



Araştırma/Research

Hipotiroidizmin Levotiroksin ile Tedavisine Rağmen Devam Eden Uyku Bozukluğu Depresyon için Bir Belirteç Olabilir mi?

Murat Eren Özen¹, Mehmet Hamdi Örum², Ramazan İlyas Öner³, Aysun Kalenderoğlu², Murad Atmaca⁴

¹ Özel Adana Hastanesi, Psikiyatri, Adana

² Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri, Adıyaman

³ Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahiliye, Adıyaman

⁴ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri, Elazığ

Öz

Amaç: Bu araştırmanın amacı, primer hipotiroidizmi olan hastalarda depresif semptomların sıklığını araştırmak, bu semptomların levotiroksin (LT4) tedavisi sonrası iyileşme düzeyini belirlemek ve öngörücü semptomların varlığını değerlendirmektir.

Yöntemler: 140 primer hipotiroidizmi olan kadın hasta Beck Depresyon Envanteri (BDÖ) ile değerlendirildi. Hepsi sadece LT4 ile tedavi edildi. Tiroid stimüle edici hormon (TSH) değeri tedaviden sonra test edildi ve daha önce depresif belirtiler gösteren hastalar BDÖ ile tekrar değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda 72 (%51.4) hastada (BDÖ=22.8±1.1, TSH=19.1±3.7 iU/ml, yaş (yıl)=44.0±2.0) depresif belirti olduğu ve 68 hastada (%48.6) ise olmadığı gösterildi. (BDÖ=8.7±0.6, TSH=12.0±1.2 iU/ml, yaş (yıl)=45.0± 2.2). Primer hipotiroidizmin tedavisinden sonra, çalışmanın ilk bölümünde depresif belirtiler gösteren 72 hastada (TSH sonrası 1.54 iU/ml ±0.31) BDÖ tekrar uygulandı ve 54 hastanın (%75) depresif belirtilerinin ortadan kalktığı görüldü (BDÖ=9.0±1.0, TSH=1.59±0.31 iU/ml, yaş (yıl)=45.0±2.0). Hastaların 18'inde (%25) depresif semptomların devam ettiği görüldü (BDÖ=23.0±2.0, TSH=1.28±0.31 iU/ml, yaş (yıl)=42.0±2.0). Uyku bozukluğu, madde 16, tedaviden sonra belirgin kalıcılığı olan tek faktördür (p > 0.045).

Sonuçlar: Hipotiroidizmi hastaların %51.4'ü depresif belirtiler gösterdi. Hipotiroidizm tedavisi tüm olgularda TSH değerlerini normal seviyesine getirmek ve %75'inde depresif belirtileri tersine çevirmek için yeterliydi. Kalan %25'lik grupta uyku bozukluğunun devam etmesi, öngörücü, yanıtız bir semptom olarak düşünülebilir ve tanıyı tekrar değerlendirmek ve başka bir tedavinin eklenmesini göz önünde bulundurmak gerektiğine işaret eder.

Anahtar kelimeler: Major depresif bozukluk, hipotiroidizm, levotiroksin, uyku bozuklukları

Yazışmadan Sorumlu Yazar

Mehmet Hamdi Örum

Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Servisi, Adıyaman
Tel : +90 416 216 10 15/1186

Email: mhorum@hotmail.com

Doi:

Geliş Tarihi: 14.10.2018

Kabul Tarihi: 02.11.2018

Can Sleeping Disorder Continue Despite Hypothyroidism Levothyroxine Therapy Be a Marker for Depression?

Running Title: Hypothyroidism-Depression Interaction

Abstract

Aim: The aim of this study was to investigate the frequency of depressive symptoms in patients with primary hypothyroidism, to determine the degree of recovery of these symptoms after levothyroxine (LT4) treatment, and to assess the presence of predictive symptoms.

Methods: 140 women with primary hypothyroidism were evaluated with the Beck Depression Inventory (BDI). All were treated with LT4 alone. Thyroid stimulating hormone (TSH) value was tested after treatment and patients with previous depressive symptoms were reevaluated with BDI.

