

به نام نزدان بخشاینده



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی اراک

دانشکده پزشکی

پایان نامه:

جهت دریافت درجه دکتراي حرفه ای در رشته پزشکی

عنوان:

مقایسه سطح سرمی ویتامین D، هورمون پاراتیروئید، کلسیم و فسفر در  
اسکیزوفرنی، افسردگی و افراد سالم

استاد راهنما:

دکتر حمیدرضا جمیلیان (متخصص روانپزشکی ، استادیار دانشگاه)

اساتید مشاور:

دکتر بهمن صالحی (متخصص روانپزشکی ، استادیار دانشگاه)

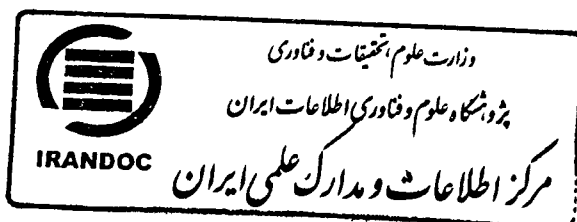
دکتر محمد رفیعی (PHD آمار زیستی ، استادیار دانشگاه)

نگارش و پژوهش:

کامران باقرزاده

زینب ناظری قادیکلانی

سال تحصیلی ۸۹-۱۳۸۸



۱۵۰۵۱۰

۳۳۸۹/۱۰/۲۰



## آئین نامه بهره برداری از پایان نامه های دانشجویان پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اراک

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه های تحصیلی، مبین بخشی از فعالیتهای علمی - پژوهشی دانشگاه است، به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، اساتید راهنما و دانشجویان نسبت به رعایت موارد زیر متعهد می شوند:

- ۱- در صورت اقدام به چاپ پایان نامه خود، مراتب را قبلاً به شورای پژوهشی دانشکده اطلاع دهید.
- ۲- استفاده از کلیه حقوق مادی و معنوی که پایان نامه متضمن آن است ( اعم از درج پایان نامه به صورت مقاله یا کتاب یا منافع مالی حاصل از کشف یا استخراج ماده یا ساخت دستگاه جدید و اتخاذ روشی نوین و خاص ) برای استاد راهنما، استاد مشاور و دانشجو به صورت مشترک محفوظ است.
- تبصره: ذکر اسامی در مواردی مثل چاپ مقاله، کتاب و ... به ترتیب شامل استاد راهنما، استاد مشاور و دانشجو می باشد مگر آن که توافق کتبی دیگری صورت گرفته باشد.
- ۳- دانشجو و استاد راهنما هنگام ارایه پایان نامه در سایر مجامع علمی و پژوهشی موظف به درج این مطلب می باشند که این پایان نامه در دانشگاه علوم پزشکی اراک انجام شده است در غیر این صورت حق هر گونه پی گیری بعدی برای دانشگاه محفوظ خواهد بود.
- ۴- مسئولیت کلیه مطالب مندرج در پایان نامه و کلیه حقوقی که انعکاس نتایج پایان نامه متضمن آن است به عهده استاد راهنما می باشد.
- ۵- دانشگاه برای انتشار نتایج پایان نامه، درج اسامی و عناوین، با رعایت حقوق مولفین، در هر جایی که صلاح بداند مجاز است.
- ۶- مواردی که در این آیین نامه ذکر نگردیده است، با صلاحدید شورای پژوهشی دانشگاه یا دانشکده تصمیم گیری و اجرا خواهند شد.

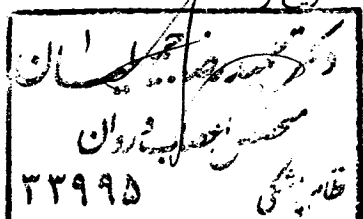
اینجانبان زینب ناظری و کامران باقرزاده دانشجویان رشته پزشکی تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده به آن ملتزم می شویم.

تاریخ و امضاء

کامران باقرزاده

اینجانب دکتر حمیدرضا جمیلیان استاد راهنمای پایان نامه خانم زینب ناظری و آقای کامران باقرزاده تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده به آن ملتزم می شوم.

