

T.C
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI



DEPRESYONDA NÖTROFİL/LENFOSİT VE
TROMBOSİT/LENFOSİT ORANLARI

Dr. Tuğba ÜRKMEZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Fatma Özlem ORHAN

KAHRAMANMARAŞ–2018

T.C
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI



DEPRESYONDA NÖTROFİL/LENFOSİT VE
TROMBOSİT/LENFOSİT ORANLARI

Dr. Tuğba ÜRKMEZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Fatma Özlem ORHAN

KAHRAMANMARAŞ–2018



TEŞEKKÜR

Eğitim sürecimde bilgilerimin ve becerilerimin olgunlaşmasında engin tecrübelerinden faydalandığım, uzmanlık tezimin hazırlanmasında birlikte çalıştığımız, tez danışmanım olan değerli hocam Doç. Dr. Fatma Özlem Orhan'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgilerinden ve klinik tecrübelerinden faydalandığım Doç. Dr. Ebru Fındıklı'ya ve asistanlık eğitimine başladığım, birlikte çalışmış olmaktan gurur duyduğum Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi Ruh Sağlığı Anabilimdalı'ndaki kıymetli hocalarıma, rotasyonlarım boyunca çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli hocalarıma,

Asistanlığım süresince benimle birlikte yürüyen, uzman olma yolunda aynı çatışmaları ve hazları yaşayan asistan arkadaşlarıma, özveriyle ve ekip ruhuyla çalışan psikiyatri hemşireleri ve personeline, bu süreçte en büyük destekçim olan, manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli aileme, eşime, varlıklarıyla hayatıma renk katan oğullarım Murat'ıma ve Yiğit'ime sonsuz teőekkürler.

Dr. Tuğba Ürkmez

Kahramanmaraş 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLOLAR DİZİNİ	xii
ÖZET	vi
İNGİLİZCE ÖZET(ABSTRACT)	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1 Depresyon	3
2.1.1 Tanım ve tarihçe	3
2.1.2 Epidemiyoloji	4
2.1.3 Etyopatogenez	5
2.1.4 Klinik ve seyir	10
2.1.5 Tanı ve sınıflandırma	11
2.1.6 Tedavi	17
2.2 Nötrofil/ Lenfosit oranı	19
2.3 Platelet/ lenfosit oranı	20
GEREÇVEYÖNTEM	21
3.1. Çalışma Grubunun Seçimi	21
3.2.Biyokimyasal ölçümler	22
3.3.Değerlendirme gereçleri	23

3.4. Verilerin istatistiksel analizi	25
BULGULAR	26
TARTIŞMA	33
Çalışmadaki Kısıtlılıklar	39
SONUÇ VE ÖNERİLER	40
KAYNAKLAR	41
EKLER	51



KISALTMALAR DİZİNİ

5 HIAA:5-hidroksi-indol asetik asit

5-HT: Serotonin

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

BDNF: Beyin kökenli nörotrofik faktör

BKİ: Beden kitle indeksi

BOS: Beyin omirilik sıvısı

CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon

CRP: C-reaktif protein

DA: Dopamin

DSM-5: Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders-5

EKT: Elektrokonvülsif tedavi

FSH: Folikül uyarıcı hormon

HADÖ: Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği

HDDÖ: Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği

HHA: Hipotalamik hipofizer adrenal eksen

IDO: 2,3- Dioksijenaz

IFN alfa: İnterferon alfa

IFN gama: İnterferon gama

IL-1: İnterlökin- 1

IL-4: İnterlökin- 4

IL-6: İnterlökin- 6

LH: Lüteinize edici hormon

LPS: Lipopolisakkarit

MAPK: Mitojenle aktive protein kinaz

MDB: Majör depresif bozukluk,

MHPG: 3-Metoksi-4 hidroksifenilglükol

MSS: Merkezi sinir sistemi

NA: Noradrenalin

NLO: Nötrofil/lenfosit oranı

NMDA: N-metil D-aspartik asit

SNGE: Serotonin- Noradrenalin gerialım engelleyicisi

SSGE: Seçici serotonin gerialım engelleyicisi

TLO: Trombosit/lenfosit oranı,

TNF alfa: Tümör nekroz faktör alfa

TrkB: Tirozin kinaz B

TABLÖLÄR DİZİNİ

Tablo 1: İki gruptaki olguların demografik ve sosyokültürel özelliklere göre karşılaştırılması.

