

Tiroid Fonksiyonlarının Ergenlerde Depresyon Üzerindeki Etkisi: Olgu-Kontrol Çalışması

The Impact of Thyroid Functions on Depression in Adolescents: A Case-Control Study

^{1b} Yeşim SAĞLAM^a, ^{1b} Şükret ALEV^a, ^{1b} Hasan KARAKAŞ^b, ^{1b} Gül KARACETİN^a

^aBakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

^bİstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi BD, İstanbul, Türkiye

ÖZET Amaç: Çalışma, majör depresif bozukluk (MDB) tanılı hastalar ile sağlıklı kontroller arasında tiroid hormon düzeylerinin karşılaştırılması ve tiroid hormonları normal sınırlarda olan hastaların cinsiyet ve klinik ölççeklerle ilişkilerinin değerlendirilmesini hedeflemektedir. **Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmaya üçüncü basamak bir psikiyatri hastanesinde yatan ve MDB tanısı konulan toplam 86 hasta ve benzer sosyodemografik özelliklere sahip 87 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu dâhil edilmiştir. Klinik semptomlar, Çocuk Depresyon Derecelendirme Ölçeği [Children's Depression Rating Scale (CDRS)] ve Klinik Global İzlenim (KGI) Ölçeği ile değerlendirilmiştir. Serum tiroid uyarıcı hormon [thyroid-stimulating hormone (TSH)], serbest tiroksin [free thyroxine (fT4)] ve serbest triiodotironin [free triiodothyronine (fT3)] düzeylerini ölçmek için kan örnekleri alınmıştır. **Bulgular:** Çalışmamızda, hasta ile kontrol grubu arasında yaş ($p=0.296$) ve cinsiyet ($p=0.952$) arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hasta ve kontrol grubunda tiroid hormon seviyeleri normal aralıkta ölçülmüştür. MDB grubunda fT4 ($p=0.003$) ve fT3 ($p<0.001$) seviyeleri anlamlı şekilde düşük bulunurken, TSH ($p=0.167$) seviyeleri arasında fark saptanmamıştır. Cinsiyetin fT4 ($F_{\text{cinsiyet}}=5.7$, $p=0.018$) ve fT3 ($F_{\text{cinsiyet}}=21.4$, $p<0.001$) seviyeleri üzerinde etkisi olduğu belirlenmiştir. Kadınlarda gruplar arasında fT4 ve fT3 seviyelerindeki farklılıklar erkeklerden belirgindir. fT4 ($r=-0.206$, $p=0.065$) ve fT3 ($r=-0.235$, $p=0.057$) seviyeleri ile KGI-S arasında zayıf düzeyde negatif yönde korelasyon bulunurken, TSH ile KGI-S ve CDRS-total puanları arasında bir ilişki saptanmamıştır. **Sonuç:** MDB tanılı hastalarda tiroid hormon seviyeleri sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunması, tiroid hormonlarının depresyonun patolojik sürecine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, kadınlarda TSH düzeylerinin erkekler göre daha yüksek, fT3 ve fT4 seviyelerinin ise daha düşük olması, depresyon ve cinsiyetin tiroid hormon düzeyleri üzerinde anlamlı etkileri olduğunu göstermektedir.

ABSTRACT Objective: This study aims to compare thyroid hormone levels between patients diagnosed with major depressive disorder (MDD) and healthy controls, and to evaluate the relationships between gender and clinical scales in patients with thyroid hormone levels within the normal range. **Material and Methods:** A total of 86 patients diagnosed with MDD and hospitalized in a tertiary psychiatry hospital, as well as a control group of 87 healthy individuals with similar sociodemographic characteristics, were included in the study. Clinical symptoms were assessed using the Children's Depression Rating Scale (CDRS) and the Clinical Global Impressions (CGI) scale. Blood samples were collected to measure serum thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (fT4), and free triiodothyronine (fT3) levels. **Results:** In our study, no significant differences in age ($p=0.296$) or gender ($p=0.952$) were found between the patient and control groups. Thyroid hormone levels were normal in both groups. The MDD group showed significantly lower levels of fT4 ($p=0.003$) and fT3 ($p<0.001$), while no difference was detected in TSH levels ($p=0.167$). Gender was found to affect fT4 ($F_{\text{gender}}=5.7$, $p=0.018$) and fT3 levels ($F_{\text{gender}}=21.4$, $p<0.001$). The differences in fT4 and fT3 levels between groups are more pronounced in women than in men. A low-level negative correlation was found between fT4 ($r=-0.206$, $p=0.065$) and fT3 ($r=-0.235$, $p=0.057$) levels and CGI-S while no relationship was detected between TSH and CGI-S or CDRS scores. **Conclusion:** Thyroid hormone levels were found to be lower in patients with MDD compared to healthy controls, suggesting that thyroid hormones may contribute to the pathological process of depression. Additionally, TSH levels were higher in females than males, while fT3 and fT4 levels were lower, suggesting that depression and gender significantly affect thyroid hormone levels.