تاریخ و امضاء



## ارزانی وجود

بمهرم، که حامی و همراه زندگی و مشوق و چراغ راه علم و تحصیل من بوده است

و

مادم که این لحظه و همیشه وجودش را وقف پرورش روح و جسم و جان فرزندانش نمود

و

روح پدرم شاد که می گفت به استاد

فرزند مرا بیچ به جز عشق می آموز

باسپاس از اساتید ارجمند

جناب آقای دکتر حمید رضا جمیلان

و

جناب آقای دکتر بهمن صاحبی

و

جناب آقای دکتر محمد رفیعی

که در این طرح، همواره ماریتاری نمودند و چراغ راه ما بودند

1, 25 (OH) 2 D.....	D	۲۵ و ۱ دی هیدروکسی ویتامین
25 (OH) D.....	D	۲۵ هیدروکسی ویتامین
PTH: Parathyroid Hormone.....		هورمون پاراتیروئید
SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor.....		مهارکننده اختصاصی بازجذب سروتونین
CSF: Cerebrospinal Fluid.....		مایع مغزی-تخاعی
GABA: Gamma Amino Butyric Acid.....		گاما آمینوبوتیریک اسید
TSH: Thyroid Stimulating Hormone.....		هورمون تحریک کننده تیروئید
TRH: Thyrotropin Releasing Hormone.....		هورمون آزاد کننده تیروتروپین
REM: Rapid Eye Movement.....		حرکات سریع چشم
NREM: Non Rapid Eye Movement.....		بدون حرکات سریع چشم
PET: Positron Emission Test.....		تست تابش پوزیترون
DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual, Fourth Edition, Text Revision.....		چهارمین ویرایش بازنگری شده راهنمای تشخیصی و آماری
ECT: Electro Convulsive Therapy.....		درمان با تشنج ایجاد شده توسط شوک
EEG: Electroencephalography.....		الکتروانسفالوگرافی
GnRH: Gonadotropin Releasing Hormone .....		هورمون آزاد کننده گنادوتروپین
BUN: Blood Urea Nitrogen.....		اوره
Cr: Creatinine.....		کراتینین
AST: Aspartate aminotransferase.....		آسپاراتات آمینوترانسفراز
ALT: Alanine aminotransferase.....		آلانین آمینوترانسفراز
Bili: Bilirubin.....		بیلی روبین
ALKP: Alkaline phosphatase.....		آلکالن فسفاتاز
Ca: Calcium.....		کلسیم
P: Phosphorous.....		فسفر
Vit D: Vitamin D.....	D	ویتامین

ELISA: Enzyme-linked immunoabsorbent assay.....اليزا

Mg/dl.....میلی گرم بر دسی لیتر

Mg%.....میلی گرم درصد

nmol/L.....نانو مول بر لیتر

pg/ml.....پیکوگرم بر میلی لیتر

## چکیده فارسی

**عنوان:** مقایسه سطح سرمی ویتامین D ، هورمون پارا تیروئید ، کلسیم و فسفر در اسکیزوفرنی ، افسردگی و افراد سالم

**استاد راهنما:** دکتر حمیدرضا جمیلیان ، متخصص روانپزشکی ، استادیار دانشگاه

**استاد مشاور:** دکتر بهمن صالحی ، متخصص روانپزشکی ، استادیار دانشگاه

دکتر محمد رفیعی ، PHD آمار زیستی ، استادیار دانشگاه

**نگارش و پژوهش:** کامران باقرزاده

زینب ناظری قادیکلانی

### مقدمه:

افسردگی اساسی یکی از شایعترین بیماری های روانپزشکی و اسکیزوفرنی جزو بدترین بیماری های بشر میباشند. داروهای متعددی برای درمان این دو بیماری به کار می روند که این داروها دارای عوارض جانبی متعددی می باشند. این دو بیماری ، بیماری های مزمنی می باشند و نیاز به درمان طولانی مدت دارند. لذا یافتن روش درمانی ارزان و کم عارضه کمک شایانی به بیماران خواهد کرد.

