

Depresif Bozuklukta Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal ve Hipotalamo-Pitüiter-Tiroid Eksen Bulguları

Dr. Ashı SARANDÖL¹, Dr. Bilgen TANELİ², Dr. E. Yusuf SİVRİOĞLU³

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, majör depresif bozuklukta (MDB) görülebilen nöroendokrin anormalliklerin nöbet ve iyileşme dönemlerinde ve kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya DSM-IV ve ICD-10'a göre MDB tanısı konmuş 20 hasta ve 20 sağlıklı denek rastgele örneklem yöntemiyle seçildi. Tüm deneklere Deksa-metazon Süpresyon Testi (DST) ve Tiroid Serbestleştirici Hormon (TRH) testleri uygulandı, bazal hormon düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Deksa-metazon öncesi 16:00 kortizol değeri dışında tüm kortizol yanıtları nöbet döneminde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Nöbet iyileşme dönemi karşılaştırmalarında ise deksa-metazon öncesi ve sonrası tüm kortizol değerleri anlamlı olarak nöbet döneminde yüksekti. TRH'ya Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH) yanıtları, en yüksek (mak) TSH yanıtları, mak TSH düzeyinde değişim anlamlı olarak hasta grubunda düşüktü. DST pozitiflik oranı nöbet döneminde %70, iyileşme döneminde %5 olarak tespit edildi. TSH körelme oranı ise nöbet döneminde %50, iyileşme döneminde %35 olarak tespit edildi.

Sonuç: DST'nin nöbet döneminde pozitif olup iyileşme döneminde normale döndüğü, TSH yanıtındaki körelmenin hem nöbet hem iyileşme döneminde devam ettiği dikkati çekmiştir.

Anahtar Sözcükler: DST, major depresif bozukluk, iyileşme, TRH

SUMMARY: Hypothalamic-Pituitary-Adrenal and Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis Findings in Depressive Disorder

Objective: To find out whether the neuroendocrine abnormalities, that may be seen in major depressive disorder (MDD), differ during depression and remission periods, compared with the controls.

Method: Twenty subjects, diagnosed as MDD according to DSM -IV, ICD-10, and 20 healthy controls were randomly selected and included in this study. Dexamethasone Suppression Test (DST) and Thyroid Releasing Hormone (TRH) test were performed and basal hormone levels were determined in all subjects.

Results: All cortisol responses were found to be significantly higher in the patient group during depression period compared to the control group except at 16:00 before dexamethasone. Comparison of depression and remission periods revealed that all cortisol levels before and after dexamethasone were significantly higher in depression period. Thyroid Stimulating Hormone (TSH) responses to TRH, maximal TSH responses, change in maximal TSH level were significantly lower in the patient group compared with the controls. The rate of DST positivity was 70% in depression period and 5% in remission period. Blunted TSH response rate was 50% in depression period and 35% in remission period.

Conclusion: We found that while DST positivity in depression returned to normal during remission, blunted TSH response was consistent both during depression and remission.

Key Words: DST, major depressive disorder, remission, TRH

¹Uzm., ²Prof., ³Uzm., Uludağ Ü. Tıp Fak., Psikiyatri A.D., Bursa.

GİRİŞ

Duygudurum bozuklukları, psikoendokrinolojik araştırmaların en yoğun olarak yapıldığı psikiyatrik hastalık grubudur. Araştırmalar gözden geçirildiğinde HPA (hipotalamo-pitüiter-adrenal) eksen ve HPT (hipotalamo-pitüiter-tiroid) eksen ile ilgili çalışmalar dikkat çekmektedir. Bu amaçla yapılan testlerin başlıcaları DST (Deksametazon süpresyon testi) ve TRH (tiroid serbestleştirici hormon) testidir.

DST, Carroll ve arkadaşları tarafından 1968'de, depresyonlu hastalarda tedaviden önce 1 miligram (mg) deksametazona yetersiz plazma kortizol baskılanmasının olduğunu gösterilmesiyle psikiyatride kullanılmaya başlanmıştır (Heim ve ark. 1997). 1981'de testin standardizasyonu yapılmıştır (Carroll ve ark. 1981). En yaygın uygulama şekli, ilk gün saat 16:00 ve 23:00'te kan numuneleri alındıktan sonra ağızdan 1mg deksametazon verilmesi, ikinci gün 08:00, 16:00 ve 23:00'te tekrar kan alınması ve kortizol düzeylerinin ölçülmesi şeklindedir. Ancak daha farklı uygulamalar da mevcuttur (Arana ve ark. 1985, Bilici ve Taneli 1998). Deksametazon verilmesini takiben dokuz ile yirmi dört saat arasında ölçülen herhangi bir kortizol düzeyinin yüksek olması, kortizol baskılanmasının olmadığını gösterir ve test sonucu anormal (veya pozitif) olarak değerlendirilir. Genelde plazma kortizolünün 50 nanogram/mililitre (ng/ml)'nin üzerinde olması anormal kabul edilmekle birlikte, kullanılan yöntemle bağlı olarak kesme noktası 40 ile 60 ng/ml arasında değişebilmektedir. MDB'de DST pozitiflik oranının %30-70 arasında olduğu bildirilmiştir (American Psychiatric Association 1987).

HPA ekseninin yanı sıra HPT ekseninin işlevindeki azalmanın da duygudurum bozuklukları ile ilişkili olduğu ve bunun tespit edilmesinin tanıda özgüllüğü arttırmak ve prognozu belirlemek için önemli olabileceği öne sürülmüştür (Lasser ve Baldessarini 1997). TRH testi, HPT eksenini incelemek üzere uygulanan standart bir yöntemdir (Green ve ark. 1995). Bugüne kadar depresyonlu hastalarda TRH'ya TSH cevabında anormallik olduğunu bildiren çalışmalarda körelme oranı %25-75 arasında değişmektedir (Hein ve Jackson 1990). Bunun tam tersine, depresyonda TRH'ya artmış TSH yanıtlarının olduğunu gösteren araştırmalar da mevcuttur (Extein ve ark.

1981). Az sayıda çalışmada TRH'ya prolaktin (PRL) ve büyüme hormonu (GH) yanıtları da incelenmiştir, fakat bu konuda bulgular oldukça yetersizdir.

