	: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IL	: İnterlökin
MAO	: Monoamin Oksidaz

MDB	: Major Depresif Bozukluk
MHPG	: 3-Metoksi 4-Hidroksifenilglükol
MR	: Manyetik Rezonans
MTFHR	: Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz
NE	: Norepinefrin
NEMESIS	: Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study
NMDA	: N-metil-D-aspartat
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PMS	: Premenstrüel Sendrom
PR	: Progesteron reseptörü
SCID-I	: DSM-IV Eksen-I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme formu
SERT	: Serotonin transporter
SPECT	: Single Photon Emission Computerized Tomography
SSRI	: Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörü
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TRH	: Tiroid Salıveren Hormon
VNTR	: Variable number of tandem repeat
YAB	: Yaygın Anksiyete Bozukluğu

IV. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Depresif Bozuklukların Güncel Sınıflaması	8
Tablo 2: Katılımcıların Cinsiyete Göre Dağılımı	28
Tablo 3: Kadın Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri.....	28
Tablo 4: Kadın Katılımcıların Klinik Özellikleri	29
Tablo 5: Kadın Katılımcıların Ortalama Yaş, Eğitim Yılı ve İkincil Cinsiyet Özellikleri Başlangıç Yaşları	29
Tablo 6: HAM-A Kesme Puanına Göre Katılımcıların Karşılaştırılması	30
Tablo 7: HAM-D Kesme Puanına Göre Katılımcıların Karşılaştırılması.....	31
Tablo 8: SCID-I'e Göre Anksiyete Bozukluğu Tanısı Alan Katılımcılar ile Herhangi Bir Tanı Almayan Katılımcıların Karşılaştırılması.....	32
Tablo 9: SCID-I'e Göre Depresif Bozukluk Tanısı Alan Katılımcılar ile Herhangi Bir Tanı Almayan Katılımcıların Karşılaştırılması.....	32
Tablo 10: Menopoz Durumuna Göre Hastaların Karşılaştırılması.....	33
Tablo 11: Korelasyon Talosu.....	34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Major Depresif Bozukluk, toplumda yüksek oranda görülür ve genellikle önemli belirti şiddeti ve işlev kaybı ile ilişkilidir. Major Depresif Bozukluk (MDB) ve depresif spektrum bozuklukları psikiyatride klinisyenlerin en yoğun uğraşı alanlarından (1). Major depresyonun yaşam boyu yaygınlığı %5-17'dir (2).

Biyolojik ve çevresel birçok faktörün birbiriyle etkileşimi sonucunda ortaya çıkan biyopsikososyal bozukluklar depresyon olarak tanımlanmaktadır. Güncel bir konu olan depresyonun altta yatan moleküler mekanizmaları hala aydınlatılamamıştır.

Depresyon her yaşta görülebilmekle birlikte en çok 25-44 yaşları arasında sıklığı artmaktadır (3). Depresyonun yaygınlığı biyolojik ve çevresel faktörlere göre değişebilmektedir. Bu faktörlerden biri de cinsiyettir. Epidemiyolojik çalışmalar depresyonun kadınlarda erkeklere göre iki kat daha sık rastlandığını göstermektedir (4). Kişinin biyolojik ailesinde depresyon geçirmiş kişilerin bulunması, hastalık riskini 1,5-3 kat arttırmaktadır (4, 5). Depresyonun sık görülme oranları ve çeşitli komplikasyonları (özkıyım, madde kötüye kullanımı vb.) yanında, günlük işlevsellik üzerine olumsuz etkileri de belirgindir (5). Yaşam boyu prevalansı, görülme yaşı, işlevsellik ve iş gücüne etkisi değerlendirildiğinde psikiyatrik bir sorun olduğu kadar halk sağlığı ve ekonomi sorunu olarak da görülmektedir.

Depresyon etiolojisinde biyolojik, genetik ve psikososyal etkenlerin yer aldığı bilinmektedir. Biyolojik etkenler arasında hormonal değişikliklerin depresyon oluşumuna etkisi birçok araştırmada gösterilmiştir (6-9).

Hormonlar, -klasik olarak- endokrin bezlerden salgılanan, salgılandıkları yerden uzak alanlarda etki gösteren ve kanla taşınan maddeler olarak tanımlanır. Nörobilim alanındaki gelişmeler göstermiştir ki, beyin sadece hormon salgılanmasını kontrol edip düzenleyen değil, aynı zamanda kendisi de hormon salgılayan ve bazı hormonal eylemler için nihai hedef olan bir organdır. Bu karmaşık ilişkiler, nöronların ve endokrin hücrelerin kökeni, yapısı ve fonksiyonları arasında fizyolojik çerçeveye bağlı olarak klasik ayrımlar yapılmasını sağlamaktadır. Hormonlar iki temel sınıfa ayrılır: 1- Proteinler, polipeptidler ve glikoproteinler, 2- Steroid olan ve steroid benzeri yapılar.

Gonadal steroid hormonlar üç ana gruba ayrılırlar: progesterinler, androjenler, ve östrojenler. Temel olarak over ve testislerden salgılanan steroid yapıda hormonlardır. Bu nedenle gonadal hormonlar ve cinsiyet hormonları biçiminde de adlandırılırlar. Gonadal hormonların varlığı ve zamanlaması, beynin kadın veya erkek yönde farklılaşmasında kritik bir rol oynamaktadır (10). Testosteron kolesterolden yapılan steroid yapıda bir hormondur. Adrenal bezler, gonadlar ve plasenta gibi organlarda da yapılabilen ve kan-beyin bariyerini kolayca geçebilen steroid hormonlar; beynin büyümesi, gelişmesi ve olgunlaşmasında önemli rol oynarlar (11). Erkeklerde testosteron ve depresyon arasında nedensel bir ilişki olabileceği uzun zamandan beri düşünülmektedir. Bu olası ilişki büyük oranda testosteron düzeyi düşük olan hipogonadal erkekler ve yaşlılardaki gözlem ve çalışmalara dayanmaktadır. Erkeklerde hipogonadizm depresyondakine benzer şekilde, enerji ve libido düzeyinde azalma, irritabilite ve depresif duygudurum ile karakterizedir (12, 13). Genel olarak bu konudaki çalışmalar, kontrollerle karşılaştırıldığında depresyonlu erkeklerde testosteron düzeylerinin düşük olduğunu göstermektedir (14, 15). Şiddetli ve tedaviye dirençli depresyonu olanların ise normal erkeklere göre çok daha düşük testosteron düzeylerine sahip olduğu bildirilmiştir (16-20). Erkeklerde östrojenin depresif belirtiler üzerine etkisini araştıran çalışmalar da mevcuttur (21), progesterinlerin etkilerini araştıran çalışmalara rastlanmamıştır. Kadınlarda depresif bozukluklar ve testosteron arasında olası ilişki yetişkin dönemdeki kadınlarda birçok çalışmayla araştırılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları, hem düşük hem de yüksek testosteron düzeylerinin kadınlarda depresyonla ilişkili olduğu şeklinde çelişkili veriler ortaya koymaktadır (22).

Östrojen, doğrudan sinirsel uyarıların modülasyonu ile hipotalamus ve limbik sistemde nöral aktiviteyi etkileyebilir (23). Östrojenin monoaminerjik sistemler, yani serotonin (5-HT) ve noradrenalin (NE) sinir iletimi üzerindeki düzenleyici etkileri, kadınlarda depresif belirtilerin gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (24-26).

Araştırmalar, kadınların belirgin hormonal dalgalanma dönemlerinde yeni başlayan ve tekrarlayan depresyon olasılığının arttığını göstermiştir. Özellikle, kadınların menopozal geçiş döneminde depresyon ve kaygı görülme sıklığının arttığı ortaya konulmuştur; bu dönem –östrojen düzeyleri menopoz öncesi düzeylerin

yaklaşık % 10'una düşmeden önce - östrojen seviyelerinde belirgin dalgalanmalarla karakterizedir (27-30). Östrojen ve özellikle estradiol (E2) ile tedavinin, depresif belirtileri hafiflettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (31-33).

Progesterinler de depresyonun altında yatan mekanizmalarla ilişkili olabilir. Premenstrüel sendrom, adet öncesi disforik bozukluk ve postpartum depresyon düşük endojen progesteron düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir (28). Bu klinik bulgular göz önüne alındığında, progesteronun depresyon ile ilişkili rolü ve nörobiyolojik mekanizmalarının daha iyi anlaşılması gerekmektedir.

Bu çalışmada amacımız, serum progesteron, östrojen ve testosteron düzeyleri ile anksiyete ve depresif belirtilerin ilişkisini saptamaktır. Varsayımımız gonadal hormon düzeyi düşük olan kişilerde anksiyete ve depresif belirti düzeyinin daha yüksek olduğudur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Major Depresif Bozukluk Tanımı

Duygulanım (affekt) kişinin uyarılara, olaylara, anılara, düşüncelere duygusal tepkiyle katılabilme yetisidir. Neşe, öfke, üzüntü, nefret, kin gibi duygusal içeriğin dışı vurumudur. Duygudurum (mood) ise kişinin içsel, duygusal durumudur. Bireyin bir süre neşeli, üzüntülü, sıkıntılı, taşkın ya da çökkün bir duygulanım içinde bulunmasıdır. Kişinin belli bir süre göreceli olarak değişmez biçimde bulunduğu duygulanım durumuna duygudurum denir (34).

Duygudurumu tanımlamak için çeşitli sıfatlar kullanılmaktadır: bunlar tanımlayıcı nitelikte olup depresif, üzgün, irritabl, kederli, eleve, öforik, manik, neşeli ve diğerleridir. Bazıları klinisyen tarafından gözlenebilir (örneğin mutsuz bir yüz) ve bazıları sadece hasta tarafından hissedilebilir (örneğin umutsuzluk). Duygudurum labil ve iniş çıkışlı olabilir, iki uç arasında dalgalanma gösterebilir (örneğin kişi bir an yüksek sesle kahkaha atarken, sonra hemen ağlayabilir, mutsuz olabilir).

Depresyon, derin üzüntülü, bazen de hem üzüntülü hem bunaltılı bir duygudurumla birlikte düşünce, konuşma, devinim ve fizyolojik işlevlerde yavaşlama, durgunlaşma ve bunların yanı sıra değersizlik, küçüklük, güçsüzlük, isteksizlik, karamsarlık duygu ve düşünceleri ile belirli bir sendromdur (35).

Anksiyete depresyonun klinik pratiğinde depresif duygudurum ve anhedoniden sonra üçüncü sıklıkta izlenmektedir. Bunaltı hissi, gerginlik, engellenmeye tahammülsüzlük ve unutkanlık, sinirlilik artışı gibi belirtilerle kendini gösterebilir. Bunaltı hissine sık olarak çarpıntı, ağız kuruluğu, terleme, karın ağrısı gibi bedensel şikayetler de eşlik eder. Bunaltılı hastalarda baş ağrısı ve dönmesi de sık görülür. Ağır depresyonlardaki yoğun bunaltı kendini ajitasyon şeklinde gösterebilir, hatta klinik görünümüne hakim olabilir. Anksiyetesi fazla olan depresif hastalarda tedavi yanıtı da düşük olmaktadır (36).

2.2 Major Depresif Bozukluk Tarihçesi

Depresif duygudurumun insanlar tarafından sembolizasyonu ve kavramsallaştırılması yaklaşık 2500 yıl öncesine dek uzanır. Niobe (Ağlayan Kaya)

anıtı tarihte ilk işlenen ve günümüzde de bilinen ilk depresyon sembolizasyonu olabilir. Homeros'un kitapları depresyon yaşayan insanların tanımlandığı en eski yazılı örneklerdir (37). Keder, uykusuzluk, yememe, umutsuzluk, irritabilite halindeki görünüm için "melankoli" (kara safra) deyimini ilk olarak Hipokrat M.Ö. 450 yılında kullanmıştır (38).

Hipokrat sonrası Galen tıbbında da melonkoli tanımı kullanılmaya devam edilmiştir. 1621 yılında yazılmış olan "Melankolinin Anatomisi" adlı eserinde Burton, depresif hastaların duygularını, düşüncelerini ve yaşadıkları sıkıntıyı tanımlamıştır. Falret 1854'te bazı depresyonlu hastaların zaman içinde taşkınlık geliştirdiklerini, sonra tekrar depresif dönemin ortaya çıkabildiğini gözlemlemiş ve bu durumu, "dalgalanan delilik (la folie circulaire)" olarak tanımlamıştır. 19. yüzyılda Alman psikiyatri ekolü modern anlamda ruhsal hastalıkları sınıflandırmaya çalışmış ve Kahlbaum 1882'de mani ve melankolinin aynı hastalık sürecinin farklı dönemleri olduğunu belirtmiştir. Bu durumun hafif şekli ise "siklotimi" olarak tanımlanmıştır (23, 35).

19. yüzyılda Pinel'den başlayarak depresyon ve mani kavramları bugünküne benzer şekilde formüle edilmiştir. 19. yüzyılda Delasiave "depresyon" terimini hastalık tanımlamada kullanan ilk kişilerdendir (39).

1899'da Emil Kraepelin geçmişteki Alman ve Fransız psikiyatristlerin bilgisi temelinde psikiyatristlerin şu anda Bipolar Bozukluk Tıp I tanısı koymak için kullandığı ölçütlerin çoğunu kullanarak manik depresif psikoza tanımlamıştır. Kraepelin'e göre manik depresif psikoz tablosunda bunama ve yıkım içeren bir gidiş olmaması "dementia precox"tan (sonradan şizofreni olarak adlandırıldı) ayırt ediciydi. Kraepelin ayrıca, geç yetişkinlikte başlayan şiddetli bir duygudurum bozukluğu olarak görülen involüsyonel melankoli olarak bilinen bir depresyon da tanımlamıştır (23).

Günümüzde ise klinik görünümün, belirtilerin seyrinin, sayısının, tedaviye yanıtın etkili olduğu çeşitli sınıflandırma sistemleri kullanılmaktadır.

2.3 Major Depresif Bozukluk Tanı ve Sınıflandırma

Majör depresif bozukluk, Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, yeniden gözden geçirilmiş dördüncü baskıda (DSM-IV-TR) duygudurum

bozuklukları başlığı altında bulunurken (40), Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı beşinci baskıda (DSM-V) depresif bozukluklar başlığı altına alınmıştır (41).

Yeğın (Majör) Depresyon Bozukluğu DSM-V Kriterleri

A. Aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya çökkün duygudurum ya da ilgisini yitirme ya da zevk almamadır.

1. Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülüdür, kendini boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) ya da bu durum başkalarınca gözlenir (örn. ağlamaklı görünür). (Not: Çocuklarda ve ergenlerde kolay kızan bir duygudurum olabilir.)

2. Bütün ya da nerdeyse bütün etkilere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur (öznel anlatıma göre ya da gözlemlle belirlenir).

3. Kilo vermeye çalışmıyorken (diyet yapmıyorken) çok kilo verme ya da kilo alma (Örn. bir ay içinde ağırlığının %5'inden daha çok olan bir değişiklik) ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma. (Not: Çocuklarda beklenen kilo alımını sağlayamama göz önünde bulundurulmalıdır.)

4. Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma.

5. Neredeyse her gün, psikodevinsel kışkıрма (ajitasyon) ya da yavaşlama (Başkalarınca gözlenebilir; yalnızca, öznel, dinginlik sağlayamama ya da yavaşladığı duygusu olarak taşıma değil).

6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması (Enerji düşüklüğü).

7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (Sanrısız olabilir) (Yalnızca hasta olduğundan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).

8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (Öznel anlatıma göre ya da başkalarınca gözlenir).

9. Yineleyici ölüm düşünceleri (Yalnızca ölüm korkusu değil), özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme (intihar) düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.

B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

D. Yeğın depresyon döneminin ortaya çıkışı şizoduygulanımsal bozukluk, şizofreni, şizofrenimsi bozukluk, sanrılı bozukluk ya da şizofreni açılımı kapsamında ve psikozla giden tanımlanmış ya da tanımlanmamış diğer bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.

E. Hiçbir zaman bir mani dönemi ya da bir hipomani dönemi geçirilmemiştir. (31)

DSM 5'te major depresif bozukluk; tek epizod ve rekkürren (yineleyici) olarak tanımlanmıştır. Ayrıca depresyonda tanı ölçütleri yanı sıra mevcut duruma ait özellikler de DSM 5'te belirleyiciler olarak yer almıştır. Bu belirleyiciler bunaltılı sıkıntılı, karma özellikler gösteren, melankoli özellikleri gösteren, atipik özellikler gösteren, psikoz özellikleri gösteren, katatoni ile giden, doğum zamanı (peripartum) başlayan, mevsimsel örüntü gösteren olarak betimlenmişlerdir. Tam olmayan yatışma gösteren ve tam yatışma gösteren yatışma tanı ölçütleri ve ağır olmayan,

orta, ağır ağırlık tanı ölçütleri DSM 5’te belirtilmiştir (41). Depresif bozuklukların güncel sınıflaması Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Depresif Bozuklukların Güncel Sınıflaması

DSM-5’e göre duygudurum bozukluklarının sınıflandırılması	ICD-10’a göre duygudurum bozukluklarının sınıflandırılması
Depresyon Bozuklukları <ul style="list-style-type: none">• Yıkıcı Duygudurumu Düzenleyememe Bozukluğu• Yeğın (Majör) Depresyon Bozukluğu• Süregiden Depresyon Bozukluğu (Distimi)• Aybaşı Öncesi (Premenstrüel) Disfori Bozukluğu• Maddenin/İlacın Yol Açtığı Depresyon Bozukluğu• Başka Bir Sağlık Durumuna bağlı Depresyon Bozukluğu• Tanımlanmış Diğer Bir Depresyon Bozukluğu• Tanımlanmamış Depresyon Bozukluğu	<ul style="list-style-type: none">• Manik dönem (nöbet)• Bipolar duygulanım bozukluğu• Depresif dönem• Yineleyici depresif bozukluk (tekuçlu depresif bozukluk)• İnatçı duygudurum (duygulanım) bozuklukları• Başka duygudurum (duygulanım) bozuklukları• Duygudurum (duygulanım) bozuklukları, belirlenmemiş.
İkiuçlu (Bipolar) ve İlişkili Bozukluklar <ul style="list-style-type: none">• İkiuçlu (Bipolar) I Bozukluğu• Mani Dönemi• Hipomani Dönemi• Yeğın (Major) Depresyon Dönemi• İkiuçlu (Bipolar) II Bozukluğu• Hipomani Dönemi• Yeğın (Major) Depresyon Dönemi• Siklotimi Bozukluğu• Maddenin/İlacın Yol Açtığı İkiuçlu ve İlişkili Bozukluk• Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı İkiuçlu ve İlişkili Bozukluk• Tanımlanmış Diğer Bir İkiuçlu ve İlişkili Bozukluk• Tanımlanmamış İkiuçlu ve İlişkili Bozukluk	

2.4 Major Depresif Bozukluk Epidemiyolojisi

Depresyon tüm dünyada en sık görülen psikiyatrik bozukluktur (42). Her yaşta görülebilir ancak orta yaşlarda ve özellikle de 25-44 yaşları arasında daha sık izlenir. Yaşam boyu majör depresyon yaygınlığını Angst (1992) % 4.4-%19.6 ve Kessler (1994) % 17 olarak belirtmiştir (1, 3). Son dönemde yayınlanmış bir çalışmada ise depresyonun yaşam boyu görülme sıklığı %1,5 ile %19 arasında bildirilmiştir (43). Ülkemizdeki depresyon yaygınlığı ise %8-20 bulunmuştur (44). Depresyonun epidemiyolojisiyle ilgili çalışmalarda genel olarak varılan ortak sonuç, depresyonun sıklığının ve yaygınlığının kadınlarda erkeklerden daha yüksek oranda olduğu şeklindedir. Çeşitli çalışmalarda kadınlarda depresyon riski erkeklerin 2 katı olarak saptanmıştır (45-49). Ancak yaş ilerledikçe kadın ile erkek arasındaki bu fark azalmaktadır. Depresif bozukluklar yaşamları süresince erkeklerin %5-12'sini, kadınların ise %10-25'ini etkilemektedir (50). MDB'nin kadınlarda erkeklerin 2 katı olmasının nedenleri olarak; hormonal farklılıklar, genetik duyarlılık ya da MAO yüksekliği ve tirod hastalıkları, menstruasyon gibi biyolojik etmenler yanında, çocukluk çağından itibaren şiddete maruz kalma, girişkenlik açısından baskılanma, boyun eğen, pasif ve bağımlı olmayı öğrenme, kadına verilen toplumsal roller ve kadından beklentiler (ev işleri, çocuk doğurma, çocuk yetiştirme, eşe karşı sorumluluklar), düşük eğitim ve gelir olanakları, işsizlik, düşük sosyoekonomik düzey, ayrımcılığa maruz kalma gibi riskler gösterilmektedir (48, 49, 51-54).