Anahtar Kelimeler: Ergen; depresyon; tiroid hormonları

Keywords: Adolescent; depression; thyroid hormones

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Sağlam Y, Alev Ş, Karakaş H, Karacetin G. Tiroid fonksiyonlarının ergenlerde depresyon üzerindeki etkisi: Olgu-kontrol çalışması. Türkiye Klinikleri J Pediatr. 2024;33(3):89-96.

Correspondence: Yeşim SAĞLAM

Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-mail: ysm.saglam.663@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics.

Received: 14 Nov 2024 **Accepted:** 08 Jan 2025 **Available online:** 10 Jan 2025

2146-8990 / Copyright © 2024 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Depresyon, dünya genelinde sağlık sorunları ve işlevsizlik kaybına neden olan başlıca etmenlerden biridir. Dünya Sağlık Örgütü bu rahatsızlığın dünya çapında 300 milyondan fazla insanı etkilediğini ve yüksek intihar riski taşıdığını belirtmektedir. 15-29 yaş arasındaki bireyler arasında depresyona bağlı intihar, en yaygın dördüncü ölüm nedenidir.¹

Majör depresif bozukluk (MDB) depresif ruh hâli, ilgi kaybı, belirgin kilo kaybı veya alımı, uykusuzluk veya aşırı uykululuk, psikomotor ajitasyon veya gerileme, yorgunluk veya enerji kaybı, değersizlik hissi, suçluluk ve değersizlik düşüncesi, kararsızlık, intihar düşüncesi ya da intihar girişimi ile karakterizedir.² Hastalığın yaygınlığı %8 olarak bildirilmiştir.³ Hastalığın patogenezinde genetik faktörler, nörotransmitter eksikliği, endokrin bozukluklar ile çevresel faktörlerin etkileri olduğu öne sürülmektedir.⁴ Günümüzde, erişkin beyinlerinde tiroid metabolizmasındaki bozuklukların bilişi, ruh hâlini ve duyguları etkileyerek zihinsel işlevi derinden değiştirebileceği açıkça ortaya konmuştur.⁵

Tiroid hormonlarından tiroksin (fT4) ve triiodotironin (fT3) beyin gelişiminde kritik rol oynar. Miyelinizasyon, nörogenез, sinaps oluşumu, sinaptik plastisite ve glial gelişim gibi çok sayıda süreçte önemli etkileri vardır. Bu hormonların varlığı ve işlevi, normal beyin fonksiyonu için kritik öneme sahiptir.^{6,7} Tiroid hormonunun serotonerjik sistemi düzenlediğini destekleyen bulgular mevcuttur.⁸ Tiroid hormonları sadece beyin gelişimi için değil, yaşam boyu santral sinir sistemi fonksiyonu için de kritik öneme sahiptir. Hipotalamo-hipofiz-tiroid (HHT) aksındaki değişiklikler depresyon ile ilişkilendirilmiştir. Hastalarda tirotropin salgılatıcı hormon [thyrotropin-releasing hormone (TRH)] yanıtının azalması, tirotropinin (TSH) sirkadiyen ritminin bozulmasının depresyonda rol oynayabileceği düşünülmektedir.⁹ Tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, depresyon görülme sıklığı yüksektir.¹⁰ Bazı araştırmalar, klinik olarak hipotiroidi hastalarında depresyona özgü semptomların yüksek yaygınlığını tespit etmiştir.¹¹ Diğer bazı araştırmalar ise subklinik hipotiroidizm ile depresyon arasında bir bağlantı kurmaya çalışmıştır.¹² Zhao ve ark.nın yaptığı metaanalizde, subklinik hipotiroidizmin depresyon ile ilişkisi olmadığı belirlenmiştir. Ancak yaşa

göre alt grup analizlerinde, subklinik hipotiroidinin genç hastalarda depresyonla ilişkili olduğu, ancak yaşlı hastalarda bu ilişkinin olmadığı bulunmuştur. Başka bir çalışma, subklinik hipertiroidizmin Beck Depresyon Ölçeği skorları üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını bildirmiştir.¹³

Depresyon tanılı hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %96,8'inin bazal sabah TSH, fT3 ve fT4 plazma düzeylerinin normal ötiroid aralığında olduğu belirtilmiştir.¹⁴ Tiroid hormonunun normal aralığında bile optimal olmayan hipotalamo-hipofizer eksen fonksiyonunun, kadınlarda depresif semptomlar geliştirmeye yatkın hâle getiren önemli bir nöroendokrin durum olduğunu desteklemektedir.¹⁵ Retrospektif olarak değerlendirilen 535 MDB tanılı hasta ve 998 sağlık çalışanının dahil edildiği bir çalışmada, tiroid hormonlarının (fT3, fT4 ve TSH) düzeyleri karşılaştırılmış ve üç hormonun tamamının MDB hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir.¹⁶ Ergen yaş grubunda yapılan bir çalışmada, erişkin yaş grubuna benzer şekilde, hastaların fT4 düzeyleri sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır.^{17,18} Literatürde, tiroid fonksiyonu ile depresyon arasında bir bağlantı olduğunu gösteren çalışmaların aksine, bu ilişkiyi bağlantısız olduğunu ifade eden çalışmalar da bulunmaktadır. Geniş örneklemli bir çalışmada, tiroid fonksiyon bozukluğu ile depresyon varlığı arasında istatistiksel bir ilişki bulunamamıştır.¹⁹ Benzer sonuçlar, ergenlerde yapılan diğer çalışmalarla gösterilmiştir.²⁰ Tiroid fonksiyonu ile depresyon arasındaki ilişki, yapılan çalışmalara rağmen hâlâ belirsizliğini korumakta ve daha fazla araştırılması gerekmektedir. Tiroid fonksiyonu ve depresif semptomlar arasındaki cinsiyete dayalı ilişkiler de genel popülasyonda ve depresif hastalarda serum TSH seviyelerinin cinsiyete göre farklılık göstermesi ve tiroid anormalliklerinin prevalansındaki farklılıklar nedeniyle önemli bir faktör oluşturabilmektedir.²¹