Results: In our study, it was shown that 72 (51.4%) patients had depressive symptoms and 68 patients (48.6%) did not have depressive symptoms (BDI=22.8±1.1, TSH=19.1±3.7 iU/ml, (BDI=8.7±0.6, TSH=12.0±1.2 iU/ml, age (year)=45.0±2.2). After the treatment of primary hypothyroidism, BDI was reapplied in 72 patients with depressive symptoms (1.54 iU/ml±0.31 after TSH) in the first part of the study and depressive symptoms of 54 patients (75%) were found to be absent (BDI=9.0±1.0, TSH=1.59±0.31 iU/ml, age (years)=45.0±2.0). Depressive symptoms persisted in 18 (25%) of the patients (BDI=23.0±2.0, TSH=1.28±0.31 iU/ml, age (year)=42.0±2.0). Sleep disturbance, item 16, is the only persistent persistence after treatment ($p>0.045$).

Conclusion: 51.4% of hypothyroidism patients showed depressive symptoms. Hypothyroidism therapy was sufficient to bring the levels of TSH to normal levels in all cases and to reverse the depressive symptom in 75% of cases. Continuation of sleep disturbance in the remaining 25% of the group may be considered a predictive, unresponsive symptom, and indicates that reassessment of the diagnosis and consideration of the inclusion of another treatment should be considered.

Key words: Major depressive disorder, hypothyroidism, levothyroxine, sleep disorders

GİRİŞ

Tiroid hormonları (TH), beyin fonksiyonları ve ruhsal durumla yakından ilişkilidir. Hipotiroidizm ile depresif duygudurum arasındaki ilişki uzun yıllardan beri bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda hipotiroidizmde psikiyatrik belirtilerin sık görüldüğü bildirilmektedir (1). Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği tarafından yayınlanan hipertiroidi ve hipotiroidizmin değerlendirilmesi ve tedavisinde klinik uygulamalar için tıbbi rehber, major depresyon tanısı alan her hastada klinik veya subklinik hipotiroidizm tanısının düşünülmesi gerektiğini önermektedir (2). Spesifik olmayan belirtilerle seyreden hipotiroidizmde unutkanlık, düşüncede yavaşlama, konsantrasyon bozukluğu, depresyon en sık görülen belirtilerdir. Depresif duygudurumdan sonra en sık eşlik eden psikiyatrik bozukluklar anksiyete ve uyku bozukluklarıdır (3). Jain'in (4) yaptığı çalışmada hipotiroidizme %33 anksiyete bozukluğu ve %43 major depresif bozukluk eşlik ettiği bildirilmiştir. Bu belirti ve bozuklukların bir kısmının tiroid hastalığının düzelmesinden sonra rezidüel belirtiler bıraktığı, büyük çoğunluğunun ise tiroid hastalığının tedavisini takiben tamamen ortadan kalktığı belirtilmiştir (5).

Tiroit bezinden tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) sentez ve salgısı, tirotropin salınım hormonu (TRH) ve tirotropin salınımını içeren bir negatif geri besleme (feedback) mekanizması ile düzenlenir, böylece hipotalamus ve hipofiz aksı (HPT eksen) oluşur. Tiroid bezi, T4'ü daha çok sentezler ve serbest bırakır; ancak T3, biyolojik açıdan aktif olan hormondur; T4'ün T3'e dönüşümü, hedef organlarda bulunan deiyodinaz adı verilen enzimler tarafından gerçekleştirilir (6). HPT, raphe alanda serotonin 1a (5-HT1a) reseptörlerinin duyarlılığını azaltarak TH'nin serotonerjik nörotransmisyonunu arttırdığı için, antidepresan ilaç tedavisine cevapla ve depresyonun nörobiyolojisiyle ilişkilidir. Yine, 5-HT2 reseptörlerinin serebral korteks ile hipokampüste duyarlılığını artırır ve ayrıca serebral kortekste 5-HT reseptörlerinin sentezi ve salınımını da artırır. Ayrıca, adrenerjik reseptörlerin aktivitesini artırıp serbest hale getirilen katekolaminler vasıtasıyla T4'ün T3'e dönüşümünü uyarır (7).