### روش کار:

در این مطالعه مقطعی-تحلیلی میزان سطح سرمی ویتامین D ، هورمون پاراتیروئید ، کلسیم و فسفر در ۱۰۰ نفر بیمار افسردگی اساسی ، ۱۰۰ نفر بیمار اسکیزوفرنی و ۱۰۰ نفر افراد سالم اندازه گیری شد. افرادی که نارسایی کلیه ، نارسایی کبد ، بیماری های پاراتیروئید، مصرف مکمل های کلسیم، فسفر، ویتامین D و هورمون پاراتیروئید داشتند ، از مطالعه حذف شدند. پس از دریافت جواب آزمایشات فوق، نتایج با نرم افزار SPSS 15 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و از آزمون  $t$  - دوتایی (Independent sample T-Test) و آنالیز واریانس یکطرفه (One - Way ANOVA) استفاده شد.



### نتایج:

از نظر آماری تفاوت معنی داری بین میانگین سن سه گروه، مشاهده نشد ( $P = 0/87$ ).  
افسردگی با کاهش سطح سرمی ویتامین D ( $P=0/00$ ) و افزایش سطح سرمی هورمون پاراتیروئید ( $P=0/01$ ) همراهی داشت ولی تفاوت معنی داری بین میانگین سطح سرمی کلسیم ( $P=0/69$ ) و فسفر ( $P = 0/15$ ) درافسردگی و افراد سالم مشاهده نشد.

اسکیزوفرنی با کاهش سطح سرمی ویتامین D ( $P=0/00$ ) و کاهش سطح سرمی فسفر ( $P=0/01$ ) همراهی داشت ولی از نظر آماری تفاوت معنی داری بین میانگین سطح سرمی کلسیم ( $P=0/67$ ) و هورمون پاراتیروئید ( $P=0/47$ ) در اسکیزوفرنی و افراد سالم مشاهده نشد.

### نتیجه گیری:

از آنجا که افسردگی و اسکیزوفرنی با کاهش سطح سرمی ویتامین D همراهی داشت ، احتمال دارد استفاده از مکمل های ویتامین D در درمان این بیماران راه گشا باشد.

### کلید واژه ها:

کلسیم ، هورمون پاراتیروئید ، فسفر ، ویتامین D ، افسردگی ، اسکیزوفرنی

عنوان صفحه

### فصل اول : مقدمه

- ۱-۱- بیان مسئله..... ۲
- ۲-۱- کلیات..... ۴
- ۱-۲-۱- افسردگی..... ۴
- ۲-۲-۱- اسکیزوفرنی..... ۱۳
- ۳-۱- اهداف..... ۲۳
- ۱-۳-۱- هدف اصلی..... ۲۳
- ۲-۳-۱- اهداف ویژه..... ۲۳
- ۳-۳-۱- اهداف کاربردی..... ۲۳
- ۴-۱- سوالات و فرضیات..... ۲۴
- ۱-۴-۱- سوالات طرح..... ۲۴
- ۲-۴-۱- فرضیات طرح..... ۲۴
- ۵-۱- تعریف واژه..... ۲۵

### فصل دوم : بررسی متون

- ۱-۲- مروری بر مطالعات انجام شده..... ۲۷

### فصل سوم : مواد و روش کار

- ۱-۳- روش پژوهش..... ۳۰
- ۱-۱-۳- نوع مطالعه و جامعه مورد آزمون..... ۳۰
- ۲-۱-۳- حجم نمونه و روش نمونه گیری..... ۳۰
- ۳-۱-۳- روش آماری تجزیه و تحلیل اطلاعات..... ۳۰
- ۴-۱-۳- روش و تکنیک کار..... ۳۰