MDB her yaşta görülebilmekte ve başlayabilmektedir. Bununla birlikte birçok çalışmada başlangıç yaşı ortalaması birbirine benzer şekilde 20'li yaşların sonları olarak saptanmıştır (48, 55-57). ECA çalışmasında ortalama başlangıç yaşı 27.4 iken, NEMESIS çalışmasında ise 29.9 olarak saptanmıştır (58, 59). Tekrarlayıcı tek uçlu majör depresif dönemin ortalama başlangıç yaşı sıklıkla 30-35'tir (3). Kısacası depresyonun orta yaş hastalığı olduğu söylenebilir. Ayrıca MDB başlangıç yaşı önemli olup, ilk depresyon döneminin erken yaşta başladığı kişilerde sosyal ve mesleki işlevsellik daha çok bozulmakta, yaşam kalitesi daha fazla düşmekte, eşanlı fiziksel ve psikiyatrik hastalıklar ile intihar girişimi artışı yanında, daha çok sayıda depresif dönemler izlenmekte ve belirti şiddeti de artmaktadır (36).

Depresyon ve medeni durum arasında bir ilişki olduğu birçok çalışmada saptanmıştır. MDB riski bekarlarda, ayrı yaşayanlarda, dul ve boşanmış kişilerde

evlilerden daha yüksek çıkmıştır (48, 49, 60-63). MDB riski hiç evlenmemişlerdeyse boşanmış ve dullara göre daha düşük saptanmıştır (60, 64). Ülkemizde de depresyonun ayrı yaşayan, boşanmış ve dul kişilerde en yüksek oranda, evlilerde ise en düşük oranda olduğu saptanmıştır (44). Sağlık Bakanlığı'nın çalışmasında depresif dönem yaygınlığı boşanmış ve dullarda daha yüksek bildirilmiştir (65). Yaşlılarda ise MDB, evli olmayanlarda evlilere göre daha yüksek oranda saptanmıştır (66). Amerika ve Avrupa kaynaklı birçok çalışmada da depresyonun boşanmış, dul ya da ayrı yaşayanlarda yüksek oranda görüldüğü belirtilmiştir (60-63, 67).

Birçok çalışmada tutarlı olarak düşük gelir düzeyi ile artmış MDB riski arasında ilişki saptanmıştır (46, 48, 60, 68). Sivas'ta yapılan bir çalışmada MDB en yüksek oranda düşük gelir düzeyindekilerde, okur-yazar olmayan grupta, ev kadınlarında bulunmuştur (44). Sağlık Bakanlığı'nın yapmış olduğu bir diğer çalışmada da depresyon okur-yazar olmayanlarda daha yüksek saptanmıştır (65). Bir izlem çalışmasında daha düşük yaş, erkek cinsiyet, ailede daha yüksek mesleki derece olması ve çocuklukta daha az negatif emosyonlarının olması düşük düzey depresif belirtilerle ilişkili bulunmuş, düşük düzey depresyon ve depresif semptomlarda hızlı düzelmeye yetişkinlikte daha yüksek sosyoekonomik konum ile ilişkili olduğu saptanmıştır (69). İşsizlik de depresyon için bir risk etmeni olarak kabul edilir. İşsizlerdeki depresyon oranı, iş sahibi olanların neredeyse 3 katı saptanmıştır. Yoksullarda depresyon oranı yine 2 kat daha fazla bulunmuştur (36).

2.5 Major Depresif Bozukluk Seyri

Genellikle erken erişkinlik döneminde başlayan depresyonda belirtiler başlangıçta önemsiz olmayabilmekte ve hastaların yarıya yakını tedavi için başvurmamaktadırlar. Ancak süreç içerisinde ilerleyen depresyon döneminin gidiş ve sonlanımı sanıldığı kadar iyi değildir (35). Tek depresyon dönemi geçirenlerde %50 ila 60 oranında, ikinci kez depresyon dönemi geçirenlerde %70 oranında ve üçüncü depresyon dönemi sonrası %90 yinelenme olduğu bildirilmiştir (70). Sık yinelenen depresyonda kronikleşme yüksektir. Depresyonda etkin tedaviye rağmen bir kısım hastanın ise klasik tedavilere yanıt vermediği bilinmektedir.

İlerleyen depresif belirtiler eşlik eden diğer psikiyatrik bozuklukların ortaya çıkmasına sebep olabilmektedir. Bu durum kişileri daha çaresiz, umutsuz hissettirmekte ve intihar ile ölüme yol açmaktadır. İntihar hayatı tehdit eden ciddi bir komplikasyondur. Depresyona bağlı intihar oranları farklı çalışmalarda farklı oranlarda belirtilmiştir, ancak intihar oranlarının altta yatan depresyon nedeniyle arttığı bilinen bir gerçektir (36).

Depresyonla birlikte ek tıbbi hastalıkların daha ağır gidiş gösterdiği, koroner arter hastalığı, diyabet, artrit gibi kronik hastalıklarda tabloyu olumsuz etkilediği bilinmektedir (71). Erken yaşta başlangıç, tedaviye yanıt sorunu, yinelemelerle seyretmesi, kronikleşmesi ve ciddi komplikasyonları nedeniyle depresyon fiziksel, sosyal ve mesleki yeti yitimine yol açan sebepler arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Depresyonun 2030 yılında dünya çapında en çok yük getiren bozukluk olacağı tahmin edilmektedir ve 2020 yılında tüm dünyada en önemli ikinci yeti yitimi nedeni olacağı kabul edilmektedir (72).

2.6 Major Depresif Bozukluk Etiyolojisi

Depresyonun sıklığı, yüksek oranda yeti yitimine sebep olması, yüksek intihar riski gibi nedenlerle etiyojisine yönelik çalışmalar oldukça yoğundur. Çalışmaların amacı depresyonun patogenezi aydınlatmak, klinik belirtilerle aralarında bağ kurmak ve depresyonun tedavisi için yeni imkanlar ortaya konmasını sağlamaktır. Ancak depresyonun etiyojisinin halen net olarak aydınlatılabildiği söylenemez. Buna sebep olarak depresyonun belirli bir hastalık olmaktan çok bir sendrom olması, farklı alt gruplarının olması ve oluşumunda çoğul etkenlerin rol oynaması gösterilebilir. Depresif bozukluğun etiyojisinde rol oynayan faktörler, genetik, psikososyal ve biyolojik faktörler olarak üçe ayrılabilir de bunlar arasında da sıkı ilişkiler bulunması sebebiyle bu ayrımın çok gerçekçi olamayacağına yönelik düşünceler mevcuttur.

2.6.1 Genetik Etkenler

Depresyon geçiren hastaların birinci derece akrabalarında depresyon riski genel nüfusa oranla 2-3 kat yüksektir (35). İkiz araştırmalarını ele alan meta-analizlerde depresyonda genetik geçişin olduğu, bu durumun bipolar bozukluğa bağlı

depresyonda daha belirgin olduğu belirtilmiştir (73). Yine yapılan aile ve evlat edinme çalışmalarında MDB hastalarının birinci derece akrabalarında depresyon riskinin arttığı ve biyolojik anne-babasinda depresyon olan evlat edinilmiş çocuklarda depresyona yakalanma riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (74, 75).

Depresyon patofizyolojisinin çok genli ve gen-çevre etkileşimine dayanan karmaşık bir doğası olması nedeniyle, depresyonda rol oynadığı düşünülen aday genlerle yapılan çalışmalar mevcuttur. Bağlantı analizi çalışmalarında en çok 1p, 3p, 4q, 7p, 8p, 11, 12q, 13q, 15q, 18q ve 21q kromozomlarında bulunan gen bölgeleri major depresyon ile bağlantılı bulunmuştur (76-79). SERT geninde gözlenen kısa (s), uzun (l) alel polimorfizmi en çok çalışılan genetik polimorfizmdir ve kısa alel taşıyanlarda depresyon yatkınlığının arttığı meta-analizlerle gösterilmiştir (80). SERT geni kısa aleli bulunan kişilerde serotoninerjik sistem daha rijid ve daha az adaptiftir ve sonucunda bu kişilerin gerçek hayata uyumları daha zordur. Bu kişilerde dış uyaranlara daha yüksek anksiyete düzeyi ile yanıt verme, stresten daha çok etkilenme ve daha fazla depresyon geçirme gibi özellikler görülebilir (36).

Dopaminerjik sistemde en tutarlı sonuçlar DRD4 ve DAT geninde gözlenen VNTR (variable number of tandem repeat) polimorfizmlerinden elde edilmiştir (81). Çok sayıda çalışmada, BDNF geninde gözlenen Val66Met polimorfizmi ile hem major depresyonun hem de bipolar depresyonun ilişkili olduğu saptanmıştır (80). Met66 aleline sahip kişilerde BDNF salınımının bozulduğu, bunun strese duyarlılık ve depresyonla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (82, 83). Genetik polimorfizm ile depresyon arasındaki ilişkiyi araştıran kapsamlı bir meta-analizde APOE, GNB3 ve MTHFR (methylene tetrahydrofolate reductase) genlerinde gözlenen genetik varyantların depresyonla ilişkisi olduğu belirtilmiştir (84). Hayvan modellerinde histon modifikasyonu ve DNA metilasyonu gibi epigenetik mekanizmaların depresyon benzeri tablolara neden olabileceğinin gösterilmesinin ardından insanlarla yapılan çalışmaların sonuçları da depresyon gelişiminde epigenetik mekanizmaların rol oynadığı görüşünü desteklemektedir (85).

2.6.2 Psikososyal Etkenler

2.6.2.1 Psikanalitik Görüş

Psikanalitik görüşe göre depresyonda bir sevgi nesnesi kaybı söz konusudur. Yaşamın erken dönemlerinde bozuk anne-çocuk ilişkisi nedeniyle sevgi nesnesine karşı ikili (ambivalan) duygular (sevmek-nefret etmek gibi) gelişmiştir. Bu sevgi nesnesi özsevici (narsisistik) desteklerin sağlandığı bir nesnedir. Aynı zamanda bu kişiler katı, acımasız, cezalandırıcı süpergoları olan kişilerdir. Bilinçdışı ya da gerçek, herhangi bir nedenle bu nesne ile ilgili kayıp duygusu yaşandığında, kayıptan doğan gerginliği azaltmak için sevgi nesnesi içe atılır (introjeksiyon). Sevgi nesnesine yönelik ikili duygular kişinin kendisine yöneltilir. Sonuçta kişinin özsaygısı azalır, kendini değersiz ve suçlu görmeye başlar ve depresyon gelişir (35).

2.6.2.2 Bilişsel Görüş

Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilen bilişsel görüşe göre çökkünlük temelde bir duygudurum bozukluğu değil, bilişsel bir bozukluktur. Duygudurum bozukluğu bilişsel bozukluğa ikincil ortaya çıkar. Depresyona yatkın kişilerde yaşamın ilk dönemlerinde yerleşmiş olan kendisine, geleceğe ve dış dünyaya karşı olumsuz kavramlar vardır. Bu olumsuz kavramlar giderek olumsuz yargılara, düşüncelere ve tutumlara neden olur. Bir bakıma bu kişiler yaşam olayları karşısında olumsuz ve karamsar senaryolar yazarlar. Bu olumsuz düşünce ve kavramlardan ötürü duygudurum bozukluğu ortaya çıkar (86).

2.6.2.3 Davranışçı Görüş

Davranışçı yaklaşım daha çok bunaltı ve fobik bozukluklarla ilgilenmekle birlikte, depresyon etiyolojisinde Seligman'ın "öğrenilmiş çaresizlik" görüşüne kısaca değinmek gerekir. Köpeklere bir yandan elektrik akımı vererek onları bir kaçınma davranışına sokarken, bir yandan da kaçabilmeleri önlenirse bir süre sonra köpekler kaçma çabalarını bırakırlar, teslim olurlar; üzüntülü ve durgun bir çaresizlik içine düşerler. Bu, insanlardaki depresyona benzemektedir. Bu görüşe göre, depresyon çocukluktan beri acılı uyaranlarla karşılaşınca bunlardan kaçmayı, kurtulmayı bilememe ve çaresiz kalma durumudur (35).

2.6.3.Biyolojik Etkenler

2.6.3.1 Depresyon Nöroanatomi

Depresyonda prefrontal korteks, orbitofrontal korteks, anterior singulat korteks, amigdala ve hipokampus gibi birçok farklı frontolimbik beyin bölgelerinde nöronal ve glial hücre yoğunluğu ve boyutunda değişiklikler bildirilen çalışmalar mevcuttur (87). Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme çalışmaları ile depresyonu olan hastalarda ventriküllerin genişlediği gözlemlenmiş fakat bu bulgular özgül kabul edilmemiştir (87, 88). Ayrıca prefrontal korteks ve limbik sistem arasındaki döngüler ya da assosiyasyon korteksi arasındaki ilişkileri bozabilecek subkortikal alanlardaki lezyonlar üzerinde durulmuştur. Frontal lob, hipokampal formasyon ve amigdalayı içine alan medial temporal lobda hacim kaybı ve özellikle de hipokampal hacimde küçülme bildirilmiştir. Yineleyen depresyonda, bu değişikliklerin kişiyi depresyona yatkın kılacağından söz edilmektedir (88, 89).

Depresyonda yapılan SPECT çalışmalarında sol prefrontal korteks aktivitesinde ve metabolizmasında azalma saptanmıştır. Ayrıca limbik sistem; yani derin temporal yapılar, talamus, amigdala, singulat girusta da aktivite artışından söz edilmektedir. Depresyon hastalarından elde edilen SPECT ve PET bulguları ile depresyon alt tipleri hakkında bilgi edinilebileceği ve bu tekniklerin tedaviye dirençli ve komplike olguların ayırıcı tanısında kullanılabileceği öne sürülmektedir (90).

2.6.3.2 Depresyon ve Biyojenik Aminler

Günümüzde depresyon oluşumunda özellikle serotonerjik ve noradrenerjik sistemler başta olmak üzere beyindeki nörotransmitterlerle ilgili işlev bozukluklarının önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Genel yaklaşım, ilk basamağın nörotransmitter sistemleri arası dengenin bozulması olduğu şeklindedir. Bu nörotransmitter işlev patolojileri de hücresel düzeydeki patolojileri (protein kinazlar, cAMP, BDNF, g proteini, gen ifadenmesi ve nöral plastisite patolojileri) etkilemekte ve depresyon oluşumuna yol açmaktadır (36).

En çok üzerinde durulan nörotransmitter serotoninin olup, depresyonda serotonerjik işlev yetersizliğinden söz edilmektedir (36). Serotonin duygudurumun düzenlenmesi, bellek, uyku ve uyanıklık, yeme isteği, cinsel istek, vücut ısısı, davranışların inhibisyonu ile impulsivitenin azaltılması gibi işlevlerde önemli bir düzenleyicidir. Serotoninin beyindeki ana yıkım ürünü olan 5-hidroksi-indol-asetik-asitin (5-HIAA) beyin omurilik sıvısındaki düzeyi depresyonda düşük saptanmıştır (35). Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) tedavide yaygın olarak kullanılması ve başarılı sonuçlar alınması da serotoninin önemini göstermektedir. Diğer bir önemli biyogenik amin de noradrenalindir. Beyin sapındaki lokus seruleustan çıkan noradrenerjik uzantılar beyinin farklı bölgeleriyle bağlantı kurarlar. Noradrenalin azalmasının enerjide azalma, ilgi kaybı, zevk alamama, konsantrasyon güçlüğü gibi depresif şikayetlere yol açtığı bilinmektedir. Kimi araştırmalarda depresyon geçiren hastaların önemli bir bölümünde, noradrenalinin temel yıkım ürünü 3-metoksi 4-hidroksifenilglükol (MHPG) düzeylerinin idrarda ve BOS'ta azaldığı görülmüştür (36). Depresyonda noradrenalin dizgesinde görülen başlıca değişiklikler, monoaminlerin yıkımında rol oynayan MAO-A etkinliğinin artması, intihar sonucu ölen kişilerin post-mortem kortikal β -adrenerjik reseptör yoğunluğunda artış saptanması, zorlanmaların depresyona yatkın kişilerin beyinlerinde noradrenalin döngülerinin (turnover) etkinliğini artırması ve noradrenalin geri alımını önleyen ilaçlarla düzelen hastalarda noradrenalin düzeyini düşüren girişimler yapılıncaya depresyon belirtilerinin ortaya çıkmasıdır. Üzerinde durulan bir diğer monoamin olan ve zevk alma yetisini düzenleyen ana nörotransmitter olan dopaminin depresyon hastalarında beyin görüntüleme çalışmalarında ve post-mortem çalışmalarda taşınımının azaldığını gösteren bulgular ve temel yıkım ürünü olan homovalinik asitin (HVA) BOS'ta azaldığına dair bulgular saptanmıştır (91).

Klasik monoamin hipotezi dışında, farklı aminler ve hipotezler üzerinde de durulmaktadır. Örneğin, depresyonda plazmada yüksek glutamat seviyeleri izlenmektedir. Stresle glukokortikoid artışı glutamat etkinliğini artırmakta ve bu da NMDA reseptörlerini uyararak hücre içine kalsiyum girişini artırmaktadır. Bunun sonucunda hipokampal nöronlarda dendrit atrofisi, sinapslarda yapısal değişiklikler ve harabiyet oluşmaktadır; bu değişiklikler depresyonla ilişkilendirilmektedir (92).