Bu çalışmada, çocuk ve ergen psikiyatri servisine MDB tanısı ile yatırılan hastalarda, tiroid fonksiyonu ile MDB arasındaki ilişkiyi araştırmak için periferik kan tiroid hormon değerlerini kullandık. Tiroid hormonlarındaki (TSH, fT4, fT3) düzensizliklerin depresyon belirtileriyle pozitif bir ilişki gösterebileceği, kadın ve erkek ergenler arasında ti-

roid hormon seviyeleri ile depresyon belirtileri arasındaki ilişkinin farklılık gösterebileceği, düşük tiroid hormon seviyelerinin ergenlerde daha düşük işlevsellik düzeyiyle ilişkili olabileceği hipotez edilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

KATILIMCILAR

Üçüncü basamak psikiyatri hastanesinde, 12-18 yaş aralığında, psikiyatri servisinde yatışı olan, her iki cinsiyetten, psikotik semptomlara (örneğin varsanı ve sanrı) sahip olmayan toplam 86 MDB tanılı hasta retrospektif çalışma kapsamında incelenmiştir. MDB tanısı en az iki uzman psikiyatrist tarafından, hastalarla yapılan kapsamlı klinik görüşmeler ve tıbbi kayıtların incelenmesi sonrasında DSM-5 kriterlerine göre konulmuştur. Klinik semptomatoloji, MDB tanılı hastalarda Çocuk Depresyon Derecelendirme Ölçeği [Children's Depression Rating Scale (CDRS)], Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI) ile değerlendirilirken; çocuklarda işlevsellik ise Çocuklar için Global Değerlendirme Ölçeği [Children's Global Assessment Scale (CGAS)] ile değerlendirilmiştir.²²⁻²⁴

Lityum, propranolol, metimazol, propiltiourasil veya levotiroksin kullanan hastalar; travmatik beyin yaralanması, epilepsi veya diğer nörolojik, otoimmün ve tıbbi hastalıklar (örneğin hipertansiyon, diyabet, tiroid bozuklukları dâhil olmak üzere tüm hipotiroidizm veya hipertiroidizm türleri) olan hastalar ve ayrıca ciddi duyu bozuklukları durumu olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Kan örnekleri, gece açlıktan sonra 08.00'de antekübital venepunktur yoluyla alınmıştır. Serum tiroid değerleri, elektrokemilüminesans immünoanaliz 'ECLIA' yöntemi kullanılarak (Roche Diagnostics Cobas 801, Mannheim, Germany) ölçülmüştür. Referans ft4 ve ft3 aralıkları sırasıyla 0,79-1,52 ng/dL ve 2,56-5,01 ng/L idi. Son olarak, TSH'nin normal aralığı 0,27-4,8 mIU/L idi. Hastalar, Ocak 2022-Ocak 2024 tarihleri arasında üçüncü basamak bir psikiyatri eğitim hastanesinde izlendi.

Kontrol grubu için hastane pediatri bölümünde bilinen bir hastalığı olmayan, benzer sosyodemografik özelliklere sahip ve cinsiyet dağılımını uygun olan 87 sağlıklı birey çalışmaya dâhil edilmiştir. Sağlıklı bireyler, pediatri polikliniğine rutin kontrol, vitamin

kontrolleri veya sağlık raporu için tarama kanı veren çocuklardan seçilmiştir. Çalışmada, hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Mevcut çalışma, Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırma Etik Kurulundan 2024-02-06 karar no (tarih: 5 Şubat 2024) ile yerel etik kurulu tarafından onay almış ve Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZLERİ

Sürekli değişkenler için normal dağılım, basıklık ve çarpıklık değerleri ile kontrol edilmiştir. Bağımsız örneklem sürekli değişkenler için bağımsız örneklemelerde t-testi kullanılarak MDB ve kontrol grubu katılımcılar arasında demografik ve klinik özellikler karşılaştırılmıştır. MDB grubuna ait klinik veri ve ölçeklerle tiroid hormon değerleri arasında Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Cinsiyet ve grupların ft4 ve ft3 düzeyleri üzerindeki etkisini incelemek için çoklu doğrusal regresyon analizi yapılmıştır. İki yönlü ANOVA testi, cinsiyet ve grup faktörü için uygulanmıştır. İstatistiksel analizler, SPSS, sürüm 26 (IBM, Armonk, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için kesim değeri 0,05 olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