Tablo 2: İki gruptaki olguların sosyodemografik özelliklere göre karşılaştırılması.

Tablo 3: İki gruptaki olguların HDDÖ ve HADÖ puanlarının karşılaştırması.

Tablo 4: İki gruptaki olguların boy, kilo ve beden kitle indeksi (BKİ) değerleri karşılaştırması.

Tablo 5: Grupların kan parametreleri karşılaştırması

Tablo 6: Hasta ve kontrol grubunda HDDÖ ve HADÖ puan ortalamalarının kan parametreleri ile korelasyonları

**DEPRESYONDA NÖTROFİL/LENFOSİT VE
TROMBOSİT/LENFOSİT ORANLARI**

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Tuğba ÜRKMEZ

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ŞUBAT 2018**

ÖZET

Amaç: Güncel yaklaşımlar, inflamatuvar ve immünolojik mekanizmaların, Majör depresif bozukluğu (MDB) da içeren birçok psikiyatrik bozukluğun gelişmesinde rol oynayabileceğini ileri sürmektedir. İnflamatuvar süreç hipotezinin ışığında, depresyonun tanı ve tedavisine yardımcı olacak belirteç araştırmaları yapılmaktadır. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve Trombosit/lenfosit oranı (TLO) sistemik inflamatuvar yanıtın basit ve kolay elde edilebilir belirteçleridir. Çalışmalar, NLO ve TLO düzeylerinin psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olduğunu göstermektedir. İncelediğimiz kadarıyla, MDB olgularının NLO ve TLO düzeylerinin kontrollerle karşılaştırıldığı prospektif çalışma yoktur. Bu çalışmada, MDB hastalarının NLO ve TLO düzeylerinin sağlıklı kontrollerden farklı olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmamıza; MDB tanısı konan 64 hasta ve herhangi bir psikiyatrik bozukluğu olmayan 64 kontrol olmak üzere toplam 128 kişi dahil edildi. Katılımcılara, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ), Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ) uygulandı. Katılımcıların tam kan sayımı ve C-Reaktif protein (CRP) değerleri incelendi.

Bulgular: Elde edilen veriler uygun istatistiksel yöntemlerle analiz edildi. Yaptığımız çalışmada MDB ve kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş ortalaması, medeni durum, beden

kitle indeksi (BKİ) açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmemiştir. Çalışmamızın sonuçlarına göre, MDB grubunda kontrol grubuna oranla NLO, TLO değerleri (sırasıyla, $p < 0,001$; $p = 0,007$) ve CRP değeri ($p = 0,017$), anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. MDB grubunda beyaz kan hücresi sayısı ($p = 0,030$) ve mutlak lenfosit sayısı ($p = 0,001$) kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca MDB grubunda yapılan korelasyon analizine göre, CRP değerleri ile HADÖ puanları arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($r = 0,398$, $p = 0,001$).

Sonuç: Araştırdığımız kadarıyla bu çalışma, MDB ve kontrol grubunda NLO ve TLO oranlarının birlikte araştırıldığı ilk çalışmadır. Bulgularımıza göre; MDB'nin patofizyolojisinde inflamatuvar hücrelerin rol oynadığı, NLO ve TLO seviyelerinin majör depresyon için bir belirteç görevi görebileceği ileri sürülebilir. Bu konuda daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Nötrofil lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı, depresyon

**DEPRESYONDA NÖTROFİL/LENFOSİT VE
TROMBOSİT/LENFOSİT ORANLARI**

(Specialization Thesis)