Glutamat çalışmaları ve hipokampustaki değişiklikler, depresyonda yapısal değişikliklik olduğuna dair önemli bir kanıttır. 1990'lardan itibaren "Depresyonda Nöroplastisite Hipotezi" öne sürülmüştür. Bu hipotez, depresyonu sinaptik aralığa salıverilen kimyasal ileticilerin miktarı, metabolizması ve sinaps sonrası bölgeyi alıcılar aracılığıyla veya başka yollarla etkilemelerinden daha çok, beyindeki bazı yapısal değişikliklerle ve bu yapısal değişiklikler sonucu hipokampus gibi bazı kritik bölgelerde yeniden şekillenmenin oluşması ile açıklar. Bu şekillenme beyin nöroplastisitesinin bir sonucudur (93). Nöroplastisite, kısaca çeşitli iç ve dış uyaranlara bağlı olarak beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu sinapsların yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişiklikler olarak tanımlanabilir. Gelişim, anıların oluşumu, ruhsal bozuklukların ortaya çıkışı, tedavinin etkileri sırasındaki nöroplastisitenin, gen ifadesi ve protein sentezinin düzenlenmesi ile oluştuğu öne sürülmektedir (94). Klinik verilere göre, geçirilen her hastalık dönemiyle depresyon hastalarının gelecekte yeni ataklar yaşama olasılığı artar ve sonraki dönemlerde stresli olaylarla ilişkili olma olasılığı azalır; yani bu dönemler kendiliğinden de başlayabilirler (95).

2.6.3.3 Depresyon ve İmmun Sistem

Duygudurum bozuklukları ile periferal immün sistem ve artmış pro-inflamatuar sitokin aktivasyonunun ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir (96). Çeşitli kanser formları, otoimmün hastalıklar veya sistemik enfeksiyonların yol açtığı periferik bağışıklık sisteminin kronik aktivasyonunun, hassas kişilerde depresyon gelişimini destekleyebileceği belirtilmektedir (97). İnterlökin 1 (IL-1) ve tümör nekroz faktörü alfa (TNFa) gibi pro-inflamatuar sitokinlerin, depresyon benzeri davranışların ve duygudurum bozukluklarının ortaya çıkmasına neden olan sinaptik plastisiteyi etkilediği öne sürülmektedir (98).

Kronik stresin nöroendokrin dizgenin düzenlenmesinde bozukluklara ve depresyona yol açtığı öne sürülmektedir. Çocukluk çağında travma öyküsü olan kişilerde klinik olarak depresyon ortaya çıkmadan BOS kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) düzeylerinin yüksek olduğu, nöroendokrin stres yanıtına duyarlılığın arttığı, glukokortikoid direnci geliştiği ve immün sistemin etkinleştiği, hipokampus hacminin küçüldüğünü bildiren çalışmalar bulunmaktadır (91).

2.6.3.4 Depresyonun Psikonöroendokrinolojisi

Endokrin sistemler ve hormonların, insan beyni ve davranışları üzerinde önemli etkilerinin olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Dolayısı ile endokrin eksenlerdeki bozulmaların ya da kan hormon düzeyindeki değişikliklerinin, insanlarda davranış ve düşünceleri etkileyerek, psikiyatrik hastalıkların oluşumuyla nedensel olarak ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu konuda en çok araştırılan psikiyatrik hastalıklardan biri de depresif bozukluklardır. Depresyonla ilişkili endokrin sistem araştırmalarının başlıca adrenal, tiroid ve gonadal eksenler üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir.

Hormon eksenleri (ve onları düzenleyen nöral devreler) ve duygudurum bozuklukları arasındaki ilişkiye olan ilginin artması genel olarak şu gözlemlerin sonucudur: 1) Hormon sistemlerinin düzenleyicisi olmasının yanında beyin, hormonların birincil hedef organıdır ve hormonal aktivitenin duygusal ve davranışsal sonuçları vardır, 2) Hormon eksenlerini düzenleyen nöral devreler duygudurum bozukluklarının patofizyolojisiyle yakından ilişkilidir ve 3) Endokrinopatiler sıklıkla duygudurumu ve davranışı etkilerler (99).

2.6.3.4.1 Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal Eksen

Hipotalamus, içsel ve dışsal ortam hakkındaki bilgileri birleştirir ve organizmanın yaşamsal işlevlerini koordine eder. Hormonal eksenler, yaşamı zora sokan durumlara karşı hipotalamus tarafından düzenlenen homeostatik uyumun önemli bir bileşenidir. Bu nedenle, hormonlar uyuma yönelik yanıtların gelişmesinde metabolik etkilerle bütünleşen güçlü ve geniş çaplı davranışsal etkilere sahiptir (99).

Tehdit algıları uyum yanıtını düzenleyen hipotalamik-pitüiter-adrenal eksenini (HPA) aktive eder. Merkezi sinir sisteminden (MSS) hipofizden kortikotropin salınımını içeren ve metabolizma, çoğalma, inflamasyon ve bağışıklığın yanında hipokampal nörogenez ve apoptozisi de düzenleyen glukokortikoidlerin adrenalden salınımı ile sonuçlanan bir kaskad başlar. Bu aktivasyon bilişsel süreçleri, ağrı ve uykuyu da düzenler (99).

HPA eksenini işlevlerinin depresyonla ilişkili olduğuna dair kanıtlar; depresyon hastalarında plazma, BOS ve idrar kortizol düzeylerinin yüksekliği, deksametazona yanıt olarak görülen kortizol ve kortikotropin salgılanmasındaki baskılanmaya

direnç, BOS CRH düzeyleri yüksekliği, CRH'a kortikotropin yanıtında körleşme, post-mortem hipotalamik beyin dokusunda CRH eksprese eden hücre sayısında azalma, depresif intihar kurbanlarında frontal korteks CRH reseptör bölgelerinde azalma şeklinde sayılabilir (100).

2.6.3.4.2 Hipotalamik-Pitüiter-Tiroid Ekseni

Tiroid anormalliği olan hastaların çoğunun psikiyatrik belirtileri olduğuna dair klinik bir uzlaşma bulunmaktadır. Özgül bir psikiyatrik bozuklukla sabit bir ilişki olmamasına karşın, tiroid bozuklukları tüm psikiyatrik durumları ortaya çıkarabilir. Duygudurum bozukluğu olan hastaların yaklaşık dörtte birinde tiroid fonksiyon bozukluğu vardır. Majör depresif bozukluk hastalarında en sık bildirilen anormallikler şunlardır: 1) Dolaşımdaki T4 düzeyinde duruma bağımlı bir artış, 2) Tirotropin salgılatıcı hormon infüzyonuna tirotropin yanıtında küntleşme, ve 3) Noktürnal tirotropin yükselmesindeki azalma (99).

2.6.3.4.3 Hipotalamik-Pitüiter-Gonadal Eksen

Duygudurum ve davranış kontrolü, glutamat, GABA, asetilkolin (ACh), serotonin (5-HT), dopamin (DA), noradrenalin (NA) ve nöropeptitler dahil olmak üzere birçok farklı nörotransmitter sistemini içerir. Duygudurum bozukluklarının sıklığının ve semptomatolojisinin erkeklerde ve kadınlarda farklı olduğu göz önüne alındığında, gonadal steroid hormonlarının bir şekilde etiyopatogeneizde yer aldığı varsayılmaktadır. Örneğin, kadınlarda azalan östrojen düzeyleri postnatal depresyon ve postmenopozal depresyon ile ilişkilendirilmiştir ve östrojen ve progesteronun döngüsel varyasyonları muhtemelen premenstrüel sendromlu kadınlarda premenstrüel şikayetlerin tetikleyicisidir (101, 102).

Nörotransmitterler ve steroid hormonlar arasındaki etkileşim son derece karmaşık ve hassas bir şekilde dengelenmiştir. Her sistemin diğerinde modülatör bir işlevi vardır ve bir sistemdeki değişikliklerin diğer sistemler üzerinde çarpıcı bir etkisi olabilir. Genel olarak steroid hormonların, hücre içi reseptörlere bağlanarak gen ifadesinin düzenlenmesinde transkripsiyon faktörleri olarak etki gösterdikleri bilinir (103). Ancak bazı steroidlerin hücrenin yüzeyinde bulunan belirli nörotransmitter reseptörleri ve bunların alt üniteleriyle (ligand kapılı iyon kanalları

gibi) etkileşerek nöronal uyarılabilirliği değiştirdikleri saptanmıştır. Bu özelliğe sahip olan steroidlere "nöroaktif steroidler" adı verilmiştir (104). Steroidlerin genomik etkileri için ihtiyaç duyulan protein biyosentezi nedeniyle dakikadan saatlere kadar uzanan bir zaman geçmesi gerekirken, nöroaktif steroidlerin düzenleyici etkileri milisaniye veya saniye gibi çok daha kısa sürelerde meydana gelmektedir (105). Böylece merkezi sinir sistemi içindeki steroidlerin genomik ve genomik olmayan etkileri, nöronal işlevler ve plastisite üzerindeki etkileri için moleküler bir temel oluşturmaktadır. Progesteron, östrojen ve testosteron gibi klasik steroidler de nöroaktiftir; çünkü bunlar da 5HT-3 reseptörlerinde, ligand kapılı iyon kanallarında ya da farklı glutamat reseptörlerinde işlevsel antagonist olarak davranabilirler (106).

Ergenlik döneminde gonadal hormonların transkripsiyon aşamasında 5-HT reseptörlerinin yapımını etkiledikleri ve bu reseptörlerin dağılımını ve işlevlerini değiştirerek duygudurum bozukluklarına duyarlılığı artırabilecekleri ileri sürülmüştür (107). Premenstrüel disforik bozuklukta serum testosteron düzeylerinin normal kontrollere göre arttığı ve bu hastalardaki sinirlilikten sorumlu olabileceği vurgulanmıştır. Yüksek testosteron düzeylerine sahip premenstrüel disforili kadınlarda androjen antagonistlerinin kullanımının belirtileri azaltması da bu hastalıkta androjen etkinliğinin arttığı fikrini desteklemektedir (108, 109). Diğer taraftan premenstrüel disforili kadınlarda testosteron düzeylerinin normal kontrollere göre değişmediğini (110) ya da azaldığını (111) bulan çalışmalar da bulunmaktadır.

Östrojen, reproduktif olayların düzenlenmesinin yanında vücutta birçok sistemin işleyişinde görev almaktadır. Her geçen gün artmakta olan veriler östrojenin santral sinir sisteminde de sanılandan daha yaygın ve önemli işlevi olduğunu göstermektedir. Hipotalamus ve hipofiz üzerine olan etkileri ile kadın üreme hayatını düzenleyen östrojenin, duygudurum, uyku, biliş ve öğrenme gibi farklı fonksiyonlar üzerine etkileri gösterilmiştir (112-116).

Primer olarak overler ve korpus luteumda üretilen östrojen, kan akımı aracılığı ile santral sinir sistemine ulaşmakta ve yüksek oranda lipofilik bir hormon olması nedeni ile kan-beyin bariyerini rahatlıkla geçebilmektedir. Ek olarak beyin dokusunda da kolesterolden de novo östrojen sentezinin yapıldığı çalışmalar ile gösterilmiştir (114, 117).

Östrojen hücre çekirdeğinde yerleşik nükleer hormon reseptörleri aracılığı ile gen ekspresyonuna neden olarak içinde nörotrofik faktörler, enzimler ve reseptörlerin bulunduğu bir çok ürünün düzenlenmesini sağlamaktadır (113). ER- α ve ER- β olmak üzere iki farklı östrojen reseptörü tanımlanmıştır. Östrojenin hızlı etkilerinde de hücre membranında yerleşik çeşitli ikincil haberci sistemleri ile girdiği etkileşimlerin rolü olduğu düşünülmektedir (112, 114).

Östrojen reseptörleri santral sinir sisteminin birçok bölgesinde, özellikle de duygudurumun kontrolünden sorumlu olan limbik sistemde yaygın bulunur. Östrojen, duygudurum bozukluklarının etyolojisinde önemli olan birçok nörotransmitter, enzim ve nörotrofik faktör ile ilişki içindedir. Östrojenin noradrenalinin aktivitesini arttırdığı, bazı beyin bölgelerinde kolinerjik agonist gibi davrandığı, dopamin D2 reseptör yoğunluğunu düşürdüğü çalışmalar ile gösterilmiştir (112, 114, 116). Gama aminobütirik asit (GABA) sentezini azalttığı, piramidal hücreler üzerindeki inhibitör GABA etkisinin kalkmasını sağladığı, glutamaterjik NMDA ve AMPA reseptör aktivitelerini arttırdığı ve sonuç olarak dendritik dallanmaların artmasını sağladığı düşünülmektedir (113, 115).

Östrojenin ayrıca serotonin sentezini arttırdığı, 5HT-1A reseptör aktivitesini ve MAO aktivitesini düşürdüğü, böylelikle antidepresan benzeri etkilere neden olduğu bilinmektedir (112, 113, 116). Antidepresan tedavisi sırasında görülen 5HT-2 reseptör down regülasyonunun, östrojen tedavisi sonrasında da görüldüğü bildirilmiştir (112, 114). Kendall ve ark. (118), antidepresan verilerek 5HT-2 reseptör down-regülasyonu sağlanan farelerde overlerin çıkarılması sonucu bu etkinin ortadan kalktığını, östrojenin yerine konması ile geri döndüğünü saptamıştır. Bu veri ışığında östrojen konsantrasyonlarındaki değişimlerin antidepresan tedavilerin etkinliğini de etkileyebileceği düşünülebilir.

Son yıllarda duygudurum bozukluklarının patofizyolojisini açıklamaya yönelik çalışmalar bozulmuş nöroproteksiyon ve nöral plastisite üzerine yoğunlaşmıştır. Hücre canlılığı ve fonksiyonları için önemli olan BDNF ile ana nöronal koruyucu protein olarak tanımlanan bcl-2 ekspresyonlarının östrojen ile arttığını gösteren veriler literatürde bulunmaktadır (114-116, 119). Östrojenin serebral kan akımını arttırdığı, nitrik oksit sentezini düzenlediği, bu yollarla da nöroproteksiyona katkıda bulunduğu gösterilmiştir (113, 116, 117).

Progesteronun santral sinir sistemi üzerine etkilerini gösteren çalışmalar da gün geçtikçe artmaktadır. Progesteron reseptörlerinin amigdala, hipokampus, korteks, bazal ön beyin, serebellum, lokus seruleus, rafe nukleus, glial hücreler ve gri maddeyi içeren yaygın bir alanda bulunması, bilişsel işlevler, bellek ve duygudurumun kontrolünde yer alan mekanizmalar üzerine etkileri olabileceği görüşünü desteklemektedir (115, 120).

Progesteronun santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunan hücre çekirdeğinde lokalize olan nükleer progesteron reseptörleri aracılığı ile gen ekspresyonuna neden olarak, içinde nörotrofik faktörler, enzimler ve reseptörlerin bulunduğu bir çok ürünün regülasyonu üzerine etkileri olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda progesteronun hücre zarında bulunan reseptörler ile de etkileşime girdiği gösterilmiştir (120). Progesteronun çeşitli beyin bölgelerinde MAO aktivitesini arttırdığı, sinaptik aralıkta bulunan serotonin düzeyini bu mekanizma ile azalttığı bilinmektedir. Bu mekanizmanın dışarıdan alınan progesteron preparatlarının neden olabildiği negatif duygudurumu açıklayabileceği düşünülmektedir (120, 121). Progesteronun ayrıca santral sinir sisteminin bazı bölgelerinde östrojen reseptör yoğunluğunu ve serotonin bağlanmasını azalttığı, bu etkileri ile östrojenin antidepresan özelliklerini antagonize ettiği gösterilmiştir (120, 121). Östrojenin olduğu gibi progesteronun da nöroprotektif etkileri ile ilgili veriler bulunmaktadır. BDNF düzeyini arttırdığı, inflamasyonu ve oksidatif stresi azalttığı, GABA reseptörleri üzerine modülatör etkileri ile inhibitör etkileri artırıp eksitotoksistiteyi azalttığı gösterilmiştir (117, 121).

Progesteronun antidepresan ve antianksiyete etkisinden de söz edilmektedir (122). Ancak klinik çalışmalarda depresyonlu hastalarda progesteron düzeyinin kontrollerden farklı olmadığı gösterilmiştir (123). Geçmişte bazı araştırmacılar tarafından antidepresan olarak önerilen progesteronun depresyona neden olabileceği ve aynı zamanda östrojenin yol açtığı reseptör ifadelerini tersine çevirebileceği de bildirilmiştir. Progesteronun beynin uyarılabilirliğini azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca progesteronun, östrojenin tersine MAO yoğunluğunu artırarak serotonin düzeyini azalttığı da ileri sürülmüştür (107).

Progesteron beyin üzerinde östrojenlerin tersi etki gösterebilir ve bazı kadınlarda disforik duygudurumuna neden olabilirler. Progesteronun duygudurum

üzerindeki baskılayıcı etkisi, büyük olasılıkla allopregnanolon gibi aktif metabolitlerine bağlıdır. Progesteronun duygudurumu baskılayıcı etkisi gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Progestinler MAO ve GABA etkinliğini artırarak ve bu yolla beyin uyarılabilirliğini azaltarak duygudurumu olumsuz etkileyebilirler (124).

Asıl olarak erkek cinsiyet hormonu olarak bilinen testosteronun insanlarda davranışlar ve duygudurum üzerinde etkilerinin olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Deneysel çalışmalar testosteronun, hayvanlarda seksüel davranışlar, baskınlık ve saldırganlık üzerine doğrudan etkilerinin olduğunu göstermiştir (125). İnsanlarda ise testosteronun doğrudan davranışsal etkileri yeterince açık değildir ve sosyal faktörler tarafından etkilendiği düşünülmektedir. Birçok çalışma yüksek testosteron düzeyi ile saldırganlık arasında korelasyon olduğunu göstermiştir (126). Erkeklerde testosteronun seksüel davranışlar, saldırganlık, uyku, kognisyon, görsel uzaysal yetiler, dayanıklılık ve duygudurum üzerinde etkilerinin olduğu gösterilmiştir (127, 128).