Depresyon ile hipotiroidizm arasındaki patofizyolojik mekanizma, henüz tam olarak açıklığa kavuşmamış olmasına rağmen üzerinde uzun süredir çalışılmaktadır. Hipotiroidizmin serotonerjik sinir iletimini ve adrenerjik iletkenliği azalttığı bildirilmiştir (8). Depresif hastalarda, TH'yi Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)'na taşıyan bir protein olan transtiretin (TTR) azalmaktadır (9). Diğer çalışmalar TH tedavisinin hipokampal beyin nörotrofik faktörü (BDNF) ekspresyonunu artıracığını göstermiştir (10). Hormon replasman tedavisi (HRT)'nin, HPT üzerindeki etkisine ek olarak, ekstra-hipotalamik bir merkezi antidepresan etkisi olduğu düşünülmektedir (11). Tedaviye cevap vermeyen depresif hastalarda kullanılan antidepresanların etkilerini artırmak için TH yaygın olarak kullanılmaktadır (12). TH, ayrıca antidepresanlar ile birlikte terapötik etkinin başlamasının hızlandırılması (13) veya tedavi sonucunu arttırmak için uygulanır (14). Bazı çalışmalar, antidepresan yanıtın TH tarafından hızlanmasının ya da artışın kadınlarda daha belirgin olabileceğini öne sürmüştür (13). Depresif

hastaların tek terapötik ajan olarak TH ile tedavisini bildiren çalışmalar da vardır (15). Ulusal Klinik Biyokimya Akademisi Elkitabı'na göre hipotiroidizm için önerilen tedavi şekli; 1.6 iu/kg/gün levotiroksin (LT4) ile monoterapi ve bunun sonucu olarak TSH'nin ortalama değerinin 0.5-2.0 iU/ml olarak elde edilmesidir (16).

Hipotiroidizm-depresif duygudurum ilişkisinden yola çıkılarak planlanan bu çalışmada, primer hipotiroidizmlili hastalarda depresif belirtilerin varlığı ve TSH değerleri ile ilişkisinin doğrulanması, LT4 kullanımı ile depresif semptomların iyileşmesi, tedaviye kötü yanıtta öngörücü semptomların belirlenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Çalışma, üniversitemize bağlı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin dahiliye/endokrinoloji ve psikiyatri bölümlerinde yapıldı. Primer hipotiroidizm tanısı alan, tanı aldıktan sonra LT4 ile en az 6 aylık süre boyunca 1.6 iu/kg/gün dozunda tedavi alan 140 kadın hasta çalışmaya alındı. Primer hipotiroidizm tanısı için TSH>5.00 iU/ml olarak kabul edildi. Hipotiroidizm tanısı konmadan önce, hiçbir hastanın hikâyesinde psikiyatrik hastalık yoktu ve sonuçları etkileyebilecek herhangi bir antidepresan tedavisi kullanılmamıştı. Hipotiroidizm tedavisi sadece LT4 ile yapıldı ve hiçbir hastaya antidepresan tedavi uygulanmadı.

Depresif belirtiler 21 maddeden oluşan Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) kullanılarak değerlendirildi. Her bir sorusu, hastanın son hafta ve ölçeği doldurduğu günkü durumunu değerlendiren, dört alternatif seçeneqli ölçektir. Her öge, seçilen alternatifte bağlı olarak 0'dan 3 puana kadar değer alır ve 0'dan 63'e kadar değişebilen puan elde edilebilir. Madde 19, kilo kaybı, sadece hasta, kilo kaybı için tedavi edilmediği kabul ediliyorsa, 0 puan verildiğinde değerlendirilir. BDÖ'de elde edilen ≥ 17 puan depresif belirtilerin varlığını düşündürür (17,18).

Çalışma iki aşamada gerçekleştirildi. Birinci aşamada, tedavi öncesinde, hipotiroidizm hastalarına BDÖ uygulandı. İkinci Aşamada, 6 ay süreli hipotiroidizm tedavisinden sonra, birinci aşamada depresif belirtileri olan hastalara BDÖ ölçeği yeniden doldurtuldu ve tüm hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası TSH değerleri elde edildi.

Depresyon öncesi tedavi gören hipotiroidizm hastalarında depresif belirtilerin herhangi birinin, levotiroksin tedavisinden sonra depresyonun devamını öngörebileceğini ortaya çıkarmak için, tedavi öncesinde BDÖ'de en yüksek puan alan maddeleri çıkardık ve aynı maddeleri tedavi sonrası hipotiroidizm maddeleri olarak kıyasladık. Tedavi öncesinde mevcut olup tedaviden sonra da bu

semptomların herhangi birinde belirgin olarak yüksek süreklilik gösteren maddeler tedaviye yanıtın öngörücüsü veya tedavinin erken belirteci olarak kabul edildi.