Dr. Tuğba ÜRKMEZ

**THE RATIO OF NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE AND
PLATELET/LYMPHOCYTE IN DEPRESSION**

FEBRUARY 2018

ABSTRACT

Aim: Current approaches suggest that inflammatory and immunological mechanisms may play a role in the development of many psychiatric disorders, including Major Depressive Disorder (MDD). In the light of the inflammatory process hypothesis, markers are being investigated to help diagnose and treat depression. Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR) are simple and readily obtainable markers of systemic inflammatory response. Studies show that NLR and PLR levels are associated with psychiatric disorders. To the best of our knowledge, there are no prospective studies comparing the NLR and PLR levels of MDD cases with controls. In this study, we aimed to investigate whether NLR and PLR levels of MDD patients differ from healthy controls.

Method: A total of 128 patients, 64 of whom were diagnosed with MDD and 64 who had not any psychiatric disorder, were included in this study. Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) were performed to participants. Their full blood count and C-reactive protein (CRP) values were examined.

Results: The obtained data were analyzed with appropriate statistical methods. There was no statistically significant difference between the MDD and the control group in terms of gender, age average, marital status, body mass index (BMI) in our study. According to

the results of our study, NLR, PLR values ($p < 0.001$, $p = 0.007$, respectively) and CRP value ($p = 0.017$) were found significantly higher in the MDD group compared with the control group. The number of white blood cells ($p = 0.030$) and absolute lymphocyte count ($p = 0.001$) were significantly lower in the MDB group than in the control group. In addition, according to the correlation analysis performed in MDB group, there was a significant positive correlation between CRP values and HARS scores ($r = 0,398$, $p = 0,001$).

Conclusion: To the best of our knowledge, this study is the first study investigating NLR and PLR rates together in MDD and control group. According to our findings, it can be suggested that inflammatory cells play a role in the pathophysiology of MDD, NLR and PLR levels may serve as a marker for major depression. Further research is needed on this subject.

Keywords: Neutrophil lymphocyte ratio, platelet lymphocyte ratio, depression



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Depresyon dünya çapında oldukça yaygın görülen, ciddi engellilik oluşturan bir halk sağlığı problemidir. Majör depresif bozukluğun (MDB) 12 aylık yaygınlığı %6,6, yaşam boyu yaygınlığı ise %16,2'dir. Kadınlarda, erkeklerden iki kat daha sık görülür ve önemli ölçüde fonksiyonel bozulmaya neden olur. Başlangıç yaşına göre dağılımlar, depresyonun tüm yaşam boyunca yaygın olduğunu düşündürmektedir (1).

Günümüzde depresyonun etiyojisi henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, oluş nedenleri psikososyal, genetik ve biyolojik etkenlere dayandırılmaktadır (2). Psikonöroimmünoloji alanında yapılan araştırmalar immün sistem ve santral sinir sistemi arasında iki yönlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Beyin hücreleri stres ve akut olaylar karşısında nöroinflamasyonu tetikleyerek ve inflamasyon yanıtını arttırarak hücre hasarına, ölümüne ve dolayısıyla fonksiyonel yetersizliklere, davranışsal bozukluklara ve otonomik dengesizliklere yol açabilmektedir. İnflamatuvar süreçlerde önemli rol oynayan sitokinler nörotransmitter metabolizması, nöroendokrin işlevler ve sinaptik plastisiteyi etkilemektedir (3). MDB'de sitokin düzeylerini araştıran bir meta analiz çalışmasında inflamasyon göstergesi olan C reaktif protein (CRP), interlökin-1(IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) düzeyleri ile depresyonun klinik ölçütleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (4). Bununla birlikte birçok çalışmada antidepresan tedavilerin, interlökin-1beta (IL-1 β), interlökin-2 (IL-2), IL-6, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interferon-gama (INF- γ) gibi proinflamatuvar sitokin düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (5).