۲-۲- جدول متغیرها..... ۳۲

۳-۳- ملاحظات اخلاقی..... ۳۲

### فصل چهارم : یافته ها

۱-۴- نتایج..... ۳۴

۲-۴- جداول و نمودارها..... ۳۸

### فصل پنجم : بحث و نتیجه گیری

۱-۵- بحث و نتیجه گیری..... ۴۵

۲-۵- پیشنهادات..... ۴۸

۳-۵- موانع و محدودیت ها..... ۴۸

منابع..... ۴۹

پیوست..... ۵۲

صفحه

عنوان

جدول ۱-۴: توزیع فراوانی جنس به تفکیک سه گروه افسردگی، اسکیزوفرنی مراجعه کننده به بیمارستان هاشمی سنجانی (سربایی و بستری) و کلینیک امام رضا (ع) و افراد سالم جامعه در پاییز و زمستان ۱۳۸۸.....	۳۸
جدول ۲-۴: توزیع فراوانی وضعیت تاهل به تفکیک سه گروه افسردگی، اسکیزوفرنی مراجعه کننده به بیمارستان هاشمی سنجانی (سربایی و بستری) و کلینیک امام رضا (ع) و افراد سالم جامعه در پاییز و زمستان ۱۳۸۸.....	۳۹

صفحه	عنوان
۴۰.....	نمودار ۱-۴ : میانگین سطح سرمی ویتامین <b>D</b> به تفکیک سه گروه افسردگی، اسکیزوفرنی مراجعه کننده به بیمارستان هاشمی سنجانی (سرپایی و بستری) و کلینیک امام رضا (ع) و افراد سالم جامعه در پاییز و زمستان ۱۳۸۸.....
۴۱.....	نمودار ۲-۴ : میانگین سطح سرمی <b>PTH</b> به تفکیک سه گروه افسردگی، اسکیزوفرنی مراجعه کننده به بیمارستان هاشمی سنجانی (سرپایی و بستری) و کلینیک امام رضا (ع) و افراد سالم جامعه در پاییز و زمستان ۱۳۸۸.....
۴۲.....	نمودار ۳-۴ : میانگین سطح سرمی کلسیم به تفکیک سه گروه افسردگی، اسکیزوفرنی مراجعه کننده به بیمارستان هاشمی سنجانی (سرپایی و بستری) و کلینیک امام رضا (ع) و افراد سالم جامعه در پاییز و زمستان ۱۳۸۸.....
۴۳.....	نمودار ۴-۴ : میانگین سطح سرمی فسفر به تفکیک سه گروه افسردگی، اسکیزوفرنی مراجعه کننده به بیمارستان هاشمی سنجانی (سرپایی و بستری) و کلینیک امام رضا (ع) و افراد سالم جامعه در پاییز و زمستان ۱۳۸۸.....

# فصل اول

مقدمه

## ۱-۱- بیان مسئله

ویتامین D عمدتاً در پوست و بواسطه نور آفتاب تولید می‌شود و به میزان کمتری از طریق غذا دریافت می‌گردد. ویتامین D برای آنکه از نظر بیولوژیکی فعال شود، می‌بایست نخست در کبد و سپس در کلیه‌ها هیدروکسیله شده و به  $1,25(OH)_2D$  تبدیل شود. به نظر می‌رسد ویتامین D علاوه بر هموستاز کلسیم و سلامت استخوان، برای رشد و کارکرد مغز نیز ضروری باشد (۱-۳).

گیرنده‌های هسته‌ای خاص برای  $1,25(OH)_2D$  و نیز آنزیم‌های ضروری برای هیدروکسیلاسیون ویتامین D به  $1,25(OH)_2D$  در سیستم عصبی مرکزی یافت شده‌اند (۴ و ۵). بر این اساس مغز می‌تواند به صورت موضعی، ویتامین D را فعال کند که همین امر نقش ویتامین D را در کارکرد مغز محتمل‌تر می‌کند.

گیرنده ویتامین D و همچنین آنزیم فعال‌کننده ویتامین D به نام ۱- $\alpha$ -هیدروکسیلاز به طور گسترده‌ای در مغز یافت شده است که بیشترین غلظت آن در هیپوتالاموس و ماده سیاه مغز گزارش شده است (۶).