Bu çalışmada MDB'de görülebilecek nöroendokrin bulguların nöbet-iyileşme dönemlerinde ve kontrol grubu ile karşılaştırılması planlanmıştır. Hastaların her iki dönemde de değerlendirilmesi ile HPA ve HPT eksen bulgularının tanı ve özellikle de hastalığın takibi açısından bir gösterge olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Denekler ve Dışlama Ölçütleri

Çalışmaya Kasım 1998-Temmuz 1999 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (U.Ü.T.F) Psikiyatri Anabilim Dalı'na başvuran, rastgele örneklem yöntemiyle seçilen, DSM-IV (Amerikan Psikiyatri Birliği 1994) ve ICD-10 (Dünya Sağlık Örgütü 1992) tanı ölçütlerine göre MDB tanısı konan toplam 20 hasta alındı. Hastaların bulundukları epizodun şiddeti DSM-IV'e göre "hafif", "orta", "ağır" veya "psikotik özellikli ağır" olmak üzere gruplara ayrıldı. Hastaların tanı ölçütleri alınan öykü, hekim tarafından yapılan ruhsal muayene ve çalışmacılar tarafından oluşturulan belirti tarama listelerinin uygulanması ile tespit edildi. Hasta grubunun 5'i tekrarlayıcı MDB hastası iken, diğerleri tek epizod hastası idi. İki hastaya anksiyetelerinin yoğun olduğu dönemde kısa etkili benzodiazepin (Alprozolam 0.5 mg 1 tablet) verildi, bu hastalar dışında hiçbir hastaya testler tamamlanmadan önce psikotrop ilaç uygulanmadı.

Kontrol grubu, sağlıklı ve herhangi bir ilaç kullanmayan tıp fakültesi öğrencileri, hastane çalışanları ve diğer gönüllüler arasından rastgele seçilen 20 (10 kadın, 10 erkek) kişiden oluşturuldu.

Tüm denekler için DST'de yanlış pozitif sonuç doğurabilecek (gebelik, obesite, diabetes mellitus, renovasküler hipertansiyon, Cushing hastalığı, yüksek ateş, temporal lob epilepsi öyküsü olması ve alkol, antiepileptik, meprobamat, rezerpin, östrojen kullanımı), yanlış negatif sonuç doğurabilecek (Addison hastalığı, hipopituitarizm, yüksek doz benzodiazepin, siproheptadin kullanımı vb) etkenler göz önünde bulundurularak seçim yapıldı. TRH testi için uzamış açlık, kronik böbrek yetmezliği, klinefelter sendromu,

TABLO 1. MDB ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Bazal Hormon Düzeyi Verileri*.

	MDB Hastalık Dönemi		MBD Remisyon Dönemi		Kontrol Grubu	
Yaş ortalaması (yıl)	34 ± 19				32 ± 7	
Total T4 (µg/dl)	7.19 ±	1.55 ^b	6.63 ±	1.45	5.74 ±	1.71
Serbest T4 (ng/dl)	1.49 ±	1.95	1.22 ±	0.34	1.07 ±	0.33
Total T3 (ng/dl)	2.43 ±	0.81	2.58 ±	0.66	2.30 ±	0.67
Serbest T3 (pg/dl)	1.14 ±	0.37	1.23 ±	0.39	1.06 ±	0.26
Bazal TSH (mIU/ml)	0.59 ±	0.46 ^{a,b}	1.16 ±	1.15	1.12 ±	0.92
Bazal PRL (ng/ml)	12.37 ±	9.18	18.24 ±	30.18	9.72 ±	4.97
Bazal GH (ng/ml)	1.1 ±	1.97	1.34 ±	3.79	1.20 ±	2.15
Bazal Kortizol (ng/ml)	198.45 ±	131.85	120.69 ±	69.62	142.84 ±	59.61
ACTH (mIU/ml)	22.37 ±	20.14	32.84 ±	48.88	25.03 ±	26.91

*Hormon düzeyleri ortalama±standart sapma şeklinde verilmiştir.

a: Nöbet-iyileşme dönemi karşılaştırması (p<0.05, Wilcoxon testi)

b: Hasta-kontrol grubu karşılaştırması (p<0.05, Mann-Whitney U testi)

glukokortikoid ve dopaminerjik ilaç kullanımı dışlama ölçütü olarak kullanıldı. Ayrıca, adet döngüsünün midfolliküler fazında östrojen yükselmesinin olumsuz etkilerini azaltmak için adet olan deneklerde TRH testi siklusun ilk günlerinde yapılmaya çalışıldı (Hein ve Jackson 1990, Joffe ve Levitt 1993, Loosen 1988). Kontrol grubunda genetik yüklülüğü dışlamak için birinci derece akrabalarında psikiyatrik bozukluk bulunmama şartı arandı.

Kafa içine ait organik bir nedeni dışlamak amacıyla tüm hastaların elektroensefalogram traseleri değerlendirildi ve “hipersenkron aktivite” şeklinde patolojisi olan 3 hasta çalışmaya alınmadı. Her hastanın kranial magnetik rezonans görüntülemesi yapıldı ve minimal kortikal atrofi dışındaki patolojiler dışlama ölçütü olarak kullanıldı. Ayrıca deneklerden araştırmanın kapsam ve amacını belirten içerikte bir formu okuyarak araştırmaya katılmayı kabul ettiklerine ilişkin imzalı olur alındı.