Erkeklerde testosteron ve depresyon arasında nedensel bir ilişki olabileceği de düşünülmektedir. Bu muhtemel ilişki büyük ölçüde testosteron düzeyi düşük olan hipogonadal erkekler ve yaşlılardaki gözlemlere ve çalışmalara dayanmaktadır. Erkeklerde hipogonadizm depresyondakine benzer şekilde enerji ve libido düzeyinde azalma, irritabilite ve depresif duygudurum ile karakterizedir (12, 13). Hipogonadal erkeklere testosteron verilmesinin bu tür olumsuz etkileri tersine çevirdiği, duygudurumda düzelmelere yol açtığı bildirilmiştir (129, 130). Depresif semptomlar ve testosteron arasındaki bu ilişki yaşlılığa bağlı testosteron seviyeleri azalmış erkeklerde de belirgin şekilde görülmektedir (20, 21). Genel olarak bu konudaki çalışmalar, kontrollerle karşılaştırıldığında depresyonlu erkeklerde testosteron düzeylerinin düştüğünü göstermektedir (14, 15, 131, 132). Bununla birlikte erkeklerde depresyon sırasında, testosteron düzeylerinin değişmediği gösterir şekilde çelişkili sonuçlar ortaya koyan çalışmalar da vardır (19, 133-135). Erkeklerde depresyon sırasında testosteron düzeylerinin düştüğü ya da değişmediği gösterilmesine rağmen arttığını gösteren çalışma yoktur. Düşük testosteronun duygudurum ve davranışlar üzerinde olumsuz etkileri olduğu gibi yüksek plazma testosteron düzeylerinin de antisosyal davranışlar, saldırganlık, aile içi şiddet, işsizlik ve sağlık açısından riskli davranışlar ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Bu gibi

olumsuz etkilerin depresif duygudurumla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (136). Sonuç olarak hem yüksek hem de düşük testosteron düzeylerinin depresif bozukluklarla ilişkili olabileceği gibi çelişkili bir durum ortaya çıkmaktadır. Bu konuyu araştırmak amacıyla 4393 kişi üzerinde yapılan geniş ölçekli bir çalışmada yaş, antisosyallik, iş ve evlilik gibi bazı etkenler de göz önüne alınarak testosteron ve depresyon düzeyleri araştırılmıştır. Bu çalışmada, bazı risk faktörlerine sahip olsalar da ortalama testosteron düzeylerine sahip erkeklerin depresyona daha az meyilli oldukları, çok düşük ya da çok yüksek testosteron düzeylerine sahip olan erkeklerde risk etkenleri de varsa depresyon belirtilerini daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Testosteron düzeyleri ile depresyon arasındaki ilişkinin parabolik bir eğri çizdiği de ileri sürülmüştür (122, 136).

Depresyonlu kadın hastalarda testosteron düzeyini araştıran çalışma sayısı azdır. Kadınlarda testosteronun %60-70'i adrenal bez, %25-40'ı ise over kaynaklıdır. Kadınlarda hem düşük, hem de yüksek testosteron düzeylerinin depresyonla ilişkili olduğu bildirilmiş ve testosteron düzeylerinin depresyonlu kadın hastalarda erkeklere benzer şekilde parabolik bir eğri çizdiği ileri sürülmüştür (122). Majör depresyonlu hiperkortizolemik kadınlarda testosteron düzeyinin arttığı bulunmuş ve bunun hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) ekseninde aktivite artışını yansıttığı bildirilmiştir (137). Ancak kadın hastalarda depresif belirtilerle testosteron arasında ters ilişki olduğunu (138) veya ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (139, 140). Kadınlarda depresyonun testosteron düzeyinde artışla ilişki olasılığını destekleyen birçok durum söz konusudur. Örneğin, ergen kızlardaki depresyonda (141), premenstrüel sendromda (142), postpartum depresyonda (143), polikistik over sendromunda (144) testosteron düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Androjenlerin HPA stres yanıtı üzerine baskılayıcı etkisi rat çalışmalarında gösterilmiştir (145). Depresyon sırasında HPA hiperaktivitesinin HPG eksen aktivitesindeki azalma ile paralel geliştiği; kadında androjenlerin ana kaynağı adrenaller, erkeklerde testisler olduğu için kadın depresyonda olduğunda testosteron düzeyi artarken, erkek depresyonda iken testosteron düzeyinin azaldığı ileri sürülmüştür (123).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Örneklemi

Çalışmaya 01.12.2017-29.04.2019 tarihleri arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine herhangi bir sebeple başvuran ve gonadal steroid düzeyleri incelenmiş olan 18 yaş üzeri hastalar alındı. Gonadal steroid düzeyleri ölçülmüş olan hastalardan çalışmaya katılmaya gönüllü olanlara aynı gün içerisinde psikiyatrik değerlendirme yapılarak ölçekler verildi. Bütün katılımcılar bir klinisyen tarafından psikiyatrik değerlendirmeye alınarak, psikiyatrik tanıları değerlendirmek üzere “SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM IV; DSM-IV için yapılandırılmış klinik görüşme) yarı yapılandırılmış görüşme formu” uygulandı. Tüm hastalara sosyodemografik verileri, genel sağlık durumları, fiziksel ve endokrin hastalıklarını sorgulayan ayrıntılı sosyodemografik veri formu, Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A) ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) verildi. SCID-I görüşmesi sonucunda psikiyatrik tanı alan hastalar psikiyatrik tedavi önerisi için psikiyatri polikliniğine yönlendirildi. Tüm form ve ölçekler aynı araştırmacı tarafından hastalarla bire bir yüz yüze görüşme ile dolduruldu.

• ÇALIŞMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ

- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak,
- 18 yaş üzerinde olmak.

• ÇALIŞMAYA DAHİL OLMAMA KRİTERLERİ

- Herhangi bir sebeple psikiyatrik ilaç tedavisi almak,
- Mental retardasyonu olmak,
- Sorulan soruları anlayamayacak ya da yanıtlamayacak düzeyde ruhsal ya da bedensel hastalığı olmak.

3.2 Gereçler

3.2.1 Sosyodemografik Veri Formu

Tüm katılımcıların yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni hali, sigara, alkol ve uyuşturucu kullanımı, geçmiş ve mevcut psikiyatrik hastalık, ek tıbbi hastalık, ek endokrinolojik hastalık, herhangi bir ilaç kullanımı, menopoz durumu ve ikincil cinsiyet özellikleri başlangıç yaşı bilgisi sorularak kayıt edilmiştir. Ek olarak geçirilmiş veya mevcut psikiyatrik hastalık var ise tanısı, ek tıbbi/endokrinolojik hastalık tanısı ve kullanılan ilaç isim ve dozları sorularak not edilmiştir.

3.2.2 Katılımcı Bilgi Formu

Çalışmanın işleme ve dışlama kriterlerine göre hastaların çalışmaya uygun olup olmadığına dair bilgiler edinilmiş ve kaydedilmiştir.

3.2.3 SCID-I (Structured Clinical Interview for the DSM- IV Axis Disorders)

Tanısal değerlendirmenin standart bir biçimde uygulanması, tanının güvenilirliğinin ve geçerliliğinin artırılması, belirtilerin sistematik olarak araştırılması ve DSM-IV tanılarının konabilmesi için geliştirilmiş, yapılandırılmış klinik görüşme ölçeğidir. 1997 yılında First ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması da yapılmıştır (146).

3.2.4 Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A)

Hamilton tarafından 1959 yılında geliştirilmiş olup 14 maddeden oluşan bir ölçektir (147). Son 72 saat içindeki anksiyete düzeyini ölçmesi hedeflenir. Her bir madde 0–4 arasında (0 = yok, 1 = hafif, 2 = orta, 3 = şiddetli, 4 = çok şiddetli) puanlanır. Somatik ve psişik anksiyeteyi ölçer. En fazla 56 puan alınan bu ölçekte, 15 puan ve üstü şiddetli anksiyeteyi, 6-14 puan hafif anksiyeteyi gösterirken, 5 puan ve altı anksiyete olmadığını gösterir. Türkçe'ye uyarlanmış ve geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmıştır (148).

3.2.5 Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)

Hamilton tarafından 1960 yılında geliştirilmiştir. Depresyonun şiddetini ölçmek ve seyrini izlemek amacıyla kullanılan ölçeğin 21 ve 17 maddeden oluşan iki farklı versiyonu vardır, şu anda daha çok kullanılan şekli 17 maddeden oluşmaktadır ve maddeler 0-4 arasında puanlandırılmaktadır. En fazla 53 puan alınan bu ölçekte, 25 puan ve üzeri şiddetli depresyonu, 17-24 puan orta şiddetli, 7-16 puan hafif şiddette depresyonu göstermekte; 0 – 6 arası puanlar depresyonun olmadığını göstermektedir. Türkçeye uyarlanmış olup geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (149).

3.3 Uygulama

Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm katılımcıların (s=85) klinik değerlendirmeleri ve muayeneleri yapıldı. Endokrin polikliniğine başvurup hormon değerleri istenen 48 hasta çalışmaya katılmayı kabul etmediği için değerlendirmeye alınmadı. Psikotrop ilaç kullanan 2 hasta, 65 yaş üstü olan 16 hasta çalışmaya alınmadı. İşleme ve dışlama kriterlerini karşılayan katılımcılara "SCID-I yarı yapılandırılmış görüşme formu" uygulandı. Hastaların 60'ında herhangi bir psikiyatrik hastalık saptanmazken, 15'inde depresif bozukluk, 8'inde anksiyete bozukluğu, 2'sinde atipik psikotik bozukluk saptandı. Sosyodemografik veri formu dolduruldu. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamaları istendi. Tüm katılımcılara HAM-A ve HAM-D ölçekleri uygulandı. Uygulama tüm katılımcılarda tek oturumda tamamlandı.

3.4 İstatistiksel Yöntem

Veriler "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0" istatistik paket programı ile değerlendirildi. Ölçeklerden kesme puanının üzerinde ve altında puan alan hastaların hormon düzeyleri bağımsız gruplar için t testi ile karşılaştırıldı. Hormon düzeyleri ile ölçek puanları ve sayısal sosyodemografik değişkenlerin birbiri ile bağıntısı Pearson korelasyon analizi ile incelendi. SCID görüşmesi sonucunda depresif bozukluk ya da anksiyete bozukluğu tanısı alan hasta grubunda tüm analizler tekrarlandı ve tanı almayan grupla hormon düzeyleri bağımsız gruplar için t testi ile karşılaştırıldı. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi p 0,05'ten küçük olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 01.12.2017-29.04.2019 tarihleri arasında Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne herhangi bir sebeple başvuran ve gonadal steroid düzeyleri incelenmiş olan 18 yaş üzeri 85 hasta alındı. Bu hastaların 77'si (%90,6) kadın ve 8'si (%9,4) erkek idi. Erkek hasta sayısı sadece 8 olduğu için istatistiksel analize alınmadı.

77 kadın hasta değerlendirildiğinde 18-64 yaş aralığında olan hastaların yaş ortalaması $33.23 \pm 12,7$ (min. 18, max.64) olarak saptanmıştır. Hastaların eğitim süreleri ortalama $11,66 \pm 4,3$ (min. 0, max. 18) senedir.

Hastaların 34'ü (%44,2) evli, 37'si (%48,1) evlenmemiş ve 6'sı (%7,8) boşanmıştır. Hastaların 43'ü (%55,8) çalışmıyorken, 18'i (%23,4) çalışıyor ve 16'sı (%20,8) öğrencidir.

Hastaların 63'ü (%81,8) düzenli sigara kullanımı olmadığını belirtirken, 14'ü (%18,2) düzenli sigara kullanımı olduğunu bildirmiştir. Hastaların 66'sı (%85,7) düzenli alkol kullanımı olmadığını belirtirken, 11'i (%14,3) düzenli alkol kullanımı olduğunu bildirmiştir. Hastaların tamamı uyuşturucu madde kullanımı olmadığını bildirmiştir.

Hastaların 59'unun (%76,6) geçirilmiş psikiyatrik hastalık öyküsü yok iken, 18'inin (%23,4) geçirilmiş psikiyatrik hastalık öyküsü mevcuttur. Geçirilmiş psikiyatrik hastalık öyküsü olan hastaların (s=18) 10'u (%55,5) geçmişte depresif bozukluk, 6'sı (%33,4) anksiyete bozukluğu, 2'si (%11,1) ise psikotik bozukluk tanısı almıştır. Yapılan klinik değerlendirme sonucunda hastaların 54'ünde (%70,1) psikiyatrik hastalık saptanmamışken, 13'ünde (%16,9) depresif bozukluk, 8'inde (%10,4) anksiyete bozukluğu ve 2'sinde (%2,6) atipik psikotik bozukluk tanısı saptanmıştır.

Hastaların 26'sında (%33,7) herhangi bir bedensel hastalık tanısı saptanmazken 51'i (%66,3) bedensel hastalık tanısı olduğunu bildirmiştir. Mevcut bedensel hastalığı olan katılımcıların 6'sı hipertansiyon, 4'ü sindirim sistemi hastalığı, 2'si koroner arter hastalığı, 4'ü kas-iskelet sistemi hastalığı, 17'si tiroid hastalığı, 5'i diabetes mellitus, 7'si gonadal hastalık ve 6'sı prolaktinoma tanısı aldığını bildirmiştir.

Hastaların 42'si (%54,5) hiçbir ilaç kullanımı olmadığını bildirirken, 35'i (%45,5) herhangi bir ilaç kullanımı olduğunu bildirmiştir. İlaç kullanımı olan hastaların 6'sı nonsteroid antiinflatuar, 6'sı tiroid hormonu, 6'sı antihipertansif, 5'i oral kontraseptif, 4'ü proton pompa inhibitörü, 3'ü oral antidiyabetik, 2'si insülin, 3'ü de dopamin antagonisti kullandığını bildirmiştir.

Katılımcıların 62'si (% 80,5) menopozda değil iken 15'i (% 19,5) menopoz durumunda olduğunu bildirmiştir.

Katılımcıların sosyodemografik ve klinik özellikleri Tablo 2, 3, 4 ve 5'te gösterilmektedir.

Tablo 2: Katılımcıların Cinsiyete Göre Dağılımı

		S	%
Cinsiyet	Kadın	77	90,6
	Erkek	8	9,4

Tablo 3: Kadın Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri

		S	%
Medeni durum	Evli	34	44,2
	Evlenmemiş	37	48,1
	Boşanmış	6	7,8
Meslek	Çalışmıyor	43	55,8
	Çalışıyor	18	23,4
	Öğrenci	16	20,8
Sigara kullanımı	Yok	63	81,8
	Var	14	18,2
Alkol kullanımı	Yok	66	85,7
	Var	11	14,3
Uyuşturucu kullanımı	Yok	77	100
	Var	0	0

Tablo 4: Kadın Katılımcıların Klinik Özellikleri

		S	%
Geçirilmiş psikiyatrik hastalık	Yok	59	76,6
	Var	18	23,4
Mevcut psikiyatrik hastalık	Yok	54	70,1
	Var	23	29,9
Mevcut bedensel hastalık	Yok	26	33,7
	Var	51	66,3
Mevcut endokrinolojik hastalık	Yok	42	54,5
	Var	35	44,5
İlaç kullanımı	Yok	42	54,5
	Var	35	45,5
Menopoz	Yok	62	80,5
	Var	15	19,5

Tablo 5: Kadın Katılımcıların Ortalama Yaş, Eğitim Yılı ve İkincil Cinsiyet Özellikleri Başlangıç Yaşları

	Min - Max	Ort±SS
Yaş (Yıl)	18-64	33,23 ± 12,7
Eğitim süresi	0-18	11,66 ± 4,3
İkincil cinsiyet özellikleri başlangıç yaşı	11-17	13,01 ± 1,5

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

Kadın hastalar, HAM-A ölçek kesme puanına göre (Ölçek puanı ≥ 6 ve ölçek puanı < 6) iki gruba ayrılıp karşılaştırıldı.

HAM-A'dan kesme puanının üzerinde puan alan hastaların eğitim düzeyleri (yıl olarak) kesme puanının altında olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde

düşük saptandı (p= 0.026, t= -2,283). İki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0,087, t= 1,735).

HAM-A'dan kesme puanının üzerinde puan alan hastaların progesteron düzeyleri kesme puanının altında olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı (p= 0.029, t= -2,257). HAM-A'dan kesme puanının üzerinde puan alan hastaların total testosteron düzeyleri kesme puanının altında olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı (p= 0.010, t= -2,675). Östrojen düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p= 0,356, t= -0,93).

Kadın hastalar, HAM-D ölçek kesme puanına göre de (Ölçek puanı ≥ 7 ve ölçek puanı < 7) iki gruba ayrılıp karşılaştırıldı.

HAM-D'den kesme puanının üzerinde puan alan hastaların eğitim düzeyleri (yıl olarak) kesme puanının altında olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı (p= 0.023, t= -2,35). İki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0,127, t= 1,547). Östrojen, progesteron ve total testosteron düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p= 0,27, t= -1,112, p= 0,871, t= -0,163 ve p= 0,433, t= -0,792).

HAM-A ve HAM-D ölçek kesme puanına göre katılımcıların karşılaştırılması Tablo 6 ve 7'de gösterilmiştir.

Tablo 6: HAM-A Kesme Puanına Göre Katılımcıların Karşılaştırılması

	HAM-A < 6 (s= 44) (Ort±ss)	HAM-A ≥ 6 (s=31) (Ort±ss)	p	t
Yaş	31,13±12,3	36,18±12,8	0,087	1,735
Eğitim	12,6±3,9	10,34±4,5	0,026*	-2,283
Östrojen (pg/mL)	71,25±9,2	56,07±4,6	0,356	-0,93
Progesteron (ng/mL)	1,43±0,3	0,43±0,3	0,029*	-2,257
Total testosteron (ng/dL)	36,98±14,6	26,81±12	0,01*	-2,675

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, *p<0.05

Tablo 7: HAM-D Kesme Puanına Göre Katılımcıların Karşılaştırılması

	HAM-D < 7 (s= 44) (Ort±ss)	HAM-D ≥ 7 (s=31) (Ort±ss)	p	t
Yaş	31,27±12,4	35,84±12,9	0,127	1,547
Eğitim	12,75±3,4	10,37±4,9	0,023*	-2,35
Östrojen (pg/mL)	73,07±9,2	54,58±4,8	0,27	-1,112
Progesteron (ng/mL)	1,08±0,2	0,99±0,2	0,871	-0,163
Total testosteron (ng/dL)	34,33±14,9	31,17±12,7	0,433	-0,792

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, *p<0.05

SCID-I değerlendirme ölçeğine göre depresif bozukluk ve anksiyete bozukluğu tanısı konan gruplar ile tanı almayan sağlıklı gruplar hormon düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

Anksiyete bozukluğu tanısı alan grupta sağlıklı bireylere göre progesteron (p=0,023, t=2,335) ve total testosteron (p=0,026, t=2,31) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı. İki grup arasında yaş ve eğitim ve progesteron düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,075, t=-2,021, p=0,196, t=1,409, p=0,856, t=0,186).

Depresif bozukluk tanısı alan grupta sağlıklı bireylere göre progesteron düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı (p=0,02, t=2,376). Depresif bozukluk tanısı alan grupta sağlıklı bireylere göre eğitim düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı (p=0,013, t=2,69). İki grup arasında yaş ve östrojen ve total testosteron düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,634, t=-0,482, p=0,365, t=0,917, p=0,7, t=-0,394).

SCID-I'e göre anksiyete bozukluğu ve depresif bozukluk tanısı alan hastalar ile tanı almayan hastaların karşılaştırılması Tablo 8 ve 9'da gösterilmiştir.