مطالعات نشان داده است که در موش‌های مورد آزمایش، گیرنده ویتامین D در هیپوکامپ، جسم سفید استراتیوم و کورپوس کالوزوم یافت شده است (۷-۹).

در مطالعات بالینی، سطح سرمی پائین  $25(OH)D$  که شکل ذخیره‌ای ویتامین D در بدن است، همراه با علائم روانپزشکی مانند اضطراب، افسردگی و کاهش عملکرد شناختی گزارش شده است (۱۰-۱۳).

مشاهده کاهش سطح سرمی PTH نیز در بیماران روانپزشکی می‌تواند حائز اهمیت باشد چرا که گیرنده‌های PTH در مغز یافت شده‌اند و سطح بالای PTH با اختلال عملکرد سیستم عصبی مرکزی همراه بوده است (۱۴ و ۱۵).

وجود گزارشاتی مبنی بر کاهش سطح سرمی ویتامین D در بیماری‌های مختلف روانپزشکی بر جذابیت و پیچیدگی این موضوع می‌افزاید (۱۶).

ویتامین D در بروز علائم افسردگی فصلی دخیل شناخته شده است (۱۷).

در فصل زمستان که به دلیل کاهش نور آفتاب، سطح سرمی  $25(OH)D$  افت کرده، تجویز مکمل‌های حاوی ویتامین D، علائم افسردگی فصلی را در بعضی موارد بهبود می‌بخشند (۱۸ و ۱۹).

همراهی کاهش سطح سرمی  $25(OH)D$  و افسردگی، و اثر مثبت مکمل ویتامین D ممکن است نشانه وجود رابطه

علت و معلولی، حداقل در یکی از انواع افسردگی (افسردگی فصلی) باشد (۲۰).

از طرفی تأثیر ویتامین D بر روی افسردگی ممکن است غیر مستقیم و بواسطه اثر آن بر روی عملکرد عضله و

افزایش فعالیت فیزیکی و Well-being باشد (۲۱).

مشاهده کاهش سطح سرمی ویتامین D در سایر بیماری‌های روانپزشکی (مانند اسکیزوفرنی و سوء مصرف الکل) بدون وجود تفاوت معنی‌داری با سطح سرمی ویتامین D در افسردگی (۲۲) بر پیچیدگی و جذابیت این موضوع می‌افزاید. علاوه بر افسردگی، وجود ارتباط بین ویتامین D و اسکیزوفرنی، مفروض است.

مواردی از قبیل تولد افراد مبتلا به اسکیزوفرنی عمدتاً در فصل زمستان و بهار، افزایش میزان بروز اسکیزوفرنی در سیاه‌پوستان مهاجر به مناطق سردسیر، بالاتر بودن میزان اسکیزوفرنی در مناطق شهری در مقایسه با مناطق روستایی و ارتباط میان فقر غذایی طی دوران بارداری و بروز اسکیزوفرنی در فرزندان، همگی بر این امر محتمل می‌باشند که شاید ارتباطی میان سطوح پائین ویتامین D و اسکیزوفرنی وجود داشته باشد (۲۳).

لذا با توجه به مطالب فوق‌الذکر و نیز عدم انجام چنین مطالعه‌ای در کشورمان، به منظور مقایسه سطح سرمی ویتامین D، هورمون پاراتیروئید، کلسیم و فسفر در افسردگی، اسکیزوفرنی و افراد سالم، اقدام به این مطالعه می‌کنیم. بدون شک روشن شدن بهتر فیزیوپاتولوژی این بیماری‌ها می‌تواند راهگشای خوبی در یافتن روشهای جدید درمانی باشد.



## ۱-۲- کلیات

### ۱-۲-۱- افسردگی

#### ۱-۲-۱-۱- تاریخچه

داستان «پادشاه شائول» در عهد عتیق و نیز داستان خودکشی «آژاکس» در ایلیاد «هومر» توصیف‌هایی از سندرم افسردگی است. حدود سال سی‌ام میلادی، یک پزشک رومی به نام سلسوس، در کتابش به نام «درباره طب» مالمیخولیا (ملانکولی) را به عنوان نوعی افسردگی ناشی از غلبه صفرا ذکر کرده است. در حدود چهارصد سال پیش از میلاد مسیح، بقراط اصطلاحات مانیا و مالمیخولیا (ملانکولی) را برای توصیف اختلالات روانی به کار برده بود. در سال ۱۸۸۲ «ژول فالره» بیماری‌ای به نام جنون دوره‌ای را توصیف کرده بود که در آن حالات خلقی افسردگی و مانیا به طور متناوب پیدا می‌شد (۲۸).