Son yıllardaki araştırmalarda nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve trombosit/lenfosit oranının (TLO) kronik düşük dereceli inflamasyonun yeni bir göstergesi ve nöroimmün bozuklukların klinik sonuçlarının bir öngörücüsü olarak öne sürülmüştür (6). NLO, beyaz kan hücrelerinin sayısından elde edilen ucuz ve tekrarlanabilir bir testtir. Esas olarak iki farklı ana tamamlayıcı bağışıklık yollarının ürün sayısından hesaplanan bir orandır. Nötrofiller, aktif inflamatuvar mediatörü temsil eder, ilk savunma hattını başlatır ve çeşitli inflamatuvar mediatörlerin salgılanması yoluyla fagositik ve apoptotik etkiler

gösterir. Buna karşılık, lenfositler bağışıklık sisteminin düzenleyici veya koruyucu bileşenini temsil eder. NLO her iki bağışıklık yolunu da yansıtmakla birlikte eşlik eden durumlardan daha az etkilendiğinden, IL-6, CRP, TNF- α gibi daha yaygın kullanılan belirteçlerden daha bilgilendirici olabilir (6, 7).

Daha önceki çalışmalarda NLO ve depresyon ilişkisi gösterilmiş, ancak NLO ve TLO ile depresyon arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Bu çalışmanın amacı MDB hastalarında NLO ve TLO ilişkisini araştırmaktır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Depresyon

2.1.1. Tanım ve tarihçe

Depresyon, derin üzüntülü, bazen de hem üzüntülü, hem bunaltılı bir duygudurumla birlikte düşünce, konuşma, fizyolojik işlevler ve devinimde yavaşlama, durgunlaşma ve bunların yanı sıra değersizlik, küçüklük, isteksizlik, güçsüzlük karamsarlık duygu ve düşünceleri ile belirli bir sendromdur (8). Depresyon halk sağlığını dünya ölçeğinde en çok tehdit eden sorunların başında gelmektedir. Yüksek yaygınlık oranları gösterme dışında tanı güçlüklerinin olması, kronikleşme riskinin ve intihar davranışı sıklığının artması, yarattığı yeti yitimi ve ekonomik sonuçlar depresyon araştırmalarının önemini giderek arttırmaktadır (9).

Tanı için depresif duygu durumu, ilgi/istek azlığı ve alışagelmış etkinliklerden zevk alamama (anhedoni) belirtilerinin bulunması şarttır. Bunlara ilaveten umutsuzluk, kötümser düşünceler, suçluluk ve değersizlik düşünceleri, kendine güvende azalma, yineleyici ölüm düşünceleri, konsantrasyon güçlüğü, uykusuzluk ya da aşırı uyuma, iştahsızlık ve kilo kaybı ya da aşırı iştah ve kilo alımı belirtilerinden birkaçının varlığı gerekmektedir (10).

Eski çağlarda depresyonun oluşumunda doğaüstü, tanrısal güçlerin olduğu inancı hakim iken, Hipokrat (M.Ö. 460-357) ile depresyona yaklaşım sistemli olarak fizyolojik mekanizmalar üzerinden olmuştur. Hipokrat, insanın duygudurumu ile beden sıvıları arasında bağlantı kurmuştur. Hafif kanlı mizaç, ağır kanlı mizaç, kara sevdalı mizaç ve sinirli mizaç olarak birbirinden farklı mizaçlar (duygudurum) tanımlamıştır. Depresyon

için melankoli (melan=siyah, cholé=safra) kelimesini kullanmıştır (11). Ortaçağda, ruhsal çökkünlüğü en iyi tanımlayan hekimlerden biri İbni Sina olmuş ve ilginç olgu örnekleri vermiştir (8). İbni Sina (M.S. 980-1037) ruhu beynin bir işlevi gibi görmüş ve beyinde oluşan bir bozukluğun hastalığı ortaya çıkardığını söylemiştir. Melankolide farklı duygulanım durumlarını tanımlamış ve farklı depresif görünümlerin vücut sıvılarının farklı oranlarda karışımından kaynaklandığı düşüncesi ile modern nörotransmitter varsayımlarının öncüsü olmuştur (12).