Nöroendokrin Testler

Deneklere 12 saatlik açlığı takiben, sabah saat 09.00’da bazal hormon düzeyleri için numune alımı sonrası TRH testi uygulandı ve aynı gün DST uygulanmasına devam edildi. Tüm hormon düzeyleri U. Ü. T. F. Merkez Laboratuvarı’nda tanıya kör bir biçimde ölçüldü.

a. DST

DST, Carroll ve arkadaşlarının (1981) tanımladığı şekli esas alınıp Bilici ve Taneli (1998)’nin çalışmasındaki şekliyle 3 gün süre ile kan alınarak uygulandı. Bu değişiklik deksametazon öncesi ve sonrası kortizol düzeylerinin zamanla nasıl

değiştiğini görmek ve deksametazon metabolizması hakkında dolaylı bir fikir elde edebilmek için yapıldı. Numuneler en geç iki gün içinde çalışıldı, ayrılan hasta serumları bu süre içerisinde -20°C’de bekletildi. Serum örneklerinden kortizol ölçümleri kemilüminisans yöntemiyle (IMMULITE, DPC) yapıldı. Bu yöntemle kortizolün ölçülebilir en düşük düzeyi 2ng/ml olup, testin “intra-assay” değişim katsayısı %7, “interassay” değişim katsayısı %9’dur. Deksametazon sonrası birinci gün kortizol değeri 50 ng/ml ve üzerinde bulunmuşsa test pozitif ya da baskılanmadan erken kaçış olarak kabul edildi.

b. TRH testi

TRH testi Banki ve arkadaşlarının (1984) tanımladığı şekilde uygulanmıştır: denekler gece boyunca aç bırakıldıktan sonra sabah 09:00’da teste alındı. Sırt üstü yatar pozisyonda damar yolları açıldı ve bu sırada bazal hormonlar: TSH, PRL (prolaktin), GH (büyüme hormonu), ACTH (adrenokortikotropik hormon), serbest T3 (T3S), total T3 (T3T), total T4 (T4T), serbest T4 (T4S) için kan numunesi alındı. TRH verilmeden önce alınan bu TSH, PRL ve GH kan numuneleri “0. dak” adıyla isimlendirildi. Daha sonra hastalara damar yoluyla en az bir dakika içinde yavaş bir şekilde 400 mikrogram (µg) dozunda sentetik bir tripeptid olan TRH (protirelin) verildi. TRH verilisini takiben 15.dk, 30.dk, 45.dk, 60.dk, 90.dk ve 120.dk’larda kan numuneleri alındı. Bu numunelerde TSH, PRL ve GH düzeyleri çalışıldı.

TSH ve PRL düzeyleri kemilüminisans yöntemiyle (ACS, Chiron Diagnostic) ölçüldü. TSH için ölçülebilir en düşük değer 0.01 mIU/ml iken, testin “intraassay” değişim katsayısı %5.5, “inte-

TABLO 2. MDB ve Kontrol Grubunda DST Sonuçları*.

	DST 1. Gün				DST 2. Gün				DST 3. Gün			
	16:00		23:00		16:00		23:00		16:00		23:00	
Nöbet	135.45 ±	60.87 ^a	116.90 ±	73.51 ^{a,b}	101.06 ±	77.26 ^{a,b}	92.97 ±	71.38 ^{a,b}	121.05 ±	60.31 ^{a,b}	111.50 ±	60.97 ^{a,b}
İyileşme	84.02 ±	45.15	28.79 ±	19.27	16.75 ±	15.82	23.05 ±	30.53	50.55 ±	37.69	22.05 ±	20.99
Kontrol	106.67 ±	42.67	37.53 ±	20.41	21.87 ±	32.28	29.51 ±	36.09	72.22 ±	42.29	65.26 ±	74.03

*Kortizol düzeyleri (ng/ml) ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

a: Nöbet-iyileşme dönemi karşılaştırması (p<0.01, Wilcoxon testi)

b: Hasta-kontrol grubu karşılaştırması (p<0.05, Mann-Whitney U testi)

(U değerleri 1. gün için 174.5, 102, 2. gün değerleri için 97, 101.5, 3. gün değerleri için 95, 86.5).

rassay” değişim katsayısı %7.2 idi. PRL için bu değerler sırasıyla 0.3 ng/ml, %3.6 ve %4.8 idi. GH düzeyleri ise yine kemilüminisans yöntemi ile (IMMULITE, DPC) ölçüldü. GH için ölçülebilir en düşük değer 0.01 ng/ml iken, testin “int-raassay” değişim katsayısı %5.3, “interassay” değişim katsayısı ise %6.1 idi.

Testin yorumlanmasında, TRH’ya TSH cevabındaki maksimum değişimin (Δ mak TSH= maksimum TSH-bazal TSH) 5mIU/ml’den az olması “körelme” olarak kabul edildi (Banki ve ark. 1986, Mc Larty ve ark. 1978).

PRL cevaplarının değerlendirilmesinde TRH’ya PRL cevabındaki maksimum (Δ makPRL= maksimum PRL-bazal PRL) değişimin 20ng/ml’den az olması “körelme” olarak kabul edildi (McLarty ve ark. 1978).

GH yanıtındaki maksimum artışın (Δ makGH= maksimum GH-bazal GH) 4ng/ml’nin üzerinde olması patolojik olarak kabul edildi (McLarty ve ark. 1978).

c. Diğer hormonlar

Tüm deneklerde ACTH, T3T, T3S, T4T, T4S düzeyleri ölçüldü. T3T, T3S, T4T, T4S düzeyleri için kemilüminisans yöntemi (ACS, Chiron Diagnostic), ACTH düzeyleri için de yine aynı yöntem (IMMULITE, DPC) kullanıldı.

Depresyon Şiddetinin Belirlenmesi

Hastaların depresyon şiddetinin belirlenmesinde temelde Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)-17 maddelik formu (Akdemir ve ark. 1996) alınıp destekleyici olarak hastaların kendilerinin uyguladığı Zung (1965) ve tedavi takibinde özellikle değerli olduğu düşünülen Montgomery Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği (MADS) (Montgomery

ve Asberg 1979) uygulandı. HDDÖ puanlarındaki %50 düşme remisyona giriş olarak kabul edildi ve 7 puan altı tam remisyon olarak alındı.

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel değerlendirmeleri “SPSS for Windows Version 7.5” programı kullanılarak yapıldı. İkili grupların ortalamalarını karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi, nöbet ve iyileşme dönemlerindeki bağımlı grup ortalamalarını karşılaştırmak için Wilcoxon testi, grup oranlarının karşılaştırması için ki kare ve Fisher testi kullanıldı. Zamanlara göre ölçülen hormon düzeylerinin anlamlılığı ve etkileşimi olarak incelenen hasta-kontrol dönemleri tekrarlanan ölçümler varyans analizi ile değerlendirilmiş ve anlamlılıklar Wilks’ Lambda ölçütüne göre verilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmada, hasta grubu kendi içinde nöbet iyileşme dönemlerinde ve nöbet döneminde kontrol grubu ile karşılaştırıldı. 20 hastadan oluşan MDB grubunun 12’si kadın, 8’i erkekti. Hasta grubunun yaş ortalaması 34±19 yıl iken, kontrol grubunun yaş ortalaması 32±7 yıl idi. Hasta grubu ile kontrol grubunun yaş ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu. Hastalık süresi ortalama 50.40 ay olup, ortalama epizod sayısı 2.75, epizod süresi ise 2.60 ay olarak hesaplandı.