#### ۱-۲-۱-۲- همه‌گیری شناسی

افسردگی اساسی، جزو اختلالات خلقی طبقه‌بندی می‌شود. در جدیدترین مطالعات، اختلال افسردگی اساسی در بین اختلالات روانپزشکی، بالاترین شیوع طول عمر (حدود ۱۷ درصد) را داشته است. میزان بروز سالیانه افسردگی اساسی ۱/۵۹ درصد (زنان ۱/۸۹ درصد و مردان ۱/۱ درصد) است. شیوع طول عمر افسردگی اساسی در دامنه ۱۷-۱۵ درصد و با میانگین ۱۲٪ می‌باشد (۲۸).

تقریباً در سراسر جهان و در همه کشورها و فرهنگ‌ها دیده شده است که شیوع اختلال افسردگی اساسی در زنان دو برابر مردان است. دلایل این تفاوت عبارتند از: تفاوت‌های هورمونی، اثرات زایمان، تفاوت فشارهای روانی - اجتماعی و الگوهای رفتاری مربوط به درماندگی آموخته شده (۲۸).

متوسط سن شروع اختلال افسردگی اساسی حدود چهل سالگی است و حدود پنجاه درصد از کل این بیماران، بیماریشان در سن بیست و پنج سالگی شروع شده است. اختلال افسردگی اساسی ممکن است در کودکی یا پیری هم شروع شود. میزان بروز اختلال افسردگی اساسی در میان افراد زیر ۲۰ سال در حال افزایش است. این مشاهده ممکن است به دلیل افزایش مصرف الکل و سوء مصرف سایر مواد باشد (۲۸).

اختلال افسردگی اساسی بیشتر در افرادی پیدا می‌شود که هیچ ارتباط بین فردی نزدیکی ندارند و یا طلاق گرفته یا متارکه کرده‌اند (۲۸).

هیچ ارتباطی بین وضعیت اجتماعی - اقتصادی افراد و اختلال افسردگی اساسی پیدا نشده است (۲۸).

## ۱-۲-۱-۳- سبب شناسی

### ۱- نور اپی نفرین

کاهش گیرنده‌های آدرنرژیک، پاسخ بالینی به داروهای ضد افسردگی، دلایل محکم و قانع کننده‌ای است که بر نقش مستقیم دستگاه نورآدرنرژیک در افسردگی دلالت دارد. از طرفی فعالسازی گیرنده‌های پیش‌سیناپی آدرنرژیک موجب کاهش نوراپی نفرین می‌شوند. این گیرنده‌ها روی نورونهای سروتونرژیک واقع شده‌اند و مقدار سروتونین آزاد شده را هم تنظیم می‌کنند (۲۸).

### ۲- سروتونین

اثر خیره کننده داروهای مهارگر باز جذب سروتونین (SSRI) مثل فلوکستین، نشان دهنده آن است که این نوروترنسمیتر در افسردگی نقش دارد. در بیماران دارای تکانه‌های خودکشی، غلظت متابولیت‌های سروتونین در CSF و تراکم محل‌های باز جذب سروتونین در سطح پلاکت‌ها، کاهش یافته است (۲۸).

### ۳- دوپامین

اگر چه نوراپی نفرین و سروتونین هر دو بیش از بقیه نوروترنسمیترها در پاتولوژی افسردگی دخیل هستند، اما نظریه‌ای دال بر کاهش دوپامین در افسردگی اساسی وجود دارد. داروهای کاهنده غلظت دوپامین مثل رزپرین و نیز بیماری‌های کاهنده غلظت دوپامین مثل بیماری پارکینسون، باعث ایجاد علائم افسردگی می‌شوند (۲۸).