Tablo 8: SCID-I'e Göre Anksiyete Bozukluğu Tanısı Alan Katılımcılar ile Herhangi Bir Tanı Almayan Katılımcıların Karşılaştırılması

	Anksiyete bozukluğu (s= 6) (Ort±ss)	Aktif psikopatoloji yok (s=59) (Ort±ss)	p	t
Yaş	43±13,8	32,58±13	0,075	-2,021
Eğitim	10,12±4,9	12,68±3,8	0,196	1,409
Östrojen (pg/mL)	61,78±6	66,21±8,2	0,856	0,186
Progesteron (ng/mL)	0,42±0,3	1,46±0,3	0,023*	2,335
Total testosteron (ng/dL)	24,6±11,01	34,3±14,3	0,026*	2,631

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, *p<0.05

Tablo 9: SCID-I'e Göre Depresif Bozukluk Tanısı Alan Katılımcılar ile Herhangi Bir Tanı Almayan Katılımcıların Karşılaştırılması

	Depresif bozukluk (s=10) (Ort±ss)	Aktif psikopatoloji yok (s=59) (Ort±ss)	p	t
Yaş	34,13±10,6	32,58±13	0,634	-0,482
Eğitim	9,73±3,8	12,68±3,8	0,013*	2,69
Östrojen (pg/mL)	51,19±4,7	66,21±8,2	0,365	0,917
Progesteron (ng/mL)	0,42±0,3	1,46±0,3	0,02*	2,376
Total testosteron (ng/dL)	32,19±12,5	34,36±14,2	0,7	-0,394

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, *p<0.05

Kadın hastalar, menopoz durumuna göre iki gruba ayrılıp karşılaştırıldı. Menopozda olmayan grubun yaş ortalaması menopozda olan gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,01$, $t=-9,157$). Menopozda olmayan grubun eğitim düzeyi menopozda olan gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,005$, $t=3,153$).

Menopozda olmayan grubun östrojen ve total testosteron düzeyleri menopozda olmayan gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,002$, $t=3,2963$ ve $p<0,01$, $t=4,937$). Gruplar arasında progesteron düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,846$, $t=-2,286$). Gruplar arasında HAM-A ve HAM-D puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,34$, $t=-2,286$, $p=0,122$, $t=-0,197$). Menopoz durumuna göre hastaların karşılaştırılması Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Menopoz Durumuna Göre Hastaların Karşılaştırılması

	Menopoz yok (s=61) (Ort±ss)	Menopoz var (s=15) (Ort±ss)	p	t
Yaş	29,24±10,04	50,2±7,3	<0,01**	-9,157
Eğitim süresi	12,37±3,9	8,46±4,4	0,005**	3,153
HAM-A	5,55±5,3	9,8±6,6	0,34	-2,286
HAM-D	6,55±5,6	10,07±7,6	0,122	-1,63
Östrojen (pg/mL)	74,37±8,3	30,76±2,9	0,002**	3,296
Progesteron (ng/mL)	1±0,1	1,2±0,3	0,846	-0,197
Total testosteron (ng/dL)	35,14±14,2	20,33±5,9	<0,01**	4,937

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, * $p<0,05$, ** $p<0,01$

Sayısal değişkenlerin birbiri ile bağıntısının saptanması amacıyla Pearson korelasyon analizi yapıldı. Yaş, HAM-A puanları, HAM-D puanları, östrojen, progesteron, total testosteron düzeylerinin korelasyon katsayıları Tabloda 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11: Korelasyon Tablosu

	Yaş	HAM-A	HAM-D	Östrojen (pg/mL)	Progesteron (ng/mL)	Total testosteron (ng/dL)
Yaş	1	0,277*	0,235*	-0,09	0,04	-0,472**
HAM-A	0,277*	1	0,889**	-0,124	-0,196	-0,273
HAM-D	0,235*	0,889**	1	-0,108	-0,108	-0,179
Östrojen (pg/mL)	-0,09	-0,124	-0,108	1	0,221	0,001
Progesteron (ng/mL)	0,04	-0,196	-0,108	0,221	1	0,121
Total testosteron (ng/dL)	-0,472**	-0,273	-0,179	0,001	0,121	1

Tablo içerisindeki değerler Pearson korelasyon katsayılarını göstermektedir. *p<0.05 **p<0.01

5. TARTIŞMA

Bu çalışma herhangi bir nedenle hastanemiz Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran ve gonadal hormon düzeyleri ölçümü yapılan 18-65 yaş aralığında hastalar ile yapıldı.

HAM-A ve HAM-D ölçeklerinden kesme puanının üzerinde ve altında puan alan hastalar karşılaştırıldığında gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark olmadığı halde HAM-A ve HAM-D ölçeklerinden kesme puanının üzerinde puan alan hastaların eğitim düzeyleri kesme puanının altında olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı. Bu sonuçlar, eğitim düzeyi düşük olan kişilerde depresyon ve anksiyete riskinin arttığını gösteren literatürdeki çalışmalarla uyumlu bulundu (44, 46, 65).

Çalışmamızın temel varsayımı her üç gonadal hormon düzeyi ile anksiyete ve depresyon belirtileri arasında ilişki bulunduğu ve gonadal hormon düzeyleri düşük olanlarda anksiyete ve depresyon belirti düzeyinin daha yüksek olduğu idi. Nitekim, çalışmamızda HAM-A'dan kesme puanının üzerinde puan alan hastaların progesteron ve testesteron değerleri kesme puanının altında olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Bu durum progesteron ve testosteronun anksiyete üzerinde etkili olduğunu göstermektedir.

Progesteronun, tüm steroidlerle karşılaştırıldığında, anksiyeteye karşı en etkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır (150, 151). Progesteronun anksiyeteye yanıt olarak salınımının arttığı ve akut strese hızlı bir yanıt olarak nöroaktif bir metaboliti olan ALLO (allopregnanalone)'e dönüşümü ile anksiyete ve stresi yansıtan davranışların azaldığını gösteren başka çalışmalar da mevcuttur (152, 153). Burada dikkate alınması gereken, ALLO'nun, progesteron reseptörlerine (PR) bağlanmadığıdır. Bununla birlikte, progesteron ve ALLO arasındaki ara steroid basamağı, 5 α -dihidroprogesteron (5 α -DHP), PR'de aktiviteye sahiptir ve 5 α -DHP'den ALLO'ya dönüşüm aşaması (3 α hidroksisteroid dehidrojenaz aracılı) çift yönlüdür (154, 155). Bu nedenle progesteron, PR'nin progesteronun kendisi veya 5 α -DHP yoluyla aktivasyonuna ve bunun yanı sıra ALLO yoluyla GABA aktivitesinde değişikliklere neden olabilir. Allopregnanolone'un pubertal dışı farelerde, erişkinlerdeki anksiyolitik etkiye zıt olarak anksiyeteyi yükselttiği gösterilmiştir (156). Yazarlar bu paradoksal etkiyi ise, normal olarak çok düşük seviyelerde

eksprese edilen $\alpha 4\beta\delta$ GABA-A reseptörlerinin, ergenlikte hipokampal ekspresyonlarının çok yüksek olması ile ilişkilendirmiştir.

Progesteron konsantrasyonları doğal olarak adet döngüsü boyunca değişir ve bu döngüsel düzenin progesterondaki değişikliklerin anksiyete değişikliklerine nasıl karşılık geldiğini keşfetmek için fırsat sunduğu düşünülmüştür. Literatürde adet döngüsünün farklı fazlarında farklı düzeylerdeki progesteron ve anksiyete arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara rastlanılmaktadır. Bazı araştırmalar, progesterondaki artışın, premenstrüel anksiyete, irritabilite ve sinir gerginliğinin iyileşmesine yol açtığını göstermektedir (157). Premenstrüel sendrom tanılı 17 kadın hasta ile yapılan plasebo kontrollü-çift kör bir çalışmada, progesteron içeren vajinal fitil tedavisi ile gerilim, duygudurum dalgalanmaları, irritabilite, anksiyete ve kontrol eksikliği ile ilgili premenstrüel sendromun (PMS) semptomlarında anlamlı bir iyileşme tespit edildiği belirtilmiştir (158). Progesteron metabolitlerinin (pregnanolone ve allopregnanolone), anksiyete ve irritabilite ile ilgili bazı PMS semptomlarını hafifleten, anksiyolitik ajanlar olarak fizyolojik bir rol oynayabileceği görüşü belirtilmiştir. (158). Panik bozukluk tanılı kadın hastalarda yapılan bir çalışmada, sentetik bir progesteron olan medroksiprogesteron asetatın, panikojen ajanlarla (pentagastrin) tetiklenen anksiyete yanıtını azalttığı gösterilmiştir (159).

Progesteron ile anksiyete arasında pozitif bir ilişki olduğunu öne süren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu çalışmaların çoğu, progesteronun strese yanıt olarak arttığını ortaya koymaktadır (160-165). Örneğin, Wirth ve Schultheiss sosyal reddedilme korkusunun kadınlarda progesteron seviyelerini arttırdığını göstermiştir (165). Progesterondaki döngüsel artışlar ile kaygı arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösteren kanıtlar da bulunmaktadır (166, 167). Örneğin Nilni ve ark. (2012), anksiyeteye eğilimli kadınların (daha az eğilimli kadınlara kıyasla), luteal fazlarında -foliküler aşamalarına göre progesteron seviyeleri yükseldiğinde- daha güçlü bir bilişsel panik yanıtı sergilediklerini göstermiştir (167). Klinik olmayan popülasyonlar arasında da benzer bir model ortaya çıkmıştır. Gonda ve ark. (2008)'nin çalışmasında, kadınlar luteal fazda döngülerinin foliküler fazına kıyasla daha yüksek kaygı ve kişilerarası duyarlılık bildirmişlerdir (166). Ancak adet döngüsü ile ilişkili olarak yapılan bu araştırmalarda progesteron düzeyleri ölçülmemiştir. Dolayısıyla ruhsal belirtiler ile adet döngüsü arasındaki ilişkinin doğrudan progesteron düzeyi ile

mi yoksa progesteron ile eş zamanlı olarak dalgalanan östrojen düzeyleri ile mi ya da başka bir etmen ile mi ilişkili olduğu söylenemez. Çalışmamızda ise doğrudan dolaşımdaki progesteron düzeyi ile anksiyete ve depresif belirtiler arasındaki ilişki ölçülmüştür.

Çalışmamızın aksine, adet döngüsünün fazlarına göre progesteron ve anksiyete arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, tüm döngü boyunca ortalama progesteron düzeyi yüksek kadınlarda anlamlı olarak yüksek anksiyete düzeyi saptanmıştır (168). Bu çalışmada progesteron düzeyleri direkt ölçülmüş olmakla birlikte anksiyete düzeyi katılımcıların “bugün endişeli hissediyorum” ifadesine ne kadar katıldıklarını 7 puan üzerinden bildirmelerine dayanarak ölçülmüştür. Bizim çalışmamızda ise, geçerlilik ve güvenilirliği yapılmış olan HAM-A ve HAM-D ölçekleri ve SCID değerlendirme ölçeği kullanılmıştır. Çalışmamızda hem SCID ile anksiyete bozukluğu tanısı alanlarda, hem de HAM-A ölçeğinden kesme puanının üzerinde puan alanlarda progesteron düzeyi anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda östrojen ve anksiyete arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamış olsa da anksiyete düzeyi yüksek olanlarda östrojen düzeyi ortalaması daha yüksek bulundu. Östrojen seviyelerindeki değişikliklerin uzun zamandır kadınlarda anksiyete insidansındaki değişikliklerle ilişkilendirildiği bilinmektedir. Rocca ve ark. (2008), bir izlem çalışmasında premenopozal kadınlarda cerrahi menopozu takiben anksiyete semptomlarında artış ve uzun süreli anksiyete bozukluğu riskinde artış saptamıştır (169). Dolaşımdaki östrojen seviyelerinde çarpıcı bir düşüşle karakterize adet döngüsünün luteal fazının sonuna doğru panik bozukluğu olan hastalarda anksiyete semptomlarında bir artış saptanmıştır (170). Yine yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) tanılı bir grup kadın hastada yapılan çalışmada (s=140), kadınların premenstrüel dönemde hastalık semptomlarını daha şiddetli yaşadıkları gösterilmiştir (171). Postmenopozal kadınlarda östrojen tedavisini takiben anksiyete ve depresyon skorlarında düşüş saptanması da östrojen ile anksiyete ve depresyon belirtileri arasındaki ilişki açısından destekleyici bulgulardır (172). Sağlıklı bireylerle yapılan bir başka çalışmada ise östrojen yerine koyma tedavisinin depresif olmayan postmenopozal hastalarda depresyon ve anksiyete skorları üzerinde etkisi olmadığı gösterilse de bu çalışmanın sonucu depresif hastaların tamamen dışlanması nedeniyle oluşan “taban etkisi” ile

yorumlanabilir (173). Çalışmamızda aradaki farkın istatistiksel anlamlılık düzeyine erişmemesi, istatistiksel güç yetersizliği ile açıklanabilir. Yine istatistiksel güç yetersizliği nedeniyle, anksiyete bozukluğu tanısı alanlarla psikiyatrik tanı almayanlar arasında östrojen düzeyleri açısından istatistiksel anlamlılığa ulaşan fark saptanamamıştır.

Testosteron düzeyleri ile anksiyete bozuklukları arasındaki ilişki, gonadların fonksiyonel aktivitesinin azalması ile testosteron seviyelerinin azalmasına yol açan hipogonadizmi erkeklerde belirgindir. Çalışmalar, normal androjen seviyesinde olanlara kıyasla hipogonadik erkeklerde anksiyete bozukluklarına belirgin yatkınlık olduğunu göstermiştir (127, 174). Benzer şekilde, bir çalışmada prostat kanseri için anti-androjenik ilaçlar ile tedavi edilen erkeklerde anksiyete bozukluğu veya majör depresif bozukluk geliştirme olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (175). Hipogonadal erkeklerde testosteron replasman tedavisinin anksiyete ve depresyon belirtilerini hafiflettiğini raporlayan çalışmalar mevcuttur (127, 176-178). Hayvan çalışmalarında da pek çok kez testosteronun anksiyolitik etkileri olduğunu yordayan bulgular raporlandığı görülmektedir (179-182).

Sağlıklı kadınlarda yapılan bir araştırmada testosteronun tek doz sublingual uygulamasının, plasebo ile tedavi edilen kontrollere kıyasla, anksiyeteyi azalttığı bulunmuştur (183). 1380 kadın katılımcının olduğu bir çalışma, tükürük testosteron düzeylerinin depresif bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, sosyal fobi ve agorafobi hastalarında kadın kontrollere göre daha düşük olduğunu göstermiştir (184). Aynı zamanda menopozal kadınlarda testosteron tedavisinin anksiyete semptomları da dahil olmak üzere disforik ruh hali (anksiyete, sinirlilik, depresyon), fiziksel yorgunluk, kemik kaybı, kas kaybı, bilişsel değişiklikler, uykusuzluk, sıcak basmaları gibi semptomlarda iyileşme sağladığını gösteren önemli çalışmalar bulunmaktadır (185-187). Literatüre benzer biçimde bizim çalışmamızda da anksiyete düzeyi yüksek olanlarda total testosteron düzeyi anksiyete düzeyi düşük olanlara göre anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Buna ek olarak, anksiyete bozukluğu tanısı alanlarda psikiyatrik tanı almayanlara göre total testosteron düzeyi anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Östrojen ve depresyon arasındaki ilişki kadınlarda hayvan çalışmalarında ve ayrıca klinik çalışmalarda gösterilmiştir (188). Kadınlarda da postpartum ve

perimenopozal dönemlerde olduğu kadar, cerrahi menopozdan sonra da, depresyonun alevlenme riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir (189, 190). Tüm bu fazlar kadınlarda ani östrojen dalgalanmalarıyla ilişkili olduğundan östrojen-depresyon arasındaki ilişkiye kanıt olarak sunulmaktadır. Ahokas ve ark. (2001), ICD-10'a göre postpartum başlangıçlı depresif bozukluk tanısını karşılayan 23 kadın hastada ortalamanın altında östrojen seviyesi tespit etmiş ve 8 haftalık sublingual östrojen (17- β östradiol) tedavisi sonrasında 2. haftada anlamlı derecede iyileşme oranı göstermiştir (189). Young ve ark. (2000), adet döngüleri ve yaşlarına göre eşleştirilmiş depresif kadın hasta ve sağlıklı kontrollerle yaptıkları çalışmada, ortalama plazma östrojen düzeyinin, depresyonlu kadınlarda % 30 daha düşük olduğunu saptamıştır (191). Ayrıca, östrojen tedavisinden sonra depresif semptomlarda bir azalma gözlenmektedir (192). Bir çalışmada ise depresyon veya anksiyete dereceleri ile premenstrüel veya postmenstrüel plazma östrojen veya progesteron konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (193). Çalışmamızda depresif belirtiler ve depresyon tanısı ile östrojen plazma düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu durum yine istatistiksel güç yetersizliği ile ilişkilendirildi.

Depresif bulgular ile düşük serum progesteron düzeyleri arasında ilişki saptayan çalışmalar bulunmaktadır (9). Tekrarlayan çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar bulunmakta ve progesteron düzeyleri ile depresif belirtiler arasında halen net bir ilişkiden söz edilememektedir. Çalışmamızda, depresif belirti düzeyi yüksek olanlar ile olmayanlar arasında progesteron düzeyi açısından fark saptanmamakla birlikte, depresyon tanısı alanlar, psikiyatrik tanısı olmayanlar ile karşılaştırıldığında progesteron düzeylerinin anlamlı ölçüde düşük olduğu saptanmıştır. Bu durum, depresif bozukluk ile progesteron düzeyinin ilişkili olabileceğine dair kanıt sağlamaktadır. Depresif belirti düzeyi ile progesteron düzeyi arasında ilişki saptanmazken depresif bozukluk ile arada ilişki saptanması taban etkisi ile açıklanabilir.

Kadınlarda davranışlar ve duygudurum üzerine her ne kadar östrojen ve progesteronun etkileri daha fazla ise de testosteron gibi androjenlerin de önemli etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. Weber ve ark. (2000), artmış serum androstenedion, testosteron ve dihidrotestosteron (DHT) düzeylerini depresyonla

ilişkili bulunmuştur (137). Bazı çalışmalarda düşük DHEA-S (dehidroepiandrosteron sülfat) düzeyleri ile kadınlardaki depresyon ilişkili bulunmuştur (194, 195). Kadınlarda ruhsal iyilik hali ve testosteron arasındaki olası ilişki yetişkin dönemdeki kadınlarda daha birçok çalışmayla araştırılmıştır (22, 196-201). Bu çalışmaların sonuçları, hem düşük hem de yüksek testosteron düzeylerinin kadınlarda depresyonla ilişkili olduğu şeklinde çelişkili veriler ortaya koymaktadır ve çoğunlukla seksüel davranışlar, seksüel istek ve ruhsal iyilik halinin değerlendirildiği, depresyon ve anksiyete açısından klinisyence değerlendirilmelerin yapılmadığı çalışmalardır. Bu çelişkiyi açıklamaya çalışan araştırmacılar, kadınlardaki depresyon ve plazma testosteron düzeyleri arasındaki ilişkinin parabolik bir eğri şeklinde olduğunu bildirmiştir (122). Kadınlarda testosteron tedavisinin klinik çalışmaları erkeklere oranla sınırlı olsa da, bazı kanıtlar testosteronun anksiyolitik ve antidepresan rollerini desteklemektedir. Örneğin, tedaviye dirençli majör depresif bozukluğu olan kadınlarda düşük dozda testosteron uygulanmasının, plasebo ile tedavi edilen deneklere kıyasla, depresyon düzelme oranlarını anlamlı şekilde arttırdığı saptanmıştır (202). Ek olarak, yumurtalıkları cerrahi olarak çıkarılan hastalarda transdermal testosteronun plasebo ile tedavi edilen kontrollere kıyasla, depresif bulguları azalttığı saptanmıştır (203). Bir başka çalışmada da androjenlerde yaşa bağlı düşüşler yaşayan postmenopozal kadınlarda testosteronun transdermal uygulamasının, plasebo ile tedavi edilenlere kıyasla önemli ölçüde depresif semptomlarda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (204).