Thomas Willis 17. yüzyılın sonlarında ruhsal bozuklukların sınıflamasında kimyasal formülasyonlar ve yapısal görüşü ortaya atmış ve biyolojik hipotezler oluşmaya başlamıştır (13).

19. yüzyılda Depresyonun ruhsal bir bozukluk olarak tanımlanması Emil Kraepelin (M.S. 1856-1926) tarafından gerçekleştirilmiştir. Sigmund Freud (M.S. 1865- 1939) ‘‘Yas ve Melankoli’’ adlı kitabında depresyonun dinamiği üzerinde durmuş ve depresyonda sevilen objenin kaybının önemini belirtmiştir. Bir yandan depresyonda ruhsal yaşantının önemini belirtirken, öte yandan depresyonun oluşmasında kimyasal-fizyolojik bir nedenin de rol oynayabileceğini vurgulamıştır (12).

20. yüzyıla kadar geçen süreçte depresyon hakkında, doğaüstü açıklamalardan psikobiyolojik görüşe kadar yapılan birçok açıklama ile önemli gelişmeler sağlanmıştır. Günümüzde ise gelişen teknoloji ile birlikte, elektrofizyolojik çalışmalar, genetik, nörogörüntüleme ve biyolojik faktörlerin etkisi ön plana çıkmış, bunların farklı kuramsal bakış açılarıyla birlikte senteziyle duygudurum bozukluklarına yeni bir boyut getirilmiştir (13).

2.1.2. Epidemiyoloji

Depresyon, psikiyatrik bozukluklar içerisinde en sık görülenidir (14). Dünya Sağlık Örgütü’nün Hastalıkların Toplam Yüğü (The Global Burden of Disease) çalışması kapsamında 2000 yılında depresyonun dünyada yeti yitimine neden olan dördüncü önemli hastalık olduğu saptanmıştır (15).

Majör depresyonda 12 aylık yaygınlık %6,6, yaşam boyu yaygınlık oranı %16,2 olarak bildirilmiştir (16). Araştırmalar genellikle, majör depresyonun kadınlarda erkeklere oranla 2 kat fazla görüldüğünü göstermişse de, son yıllarda yapılan çalışmalar bu farkın giderek kapandığını göstermektedir. Kadınlarda en çok 35-45 yaşları arasında, erkeklerde 55 yaşlarından sonra görülmektedir. Son yıllarda genç yaşlarda sanıldığından daha çok görüldüğüne dair veriler artmaktadır (17).

Türkiye'de depresyonun yaygınlığı ile ilgili önemli veriler sağlayan Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan, 7479 kişiyi kapsayan "Türkiye Ruh Sağlığı Profili" araştırmasıdır. Bu çalışmada birincil depresyonun yaygınlığı %18,78 (erkeklerde %11,6, kadınlarda %22,5) oranında bulunmuştur. İkincil depresyonun bir aylık yaygınlık oranı ise %8,78 olarak bulunmuştur (18).

Depresyon ölüm riski açısından da önem taşır. Bütün özkıyım olgularının %50-70'i duygudurum bozukluğundan kaynaklanmaktadır (19). Depresyonun başka hastalıklarla birlikte bulunması (ektanı), eşlik eden bedensel hastalığa bağlı ölüm oranını artırır. Hastanelerde yatan hastalar arasında depresyon ektanı olanların oranı %5-10 olarak bildirilmiştir (20).

2.1.3. Etiyopatogenez

Depresyon oluşumunda biyolojik, genetik ve psikososyal etkenlerden söz edilmekte, ancak bu etkenlerin aralarında yakın ilişkiler bulunması kesin bir ayırım yapılamamasına neden olmaktadır. Bu nedenle depresyon çok etkenli etiyojolojiye sahip olan ve farklı klinik tabloların eşlik ettiği bir 'sendrom' olarak ele alınmalıdır (21).