Nöbet döneminde yapılan depresyon değerlendirme testlerinde HDDÖ ortalaması 39.8±4.3, Zung skalası ortalaması 73.3±6.6, MADS ortalaması 39.8±4.9 olarak değerlendirildi. İyileşme döneminde ise bu ortalamalar sırasıyla 8.1±3.5, 40.0±5.9 ve 6.4±2.3 idi. Aralarındaki fark anlamlı idi (p<0.05). Hasta grubunda 4 hasta klomipramin (75-225 mg/gün değişen dozlarda), 4 hasta maprotilin (75-150 mg/gün değişen dozlarda), 7 hasta nefazadon (400-600 mg/gün değişen doz-

TABLO 3. MDB ve Kontrol Grubunun TRH Sonrası TSH Değerleri*.

	TSH 15. DK		TSH 30. DK		TSH 45. DK		TSH 60. DK		TSH 90. DK		TSH 120. DK		Δmak TSH	
Nöbet	5.67	± 5.51 ^b	5.99	± 5.29 ^{a,b}	5.30	± 4.95 ^b	4.50	± 3.79 ^b	43.9	± 4.85 ^b	2.43	± 2.59 ^b	6.62	± 6.08 ^b
İyileşme	7.88	± 11.30	9.72	± 11.86	8.20	± 11.24	6.80	± 9.66	4.92	± 6.24	3.20	± 3.15	8.55	± 11.55
Kontrol	8.83	± 4.80	10.14	± 5.54	8.95	± 5.43	7.60	± 5.11	5.40	± 4.01	4.13	± 3.03	9.21	± 4.64

*TSH düzeyleri (mIU/ml) ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

a Nöbet-iyileşme dönemi karşılaştırmaları (p<0.05, Wilcoxon testi)

b Hasta-kontrol grubu karşılaştırmaları (p<0.05, Mann-Whitney U testi)
(U değerleri: 123.5, 107.5, 120, 118.5, 124, 128).

larda), 3 hasta sertralin (50-100 mg/gün değişen dozlarda), 2 hasta ise klomipramin ve maprotiline (75-150 mg/gün değişen dozlarda) ek olarak haloperidol (5 mg/gün) kullanarak ortalama 6-8 hafta içinde tam remisyona girdiler.

Bazal Hormon Düzeyleri

Hasta grubunun kendi içinde dönemler arasındaki karşılaştırmada bazal hormon düzeylerinde sadece bazal TSH nöbet döneminde anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0.05). Kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada ise T4T düzeyi hasta grubunda anlamlı olarak yüksek iken, bazal TSH düzeyi düşük tespit edilmiştir (p<0.05). Bu bulgular dışında bazal hormon düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 1).

HPA Eksen Bulguları

MDB grubunun nöbet-iyileşme dönemlerindeki karşılaştırmalarında deksametazon öncesi ve sonrası kortizol ortalamalarının tümü anlamlı olarak nöbet döneminde yüksekti (p<0.01). Hasta grubunun kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmada deksametazon öncesi 16:00 kortizol düzeyi dışında diğer deksametazon öncesi 23:00 ve deksametazon sonrası 1.gün ve 2.gün kortizol düzeyleri anlamlı olarak hasta grubunda yüksekti (p<0.05). Hasta grubu (nöbet dönemi) ve kontrol grubunun karşılaştırmada zamanlara göre kortizol düzeyleri anlamlı değişkenlik gösterirken, (F(6,33):15,37, p<0,01) nöbet ve kontrol grubunun bu değişkenlikle anlamlı etkileşimi (F(6,33):3,13, p<0,05) olduğu tespit edilmiştir (Tablo 2).

Hasta grubunda DST'nin nöbet döneminde pozitiflik oranı %70 (n=14), iyileşme döneminde %5 (n=1) iken, kontrol grubunda bu oran %15 (n=3) idi. Nöbet-iyileşme dönemlerinde ve kontrol grubu ile karşılaştırmada anlamlı farklılık

saptandı (nöbet-iyileşme dönemlerindeki karşılaştırma için $\chi^2= 18.03$, hasta-kontrol grubu karşılaştırmaları için $\chi^2= 12.38$, p<0.01). Kesme noktasına göre sağlıklı kontrollerle karşılaştırılarak yapılan değerlendirmelerde testin duyarlılığı %70, özgüllüğü %85 olarak tespit edildi (Tablo 4).

HPT Eksen Bulguları

Hasta grubunun, nöbet ve iyileşme dönemlerinin karşılaştırılmasında, TRH'ya TSH yanıtlarından sadece 30.dk değeri nöbet döneminde anlamlı olarak düşük bulundu (p<0.05). Kontrol grubuyla olan karşılaştırmada ise tüm dakikalardaki TSH yanıtları ve Δmak TSH ortalaması anlamlı olarak hasta grubunda düşük bulundu (p<0.05). Hasta (nöbet dönemi) ve kontrol grubunun karşılaştırmada zamanlara göre TSH düzeyleri anlamlı değişkenlik gösterirken (F(6,33):17,61, p<0,01), nöbet veya kontrol grubunun bu değişkenlikle etkileşiminin olmadığı tespit edilmiştir.

TSH körelme oranları, nöbet döneminde %50 (n=10), iyileşme döneminde %35 (n=7), kontrol grubunda ise %5 (n=1) idi (Tablo 4). Hastalarla kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($\chi^2= 10.16$, p<0.01).