Çalışmamızda, son adet kanamasından sonra ortalama bir yıl geçmiş olan kadınlar menopoz grubu olarak değerlendirildi. Menopozda olmayan grubun eğitim düzeyi menopozda olan gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu durumun ülkemizde genç bireylerde eğitim seviyesinin artışı ile ilişkili olduğu düşünüldü. Beklendiği üzere menopozda olmayan grubun östrojen ve total testosteron düzeyleri menopozda olmayan gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek saptandı. Gruplar arasında anksiyete ve depresyon belirtileri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da beklediği üzere menopozdaki kadınlarda anksiyete ve depresyon düzeyi daha yüksektir. Bu da menopozun yaşandığı orta yaştaki sosyal etkenlere ek olarak hormon düzeyindeki düşüşlerin de menopoz dönemindeki anksiyete ve depresyon düzeyi artışı ile ilişkili olabileceğini

göstermektedir. Birçok çalışma, menopozal geçiş dönemindeki kadınlarda artmış bir depresyon (27, 205) ve anksiyete (30, 206) insidansı bulmuştur. Ayrıca, plazma östradiol seviyeleri, depresyondaki kadınlar arasında anlamlı derecede düşüktür (207), bu da düşük östradiolün gerçekten duygudurum bozukluklarının insidansını ve/veya semptomolojisini artırabileceğini göstermektedir.

Geçmiş depresyon öyküsünün perimenopozal duygudurum bozuklukları için risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (208, 209). Cerrahi menopoz geçirenlerin bu dönemde depresyona çok daha fazla artmış oranda yatkınlıkları bulunduğunu gösteren bir çalışma da mevcuttur (210). Menopozal geçiş ile ilişkili hormonal değişikliklerin risk artışından öncelikli olarak sorumlu olduğu düşünülse de, yaşam rollerinde değişim ve yaşlanma ile ilgili tutumlar gibi birçok psikososyal faktörün, perimenopozal kadınlarda duygudurum bozuklukları için artmış risk oluşumuna katkıda bulunduğu unutulmamalıdır (210). Dahası, araştırmalar duygudurum bozukluklarının sadece sıcak basmaları ve uyku bozuklukları gibi ek menopoz semptomlarının bir sonucu olmadığını göstermektedir. Bu ek hipoteze karşı kanıtlar, östradiolün asemptomatik (yani, ruhsal sorunlarını tek belirtileri olarak bildiren) kadınlarda duygusal bozuklukları hafiflettiğini gösteren çalışmalarda gösterilmiştir (31). Bu veriler ayrıca hormonal düzenlemenin, depresyon ve duygudurum bozukluklarının patofizyolojisine önemli katkı sağladığı görüşünü desteklemektedir. Menopozal geçişin uzun süresine bağlı olarak ruhsal semptomlar veya bozuklukları başlı başına hormonal değişikliklerle doğrudan ilişkilendirmek zor olsa da, klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, hormon tedavisinin, özellikle transdermal östradiol ile tedavinin, depresif bozuklukları başarılı bir şekilde hafiflettiğini göstermektedir (211, 212). Bu çalışmalarda elde edilen veriler de düşük östrojen düzeyleri ile depresif belirtilerin ilişkisini göstermesi nedeniyle hipotezimizi desteklemektedir.

Östrojen ve duygudurum bozuklukları ile ilişkili klinik çalışmaların genellikle perimenopozal ve postmenopozal dönemdeki kadınlar üzerine yoğunlaştığı görülmektedir. İki farklı hipotez, östrojenleri menopoz geçişi sırasında ve sonrasında depresyon gelişimi ile ilişkilendirir: (1) düşük östrojen seviyeleri, depresif ruh hali ile ilişkilidir; ve (2) menopoz geçişinde hormon üretimindeki dengesiz ve düzensiz patern, hassas kadınlarda duygudurum bozukluklarına karşı hassasiyeti

arttırmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar, ilk hipoteze ilişkin tutarsız sonuçlar bulmuştur. Bazı çalışmalar böyle bir ilişki bulmamış olsa da (213-215), diğerleri perimenopozda depresif belirtilerin prevalansını postmenopozdan daha yüksek bulmuşlardır (216). İkinci hipotezle ilgili de çelişkili sonuçlar mevcuttur.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı örneklemin küçüklüğüdür. Ayrıca kesitsel olması, hormonların uzun dönem düzeylerinin ve klinik belirtiler üzerine etkilerinin ölçülmesine olanak vermemiştir. Bir başka kısıtlılık da natüralistik doğada olmasıdır. Bu da bedensel hastalıklar, ilaç kullanımı vb. karıştırıcı etkenlerin tamamen dışlanmasını olanaksız kılmaktadır. Ayrıca erkek hastaların sayısal azlığı, erkek hastaların değerlendirilmesine olanak vermemiştir.

Çalışmamızın üstünlüğü ise hormon düzeylerinin doğrudan ölçülmüş olması ve adet döngüsü ya da menopoz durumuna göre dolaylı hormon düzeyi değerlendirmesi yapılmamasıdır. Ayrıca klinik değerlendirmenin hormon düzeyi ölçümleri ile aynı gün içerisinde gerçekleştirilmiş olması da çalışmamızın avantajları arasındadır.

Sonuç olarak çalışmamız anksiyete düzeyi ile progesteron ve total testosteron düzeyi arasında ilişki olduğuna dair ek bulgu sağlamaktadır. Her üç gonadal hormon (östrojen, progesteron ve testosteron) ile anksiyete ve depresyon belirtileri arasındaki ilişkiyi araştırmak için büyük örneklem grupları ve her iki cinsiyet üzerinde yapılacak ileri dönük çalışmalara gereksinim vardır.

6. ÖZET

GONADAL STEROİD HORMONLARIN DEPRESİF BELİRTİLER VE ANKSİYETE İLE İLİŞKİSİ

Gonadal hormonların depresyon ve anksiyete belirtileri üzerindeki rolü ile ilgili kanıtlar gün geçtikçe artmasına rağmen, hormon düzeyleri ile belirti şiddeti arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar kesitsel ve sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı östrojen, progesteron ve total testosteron düzeyleri ile depresyon ve anksiyete belirtileri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Bu çalışmaya herhangi bir nedenle Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran ve gonadal hormon düzeyleri ölçümü yapılan 18-65 yaş aralığında hastalar dahil edilmiştir. Katılımcılara psikiyatrik tanıları değerlendirmek üzere “SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM IV; DSM-IV için yapılandırılmış klinik görüşme)” uygulanmış, sosyodemografik verileri, genel sağlık durumları, fiziksel ve endokrin hastalıklarını sorgulayan ayrıntılı sosyodemografik veri formu verilmiştir. Katılımcıların depresyon ve anksiyete belirti düzeyleri Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) ve Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A) uygulanarak değerlendirilmiştir.

HAM-A ölçek kesme puanına göre anksiyete belirtileri eşik üstü olanlarda, eşik altı olanlara göre progesteron ve total testosteron düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. HAM-D ölçek kesme puanına göre depresif belirtileri eşik üstü olanlarda, eşik altı olanlara göre her üç hormon düzeyi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. SCID’e göre anksiyete bozukluğu tanısı alanlarda psikiyatrik tanı almayanlara göre progesteron ve total testosteron düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Depresif bozukluk tanısı alanlarda psikiyatrik tanı almayanlara göre progesteron düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Menopozda olan kadınlarda, menopozda olmayanlarla karşılaştırıldığında, östrojen ve total testosteron düzeyleri anlamlı düzeyde düşük iken, HAM-A ve HAM-D puanları açısından fark saptanmamıştır.

Her üç gonadal hormon (östrojen, progesteron ve testosteron) ve anksiyete ve depresyon belirtileri arasındaki ilişkiyi araştırmak için büyük örneklem grupları ve her iki cinsiyet üzerinde yapılacak ileri dönük çalışmalara gereksinim vardır.

7.SUMMARY

THE RELATIONSHIP OF GONADAL STEROID HORMONES WITH DEPRESSIVE SYMPTOMS AND ANXIETY

Although evidence for the role of gonadal hormones on depression and anxiety symptoms is growing over time, studies investigating the relationship between hormone levels and symptom severity are cross-sectional and limited. The aim of this study was to investigate the relationship between estrogen, progesterone and total testosterone levels and depression and anxiety symptoms.

This study included patients aged 18-65 years, who admitted to Endocrinology and Metabolic Diseases Outpatient Clinic, and whose gonadal hormone levels were measured. In order to evaluate the psychiatric diagnoses of the participants, all of them were interviewed with SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM-IV). Detailed sociodemographic data form that questions sociodemographic data, general health status, physical and endocrine diseases was given. Depression and anxiety symptoms of the participants were evaluated by Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) and Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A).

Progesterone and total testosterone levels were found to be significantly lower among patients with anxiety symptoms above HAM-A scale cut-off point compared to those below cut-off point. There was no significant difference in all three hormone levels among patients with depressive symptoms above cut-off point compared to those below cut-off point. Progesterone and total testosterone levels were found to be significantly lower among patients with anxiety disorder compared to those without psychiatric diagnosis. Progesterone levels were found to be significantly lower in patients with depressive disorder compared to those without psychiatric diagnosis. Estrogen and total testosterone levels were significantly lower in menopausal women compared to non-menopausal women, while HAM-A and HAM-D scores were not significantly different between two groups.

To investigate the relationship between all three gonadal hormones (estrogen, progesterone and testosterone) and the symptoms of anxiety and depression, prospective studies on large sample groups on both genders are needed.

8. KAYNAKLAR

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Jama*. 2003;289(23):3095-105.
2. Sadock VA, Sadock BJ. Kaplan ve Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri. 2016:348.
3. Angst J. Epidemiology of depression. *Psychopharmacology*. 1992;106 Suppl:S71-4.
4. Köroğlu E. Psikiyatri Temel Kitabı 2ed. Ankara: Hekimler Yayın Birliği 2007.
5. Akiskal H. Mood Disorders: Introduction and overview. *Compher. Textbook of Psychiatry*. 1 ed. Kaplan H, Sadock B, editors: Williams and Wilkins; 1995.
6. Abou-Saleh MT, Ghubash R, Karim L, Krymski M, Bhai I. Hormonal aspects of postpartum depression. *Psychoneuroendocrinology*. 1998;23(5):465-75.
7. de Rezende MG, Garcia-Leal C, de Figueiredo FP, Cavalli Rde C, Spanghero MS, Barbieri MA, et al. Altered functioning of the HPA axis in depressed postpartum women. *Journal of affective disorders*. 2016;193:249-56.
8. Plaza A, Garcia-Esteve L, Ascaso C, Navarro P, Gelabert E, Halperin I, et al. Childhood sexual abuse and hypothalamus-pituitary-thyroid axis in postpartum major depression. *Journal of affective disorders*. 2010;122(1-2):159-63.
9. Harris B, Johns S, Fung H, Thomas R, Walker R, Read G, et al. The hormonal environment of post-natal depression. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1989;154:660-7.
10. Arnold AP, Gorski RA. Gonadal steroid induction of structural sex differences in the central nervous system. *Annual review of neuroscience*. 1984;7:413-42.
11. Stoffel-Wagner B. Neurosteroid metabolism in the human brain. *European journal of endocrinology*. 2001;145(6):669-79.
12. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, Dobs A, Snyder PJ, Cunningham G, et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(8):2839-53.
13. Zitzmann M. Testosterone and the brain. *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male*. 2006;9(4):195-9.
14. Sachar EJ, Halpern F, Rosenfeld RS, Gallagher TF, Hellman L. Plasma and urinary testosterone levels in depressed men. *Archives of General Psychiatry*. 1973;28(1):15-8.
15. McIntyre RS, Mancini D, Eisfeld BS, Soczynska JK, Grupp L, Konarski JZ, et al. Calculated bioavailable testosterone levels and depression in middle-aged men. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(9):1029-35.

16. Delhez M, Hansenne M, Legros JJ. Andropause and psychopathology: minor symptoms rather than pathological ones. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28(7):863-74.
17. Margolese HC. The male menopause and mood: testosterone decline and depression in the aging male--is there a link? *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. 2000;13(2):93-101.
18. Seidman SN, Araujo AB, Roose SP, Devanand DP, Xie S, Cooper TB, et al. Low testosterone levels in elderly men with dysthymic disorder. *The American journal of psychiatry*. 2002;159(3):456-9.
19. Rubin RT, Poland RE, Lesser IM. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression VIII. Pituitary-gonadal axis activity in male patients and matched control subjects. *Psychoneuroendocrinology*. 1989;14(3):217-29.
20. Carnahan RM, Perry PJ. Depression in aging men: the role of testosterone. *Drugs & aging*. 2004;21(6):361-76.
21. Barrett-Connor E, von Mühlen DG, Kritz-Silverstein D. Bioavailable Testosterone and Depressed Mood in Older Men: The Rancho Bernardo Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(2):573-7.
22. Davis SR, Tran J. Testosterone influences libido and well being in women. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2001;12(1):33-7.
23. B SVS. Kaplan & Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri. 2016.
24. McEwen BS, Alves SE. Estrogen actions in the central nervous system. *Endocrine reviews*. 1999;20(3):279-307.
25. Lokuge S, Frey BN, Foster JA, Soares CN, Steiner M. Depression in women: windows of vulnerability and new insights into the link between estrogen and serotonin. *The Journal of clinical psychiatry*. 2011;72(11):e1563-9.
26. Yonkers KA, O'Brien PM, Eriksson E. Premenstrual syndrome. *Lancet (London, England)*. 2008;371(9619):1200-10.
27. Hardy R, Kuh D. Change in psychological and vasomotor symptom reporting during the menopause. *Social science & medicine (1982)*. 2002;55(11):1975-88.
28. Matthews KA. Myths and realities of the menopause. *Psychosomatic medicine*. 1992;54(1):1-9.
29. Woods NF, Mariella A, Mitchell ES. Patterns of depressed mood across the menopausal transition: approaches to studying patterns in longitudinal data. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2002;81(7):623-32.
30. Paoletti AM, Floris S, Mannias M, Orru M, Crippa D, Orlandi R, et al. Evidence that cyproterone acetate improves psychological symptoms and enhances the activity of the dopaminergic system in postmenopause. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(2):608-12.
31. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, Tobin MB, Roca CA, Murphy JH, et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;183(2):414-20.

32. Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(6):529-34.
33. Griffin LD, Mellon SH. Selective serotonin reuptake inhibitors directly alter activity of neurosteroidogenic enzymes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999;96(23):13512-7.
34. Işık E. Duygulanım Bozuklukları/Depresyon ve Mani. İstanbul: Boğaziçi Matbaası; 1991.
35. Öztürk O. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Yenilenmiş 13. Baskı. Ankara: Tuna Matbaacılık; 2015. 261-333 p.
36. Işık E, Işık U, Taner Y. Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar. Ankara: Ziraat Gurup Matbaacılık; 2013.
37. Kırılı S. Kadın ve Depresyon. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 1999;8(3):104-5.
38. Akiskal HS, Hantouche EG, Allilaire JF. Bipolar II with and without cyclothymic temperament: "dark" and "sunny" expressions of soft bipolarity. *Journal of affective disorders*. 2003;73(1-2):49-57.
39. Berrios G. Depressive and Manic States During the Nineteenth Century. In: Georgotas A, Cancro R, editors. *Depression and mania*. New York: New York: Elsevier Science Publishing Co; 1988.
40. Köroğlu E. DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı. Ankara: HYB Yayıncılık; 2007.
41. Köroğlu E. DSM-5 Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı. Ankara: HYB Yayıncılık; 2013.
42. Cimilli C. Depresyonda sosyal ve kültürel etmenler. *Duygu durumu bozuklukları- 4*. 2001;157(68).
43. Olchanski N, McInnis Myers M, Halseth M, Cyr PL, Bockstedt L, Goss TF, et al. The economic burden of treatment-resistant depression. *Clinical therapeutics*. 2013;35(4):512-22.
44. Doğan O, Gülmez H, Ketenoğlu C, Kılıçkap Z, Özbek H, Akyüz G. Ruhsal bozuklukların epidemiyolojisi. Sivas: Dilek Matbaası; 1995.
45. Kessler RC, Walters EE. Epidemiology of DSM-III-R major depression and minor depression among adolescents and young adults in the National Comorbidity Survey. *Depression and anxiety*. 1998;7(1):3-14.
46. Horwath E, Cohen RS, Weissman MM. Epidemiology of depressive and anxiety disorders.
. *Textbook in psychiatric epidemiology*2002. p. 389-426.
47. Myer L, Smit J, Roux LL, Parker S, Stein DJ, Seedat S. Common mental disorders among HIV-infected individuals in South Africa: prevalence, predictors, and validation of brief psychiatric rating scales. *AIDS patient care and STDs*. 2008;22(2):147-58.

48. McIntosh E, Gillanders D, Rodgers S. Rumination, goal linking, daily hassles and life events in major depression. *Clinical psychology & psychotherapy*. 2010;17(1):33-43.
49. Akiskal HS. Mood disorders. Introduction and overview. BJ Sadock, VA Sadock (eds) *Comprehensive Textbook of Psychiatry* Seventh edition. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 1284-98.
50. Klose M, Jacobi F. Can gender differences in the prevalence of mental disorders be explained by sociodemographic factors? *Archives of women's mental health*. 2004;7(2):133-48.
51. Noble RE. Depression in women. *Metabolism: clinical and experimental*. 2005;54(5 Suppl 1):49-52.
52. Lee LC, Casanueva CE, Martin SL. Depression among female family planning patients: prevalence, risk factors, and use of mental health services. *Journal of women's health (2002)*. 2005;14(3):225-32.
53. Roos E, Burström B, Saastamoinen P, Lahelma E. A comparative study of the patterning of women's health by family status and employment status in Finland and Sweden 2005. 2443-51 p.
54. Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, Bijl RV, De Graaf R, Vollebergh W, et al. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *International journal of methods in psychiatric research*. 2003;12(1):3-21.
55. Oldehinkel A, U Wittchen H, Schuster P. Prevalence, 20-month incidence and outcome of unipolar depressive disorders in a community sample of adolescents 1999. 655-68 p.
56. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *Jama*. 1996;276(4):293-9.
57. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Myers JK, Kramer M, Robins LN, et al. One-month prevalence of mental disorders in the United States and sociodemographic characteristics: the Epidemiologic Catchment Area study. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1993;88(1):35-47.
58. Kessler RC, Zhao S, Blazer DG, Swartz M. Prevalence, correlates, and course of minor depression and major depression in the National Comorbidity Survey. *Journal of affective disorders*. 1997;45(1-2):19-30.
59. Kessler RC. Epidemiology of women and depression. *Journal of affective disorders*. 2003;74(1):5-13.
60. Lehtinen V, Joukamaa M. Epidemiology of depression: prevalence, risk factors and treatment situation. *Acta psychiatrica Scandinavica Supplementum*. 1994;377:7-10.
61. Rothschild AJ. Mood disorders. *The Harvard Guide to Psychiatry*. third ed. ed. Cambridge: the Belknap Press of Harvard University Press; 1999. 281-307 p.