İstatistiksel analiz için SPSS 22.0, Mann Whitney U Testi, Wilcoxon Testi kullanıldı. p değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Primer hipotiroidizmi (TSH=15.7±2.4 iU/ml) olan 140 kadından (ortalama yaş (yıl)=45.4±1.5) oluşan bir örnekleme depresif belirtilerin varlığı BDÖ ile değerlendirildi (ortalama puan=17±1.1). Çalışmamızda 72 (%51.4) hastada (BDÖ=22.8±1.1, TSH=19.1±3.7 iU/ml, yaş (yıl)=44.0±2.0) depresif belirti olduğu ve 68 hastada (%48.6) ise olmadığı gösterildi. (BDÖ=8.7±0.6, TSH=12.0±1.2 iU/ml, yaş (yıl)=45.0±2.2) (**Tablo 1**).

Tablo 1. LT4 ile Tedavi Öncesi 140 Hipotiroidizm Hastasının Sonuçları

	Depresif Olan n=72 (%51.4)	Depresif Olmayan n=68 (%48.6)	Toplam n=140 (%100.0)	p
TSH iU/ml	19.1±3.7	12.0±1.2	15.7±2.4	0.805
BDÖ Puanı	22.8±1.1	8.7±0.6	16,0 SD 1,1	0.001*
Yaş (yıl)	44.0±2.0	45.0±2.2	45.4±1.5	0.800

*p<0.05, Mann Whitney U test, LT4: Levotiroksin, TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği

Primer hipotiroidizmin tedavisinden sonra, çalışmanın ilk bölümünde depresif belirtiler gösteren 72 hastada (TSH sonrası 1.54 iU/ml ±0.31) BDÖ tekrar uygulandı ve 54 hastanın (%75) depresif belirtilerinin ortadan kalktığı görüldü (BDÖ=9.0±1.0, TSH=1.59±0.31 iU/ml, yaş (yıl)=45.0±2.0). Hastaların 18'inde (%25) depresif semptomların devam ettiği görüldü (BDÖ=23.0±2.0, TSH=1.28±0.31 iU/ml, yaş (yıl)=42.0±2.0) (**Tablo 2**).

Tedavi öncesi depresif belirtiler gösteren 72 hastadan en çok skorlanan BDÖ maddeleri: duygudurum (madde=1), karar verememe (madde=13), uyku bozukluğu (madde=16), yorgunluk (madde=17) ve libidoda değişim (madde=21)'di. Depresif belirtileri olan 18 hastada tedaviden sonra kalıcı olan maddeler: duygudurum (madde=1), kendini suçlama (madde=8), kararsızlık (madde=13), uyku bozukluğu (madde=16), yorgunluk (madde=17) ve libidoda değişim (madde=21)'di. **Tablo 3**'te, kalıcı

semptomların analizi ve karşılaştırılmasını görüyoruz; uyku bozukluğu, istatistik anlamlılık gösteren tek madde idi ($p \leq 0.045$).

Tablo 2. Tedavi Öncesinde Hipotiroidizimli Depresif Hastaların Tedavi Sonrasındaki Sonuçları

	Depresif Olan n=18 (%25.0)	Depresif Olmayan n=54 (%75.0)	Toplam n=72 (%100.0)	p
TSH iU/ml	1.28±0,31	1.59±0.31	1.53±0.31	0.858
BDÖ puanı	23.0±2.0	9.0±1.0	12.0±1.0	0.001*
Yaş (yıl)	41.0±4.0	45.0±2.0	45.0±2.0	0.428

* $p < 0.05$, Mann Whitney U test, TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği

Tablo 3. Hipotiroidizm Tedavisinden Önce ve Sonra Depresif Hastalardaki BDÖ'de En Sık Görülen Maddeler

Madde	TÖD (n=72) medium/median/SS	TSD (n=18) medium/median/SS	p
Karar verme güçlüğü	1.67/1.9/0.95	0.78/2.0/1,24	0.4443
Uyku bozukluğu	1.55/1.4/1.01	2.24/3.0/1.00	0.04462*
Yorgunluk	1.54/1.1/0.90	1.75/1.0/1.02	0.7345
Cinsel istek	1.82/2.1/0.92	2.00/1.0/1.14	0.3501

* $p < 0.05$, TÖD: Tedavi Öncesi Depresyon, TSD: Tedavi Sonrası Depresyon, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, SS: Standart Sapma