Gerek hasta grubunun nöbet-iyileşme dönemlerindeki karşılaştırmalarında gerekse kontrol grubu ile karşılaştırmada TRH'ya PRL ve GH yanıtları açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada MDB'de nöbet döneminde, DST pozitifliği ve TRH'ya körelmiş TSH yanıtı saptanmıştır. DST pozitifliğinin sadece nöbet döneminde gözlenmesi, TSH yanıtındaki körelmenin ise hem nöbet hem iyileşme döneminde tespit edilmesi DST'nin "durumluk (state)", TRH'nın

TABLO 4. MDB ve Kontrol Grubunda DST ve TRH Test Sonuçları.

	DST Pozitifliği		TSH Körelmesi		PRL Körelmesi		GH Artışı	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Nöbet	14	70 ^{a,b}	10	50 ^b	3	15	3	15
İyileşme	1	5	7	35	3	15	1	5
Kontrol	3	15	1	5	7	35	0	0

a: MDB grubunda nöbet-iyileşme dönemi karşılaştırması ($p<0.01$, $\chi^2= 18.03$)

b: MDB nöbet dönemi-kontrol grubu karşılaştırması ($p<0.01$, DST pozitifliği için $\chi^2= 12.38$, TSH körelmesi için $\chi^2= 10.16$).

ise “sürekli (trait)” gösterge olabileceğini düşündürmektedir.

HPA Eksenı

Bu çalışmada HPA ekseninin incelenmesinde, MDB grubunun kendi içinde (nöbet-iyileşme) ve kontrol grubu ile karşılaştırmalarında, deksametazon öncesi 16:00 hariç, saatlere göre incelenen tüm kortizol düzeyleri nöbet döneminde yüksek bulunurken, bazal ACTH düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. Duygudurum bozukluklarında DST pozitifliğinden sorumlu mekanizmaların ne olduğu ve HPA ekseninin hangi düzeyde anormallik gösterdiği konusunda görüş birliği yoktur. Maes ve arkadaşları (1995) HPA eksenindeki düzenlemede serotonerjik mekanizmaların sorumlu olduğunu ileri sürerken, Davis ve arkadaşları (1984) daha çok noradrenerjik mekanizmalar üzerinde durmuştur. Nemeroff (1989) depresif hastalardaki kortizol yüksekliğinin hipotalamustan CRH salınımının artışına bağlı olduğunu ileri sürmüştür. Holsboer ve arkadaşları (1986) ise CRH'ya ACTH yanıtının depresyonda körelme gösterdiğini, ancak CRH'ya kortizol yanıtının normal olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgular depresyonda pitüiterden artmış ACTH salınımının olmadığı, hastalarda ACTH'ya adrenal duyarlılıkta artış olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Bu çalışmada saptanan normal ACTH düzeyleri, benzer şekilde hasta grubunda pitüiter kaynaklı bir anormallik olmadığını destekler niteliktedir. Diğer taraftan, deksametazon öncesi 23:00 kortizol düzeyinin, nöbet döneminde iyileşme dönemine göre ve kontrol grubundan yüksek olması, HPA ekseninin normal sirkadyen ritminde bozulma olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu psikiyatrik hastalıklarda gece kortizol salınımının baskılanmasında bozukluk olduğunu bildiren çalışmalarla uyumludur (Agnoli ve ark. 1984, Rubin ve Poland 1984).

Depresyonlu hastalarda DST pozitifliğinin

HPA eksenindeki bozulma yerine deksametazonun biyoyararlanımı ve farmakokinetiği gibi etmenlere bağlı olarak plazma deksametazon konsantrasyonunun azalmasına ve sonuçta kortizolü baskılayamamasına bağlı olabileceği bildirilmiştir (Arana ve ark. 1984). Bu çalışmada deneklerin kan deksametazon düzeyleri ölçülmediği için DST pozitifliğinin hasta grubunda deksametazon metabolizmasındaki hızlanmayla ilişkisi hakkında, ölçülen kortizol düzeyleri ancak dolaylı bir fikir verebilir.

DST sonuçları saatlere göre incelendiğinde, MDB grubunun kontrol grubuyla karşılaştırılmasında deksametazon öncesi 16:00 hariç, tüm kortizol düzeylerinin hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olması ve nöbet-iyileşme dönemlerindeki karşılaştırmada tüm kortizol düzeylerinin anlamlı olarak hastalık döneminde yüksek bulunması, birçok araştırma bulguları ile uyumludur (Amsterdam ve ark. 1982, Asnis ve ark. 1981, Bilici ve Taneli 1998, Brown ve ark. 1979) ve plazma deksametazon düşüklüğünü akla getirebilir.

DST pozitiflik oranı nöbet döneminde %70 olarak tespit edilmiştir. Depresyon şiddetinin artmasının, melankolik ve psikotik özelliklerin varlığının DST pozitifliğini arttırdığı bildirmiştir (Coşkunol ve ark. 1990, Kumar ve ark. 1986, Türkçapar ve ark. 1997, Uluğ ve ark. 1991, Uluşahin ve ark. 1993). Çalışmamıza aldığımız 20 majör depresyon olgusunun 11'i orta şiddette, 7'si psikotik özellikli ağır depresyon hastası idi. DST pozitiflik oranının yüksek bulunması, orta ve ağır şiddetteki hasta grubunun büyük çoğunluğu oluşturmaya bağlanabilir. Bununla birlikte, hastaneye yatışın DST sonuçlarına etkisinin incelendiği bir çalışmada, hastaneye kabulden 1-7 gün sonra yapılan DST'nin, daha sonra tekrarlanan DST'ye oranla daha fazla pozitif sonuç verdiği bildirilmiştir (Coccaro ve ark. 1984). Bu çalışmada da testin deneklerin tümüne hastaneye yatışı takiben ilk bir hafta içerisinde uygulanmış

olmasının, duyarlılığın yüksek bulunmasında etkisi olabileceği öne sürebilir. Bununla birlikte, çalışmalar arasında duyarlılık ve özgüllük oranlarının farklı olması testi uygulama farklılıklarına, kortizolün ölçüm yöntemine, kesme noktası olarak alınan düzeylerin farklılığına, tanısız ölçütlerin farklılığına ve dışlama ölçütlerinin değişkenliğine bağlanabilir (American Psychiatric Association 1987).