MDB (n=86) tanılı grubun yaş ortalaması 15,7±2,1 yıl (en küçük: 12 en büyük: 18) olup %66,3'ü kadın cinsiyettir. Kontrol grubunun (n=87) ise yaş ortalaması 16,0±0,0 yıl olup %66,7 kadın cinsiyettedir. MDB tanılı grup ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (sırasıyla p=0,296, p=0,952). Hastaların %51,8'i sigara kullanmaktadır. Hasta ve kontrol grubunda tiroid hormon seviyeleri normal aralıkta ölçülmüştür. Ancak, hasta grubunda ft4 ve ft3 seviyeleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuşken, TSH seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla p=0,003, p<0,001, p=0,167) (Tablo 1). Hastaların depresyon skor ortalaması (CDRS) 14,6±7,7 olarak bulunmuştur.

Hastaların ft4 seviyesi ile KGI-S arasında zayıf düzeyde negatif yönde korelasyon bulunurken (r=-0,206, p=0,065), CGAS (r=0,229, p=0,039) ve

TABLO 1: Sosyodemografik, hormonal ve klinik değişkenler.

Değişkenler	MDB (n=86)	SK (n=87)	İstatistik	p değeri
Yaş, y, $\bar{X}\pm SS$	15,7 \pm 2,1	16,0 \pm 0,0	t=-1,0	p=0,296
Cinsiyet, kadın, n (%)	57 (66,3)	58 (66,7)	X ² =0,0	p=0,952
Tiroid hormonları, $\bar{X}\pm SS$				
TSH (mIU/L)	2,2 \pm 1,3	2,0 \pm 0,7	t=-1,3	p=0,167
ft4 (ng/dL)	1,16 \pm 0,2	1,24 \pm 0,2	t=-3,0	p=0,003
ft3 (ng/L)	3,2 \pm 0,5	3,7 \pm 0,5	t=-5,7	p<0,001
CDRS, $\bar{X}\pm SS$	14,6 \pm 7,7	-		
KGİ-S	3,4 \pm 1,4	-		
Klorpromazin eş değeri $\bar{X}\pm SS$	566,5 \pm 392,7	-		

MDB: Majör depresif bozukluk; SK: Sağlıklı kontrol; TSH: Tiroid stimulan hormon; ft4: Serbest tiroksin; ft3: Serbest triiyodotironin; CDRS: Çocuk Depresyon Derecelendirme Ölçeği; KGİ-S: Klinik Global İzlem-septom; SS: Standart sapma.

TABLO 2: Cinsiyet ve depresyon tanısının TSH, ft4 ve ft3 düzeyleri üzerindeki etkilerini gösteren çoklu doğrusal regresyon analizi.

Bağımlı değişkenler	F değeri	R2	p değeri
ft3 (ng/L)	31,14	0,29	<0,001
ft4 (ng/dL)	7,67	0,08	0,001
TSH (mIU/L)	2,12	0,02	0,12

TSH: Tiroid stimulan hormon; ft3: Serbest triiyodotironin; ft4: Serbest tiroksin.

eğitim yılı ($r=0,246$, $p=0,028$) ile zayıf düzeyde pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Yaş ile CDRS-total puanları ve ft4 arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hastaların ft3 seviyesi ile KGİ-S ($r=-0,235$, $p=0,057$) ve yaş ($r=-0,225$, $p=0,067$) arasında zayıf düzeyde negatif yönde korelasyon gözlenmiştir. TSH ile KGİ-S, CGAS ve CDRS-total puanları arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Grup ve cinsiyetin, ft3 ($F=31,14$, $p<0,001$, $R^2=0,29$) ve ft4 ($F=7,67$, $p=0,001$, $R^2=0,08$) düzeylerine yönelik yapılan regresyon modeli üzerindeki etkisi anlamlı bulunurken, TSH üzerindeki etkisi anlamlı bulunmamıştır ($F=2,12$, $p=0,12$, $R^2=0,02$). Bu sonuç, depresyon ve cinsiyetin TSH düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir. Ancak, ft4 ve ft3 düzeyleri için yapılan regresyon analizleri anlamlı sonuçlar vermiştir (Tablo 2).

Modellerde cinsiyetin ft4 ($F_{\text{cinsiyet}}=5,7$, $p=0,018$) ve ft3 seviyeleri ($F_{\text{cinsiyet}}=21,4$, $p<0,001$) üzerinde anlamlı etkisi vardı. Grupların ft4 ($F_{\text{grup}}=11,5$, $p=0,001$) ve ft3 ($F_{\text{cinsiyet}}=36,6$, $p<0,001$) üzerinde anlamlı bir etkisi vardı (Tablo 3). İki yönlü ANOVA sonuçları, grup ve cinsiyet etkileşiminin ft4 düzeyleri üzerinde anlamlı olduğunu göstermiştir ($F=5,7$, $p=0,018$). Erkeklerde gruplar arasında ft4 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir

TABLO 3: Örnekleme cinsiyete göre ft4, ft3 ve TSH değerleri.