TARTIŞMA

Primer hipotiroidizimli 140 kadın örneğimizde, depresif belirtileri olan hastaların (%51.4) yüksek bir yüzdeye sahip olduğu gözlemlendi ve bu sonuç, uzun yıllardır bu ilişkiyi inceleyen uluslararası literatürle

uyumlu bulundu (1,4). Çalışmanın ikinci bölümünde, hipotiroidizmin 6 aydan daha az olmayan sürede ve yeterli dozda LT4 ile tedavisinden sonra, araştırmanın ilk bölümünde depresif belirtileri olan hastalar incelendi ve çoğunluğun (%75) depresif belirtiler göstermediği tespit edildi. Sonuçları itibariyle çalışmamız, tek ilaç olarak önerilen LT4'ün hipotiroidizmdeki depresif semptomları yüksek oranda iyileştirdiğini ve tüm olgularda TSH değerlerini normalleştirmek için yeterli olduğunu göstermektedir. Beyne ulaşan LT4'ün hipotalamus ve hipofiz üzerine etki ederek depresif belirtileri tetikleyen nöronal mekanizmalar üzerinde doğrudan, düzenleyici (modüle edici) veya dolaylı bir etki oluşturduğunu düşünmüştür. TSH'nin normal değerlerine dönmesine rağmen tedaviden sonra depresif belirtilerin sürdüğü hasta grubu %25 olarak hesaplanmıştır. Bu nedenle TH'lerin tiroid ekseninde geri bildirim mekanizması, TSH değerlerini normalleştirmek için doğru bir şekilde işlev görürken, depresif belirtileri tetikleyen mekanizmalar açısından bu bilginin yeterli olmadığı düşünülmüştür. Haggerty, depresif semptomların TSH ile ilişkili olabileceğini, major depresif bozukluk tanısıyla takip edilen hipotiroidizm hastalarının TSH değerlerinin LT4 tedavisinden sonra 3 iU/ml'nin altında olması gerektiğini ileri sürmektedir (19). Krausz (20), hipotiroidizm ve major depresif bozukluk tanılı hastaları, hipotiroidizm için LT4 ve depresyon için seçici serotonin geri alım engelleyici veya trisiklik grubu antidepressan ilaçlarla tedavi edip karşılaştırarak onların SPECT ile ölçülen beyin perfüzyonunu incelemiş ve hipotiroidizmdeki duygudurum belirtilerinin, majör depresif bozukluktan farklı beyin devrelerini içerdiği sonucuna varmıştır.

Çalışmamızda, depresyon hastalarında, tedavi öncesinde ve sonrasında uyku bozukluğunun sürekliliği ile ilgili önemli bir fark bulundu. Depresyonu olan kişilerde uyku bozukluklarının varlığı bilinmektedir, bu hastaların yaklaşık %80'i uyku miktar ve kalitesinde bozulma göstermektedir. Bu değişiklikler sadece depresif dönem sırasında ortaya çıkabilir (durum işaretçisi), klinik (depresif) epizodun başlangıç işaretçisi olabilir, veya antidepressanlar ile tedaviden sonra da devam edebilir. Genellikle diğer semptomlar olmaksızın sadece bu semptomun varlığı depresif dönem tekrarlarının öngörücüsü olarak düşünülmektedir (21). Uyku bozukluğu depresyonun nedeni veya sonucu olarak kabul edildiğinden yoğun olarak incelenen bir tartışma konusu olmuştur (22). Depresyonlu hastalarda REM uyku gecikmesinin kısaltılması en çok dikkat edilen uyku parametresidir ve bu depresyonun olası bir biyolojik göstergesi olarak önerilmiştir (23). Çalışmalar uyku ve serotonin arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir ve hayvan çalışmalarında, kronik uyku kısıtlamasının serotonerjik iletimde değişiklikler yarattığını göstermekte ve fark edileceği gibi hem depresif süreçlerde hem de hipotiroidizmde yer alan bir sistemdir (24). Bizim çalışmamızın verileri, uyku bozukluğunun hipotiroidizmdeki depresif belirtilerin varlığı ve devamlılığı ile ilişkili olabileceğini ve hastaların daha erkenden başka ek tedavilere gereksinim duyabileceğini göstermektedir. Çalışmamız küçük bir hasta grubunu temsil etmekte ve bu bulguyu doğrulamak için uyku konusuna odaklı daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar bir arada değerlendirildiğinde, hipotiroidizmin tek ilaç olarak LT4 ile tedavisinin TSH değerlerinin normale dönmesinde etkili olduğu görülmüştür. Tedaviden önce depresyonda olan hastaların %75'i depresif semptomatolojisini bu tedavi ile tersine çevirmiş ancak %25 olguda depresif belirtiler süreklilik göstermiştir. Uyku bozukluğu bu hastalarda belirgin şekilde devam eden bir semptom olarak kalmış ve bu ilişki, depresif semptomların LT4 tedavisine yanıt vermemesinin bir öngörücüsü olarak düşünülmüştür.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Bu çalışma üniversitemiz etik komitesi tarafından onaylanmıştır (Karar tarihi: 17/04/2018, Karar sayısı: 2018/3-23).