Hasta grubunun nöbet-iyileşme dönemlerinin karşılaştırmasında DST'nin büyük oranda nöbet döneminde pozitif olması, literatürde sıklıkla vurgulanan MBD'deki HPA eksen bozukluğunun "durumluk" bir gösterge olabileceği şeklindeki görüşü desteklemektedir (Cabranes-Diaz ve ark. 1986, Itoh ve ark. 1987, Lesch ve Rupprecht 1989, Musselman ve Nemeroff 1996). DST'nin "durumluk" bir gösterge olması MDB'de tanısız değeri yanında hastalığın takibi açısından da önemli olabilir. Çünkü, yapılan bazı çalışmalarda depresyonun klinik olarak düzelmesine rağmen DST pozitifliğinin devam etmesinin, intihar davranışı ve/veya "relaps" için bir haberci olabileceği ileri sürülmüştür (Fraser 1983, Ribeiro ve ark. 1993).

HPT Eksen

Bu çalışmada MDB'de TRH'ya azalmış TSH yanıtı için bulunan %50 değeri bugüne kadar depresif bozukluk gruplarında TRH'ya TSH yanıtındaki körelme için bildirilen %25-75 oranları arasındadır (Hein ve Jackson 1990). DST'ye benzer şekilde MBD'de TRH'ya TSH yanıtındaki körelmeden sorumlu mekanizmalar konusunda görüş birliği yoktur. Depresif hastalarda süregelen TRH salınımına bağlı olarak TSH reseptörlerinde "duyarsızlaşma"nın olduğu ve TSH yanıtındaki azalmadan sorumlu tutulabileceği ileri sürülmüştür (Spencer ve ark. 1980, Roy ve ark. 1988). Bu çalışmada nöbet-kontrol grubu karşılaştırıldığında TRH'ya tüm TSH yanıtlarının nöbet döneminde kontrol grubuna oranla düşük olması bu görüşü destekler niteliktedir. Depresyonda TRH'nın salınımının kronik artışı ile ilgili olarak hipotalamik düzeyde dopaminerjik ve/veya alfa 2 noradrenerjik iletideki artış sorumlu tutulmuştur (Joffe ve Levitt 1993, Lesch ve Rupprecht 1989). Nörotransmitter düzeylerinin ölçülmemiş olması bu çalışmanın kısıtlılıkları arasındadır.

HPA ve HPT Eksenleri

Hasta grubunun nöbet-iyileşme dönemlerindeki karşılaştırmalarda, her iki dönemde de TSH'da körelme olması, literatürde TRH'ya TSH körelmesinin MDB için "sürekli" gösterge olabileceğini bildiren çalışmalar (Musselman ve Nemeroff 1996, Targum 1984) ile uyumludur. Langer ve arkadaşları (1980) nöbet dönemindeki TRH'ya TSH yanıtındaki körelmenin tedavi döneminde kaybolmasının hastalığın prognozu açısından olumlu bir gösterge olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bununla birlikte depresif hastalardaki TSH yanıtındaki azalmanın iyileşme döneminde de devam etmesinin erken relaps için bir gösterge olabileceği bildirilmiştir (Langer ve ark. 1986).

Nöbet döneminde 8 hastada her iki testin birlikte anormal sonuç göstermesi HPA ve HPT eksenleri arasında ortak bir mekanizmanın olup olmadığını düşündürmektedir. DST pozitifliği ile TSH körelmesi arasında ilişki olmadığını ileri süren çalışmalar vardır (Loosen 1988). Bununla beraber, Holsboer ve arkadaşları (1985) depresif hastalar ve kontrol grubunda CRH'ya ACTH yanıtı ve TRH'ya TSH yanıtı arasında anlamlı bir ilişki saptamışlar ve iki eksenin kısmen de olsa bir ortak mekanizma ile düzenlenebileceğini ileri sürmüşlerdir. Von Zerssen ve arkadaşları (1986) farklı tanıları olan psikiyatrik hastalarda kortizol artışı ile TSH körelmesi arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Bu çalışmada MBD'de nöbet döneminde her iki testin birlikte anormallik göstermesine rağmen, iyileşme döneminde DST testinin negatifleşmesi ve TSH körelmesinin devam etmesinin HPA ve HPT eksenlerindeki patolojinin ortak bir mekanizma sonucu olmadığını düşündürmektedir.

Bazal Tiroid Hormonları

Hasta grubunun kontrol grubu ile nöbet döneminde yapılan karşılaştırmasında T4T düzeyi hasta grubunda yüksek bulunmuştur. MDB'ta bazal T4T düzeylerine ait farklı sonuçlar bildirilmiştir. T4T düzeyinde artma olduğunu bildiren araştırmalarda, sebep olarak periferik T4'den T3 dönüşümündeki yetersizlik ileri sürülmektedir (Esposito ve ark. 1997). T4T düzeyinde anlamlı değişiklik olmadığını (Baumgartner ve ark. 1988, Joffe ve Singer 1990, Roy-Byrne ve ark. 1984, Vondoolaeghe ve ark. 1997), yükselmiş (Hein ve Jackson 1990, Muller ve Boning 1988) veya

azalmış (Kolakowska ve Swigar 1977, Whybrow ve ark. 1972) olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Depresyonda tiroid hormonlarının stresle bağlantılı olarak artabileceği düşüncesinin yanında, tiroid hormonlarının serbestleşmesinin de artışta etkili olabileceği ileri sürülmüştür (Joffe ve Singer 1990).

Bazal TSH düzeyi MDB grubunda nöbet döneminde kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Bu konuda yapılan araştırmaların bir kısmında bazal TSH düzeyi ile depresyon şiddeti arasında negatif bir ilişki olduğu ileri sürülürken (Maes ve ark. 1992, Maes ve ark. 1994), bir kısmında ise aralarında ilişki olmadığı bildirilmiştir (Vandoolaeghe ve ark. 1997). Bu çalışmadaki düşük bazal TSH düzeyi daha önce de üzerinde durulduğu gibi MDB grubunun büyük çoğunluğunun orta ve ağır şiddetteki hastalardan oluşmasına bağlanabilir.