Değişkenler	Cinsiyet	MDB (n=86)	SK (n=87)	F	p değeri
ft4 (ng/dL)	Erkek	1,17 \pm 0,17	1,31 \pm 0,18	$F_{\text{interaksiyon}}=2,2$	0,137
	Kadın	1,15 \pm 0,17	1,20 \pm 0,15	$F_{\text{cinsiyet}}=5,7$ $F_{\text{grup}}=11,5$	0,018 0,001
ft3 (ng/L)	Erkek	3,42 \pm 0,42	3,98 \pm 0,42	$F_{\text{interaksiyon}}=0,7$	0,396
	Kadın	3,11 \pm 0,56	3,53 \pm 0,42	$F_{\text{cinsiyet}}=21,4$ $F_{\text{grup}}=36,6$	<0,001 <0,001
TSH (mIU/L)	Erkek	1,86 \pm 1,11	2,00 \pm 0,73	$F_{\text{interaksiyon}}=3,9$	0,049
	Kadın	2,47 \pm 1,41	2,08 \pm 0,80	$F_{\text{cinsiyet}}=2,3$ $F_{\text{grup}}=0,5$	0,126 0,481

ft4: Serbest tiroksin; ft3: Serbest triiyodotironin; TSH: Tiroid stimulan hormon; MDB: Majör depresif bozukluk; SK: Sağlıklı kontrol. Cinsiyet ve grup faktörleri için iki yönlü ANOVA testi uygulandı.

farklılık saptanmazken, kadınlarda fT4 düzeyleri açısından sağlıklı kontroller ve depresyon tanılı bireyler arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Benzer şekilde, grup ve cinsiyet etkileşiminin fT3 düzeyleri üzerinde de anlamlı olduğu görülmüştür ($F=21,4$, $p<0,001$). Erkeklerde gruplar arasında fT3 düzeyleri açısından anlamlı bir fark gözlenmezken, kadınlarda sağlıklı kontrollerin fT3 düzeyleri, depresyon tanılı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, MDB tanılı hastaların TSH, fT3 ve fT4 düzeyleri normal referans aralığında bulunmuştur. Bununla birlikte, hasta grubundaki fT4 ve fT3 seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Hastaların fT4 düzeyleri ile işlevsellik ve eğitim yılı arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptanırken, hastalık şiddeti ile zayıf düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda ayrıca grup ve cinsiyetin fT4 ve fT3 üzerine etkisi olduğu tespit edilmiştir.

Depresyon tanısı alan hastaların büyük bir çoğunluğunda tiroid fonksiyonlarının normal olduğu bilinmektedir. Çin'de gerçekleştirilen geniş ölçekli bir çalışmada ($n=1.535$), MDB hastalarının fT3, fT4 ve TSH seviyelerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı şekilde daha düşük olduğu, ancak bu seviyelerin referans aralıkları içinde kaldığı gösterilmiştir.¹⁶ Bizim çalışmamızla benzer şekilde, ergen yaş grubunda yapılan diğer çalışmalarda da hastaların fT4 düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu saptanmıştır.^{17,18} Depresyon sırasında gözlemlenen tiroid hormon seviyelerindeki düşüşlerin, artan proinflamatuvar sitokin seviyeleriyle ilişkili olduğu da düşünülmektedir. Bu sitokinler, tiroid hormon metabolizmasını bozarak periferik kan seviyelerini düşürebilir ve dokuların hormon kullanımını etkileyebilir. Özellikle interlökinler ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi inflamatuvar sitokinlerin, tiroid hormon metabolizmasını inhibe ederek depresyon ve tiroid fonksiyon bozuklukları arasında bir köprü oluşturabileceği öne sürülmüştür.²⁵ Depresyonun biyolojik mekanizmasının, subklinik düzeyde tiroid hormonlarında farklılıklara neden olabileceğini destekleyen bulgular literatürde yer almaktadır. Çalışmamızda elde edilen

benzer bulgular, depresyonun tiroid hormon metabolizması üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu etkilerin serum seviyelerinde subklinik düzeyde farklılıklar yaratabileceği öne sürülmektedir. Özellikle depresyonun, tiroid hormonlarının dokular tarafından kullanımını veya metabolik dönüşüm süreçlerini etkileyebileceği öne sürülmektedir.²⁶ İstatistiksel olarak anlamlı fark ile klinik anlamlılık arasındaki ayırım, sonuçlarımızın yorumlanmasında kritik bir öneme sahiptir. Referans aralığı içinde kalan ölçüm değerleri, farkın klinik olarak anlamlı olmadığını gösterebilir. Ancak bu durum, depresyonun HHT aksı üzerindeki biyolojik etkilerinin bir göstergesi olabilir. Literatürde, depresyonun subklinik hormonal değişikliklere yol açabileceği ve bu değişikliklerin ölçüm sonuçlarının referans aralığı içinde kalabileceği bildirilmiştir.²⁷ Bu durum, depresyon gibi psikiyatrik bozuklukların biyolojik etkilerinin subklinik düzeyde ortaya çıkabileceğine işaret etmektedir. Sonuç olarak, çalışmamızda MDB hastalarında fT4 seviyelerindeki düşüşün referans aralığında kalmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunması, depresyonun tiroid hormon metabolizması üzerindeki etkisini ve depresyonun patofizyolojisine olası katkısını göstermektedir. Bu bulgular, tiroid hormonlarının depresyonun fizyopatolojisindeki rolünü anlamak için daha fazla araştırma yapılması gerektiğini göstermektedir.