KAYNAKLAR

1. Fugger G, Dold M, Bartova L, et al. Comorbid thyroid disease in patients with major depressive disorder – results from the European group for the study of resistant depression (GSRD). *Eur Neuropsychopharmacol* pii: S0924-977X(18)30074-9. doi: 10.1016/j.euroneuro.2018.03.011.
2. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and Hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002;8(6):457-69.
3. Beydoun MA, Beydoun HA, Rostant OS, et al. Thyroid hormones are associated with longitudinal cognitive change in an urban adult population. *Neurobiol Aging* 2015;36(11):3056-66.
4. Demartini B, Ranieri R, Masu A, et al. Depressive symptoms and major depressive disorder in patients affected by subclinical hypothyroidism: a cross-sectional study. *J Nerv Ment Dis* 2014;202(8):603-7.
5. Chattopadhyay C, Chakrabarti N, Ghosh S. An assessment of psychiatric disturbances in Graves disease in a medical college in eastern India. *Niger J Clin Pract* 2012;15(3):276-9.
6. Petrich CE, Bui MP, Farrell HM. A case of a suicide attempt associated with hyperthyroidism. *Gen Hosp Psychiatry* 2013;35(5):576.e9576.e10.
7. Mendoza A, Hollenberg AN. New insights onto thyroid hormone action. *Pharmacol Ther.* 2017;173:135-145.
8. 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.
9. De Carvalho GA, Bahls SC, Boeving A, et al. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on thyroid function in depressed patients with primary hypothyroidism or normal thyroid function. *Thyroid* 2009;19(7):691-7.
10. Sullivan GM, Mann JJ, Oquendo MA, et al. Low cerebrospinal fluid transthyretin levels in depression: correlations with suicidal ideation and low serotonin function. *Biol Psychiatry* 2006;60(5):500-6.

11. Sui L, Rem WW, Li BM. Administration of thyroid hormone increases reelin and brain-derived neurotrophic factor expression in rat hippocampus in alive. *Brain Res* 2010;1313:9-24.
12. Kamath J, Yarbrough GG, Prange AJ Jr, et al. The thyrotropin-releasing hormone (TRH)-immune system homeostatic hypothesis. *Pharmacol Ther* 2009;121(1):20-8.
13. Garlow SJ, Dunlop BW, Ninan PT, et al. 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.
14. Cooper-Kazaz R, Lerer B. Efficacy and safety of triiodothyronine supplementation in patients with major depressive disorder treated with specific serotonin reuptake inhibitors. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:685-99.
15. Duval F, Mokrani MC, Erb A, et al. Chronobiological hypothalamic-pituitary-thyroid axis status and antidepressant outcome in major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2015;59:71-80.
16. Jeiri T. Thyroid function tests and thyroid autoantibody tests, a review. *Nihon Rinsho* 2012;70(11):1892-9.
17. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-71.
18. Hisli, N. Beck Depresyon Envanteri'nin geçerliği üzerine bir çalışma. *Psikoloji Dergisi* 1988;6(22):118-22.
19. Samuels MH. Subclinical hypothyroidism and depression: Is there a link? *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(5):2061-4.
20. Krausz Y, Freedman N, Lester H, et al. Brain SPECT study of common ground between hypothyroidism and depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10(1):99-106.
21. Roberts RE, Duong HT. The prospective association between sleep deprivation and depression among adolescents. *Sleep* 2014;37(2):239-44.
22. Wang YQ, Li R, Zhang MQ, et al. The neurobiological mechanisms and treatments of REM sleep disturbances in depression. *Curr Neuropharmacol* 2015;13(4):543-53.
23. Yücel GN, Kaplanoğlu GT, Seymen CM. karanlığın mucizesi: Melatonin ve ovaryum etkileşimi. *Dicle Tıp Dergisi* 2018;45(1):85-92.
24. Monti JM. Serotonin control of sleep-wake behavior. *Sleep Med Rev* 2011;15:269-81.