KAYNAKLAR

- Agnoli A, Baldassarre M, Stocchi F ve ark. (1984) Chrononeuroendocrinology of depression. *Psychoendocrine Dysfunction*, Shan N, Donald A (Ed), Plenum Publishing, New York, s: 443-463.
- Akdemir A, Örsel SD, Dağ İ ve ark. (1996) Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği, güvenirliliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 4:251-259.
- American Psychiatric Association/APA (1987) Task force on laboratory tests in psychiatry the dexamethasone suppression test: on overview of its current status in psychiatry. *Am J Psychiatry*, 144:1253-1262.
- Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, dördüncü baskı (DSM IV) (Çev. ed.: E Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995.
- Amsterdam JD, Winokur A, Caroff SN ve ark. (1982) The dexamethasone suppression test in outpatients with primary affective disorder and healthy control subjects. *Am J Psychiatry*, 139: 287-291.
- Arana GW, Workman RJ, Baldessarini RJ ve ark. (1984) Association between low plasma levels of dexamethasone and elevated levels of cortisol in psychiatric patients given dexamethasone. *Am J Psychiatry*, 141:1619-1620.
- Arana GW, Baldessarini RJ, Ornstein M (1985) The dexamethasone suppression test for diagnosis in psychiatry. Commentary and review. *Arch Gen Psychiatry*, 42:1193-1204.
- Asnis GM, Sachar EJ, Halbreich U ve ark. (1981) Cortisol secretion and dexamethasone response in depression. *Am J Psychiatry*, 138:1218-1221.
- Banki CM, Arato M, Papp Z (1984) Thyroid stimulation test in healthy subjects and psychiatric patients. *Acta Psychiatr Scand*, 70: 295-303.
- Banki CM, Arato M, Papp Z ve ark. (1986) Association among DST non-suppression and TRH-induced hormonal responses: increased specificity for melancholia? *Psychoneuroendocrinology*, 11: 205-211.

SONUÇ

Bugün için halen depresif bozukluklarla ilişkili “durumluk” veya “sürekli” kesin bir gösterge bulunmasa da, DST ve TRH testi gibi bazı nöroendokrin göstergelerin hastalığın fizyopatolojisini değerlendirmede, tanı koymada, tedavinin takibinde, erken relaps ve intihar davranışı açısından riskli grubun belirlenmesinde önemli ölçüde yarar sağlayabileceği ileri sürülmektedir. Denek sayısının az olması ve her iki cinsten hastaların yer alması (endokrinolojik test sonuçlarını etkilemesi nedeniyle) bu çalışmanın iki önemli kısıtlayıcı etmeni olsa da, literatürde MDB’de nöbet ve iyileşme döneminde HPA ve HPT ekseninin birlikte incelendiği az sayıda çalışma bulunması elde edilen verilerin kısmen de olsa katkı sağlayacağı görüşündeyiz. Nöroendokrin testlerin gösterge özelliklerinin denek sayısının yeterli olduğu, nöbet ve iyileşme dönemlerini içeren uzun süreli takip çalışmaları ile daha iyi anlaşılabilirliği düşüncesindeyiz.

- Baumgartner A, Graf KJ, Kurten I (1988) Repeated measurements of thyroxine, free-thyroxine, triiodothyronine and reverse triiodothyronine patients with major depressive disorder schizophrenia and in healthy subjects. *Psychiatry Res*, 24: 283-305.
- Bilici M, Taneli B (1998) Majör depresyonda hipotalamo-pitüiter-adrenal ve hipotalamo-pitüiter-tiroid eksen bulguları. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 9: 83-91.
- Brown WA, Johnston R, Mayfield D (1979) The 24-hour dexamethasone suppression test in a clinical setting: relationship to diagnosis, symptoms, and response to treatment. *Am J Psychiatry*, 136: 543-547.
- Cabranes-Diaz JA, Almoguera, I, Ayuso JL ve ark. (1986) Basal hypersecretion of cortisol in relation to abnormal dexamethasone suppression test response in depression. *Prog Neuropsychopharmacol&Biol Psychiatry*, 10:729-737.
- Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF ve ark. (1981) A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry*, 38:15-22.
- Coccaro EF, Prudic J, Rothpearl A ve ark. (1984) Effect of hospital admission on DST results. *Am J Psychiatry*, 141:982-985.
- Coşkunol H, Mete L, Koşay S ve ark. (1990) İnme sonrası depresyon ve deksametazon süpresyon testi. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 1: 176-180.
- Davis KL, Davis BM, Mathe AA ve ark. (1984) Age and the dexamethasone suppression test in depression. *Am J Psychiatry*, 141: 872-874.
- Dünya Sağlık Örgütü (1992) ICD 10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması. (Çev. ed.: MO Öztürk, B. Uluğ; Çev.: F Çuhadaroğlu, İ Kaplan, G Özgen, MO Öztürk, M Rezaki, B Uluğ). Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını, Ankara, 1993.
- Esposito S, Prange AJ, Golden RN (1997) The thyroid axis and mood disorders: overview and future prospects. *Psychopharmacology Bull*, 33: 205-217.
- Extein I, Pottash ALC, Gold MS ve ark. (1981) The thyrotropin releasing hormone test in the diagnosis of unipolar depression. *Psychiatry Res*, 5: 311-316.