62. Kessler RCW, P. S. . Epidemiology of depression. Handbook of depression. 2 ed2002. 5-22 p.
63. Erol N, Kılıç C, Ulusoy M, Keçeci M, Şimşek Z. Türkiye ruh sağlığı profili. Ankara: Eksen Tanıtım, 1998.
64. Uçku R, Küey L. Yaşlılarda depresyon epidemiyolojisi-yarıkentsel bir bölgede 65 yaş üstü yaşlılarda kesitsel bir alan çalışması. Nöropsikiyatri arşivi. 1992;29:15-20.
65. Kaya B, Kaya M. 1960'lardan günümüze depresyonun epidemiyolojisi: Tarihsel bir bakış. Klinik Psikiyatri. 2007;10(6):3-10.
66. Elovainio M, Pulkki-Raback L, Jokela M, Kivimaki M, Hintsanen M, Hintsanen T, et al. Socioeconomic status and the development of depressive symptoms from childhood to adulthood: a longitudinal analysis across 27 years of follow-up in the Young Finns study. Social science & medicine (1982). 2012;74(6):923-9.
67. Mann JJ. Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 1999;21(2 Suppl):99s-105s.
68. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry. 1994;51(1):8-19.
69. Delgado P. Pathogenesis of Mood Disorders. In: Stein D, Kuffer D, Schatzberg A, editors. Mood Disorders Text Book. Washington: American Psychiatric Publishing; 2006. p. 100-16.
70. Segal ZV, Pearson JL, Thase ME. Challenges in preventing relapse in major depression. Report of a National Institute of Mental Health Workshop on state of the science of relapse prevention in major depression. Journal of affective disorders. 2003;77(2):97-108.
71. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. Lancet (London, England). 2007;370(9590):851-8.
72. Ustun TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ. Global burden of depressive disorders in the year 2000. The British journal of psychiatry : the journal of mental science. 2004;184:386-92.
73. Ersan E, Abay E. Depresyonun Genetik Nedenleri. Duygudurum Bozuklukları Dizisi. 2001;1(6):277-82.
74. Elder BL, Mosack V. Genetics of depression: an overview of the current science. Issues in mental health nursing. 2011;32(4):192-202.
75. F Levinson D, Evgrafov O, A Knowles J, Potash J, Weissman M, A Scheftner W, et al. Genetics of Recurrent Early-Onset Major Depression (GenRED): Significant Linkage on Chromosome 15q25-q26 After Fine Mapping With Single Nucleotide Polymorphism Markers2007. 259-64 p.

76. Abkevich V, Camp NJ, Hensel CH, Neff CD, Russell DL, Hughes DC, et al. Predisposition locus for major depression at chromosome 12q22-12q23.2. *American journal of human genetics*. 2003;73(6):1271-81.
77. Hamilton SP, Fyer AJ, Durner M, Heiman GA, Baisre de Leon A, Hodge SE, et al. Further genetic evidence for a panic disorder syndrome mapping to chromosome 13q. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(5):2550-5.
78. Lohoff FW. Overview of the genetics of major depressive disorder. *Current psychiatry reports*. 2010;12(6):539-46.
79. Opmeer EM, KorteKaas R, Aleman A. Depression and the role of genes involved in dopamine metabolism and signalling. *Progress in neurobiology*. 2010;92(2):112-33.
80. Yulug B, Ozan E, Kilic E. Brain-Derived Neurotrophic Factor Polymorphism as a Genetic Risk for Depression? A Short Review of the Literature 2010. 123.E5-6 p.
81. Şengül C, Herken H. Streste Genetik ve Epigenetik Mekanizmalar. *Turkiye Klinikleri Journal of Psychiatry Special Topics*. 2011;4(3):6-12.
82. Lopez-Leon S, Janssens AC, Gonzalez-Zuloeta Ladd AM, Del-Favero J, Claes SJ, Oostra BA, et al. Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Molecular psychiatry*. 2008;13(8):772-85.
83. Schroeder M, Krebs MO, Bleich S, Frieling H. Epigenetics and depression: current challenges and new therapeutic options. *Current opinion in psychiatry*. 2010;23(6):588-92.
84. Ernst C, Deleva V, Deng X, Sequeira A, Pomarenski A, Klempan T, et al. Alternative splicing, methylation state, and expression profile of tropomyosin-related kinase B in the frontal cortex of suicide completers. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(1):22-32.
85. Haddad SK, Reiss D, Spotts EL, Ganiban J, Lichtenstein P, Neiderhiser JM. Depression and internally directed aggression: genetic and environmental contributions. *Journal of the American Psychoanalytic Association*. 2008;56(2):515-50.
86. King R. *Cognitive therapy of depression*. Aaon Beck, John Rush, Brian Shaw, Gary Emery. New York: Guilford, 1979. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2002;36(2):272-5.
87. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *The American journal of psychiatry*. 2000;157(1):115-8.
88. Schweitzer I, Tuckwell V, Ames D, O'Brien J. Structural neuroimaging studies in late-life depression: a review. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2001;2(2):83-8.
89. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *The American journal of psychiatry*. 2000;157(10):1552-62.

90. Levinson DF. The genetics of depression: a review. *Biological psychiatry*. 2006;60(2):84-92.
91. Saveanu RV, Nemeroff CB. Etiology of depression: genetic and environmental factors. *The Psychiatric clinics of North America*. 2012;35(1):51-71.
92. Sharpley C. Pathways to depression; A review of the evidence. *Libertas Article wiew*. 2009;6(213):411.
93. Fuchs E, Czeh B, Kole MH, Michaelis T, Lucassen PJ. Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2004;14 Suppl 5:S481-90.
94. Lamprecht R, LeDoux J. Structural plasticity and memory. *Nature reviews Neuroscience*. 2004;5(1):45-54.
95. Kendler KS, Thornton LM, Gardner CO. Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: an evaluation of the "kindling" hypothesis. *The American journal of psychiatry*. 2000;157(8):1243-51.
96. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacology & therapeutics*. 2011;130(2):226-38.
97. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature reviews Neuroscience*. 2008;9(1):46-56.
98. Khairova RA, Machado-Vieira R, Du J, Manji HK. A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. *The international journal of neuropsychopharmacology*. 2009;12(4):561-78.
99. Seidman S. The Neuroendocrinology of Mood Disorders. In: Stein D, Kupfer D, Schatzberg A, editors. *Textbook of Mood Disorders: The American Psychiatry Publishing*. p. 117-30.
100. Joffe RT, Marriott M. Thyroid hormone levels and recurrence of major depression. *The American journal of psychiatry*. 2000;157(10):1689-91.
101. Fink G, Sumner BE, Rosie R, Grace O, Quinn JP. Estrogen control of central neurotransmission: effect on mood, mental state, and memory. *Cellular and molecular neurobiology*. 1996;16(3):325-44.
102. Sumner BEH, Fink G. The density of 5-hydroxytryptamine_{2A} receptors in forebrain is increased at pro-oestrus in intact female rats. *Neuroscience Letters*. 1997;234(1):7-10.
103. Rupprecht R, Holsboer F. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives. *Trends in neurosciences*. 1999;22(9):410-6.
104. Paul SM, Purdy RH. Neuroactive steroids. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 1992;6(6):2311-22.

105. McEwen BS. Non-genomic and genomic effects of steroids on neural activity. *Trends in pharmacological sciences*. 1991;12(4):141-7.
106. Ramirez VD, Zheng J. Membrane sex-steroid receptors in the brain. *Frontiers in neuroendocrinology*. 1996;17(4):402-39.
107. Steiner M, Dunn E, Born L. Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. *Journal of affective disorders*. 2003;74(1):67-83.
108. Burnet RB, Radden HS, Easterbrook EG, McKinnon RA. Premenstrual syndrome and spironolactone. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 1991;31(4):366-8.
109. Rowe T, Sasse V. Androgens and premenstrual symptoms—the response to therapy. In: Dennerstein EL, Frazer I, editors. *Hormones and Behaviour*. New York: Elsevier; 1986. p. 160-5.
110. Dougherty DM, Bjork JM, Moeller FG, Swann AC. The influence of menstrual-cycle phase on the relationship between testosterone and aggression. *Physiology & behavior*. 1997;62(2):431-5.
111. Bloch M, Schmidt PJ, Su TP, Tobin MB, Rubinow DR. Pituitary-adrenal hormones and testosterone across the menstrual cycle in women with premenstrual syndrome and controls. *Biological psychiatry*. 1998;43(12):897-903.
112. Will MA, Randolph JF. The influence of reproductive hormones on brain function in the menopausal transition. *Minerva ginecologica*. 2009;61(6):469-81.
113. Stahl M. *Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 3 ed: Cambridge University Press; 2008.
114. Numakawa T, Yokomaku D, Richards M, Hori H, Adachi N, Kunugi H. Functional interactions between steroid hormones and neurotrophin BDNF. *World journal of biological chemistry*. 2010;1(5):133-43.
115. Foy MR, Baudry M, Akopian GK, Thompson RF. Regulation of hippocampal synaptic plasticity by estrogen and progesterone. *Vitamins and hormones*. 2010;82:219-39.
116. Melcangi RC, Panzica G, Garcia-Segura LM. Neuroactive steroids: focus on human brain. *Neuroscience*. 2011;191:1-5.
117. Liu M, Kelley MH, Herson PS, Hurn PD. Neuroprotection of sex steroids. *Minerva endocrinologica*. 2010;35(2):127-43.
118. Kendall DA, Stancel GM, Enna SJ. The influence of sex hormones on antidepressant-induced alterations in neurotransmitter receptor binding. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1982;2(3):354-60.
119. Machado-Vieira R, Salvatore G, DiazGranados N, Ibrahim L, Latov D, Wheeler-Castillo C, et al. New therapeutic targets for mood disorders. *TheScientificWorldJournal*. 2010;10:713-26.
120. Pluchino N, Cubeddu A, Giannini A, Merlini S, Cela V, Angioni S, et al. Progestogens and brain: An update. *Maturitas*. 2009;62(4):349-55.

121. Spinelli M. Neuroendocrine effects on mood. *Rev Endocr Metab Disord.* 2005;6:109-5.
122. Rohr UD. The impact of testosterone imbalance on depression and women's health. *Maturitas.* 2002;41 Suppl 1:S25-46.
123. Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing research reviews.* 2005;4(2):141-94.
124. Yazici K, Pata O, Yazici A, Aktas A, Tot S, Kanik A. [The effects of hormone replacement therapy in menopause on symptoms of anxiety and depression]. *Turk psikiyatri dergisi = Turkish journal of psychiatry.* 2003;14(2):101-5.
125. Wallen K, Eisler JA, Tannenbaum PL, Nagell KM, Mann DR. Antide (Nal-Lys GnRH antagonist) suppression of pituitary-testicular function and sexual behavior in group-living rhesus monkeys. *Physiology & behavior.* 1991;50(2):429-35.
126. Seidman SN. Testosterone deficiency and mood in aging men: pathogenic and therapeutic interactions. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry.* 2003;4(1):14-20.
127. Zarrouf FA, Artz S, Griffith J, Sirbu C, Kommor M. Testosterone and depression: systematic review and meta-analysis. *Journal of psychiatric practice.* 2009;15(4):289-305.
128. Morley JE. Testosterone and behavior. *Clinics in geriatric medicine.* 2003;19(3):605-16.
129. Lunenfeld B, Nieschlag E. Testosterone therapy in the aging male. *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male.* 2007;10(3):139-53.
130. Amiaz R, Seidman SN. Testosterone and depression in men. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity.* 2008;15(3):278-83.
131. Seidman SN, Walsh BT. Testosterone and depression in aging men. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry.* 1999;7(1):18-33.
132. Rupprecht R, Rupprecht C, Rupprecht M, Noder M, Schwarz W. Different reactivity of the hypothalamo-pituitary-gonadal-axis in depression and normal controls. *Pharmacopsychiatry.* 1988(21):438-9.
133. Amsterdam JD, Winokur A, Caroff S, Snyder P. Gonadotropin release after administration of GnRH in depressed patients and healthy volunteers. *Journal of affective disorders.* 1981;3(4):367-80.
134. Davies RH, Harris B, Thomas DR, Cook N, Read G, Riad-Fahmy D. Salivary testosterone levels and major depressive illness in men. *The British Journal of Psychiatry.* 1992;161:629-32.
135. Levitt AJ, Joffe RT. Total and free testosterone in depressed men. *Acta psychiatrica Scandinavica.* 1988;77(3):346-8.

136. Booth A, Dabbs Jr JM. Testosterone and Men's Marriages 1993. 463-77 p.
137. Weber B, Lewicka S, Deuschle M, Colla M, Heuser I. Testosterone, androstenedione and dihydrotestosterone concentrations are elevated in female patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2000;25(8):765-71.
138. Morsink LF, Vogelzangs N, Nicklas BJ, Beekman AT, Satterfield S, Rubin SM, et al. Associations between sex steroid hormone levels and depressive symptoms in elderly men and women: results from the Health ABC study. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(8-10):874-83.
139. Ozsoy S, Esel E, Hacimusalar Y, Candan Z, Kula M, Turan T. [Acute and chronic effects of electroconvulsive therapy on neuroactive steroids in patients with major depressive disorder]. *Türk psikiyatri dergisi = Turkish journal of psychiatry*. 2008;19(4):341-8.
140. Barrett-Connor E, von Muhlen D, Laughlin GA, Kripke A. Endogenous levels of dehydroepiandrosterone sulfate, but not other sex hormones, are associated with depressed mood in older women: the Rancho Bernardo Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1999;47(6):685-91.
141. Marshall JC. Obesity in adolescent girls: is excess androgen the real bad actor? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(2):393-5.
142. Eriksson E, Sundblad C, Lisjo P, Modigh K, Andersch B. Serum levels of androgens are higher in women with premenstrual irritability and dysphoria than in controls. *Psychoneuroendocrinology*. 1992;17(2-3):195-204.
143. Hohlagschwandtner M, Husslein P, Klier C, Ulm B. Correlation between serum testosterone levels and peripartal mood states. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2001;80(4):326-30.
144. Himelein MJ, Thatcher SS. Depression and body image among women with polycystic ovary syndrome. *Journal of health psychology*. 2006;11(4):613-25.
145. Lund TD, Munson DJ, Haldy ME, Handa RJ. Dihydrotestosterone may inhibit hypothalamo-pituitary-adrenal activity by acting through estrogen receptor in the male mouse. *Neurosci Lett*. 2004;365(1):43-7.
146. Çorapçioğlu A, Aydemir Ö, Yıldız Mva. DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme, Klinik Versiyon (SCID-I). Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1999.
147. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *The British journal of medical psychology*. 1959;32(1):50-5.
148. Yazıcı M, Demir B, Tanrıverdi N, Karağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği, Değerlendiriciler Arası Güvenilirlik ve Geçerlilik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 1998;2(9):114-7.
149. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*. 1996;4(4):251-9.

150. Picazo O, Fernandez-Guasti A. Anti-anxiety effects of progesterone and some of its reduced metabolites: an evaluation using the burying behavior test. *Brain research*. 1995;680(1-2):135-41.
151. Wieland S, Lan NC, Mirasedeghi S, Gee KW. Anxiolytic activity of the progesterone metabolite 5 alpha-pregnan-3 alpha-ol-20-one. *Brain research*. 1991;565(2):263-8.
152. Reddy DS, O'Malley BW, Rogawski MA. Anxiolytic activity of progesterone in progesterone receptor knockout mice. *Neuropharmacology*. 2005;48(1):14-24.
153. Rhodes ME, Frye CA. Inhibiting progesterone metabolism in the hippocampus of rats in behavioral estrus decreases anxiolytic behaviors and enhances exploratory and antinociceptive behaviors. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*. 2001;1(3):287-96.
154. Compagnone NA, Mellon SH. Neurosteroids: biosynthesis and function of these novel neuromodulators. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2000;21(1):1-56.
155. Dong E, Matsumoto K, Uzunova V, Sugaya I, Takahata H, Nomura H, et al. Brain 5alpha-dihydroprogesterone and allopregnanolone synthesis in a mouse model of protracted social isolation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(5):2849-54.
156. Shen H, Gong QH, Aoki C, Yuan M, Ruderman Y, Dattilo M, et al. Reversal of neurosteroid effects at alpha4beta2delta GABAA receptors triggers anxiety at puberty. *Nature neuroscience*. 2007;10(4):469-77.
157. Abraham GE. Nutritional factors in the etiology of the premenstrual tension syndromes. *The Journal of reproductive medicine*. 1983;28(7):446-64.
158. Baker ER, Best RG, Manfredi RL, Demers LM, Wolf GC. Efficacy of progesterone vaginal suppositories in alleviation of nervous symptoms in patients with premenstrual syndrome. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 1995;12(3):205-9.
159. Le Melleo J, Jhangri GS, Lott P, Tait GR, McManus K, Geddes M, et al. Effect of medroxyprogesterone pretreatment on pentagastrin-induced panic symptoms in females with panic disorder. *Psychiatry research*. 2001;101(3):237-42.
160. Childs E, Dlugos A, De Wit H. Cardiovascular, hormonal, and emotional responses to the TSST in relation to sex and menstrual cycle phase. *Psychophysiology*. 2010;47(3):550-9.
161. Droogleever Fortuyn HA, van Broekhoven F, Span PN, Backstrom T, Zitman FG, Verkes RJ. Effects of PhD examination stress on allopregnanolone and cortisol plasma levels and peripheral benzodiazepine receptor density. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(10):1341-4.
162. Maner JK, Miller SL, Schmidt NB, Eckel LA. The endocrinology of exclusion: rejection elicits motivationally tuned changes in progesterone. *Psychological science*. 2010;21(4):581-8.
163. Roca CA, Schmidt PJ, Altemus M, Deuster P, Danaceau MA, Putnam K, et al. Differential menstrual cycle regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in

women with premenstrual syndrome and controls. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(7):3057-63.

164. Seidel EM, Silani G, Metzler H, Thaler H, Lamm C, Gur RC, et al. The impact of social exclusion vs. inclusion on subjective and hormonal reactions in females and males. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(12):2925-32.

165. Wirth MM, Schultheiss OC. Effects of affiliation arousal (hope of closeness) and affiliation stress (fear of rejection) on progesterone and cortisol. *Hormones and behavior*. 2006;50(5):786-95.

166. Gonda X, Telek T, Juhasz G, Lazary J, Vargha A, Bagdy G. Patterns of mood changes throughout the reproductive cycle in healthy women without premenstrual dysphoric disorders. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2008;32(8):1782-8.