Bununla birlikte, bazı çalışmalar depresyon hastalarında T4 seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek veya normal olduğunu bildirmiştir.^{21,28} Tiroid hormon düzeyleriyle ilgili farklı sonuçlar, depresyonun heterojen bir hastalık olması ve farklı popülasyonlar arasında değişen çevresel ve genetik faktörlerin etkisiyle açıklanabilir. Örneğin depresyonun atak döneminde tiroid hormonlarının daha düşük olması, tiroid hormonlarının hastalığın patolojik sürecine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, depresyonun farklı alt tiplerinde veya farklı evrelerinde tiroid hormonlarının değişken olabileceğini göstermektedir.²⁹ Depresyon sırasında artan proinflamatuvar sitokin seviyeleri [örneğin interlökin (IL)-6, TNF- α], tiroid hormon metabolizmasını olumsuz yönde etkileyebilir.³⁰ Bizim bulgularımızın aksine, normal aralıktaki TSH ve fT4 seviyeleri ile MDB arasında bir ilişki saptanmayan ergenlerde yapılan çalışmalar da mevcuttur.²⁰

Tiroid hormonlarının depresyon ile ilişkisi, çeşitli mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. HHT aksının işleyişindeki değişikliklerin depresyonla ilişkili olduğu bilinmektedir. Depresyondaki bazı hastalarda, TSH'nin TRH'ye verdiği yanıt azalmıştır. Bu durum, hipofiz bezindeki TRH reseptörlerinin kronik stimülasyona bağlı olarak duyarlılığını kaybetmesi ile açıklanmaktadır.³¹ Depresyon sırasında TSH'nin sirkadiyen ritmi bozulmakta, bu da gece TSH zirvesindeki yükselişin kaybolmasına yol açmaktadır.⁹ Beyin hipotiroidizmi hipotezine göre periferik dolaşımda tiroid hormonları normal seviyelerde olsa bile beyinde lokal T3 eksikliği görülebilir. Bu eksiklik, T4'ün beyin hücrelerine taşınmasındaki veya T4'ün T3'e dönüştürülmesindeki sorunlarla ilişkili olmaktadır.³⁰ Tiroid hormonları, nörotransmitterlerin işlevini düzenleme ve sinaptik plastisiteyi destekleme gibi birçok önemli işlevlere sahiptir. T3, nörotransmitter modülasyonu yoluyla, serotonin ve norepinefrin gibi nörotransmitterlerin işlevini düzenler. Düşük T3 seviyelerinin, depresyonun nörobiyolojik mekanizmalarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. T3 takviyesi, antidepresan tedavilere direnç gösteren hastalarda tedavi yanıtını artırmak veya hızlandırmak amacıyla kullanılmıştır.³² Ancak, bazı çalışmalar T3 takviyesinin antidepresan tedaviye eklenmesinin depresyon semptomlarını hafiflettiğini gösterirken, diğerleri bu etkilerin anlamlı olmadığını bildirmiştir.^{33,34} Bu farklılığın nedeni örneklem büyüklüklerindeki ve kullanılan T3 dozundaki farklılıklardan kaynaklanabilir. Depresyon sırasında artan proinflatuar sitokin seviyeleri (IL-6, TNF- α gibi), tiroid hormon metabolizmasını olumsuz yönde etkileyebilir. Proinflatuar sitokinler, deiyodinaz enzimlerini inhibe ederek T4'ün T3'e dönüşümünü azaltabilir ve ters T3 (rT3) seviyelerinin artmasına yol açabilir. Beyin hücrelerinde hormon kullanımının azalması da inflamasyonun etkisiyle monokarboksilat taşıyıcı proteinler (MCT8) yoluyla hormonlarının beyin hücrelerine girişini engelleyebilir.³⁰

Kadınlarda TSH düzeyleri erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek, fT3 ve fT4 seviyeleri ise daha düşük bulunmuştur. Bu bulgu, popülasyon bazlı çalışmalarda kadın hastalarda TSH düzeylerinin erkeklere göre daha yüksek olduğu ve depresyon hastalarında da benzer sonuçların elde edildiği

çalışmalara paralellik göstermektedir.³⁵ Çalışmamız da depresyon ve cinsiyetin fT3 ve fT4 düzeyleri üzerinde anlamlı etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmamızda, kadınlarda gruplar arasında fT4 ve fT3 seviyelerindeki farklılıklar erkeklere göre daha belirgindir. TSH ile fT3 ve fT4 seviyeleri arasındaki negatif korelasyon, kadınlarda daha düşük tiroid hormonu seviyelerini açıklayabilir.