### ۴- سایر نوروترنسمیترها

در کالبدشکافی مغز بیماران دچار افسردگی، سطح کولین (پیش‌ساز استیل کولین) غیر طبیعی بوده است. داروهای آگوسنیت استیل کولین در بیماران افسرده باعث تشدید علائم افسردگی می‌شوند. برخی بیماران دچار اختلالات خلقی در حال فروکش و نیز بستگان درجه اول سالم آنها دچار ازدیاد حساسیت به آگونیست‌های کولینرژیک هستند (۲۸).  
در افسردگی، کاهش اسید گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA)، در مغز، CSF و پلاسما مشاهده شده است. برخی داروهای گابارژیک، اثرات ضد افسردگی دارند (۲۸).

### ۵- تغییرات تنظیم هورمونی

مطالعات اخیر در انسان‌های افسرده نشان می‌دهد، افسردگی با سابقه ضربه روحی در اوایل زندگی، افزایش فعالیت محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال و تغییرات ساختمان قشر مخ (آتروفی) همراه دارد. شواهد افزایش فعالیت محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال در ۲۰ تا ۴۰ درصد بیماران افسرده سرپایی و ۴۰ تا ۶۰ درصد بیماران افسرده بستری یافت شده است (۲۸).

حدود ۵ تا ۱۰ درصد افرادی که برای افسردگی ارزیابی می‌شوند، قبلاً دچار اختلالات شناسایی نشده تیروئید بوده‌اند. این حالت از طریق بالا بودن سطح TSH یا افزایش TSH به انفوزیون TRH تشخیص داده می‌شود. در این حالت، سطح پادتن ضد تیروئید بالاست و در صورتی که با درمان جایگزینی هورمون اصلاح نشود، پاسخ به درمان ضد افسردگی تضعیف می‌شود (۲۸).

در حدود ۲۰ تا ۳۰ درصد از بیماران افسرده، پاسخ TSH به انفوزیون TRH کاهش یافته است. اهمیت عمده درمانی این حالت، افزایش خطر عود، علیرغم درمان ضد افسردگی پیشگیرانه است (۲۸).  
ترشح هورمون رشد توسط سوماتو استاتین مهار می‌شود. گزارش شده است که سطح سوماتو استاتین در CSF در افراد مبتلا به افسردگی کاهش دارد (۲۸).

### ۶- تغییرات نوروفیزیولوژی خواب

تغییرات ذیل در خواب افراد افسرده اتفاق می‌افتد: کاهش خواب موج آهسته (از بین رفتن خواب عمیق)، افزایش بیداری شبانه، کاهش حجم کلی خواب، افزایش خواب REM و افزایش دمای مرکزی بدن. تلفیق افزایش خواب REM و کاهش خواب موج آهسته، منجر به کاهش قابل ملاحظه نخستین دوره خواب NREM می‌شود که این پدیده را کاهش تأخیر REM می‌نامند. کاهش تأخیر REM و نقایص موج آهسته، معمولاً پس از بهبودی دوره افسردگی باقی می‌مانند. این تغییرات در ۴۰ درصد بیماران سرپایی و ۸۰ درصد بیماران بستری دیده می‌شوند. بیمارانی که ناهنجاری‌های مشخص خواب دارند، کمتر به روان درمانی پاسخ می‌دهند و خطر عود و یا بازگشت بیماری در آنها بالاست و این بیماران، بیشتر، از دارودرمانی سود می‌برند (۲۸).

### ۷- اختلال ایمنی

کاهش تکثیر لنفوسیت‌ها در پاسخ به میتوزها و سایر انواع اختلال ایمنی سلولی، در بیماران افسرده، مشاهده شده است (۲۸).