167. Nillni YI, Rohan KJ, Zvolensky MJ. The role of menstrual cycle phase and anxiety sensitivity in catastrophic misinterpretation of physical symptoms during a CO₂ challenge. *Archives of women's mental health*. 2012;15(6):413-22.

168. Reynolds TA, Makhanova A, Marcinkowska UM, Jasienska G, McNulty JK, Eckel LA, et al. Progesterone and women's anxiety across the menstrual cycle. *Hormones and behavior*. 2018;102:34-40.

169. Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE, Gostout BS, Bower JH, Maraganore DM, et al. Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause (New York, NY)*. 2008;15(6):1050-9.

170. Cameron OG, Kuttusch D, McPhee K, Curtis GC. Menstrual fluctuation in the symptoms of panic anxiety. *Journal of affective disorders*. 1988;15(2):169-74.

171. van Veen JF, Jonker BW, van Vliet IM, Zitman FG. The effects of female reproductive hormones in generalized social anxiety disorder. *International journal of psychiatry in medicine*. 2009;39(3):283-95.

172. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, Manson JE, Miller VM, Atwood CS, et al. Effects of Hormone Therapy on Cognition and Mood in Recently Postmenopausal Women: Findings from the Randomized, Controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. *PLoS medicine*. 2015;12(6):e1001833; discussion e.

173. Demetrio FN, Renno J, Jr., Gianfaldoni A, Goncalves M, Halbe HW, Filho AH, et al. Effect of estrogen replacement therapy on symptoms of depression and anxiety in non-depressive menopausal women: a randomized double-blind, controlled study. *Archives of women's mental health*. 2011;14(6):479-86.

174. Shores MM, Sloan KL, Matsumoto AM, Mocerri VM, Felker B, Kivlahan DR. Increased incidence of diagnosed depressive illness in hypogonadal older men. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(2):162-7.

175. DiBlasio CJ, Hammett J, Malcolm JB, Judge BA, Womack JH, Kincade MC, et al. Prevalence and predictive factors for the development of de novo psychiatric illness in patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *The Canadian journal of urology*. 2008;15(5):4249-56; discussion 56.

176. Wang C, Alexander G, Berman N, Salehian B, Davidson T, McDonald V, et al. Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men--a clinical

research center study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1996;81(10):3578-83.

177. Pope HG, Jr., Cohane GH, Kanayama G, Siegel AJ, Hudson JI. Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized, placebo-controlled trial. *The American journal of psychiatry*. 2003;160(1):105-11.

178. Kanayama G, Amiaz R, Seidman S, Pope HG, Jr. Testosterone supplementation for depressed men: current research and suggested treatment guidelines. *Experimental and clinical psychopharmacology*. 2007;15(6):529-38.

179. Buddenberg TE, Komorowski M, Ruocco LA, Silva MA, Topic B. Attenuating effects of testosterone on depressive-like behavior in the forced swim test in healthy male rats. *Brain research bulletin*. 2009;79(3-4):182-6.

180. Hodosy J, Zelmanova D, Majzunova M, Filova B, Malinova M, Ostatnikova D, et al. The anxiolytic effect of testosterone in the rat is mediated via the androgen receptor. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2012;102(2):191-5.

181. Bitran D, Kellogg CK, Hilvers RJ. Treatment with an anabolic-androgenic steroid affects anxiety-related behavior and alters the sensitivity of cortical GABAA receptors in the rat. *Hormones and behavior*. 1993;27(4):568-83.

182. Aikey JL, Nyby JG, Anmuth DM, James PJ. Testosterone rapidly reduces anxiety in male house mice (*Mus musculus*). *Hormones and behavior*. 2002;42(4):448-60.

183. Hermans EJ, Putman P, Baas JM, Koppeschaar HP, van Honk J. A single administration of testosterone reduces fear-potentiated startle in humans. *Biological psychiatry*. 2006;59(9):872-4.

184. Giltay EJ, Enter D, Zitman FG, Penninx BW, van Pelt J, Spinhoven P, et al. Salivary testosterone: associations with depression, anxiety disorders, and antidepressant use in a large cohort study. *Journal of psychosomatic research*. 2012;72(3):205-13.

185. Glaser R, York AE, Dimitrakakis C. Beneficial effects of testosterone therapy in women measured by the validated Menopause Rating Scale (MRS). *Maturitas*. 2011;68(4):355-61.

186. Maclaran K, Panay N. The safety of postmenopausal testosterone therapy. *Women's health (London, England)*. 2012;8(3):263-75.

187. Davey DA. Androgens in women before and after the menopause and post bilateral oophorectomy: clinical effects and indications for testosterone therapy. *Women's health (London, England)*. 2012;8(4):437-46.

188. Bastos CP, Pereira LM, Ferreira-Vieira TH, Drumond LE, Massensini AR, Moraes MF, et al. Object recognition memory deficit and depressive-like behavior caused by chronic ovariectomy can be transiently recovered by the acute activation of hippocampal estrogen receptors. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;57:14-25.

189. Ahokas A, Kaukoranta J, Wahlbeck K, Aito M. Estrogen deficiency in severe postpartum depression: successful treatment with sublingual physiologic 17beta-estradiol: a preliminary study. *The Journal of clinical psychiatry*. 2001;62(5):332-6.

190. Solomon MB, Herman JP. Sex differences in psychopathology: of gonads, adrenals and mental illness. *Physiology & behavior*. 2009;97(2):250-8.
191. Young EA, Midgley AR, Carlson NE, Brown MB. Alteration in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in depressed women. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(12):1157-62.
192. Douma SL, Husband C, O'Donnell ME, Barwin BN, Woodend AK. Estrogen-related mood disorders: reproductive life cycle factors. *ANS Advances in nursing science*. 2005;28(4):364-75.
193. Hsiao CC, Liu CY, Hsiao MC. No correlation of depression and anxiety to plasma estrogen and progesterone levels in patients with premenstrual dysphoric disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2004;58(6):593-9.
194. Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI, Epel ES, Mellon SH. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). *Frontiers in neuroendocrinology*. 2009;30(1):65-91.
195. Schmidt PJ, Daly RC, Bloch M, Smith MJ, Danaceau MA, St Clair LS, et al. Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(2):154-62.
196. Fava M. New approaches to the treatment of refractory depression. *The Journal of clinical psychiatry*. 2000;61 Suppl 1:26-32.
197. Morrison MF. Androgens in the elderly: will androgen replacement therapy improve mood, cognition, and quality of life in aging men and women. *Psychopharmacology bulletin*. 1997;33(2):293-6.
198. Burger H, Davis S. Should women be treated with testosterone? *Clinical endocrinology*. 1998;49(2):159-60.
199. Yonkers K. Women and Depression: Who is at risk? *Am J Obstetrics Gynecol*. 1998(69):98-101.
200. Sands R, Studd J. Exogenous androgens in postmenopausal women. *The American journal of medicine*. 1995;98(1a):76s-9s.
201. Guzick DS, Hoeger K. Sex, hormones, and hysterectomies. *The New England journal of medicine*. 2000;343(10):730-1.
202. Miller KK, Perlis RH, Papakostas GI, Mischoulon D, Losifescu DV, Brick DJ, et al. Low-dose transdermal testosterone augmentation therapy improves depression severity in women. *CNS spectrums*. 2009;14(12):688-94.
203. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, Casson PR, Buster JE, Redmond GP, et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *The New England journal of medicine*. 2000;343(10):682-8.
204. Goldstat R, Briganti E, Tran J, Wolfe R, Davis SR. Transdermal testosterone therapy improves well-being, mood, and sexual function in premenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2003;10(5):390-8.
205. Woods N, Mariella A, Mitchell E. Patterns of depressed mood across the menopausal transition: approaches to studying patterns in longitudinal data. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2002;81(7):623-32.

206. Pisani G, Facioni L, Fiorani F, Pisani G. [Psychosexual problems in menopause]. *Minerva ginecologica*. 1998;50(3):77-81.
207. Young EA, Lopez JF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H. Hormonal evidence for altered responsiveness to social stress in major depression. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2000;23(4):411-8.
208. Avis NE, Brambilla D, McKinlay SM, Vass K. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts Women's Health Study. *Annals of epidemiology*. 1994;4(3):214-20.
209. Kessler RC, McGonagle KA, Nelson CB, Hughes M, Swartz M, Blazer DG. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. II: Cohort effects. *Journal of affective disorders*. 1994;30(1):15-26.
210. Dennerstein L, Guthrie JR, Clark M, Lehert P, Henderson VW. A population-based study of depressed mood in middle-aged, Australian-born women. *Menopause (New York, NY)*. 2004;11(5):563-8.
211. Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have T, Katz I, Tweedy K, Battistini M. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Biological psychiatry*. 2004;55(4):406-12.
212. Schmidt PJ. Mood, depression, and reproductive hormones in the menopausal transition. *The American journal of medicine*. 2005;118 Suppl 12B:54-8.
213. Schmidt PJ, Murphy JH, Haq N, Danaceau MA, St Clair L. Basal plasma hormone levels in depressed perimenopausal women. *Psychoneuroendocrinology*. 2002;27(8):907-20.
214. Woods NF, Smith-DiJulio K, Percival DB, Tao EY, Mariella A, Mitchell S. Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause (New York, NY)*. 2008;15(2):223-32.
215. Morrison MF, Freeman EW, Lin H, Sammel MD. Higher DHEA-S (dehydroepiandrosterone sulfate) levels are associated with depressive symptoms during the menopausal transition: results from the PENN Ovarian Aging Study. *Archives of women's mental health*. 2011;14(5):375-82.
216. Freeman EW, Sammel MD, Liu L, Gracia CR, Nelson DB, Hollander L. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(1):62-70.

9. EKLER

Ek-1: Bilgilendirilmiş Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Seks hormonu (testosteron, progesteron, östrojen) düzeylerinde değişiklikler depresif belirtiler yapabilmektedir. Bu çalışmanın amacı bu yaygın görülen depresif belirtilerin oluşmasına yol açan etkenleri açıklamaya yardımcı olmaktır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için 18-65 yaş arasında olmanız gerekir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Çalışmaya katılan gönüllülere bazı sorular sorularak formlar doldurulacaktır. Bu işlemler bir kez yapılacaktır. Sonrasında başka bir uygulama olmayacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili bir sorumluluğunuz bulunmamaktadır.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmaya İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'ne son 1 yılda başvuran ve hormon düzeyi ölçümü yapılan hastalar arasından çalışmaya katılmaya gönüllü olanlar dahil edilecektir.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırma için öngörülen süre 8 aydır. Sizinle sadece bir kez görüşme yapılacaktır. Araştırma için tekrar görüşülmeye gerek olmayacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmada beklenen yarar, depresif belirtilerin olası sebeplerini açıklamaya yardımcı olacak bazı bilgiler edinmek olacaktır. Bu bilgiler ışığında, bu belirtileri olan kişilerin tedavisine elde edilecek bilgiler ışığında faydanız olmuş olacaktır.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Çalışmamızda uymanızı beklediğimiz bir program veya tedavi şeması bulunmamaktadır.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?

Başka bir işlem uygulanmayacaktır.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmaya bağlı öngörülen bir zararlanım bulunmamaktadır.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödettirilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Çalışmayı destekleyen kurum yoktur. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na başvurulacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MIDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum

1.1.1 GÖNÜLLÜNÜN		1.1.2 İMZASI
1.1.2.1 ADI ve SOYADI		
ADRESİ		
TEL. veya FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		1.1.3 İMZASI
1.1.3.1 ADI ve SOYADI		
ADRESİ		
TEL. veya FAKS		
TARİH		

Ek-2: Sosyodemografik Bilgi Formu

Olgu No:

Tarih:

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

1- Ad ve soyad baş harfleri:.....

2- Yaş:.....

3- Cinsiyet: 0)Kadın 1) Erkek
olarak):.....

4-Eğitim süresi (yıl

5- Meslek: 0) Ev Hanımı 1) Öğrenci 2) İşçi- Memur 3) Çalışmıyor

6- Medeni durum: 0) Evli 1) Bekar 2) Boşanmış-dul-ayrı yaşıyor

7- Bugüne kadar bir psikiyatrik hastalık tanısının varlığı:

0) Yok 1) Var (Belirtiniz):.....

8- Şu anki psikiyatrik hastalık tanısının varlığı:

0)Yok 1) Var (Belirtiniz):.....

9- Sigara kullanımı: 0) Yok 1) Var

10- Alkol kullanımı: 0) Yok 1) Var

11- Uyuşturucu madde kullanımı: 0) Yok 1) Var

12- Mevcut bedensel hastalık tanısı: 0) Yok 1) Var(Belirtiniz):.....

13- Endokrin hastalığı var ise belirtiniz:

0) Yok

1) Tiroid bezi hastalıkları.....

2) Diyabet hastalığı.....

3) Böbreküstü bezi hastalıkları.....

4) Gonadal sistem hastalıkları.....

5) Diğer(Belirtiniz):.....

14- Kullandığı ilaçlar (Belirtiniz):.....

15- İkincil cinsiyet özellikleri başlangıç yaşı (Kadınlarda adet görme; erkeklerde penis ve testis gelişimi, kıllanma):

16- Menopoz: 0)Yok 1)Var

17- Hormon düzeyleri:

Östrojen:.....

Progesteron:.....

Testosteron:.....

Ek-3: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

0. Yok

1. Hafif (düzensiz ve kısa sürelerle ortaya çıkar)

2. Orta (daha sürekli ve daha uzun süreli olarak ortaya çıkar, hastanın bunlarla başa çıkması önemli

çabaları gerektirir)

3. Şiddetli (sürekli, hastanın yaşamına egemen)

4. Çok şiddetli (kişiyi inkapasite durumuna getirici)

Birini İşaretleyin

1. ANKSİYETELİ MİZAÇ: Endişeler, kötü bir şey olacağı beklentisi, korkulu bekleme, irritabilite. 0 1 2 3 4

2. GERİLİM: Gerilim duyguları, bitkinlik, irkilme tepkileri, kolayca ağlamaya başlama, ürperme, yerinde duramama, gevşeyememe. 0 1 2 3 4

3. KORKULAR: Karanlıktan, yabancılardan, yalnız bırakılmaktan, hayvanlardan, trafik ve kalabalıktan. 0 1 2 3 4

4. UYKUSUZLUK: Uykuya dalmada güçlük, bölünmüş uyku, doyurucu olmayan uyku, uyanıldığında bitkinlik, düşler, karabasanlar, gece korkuları. 0 1 2 3 4

5. ENTELLEKTÜEL (kognitif): Konsantrasyon güçlüğü, bellek zayıflaması. 0 1 2 3 4

6. DEPRESİF MİZAÇ: İlgisizlik, hobilere zevk alamama, depresyon, erken uyanma, gün içinde dalgalanmalar. 0 1 2 3 4

7. BEDENSEL: (Musküler): Ağrılar, seyirmeler, kas gerginliği, miyoklonik sızramalar, diş gıcırdatma, titrek konuşma, artmış kas tonusu. 0 1 2 3 4

8. SOMATİK: (Duyusal): Kulak çınlaması, görme bulanıklığı, sıcak ve soğuk basmaları, güçsüzlük duyguları, karıncalanma duyumu. 0 1 2 3 4

9. KARDİYOVASKÜLER SEMPTOMLAR: Taşikardi, çarpıntı, göğüste ağrılar, damarların titreşmesi, baygınlık duygusu, ekstrasistoller. 0 1 2 3 4

Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler

10. SOLUNUM SEMPTOMLARI: Göğüste baskı veya sıkışma, boğulma duygusu, iç çekme, dispne. 0 1 2 3 4

11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR: Yutma güçlüğü, bağırsaklarda gaz, karın ağrısı, yanma duyuları, karında dolgunluk, bulantı, kusma, gurultu, ishal, kilo kaybı, konstipasyon. 0 1 2 3 4

12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR: Sık işeme, amenore, menoraji, firijidite gelişimi, erken boşalma, libido kaybı, empotans. 0 1 2 3 4

13. OTONOMİK SEMPTOMLAR: Ağız kuruluğu, yüz kızarması, solgunluk, terleme eğilimi, baş dönmesi, gerilim baş ağrısı, saçların diken diken olması. 0 1 2 3 4

14. GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞ: Yerinde duramama, huzursuzluk veya gezinme, ellerde titremeler, alında kırışma, gergin yüz, iç çekme veya hızlı soluma, yüz solgunluğu, yutkunma, geçirme, canlı tendon sızramaları, dilate pupiller, egzoftalmus. 0 1 2 3 4

TOPLAM: PSİŞİK: SOMATİK
(1,2,3,5,6) (4,7,8,9,10,11,12,13)

Değerlendiren Dr:

Ek-4: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ:

1. Depresif ruh hali (keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

0. yok

1. Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor.
2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü ya da sözsüz olarak belirtiyor.

2. Suçluluk duyguları

0. Yok

1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
3. Şimdiki hastalığını ceza olarak görüyor. Suçluluk hezeyanları.
4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel halüsinasyonlar görüyor.

3. İntihar

0. Yok

1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
2. "Keşke ölmüş olsaydım" diye düşünüyor ya da benzer düşünceler besliyor.
3. İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.
4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir.)

4. Uykuya dalamamak

0. Bu konuda zorluk çekmiyor.

1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikayetçi.
2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.

5. Gece yarısı uyanmak

0. Herhangi bir sorun yok.

1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

6. Sabah erken uyanmak

0. Herhangi bir sorun yok

1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7. Çalışma ve aktiviteler

0. Herhangi bir sorun yok.

1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor).
3. Aktivitelerinde harcadığı süre ya da üretimi azalıyor.
4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış.

8.Retardasyon (düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma).

0. Düşünce ve konuşması normal.
1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.
2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.
3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor.
4. Tam stuporda.

9.Ajitasyon

0. Yok
1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.
2. Ellerini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

10.Psişik anksiyete

0. Herhangi bir sorun yok.
1. Subjektif gerilim ve irritabilite.
2. Küçük şeylere üzülüyor.
3. Yüzünden ya da konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
- 4 .Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

11.Somatik anksiyete

0. Yok
1. Hafif
2. İlimli
3. Şiddetli
4. Çok şiddetli

12.Gastrointestinal somatik semptomlar

0. Yok
1. İştahsızlık, karnının şiş olduğunu söylüyor.
2. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor yada ilaca ihtiyaç duyuyor.

13.Genel somatik semptomlar

0. Yok
1. Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.
2. Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.

14.Genital semptomlar (libido kaybı, adet bozuklukları vb.)

0. Yok
1. Hafif
2. Şiddetli
3. Anlaşılamadı.

15.Hipokondriaklık

0. Yok
1. Kuruntulu
2. Aklını sağlık konularına takmış durumda
3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
4. Hipokondriaklık delüzyonları.

16.Zayıflama (A ya da B'yi doldurunuz)

- A.Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)
0. Kilo kaybı yok
 1. Önceki hastalığına bağlı olası zayıflama
 2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B.Psikiyatr tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde

0. Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama

1. Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama

17.Durumu hakkında görüşü.

0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.

1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olmasına bağlıyor.

2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.