- Fraser AR (1983) Choice of antidepressant based on the dexamethasone suppression test. *Am J Psychiatry*, 140: 786-787.
- Green AI, Mooney JJ, Posener JA ve ark. (1995) Mood disorders: biochemical aspects. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Kaplan HI, Sadock BJ (Ed), Williams&Wilkins, Maryland, s. 1089-1102.
- Heim C, Owens MJ, Plotsky PM ve ark. (1997) Persistent changes in corticotropin-releasing factor systems due to early life stress: relationship to the pathophysiology of major depression and post-traumatic stress disorder. *Psychopharmacology Bull*, 33: 185-192.
- Hein MD, Jackson IMD (1990) Review: thyroid function in psychiatric illness. *Gen Hosp Psychiatry*, 12: 232-244.
- Holsboer F, Gerken A, Bardeleben U ve ark. (1985) Relationship between pituitary responses to human corticotropin-releasing factor and thyrotropin releasing hormone in depressives and normal controls. *Eur J Pharmacol*, 110: 153-154.
- Holsboer F, Gerken A, Von Bardeleben U ve ark. (1986) Human corticotropin-releasing hormone in depression-correlation with thyrotropin secretion following thyrotropin-releasing hormone. *Biol Psychiatry*, 21: 601-611.
- Itoh N, Matsui N, Fuwano S ve ark. (1987) Serial DST, TRH test and TRH-like immunoreactivity measurements in major affective disorders. *Biol Psychiatry*, 22 : 559-572.
- Joffe RT, Singer W (1990) The effect of tricyclic antidepressants on thyroid hormone levels in depressed patients. *Pharmacopsychiatry*, 23: 67-69.
- Joffe RT, Levitt AJ (1993) *The Thyroid Axis&Psychiatric Illness*, American Psychiatric Press, Washington, s.100-255.
- Kolakowska T, Swigar ME (1977) Thyroid function in depression and alcohol abuse: a retrospective study. *Arch Gen Psychiatry*, 34: 984-988.
- Kumar A, Alcer K, Grunhaus L ve ark. (1986) Relationship of the dexamethasone suppression test on clinical severity and degree of melancholia. *Biol Psychiatry*, 21: 436-444.
- Langer G, Schonbeck G, Koinig G (1980) Evidence for neuroendocrine involvement in the therapeutic effects of antidepressant drug. *Progress in Psychoneuroendocrinology*, Brambilla F, Racogni G (Ed), Elsevier, Amsterdam, s.198-208.
- Langer G, Koinig G, Hatzinger R ve ark. (1986) Response to thyrotropin-releasing hormone as predictor of treatment outcome. Prediction of recovery and relapse in treatment with antidepressants and neuroleptics. *Arch Gen Psychiatry*, 43: 861-868.
- Lasser RA, Baldessarini RJ (1997) Thyroid hormones in depressive disorders: a reappraisal of clinical utility. *Harv Rev Psychiatry*, 4: 291-305.
- Lesch KP, Rupprecht R (1989) Psychoneuroendocrine research in depression II. Hormonal responses to releasing hormones as a probe for hypothalamic-pituitary-endorgan dysfunction. *J Neural Transm*, 75: 179-194.
- Loosen PT (1988) TRH: behavioral and endocrine effects in man. *Prog Neuro-Psychopharmacol&Biol Psychiatry*, 12(suppl):87-117.
- Maes M, Schotte C, Vandewoude M ve ark. (1992) TSH responses to TRH as a function of basal serum TSH: relevance for unipolar depression in females a multivariate study. *Pharmacopsychiatry*, 25: 136-144.
- Maes M, D'Hondt P, Blockx P ve ark. (1994) A further investigation of basal HPT axis function in unipolar depression: effects of diagnosis, hospitalization, and dexamethasone administration. *Psychiatry Res*, 51: 185-201.
- Maes M, Meltzer HY, D'Hondt P ve ark. (1995) Effects of serotonin precursors on the negative feedback effects of glucocorticoids on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in depression. *Psychoneuroendocrinology*, 20: 149-167.
- McLarty DG, Ratcliffe WA, Ratcliffe JG (1978) A study of thyroid function in psychiatric inpatients. *Br J Psychiatry*, 133: 211-218.
- Musselman DL, Nemeroff CB (1996) Depression and endocrine disorder: focus on the thyroid and adrenal system. *Br J Psychiatry*, (Suppl 30): 123-128.
- Montgomery SA, Asberg M, (1979) A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*, 134: 382-389.
- Muller B, Boning J (1988) Changes in the pituitary-thyroid axis accompanying major affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*, 77: 143-150.
- Nemeroff CB (1989) Clinical significance of psychoneuroendocrinology in psychiatry: focus on the thyroid and adrenal. *J Clin Psychiatry*, (50 suppl):13-22.
- Ribeiro SC, Tandon R, Grunhaus L ve ark. (1993) The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 150: 1618-1629.
- Roy-Byrne PP, Joffe RT, Uhde TW ve ark. (1984) Carbamazepine and thyroid function in affectively ill patients. Clinical and theoretical implications. *Arch Gen Psychiatry*, 41: 1150-1153.
- Roy A, Karoum F, Linnoila M ve ark. (1988) Thyrotropin releasing hormone test in unipolar depressed patients and controls: relationship to clinical and biologic variables. *Acta Psychiatr Scand*, 77: 151-159.
- Rubin RT, Poland RE (1984) Pituitary-adrenocortical and pituitary-gonadal function in affective disorder. *Neuroendocrinology and Psychiatric Disorders*. Brown GM, Koslow SH, Reichlin S (Ed), Raven Press New York, s.151-164.
- Spencer CA, Greenstadt MA, Wheeler WS (1980) The influence of long-term low dose thyrotropin releasing hormone infusions on serum thyrotropin stimulating hormone and prolactin concentration in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 51: 771-775.
- Targum SD (1984) Persistent neuroendocrine dysregulation in major depressive disorder: a marker for early relapse. *Biol Psychiatry*, 19: 305-318.
- Türkçapar H, Demirergi N, Örsel S ve ark. (1997) Melankolik ve melankolik olmayan depresyonun karşılaştırması: biyolojik değişkenler-I. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 8: 249-254.
- Uluğ B, Uluşahin A, Üstün B (1991) Depresyonda kişilik özellikleri ile klinik ve biyolojik değişkenlerin ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2: 255-263.
- Uluşahin A, Uluğ B, Üstün B (1993) Depresif bozukluklarda endojenlik tanımları, DST ve hastalığın şiddetinin ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 4: 247-253.
- Vandoolaeghe E, Maes M, Vandevyvre J ve ark. (1997) Hypothalamic-pituitary-thyroid-axis function in treatment resistant depression. *J Affect Disord*, 43: 143-150.
- Von Zerssen D, Berger M, Dose M ve ark. (1986) The nature of neuroendocrine abnormalities in depression: a controversial issue in contemporary psychiatry. *Psychiatr Dev*, 4: 237-256.
- Whybrow PC, Coppen A, Prange AJ ve ark. (1972) Thyroid function and the response to liothyronine in depression. *Arch Gen Psychiatry*, 26: 242-245.
- Zung WWK (1965) A self rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry*, 12: 63-70.