### ۸- تصویربرداری کارکردی و ساختمانی مغز

در برخی از بیماران افسرده، حجم هسته دمدار یا هیپوکامپ و یا هر دوی آنها کاهش می‌یابد. کاهش متابولیسم قدام مغز در PET دیده شده است که عمدتاً در سمت چپ بارزتر است. افزایش متابولیسم گلوکز در چندین ناحیه لیمبیک بخصوص در بیماران دچار افسردگی شدید عود کننده و بیمارانی که سابقه خانوادگی اختلالات خلقی دارند، دیده شده است (۲۸).

### ۹- عوامل ژنتیکی

داده‌ها حاکی از آن است که اگر یکی از والدین، مبتلا به اختلال خلقی باشد، خطر ابتلای فرزند وی به اختلالات خلقی ۱۰ تا ۲۵ درصد است. اگر هر دو والد مبتلا باشند، این خطر دو برابر می‌شود. هر چه تعداد افراد مبتلای خانواده بیشتر باشد، خطر ابتلای فرزندان بیشتر می‌شود. اگر اعضای مبتلا بستگان درجه اول فرد باشند خطر ابتلا بیشتر از زمانی است که بستگان دورتر مبتلا هستند (۲۸).

داده‌های حاکی از بررسی دوقلوها نشان می‌دهد که زن‌ها فقط ۵۰ تا ۷۰ درصد سبب‌شناسی اختلالات خلقی را توضیح می‌دهند. احتمالاً عوامل محیطی یا سایر عوامل غیر ارثی، مسئول ۳۰ تا ۵۰ درصد بقیه هستند. (۲۸).

### ۱۰- عوامل روانی - اجتماعی

مشاهدات بالینی حاکی از آن هستند که وقایع پر استرس زندگی پیش از نخستین دوره‌های اختلالات خلقی، بیشتر از دوره‌های بعدی اختلالات خلقی وجود دارند. قانع‌کننده‌ترین داده‌ها حاکی از آن است که مرتبط‌ترین واقعه با پیدایش بعدی افسردگی، از دست دادن یکی از والدین پیش از ۱۱ سالگی است. از استرس‌های محیطی نیز، آن که بیشترین رابطه را با شروع افسردگی دارد، از دست دادن همسر است. افرادی که فاقد شغل هستند، سه برابر بیشتر از کسانی که کار می‌کنند، احتمال دارد علایم یک دوره افسردگی اساسی را گزارش کنند (۲۸).

هیچ نوع شخصیت یا صفت شخصیتی واحدی نیست که فرد را منحصرأ به افسردگی مستعد سازد. اما افراد مبتلا به برخی اختلالات شخصیتی (وسواسی - جبری، نمایشی، مرزی) ممکن است در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به افسردگی باشند (۲۸).

درک سایکودینامیک افسردگی که توسط زیگموند فروید تبیین شد و کارل آبراهام آن را گسترش داد، دیدگاه کلاسیک مربوط به افسردگی را تشکیل می‌دهد. این نظریه چهار رکن کلیدی دارد: آشفتگی ارتباط نوزاد و مادر در خلال مرحله دهانی زمینه‌ساز آسیب‌پذیری بعدی به افسردگی است. افسردگی را می‌توان با فقدان ابژه حقیقی یا خیالی مرتبط دانست، درونی‌سازی ابژه‌های از دست رفته، مکانیسمی دفاعی است که برای مقابله با رنج و ناراحتی همراه با فقدان ابژه به کار می‌رود و از آنجا که ابژه از دست رفته با دیدی آمیخته از عشق و نفرت نگریسته می‌شود، احساسات خشم متوجه خود و معطوف به داخل می‌گردند (۲۸).

بر اساس نظریه‌شناختی، افسردگی در نتیجه تحریف‌های شناختی خامی به وجود می‌آید که در افراد مستعد افسردگی وجود دارد. الگوهای شناختی باعث می‌شوند فرد، داده‌های درونی و بیرونی را تحت تأثیر تجارب اولیه، به گونه‌ای تغییر یافته درک کند. اثرن بک، تریادی برای افسردگی فرض کرد که عبارت است از: دیدگاه منفی به خود، دیدگاه متخاصم و پرتوقع از جهان، انتظار رنج و ناکامی از آینده (۲۸).