Çalışmamızda bazı sınırlamalar mevcuttu. Örneğin, çalışmamızda yer alan hastalar, genellikle uzun süreli tedavi altında olan ve üçüncü basamak sağlık hizmeti veren bir hastanede yapılmış olmasıyla ayakta takipli veya ilaçsız takip edilen MDB tanılı hastalar gibi hastalığın daha hafif formunu temsil etmemektedir, bu sebeple genelleme yapılamaz. Bununla birlikte, çalışmanın ülkemizde az sayıda bulunan yataklı serviste yatan hastalardan oluşması nedeniyle de önemli olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, bu çalışmanın kesitsel yapısı nedeniyle tiroid hormon düzeyleri ile depresyon arasındaki nedensellik ilişkisi değerlendirilememiştir. Ancak, çalışmamızın ülkemizde yapılmış olması ve çocuk ve ergen popülasyonunu içermesi literatüre önemli bir katkı sunmaktadır. Yataklı birimde alınan kan örneklerinin akut dönemi yansıtır olması, çalışmanın özgün yönlerinden biridir.

SONUÇ

Sonuç olarak, bu çalışma, MDB tanısı ile hastaneye yatırılan çocuk ve ergenlerde serum fT4 ve fT3 düzeylerinin, aynı yaş grubundaki sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, serum TSH düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamış, fT4 ve fT3 düzeylerinde cinsiyetin önemli bir etkisi olduğu tespit edilmiştir. Kadınlarda fT4 ve fT3 seviyeleri daha düşük bulunmuş ve fT4 düzeyi ile işlevsellik arasında pozitif bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Literatürde MDB tanılı çocuk ve ergenlerde tiroid hormon düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışma, bu bağlamda önemli bir katkı sunmakta ve tiroid hormon düzeylerinin depresyon semptomları ile ilişkisinin klinik olarak değerlendirilmesi gerektiğini önermektedir. Uzun vadede, tiroid hormonlarının hedef alındığı yeni moleküler ve klinik

çalışmalar, depresyonun tedavi yanıtını iyileştirebilir ve hastalığın gidişatına olumlu katkıda bulunabilir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğru-
dan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet,
gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi
bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma
ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya
manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin
çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite

üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi
bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları
yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Yeşim Sağlam; **Tasarım:** Yeşim Sağlam, Hasan
Karakas; **Denetleme/Danışmanlık:** Gül Karaçetin, Yeşim Sağ-
lam; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Şükret Alev, Yeşim Sağlam;
Analiz ve/veya Yorum: Yeşim Sağlam, Gül Karaçetin, Hasan Ka-
rakaş; **Kaynak Taraması:** Şükret Alev, Yeşim Sağlam, Hasan Ka-
rakaş; **Makalenin Yazımı:** Yeşim Sağlam, Gül Karaçetin, Hasan
Karakas; **Eleştirel İnceleme:** Yeşim Sağlam, Hasan Karakaş, Gül
Karaçetin; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Şükret Alev; **Malzeme-
ler:** Şükret Alev, Yeşim Sağlam.

KAYNAKLAR

- WHO. Depression. 2019. Cited: 31.03.2023 [Link]
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorders. 5th ed. USA: American Psychiatric Association; 2013. [Crossref]
- Shorey S, Ng ED, Wong CHJ. Global prevalence of depression and elevated depressive symptoms among adolescents: A systematic review and meta-analysis. Br J Clin Psychol. 2022;61(2):287-305. [Crossref] [PubMed]
- Scourfield J, Rice F, Thapar A, Harold GT, Martin N, McGuffin P. Depressive symptoms in children and adolescents: changing aetiological influences with development. J Child Psychol Psychiatry. 2003;44(7):968-76. [Crossref] [PubMed]
- Whybrow PC, Prange AJ Jr, Treadway CR. Mental changes accompanying thyroid gland dysfunction. A reappraisal using objective psychological measurement. Arch Gen Psychiatry. 1969;20(1):48-63. [Crossref] [PubMed]
- Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. J Neuroendocrinol. 2008;20(6):784-94. [Crossref] [PubMed]
- Zoeller RT, Rovet J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings. J Neuroendocrinol. 2004;16(10):809-18. [Crossref] [PubMed]
- Bauer M, Heinz A, Whybrow PC. Thyroid hormones, serotonin and mood: of synergy and significance in the adult brain. Mol Psychiatry. 2002;7(2):140-56. [Crossref] [PubMed]
- Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. Hum Psychopharmacol. 2008;23(7):571-85. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Yang R, Du X, Li Z, Zhao X, Lyu X, Ye G, et al. Association of subclinical hypothyroidism with anxiety symptom in young first-episode and drug-naïve patients with major depressive disorder. Front Psychiatry. 2022;13:920723. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Bathla M, Singh M, Relan P. Prevalence of anxiety and depressive symptoms among patients with hypothyroidism. Indian J Endocrinol Metab. 2016;20(4):468-74. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Zhao T, Chen BM, Zhao XM, Shan ZY. Subclinical hypothyroidism and depression: a meta-analysis. Transl Psychiatry. 2018;8(1):239. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Wildisen L, Del Giovane C, Moutzouri E, Beglinger S, Syrogiannouli L, Collet TH, et al. An individual participant data analysis of prospective cohort studies on the association between subclinical thyroid dysfunction and depressive symptoms. Sci Rep. 2020;10(1):19111. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Maes M, Meltzer HY, Cosyns P, Suy E, Schotte C. An evaluation of basal hypothalamic-pituitary-thyroid axis function in depression: results of a large-scaled and controlled study. Psychoneuroendocrinology. 1993;18(8):607-20. [Crossref] [PubMed]
- Kim EY, Kim SH, Rhee SJ, Huh I, Ha K, Kim J, et al. Relationship between thyroid-stimulating hormone levels and risk of depression among the general population with normal free T4 levels. Psychoneuroendocrinology. 2015;58:114-9. [Crossref] [PubMed]
- Zhou Y, Ma Y, Wu Q, Wang Q, Yang WFZ, Wang Y, et al. Comparison of thyroid hormone levels between patients with major depressive disorder and healthy individuals in China. Front Psychiatry. 2021;12:750749. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Osuna E, Baumgartner J, Walther A, Emery S, Albermann M, Baumgartner N, et al; Omega-3 study team. Investigating thyroid function and iodine status in adolescents with and without paediatric major depressive disorder. Br J Nutr. 2024;132(6):725-37. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Dorn LD, Burgess ES, Dichek HL, Putnam FW, Chrousos GP, Gold PW. Thyroid hormone concentrations in depressed and nondepressed adolescents: group differences and behavioral relations. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1996;35(3):299-306. [Crossref] [PubMed]
- Engum A, Bjørø T, Mykletun A, Dahl AA. An association between depression, anxiety and thyroid function—a clinical fact or an artefact? Acta Psychiatr Scand. 2002;106(1):27-34. [Crossref] [PubMed]
- Hirtz R, Hölling H, Grasmann C. Subclinical hypothyroidism and incident depression in adolescents and young adults: results from a nationwide representative prospective study. Thyroid. 2022;32(10):1169-77. [Crossref] [PubMed]
- Forman-Hoffman V, Philibert RA. Lower TSH and higher T4 levels are associated with current depressive syndrome in young adults. Acta Psychiatr Scand. 2006;114(2):132-9. [Crossref] [PubMed]

22. Alşen Güney S, Baykara HB, İnal Emiroğlu N. Çocuklar için Depresyon Değerlendirme Ölçeği Revize Formunun Türk popülasyonundaki ergenlerde psikometrik özellikler [Psychometric properties of the Turkish adaptation of the Children's Depression Rating Scale: revised in Turkish adolescents]. *Alpha Psychiatry*. 2018;19(Özel sayı 1):41-8. [[Crossref](#)]
23. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edmont)*. 2007;4(7):28-37. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, et al. A children's global assessment scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40(11):1228-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Fam J, Rush AJ, Burt T, Chan ES, Siddiqui FJ, Assam PN, et al. Thyroid autoimmune antibodies and major depressive disorder in women. *Ann Acad Med Singap*. 2015;44(8):284-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Premachandra BN, Kabir MA, Williams IK. Low T3 syndrome in psychiatric depression. *J Endocrinol Invest*. 2006;29(6):568-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Fountoulakis KN, Kantartzis S, Siamouli M, Panagiotidis P, Kaprinis S, Iacovides A, et al. Peripheral thyroid dysfunction in depression. *World J Biol Psychiatry*. 2006;7(3):131-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Roberts LM, Pattison H, Roalfe A, Franklyn J, Wilson S, Hobbs FD, et al. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med*. 2006;145(8):573-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Wei J, Sun G, Zhao L, Liu X, Lin D, Li T, et al. Hair thyroid hormones concentration in patients with depression changes with disease episodes in female Chinese. *Psychiatry Res*. 2014;220(1-2):251-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Hatterer JA, Herbert J, Hidaka C, Roose SP, Gorman JM. CSF transthyretin in patients with depression. *Am J Psychiatry*. 1993;150(5):813-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Foltyn W, Nowakowska-Zajdel E, Danikiewicz A, Brodziak A. Oś podwzgórze-przysadka-tarczyca w depresji [Hypothalamic-pituitary-thyroid axis in depression]. *Psychiatr Pol*. 2002;36(2):281-92. Polish. [[PubMed](#)]
32. Flach FF, Celian CI, Rawson RW. Treatment of psychiatric disorders with triiodothyronine. *Am J Psychiatry*. 1958;114(9):841-2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Parmentier T, Sienaert P. The use of triiodothyronine (T3) in the treatment of bipolar depression: a review of the literature. *J Affect Disord*. 2018;229:410-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Garlow SJ, Dunlop BW, Ninan PT, Nemeroff CB. The combination of triiodothyronine (T3) and sertraline is not superior to sertraline monotherapy in the treatment of major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2012;46(11):1406-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
35. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):489-99. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]