2.1.3.1. Biyolojik faktörler

2.1.3.1.1. Biyojenik aminler

Depresyonun ortaya çıkışında merkezi sinir sistemindeki (MSS) bazı biyojenik aminlerin azalmasının veya işlev bozukluklarının etkili olabileceği düşünülmüştür. Özellikle serotonin (5-HT), noradrenalin (NA) ve dopamin (DA) depresyonu biyolojik temelde açıklamaya yönelik hipotezlerde merkezi rol oynayan nörotransmitterlerdir (22).

Depresyon hastalarında monoamin seviyelerinin farmakolojik ajanlarla değiştirilmesinin hastalık belirtilerini azalttığı ya da artırdığının gözlenmesi monoamin hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur (23). Bu hipotezde MSS'de işlev gören nörotransmitter sistemleri arasındaki denge bozukluğunun depresyonun biyolojik temelini oluşturduğu vurgulanmaktadır (21).

Depresyon oluşumunda en fazla sözü edilen nörotransmitter serotonin olup, depresyonda genel olarak serotonin yapımı ve metabolizmasıyla ilgili olarak ortaya çıkan serotonerjik işlev yetersizliğinden ve özellikle de limbik alanda serotonin azalmasından söz edilmektedir (24). Serotonin yıkım ürünü olan 5 hidroksi indol asetik asitin (5HIAA) depresyonlu hastaların beyin omurilik sıvılarında (BOS) azalmış olarak bulunması ve tedavide sıklıkla kullanılan seçici serotonin geri alım engelleyicilerinin (SSGE) etkinliği de depresyondaki serotonerjik yetersizliği göstermektedir (21, 25).

Depresyon oluşumunda noradrenerjik sistem işlev bozukluğu da rol oynamaktadır. Temel bilimsel çalışmalara göre öne sürülen β -adrenerjik reseptörlerdeki duyarlılık azalması veya reseptör sayısının azalmasıyla klinik antidepresan yanıtları arasındaki bağlantı, muhtemelen, depresyonda noradrenerjik sistemin doğrudan rol oynadığına işaret eden inandırıcı tek veridir (26).

Noradrenalin ve serotonin depresyonun patofizyolojisiyle en fazla ilişkilendirilen biyojenik aminler olsa da, dopaminin de rolü olduğu varsayılmaktadır. Dopamin ve depresyonla ilişkili iki yeni teori, depresyonda mezolimbik dopamin yolağının işlevinde bozulma olabileceği ve de dopamin D1 reseptörlerinin depresyonda hipoaktif olabileceğidir (26). Depresyonlu hastaların BOS'larında dopamin metaboliti olan homovalinik asit (HVA) düzeyinde düşüklük ve sinaptik dopamin yetersizliği bulunmuştur (27).

Depresyonda plazmada yüksek glutamat düzeyi görülmektedir. Stresle olan glukokortikoid artışı, glutamat etkinliğini de artırmaktadır. Artan etkinlik N-metil D-aspartik asit (NMDA) reseptörlerini uyarak hücre içine kalsiyum girişini artırır. Bunun sonucunda hipokampus nöronlarında dendirit atrofisi, sinapslarda yapısal değişiklikler ve harabiyet oluşturur. Bu değişiklikler depresyonla ilişkilendirilmektedir (28).

2.1.3.1.2. Nöroendokrin değişiklikler

Nöroendokrinolojik bozuklukların, depresyonda oluşan nörotransmitter anomalilerinin limbik sistem yoluyla hipotalamusu etkilemeleri sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Depresyonda adrenal ve tiroid bezi işlevlerinin, büyüme hormonu, prolaktin, melatonin, folikül uyarıcı hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH) ve testosteron düzeylerinin etkilendiği belirtilmektedir (23).

Depresif hastaların yaklaşık %50'sinin kortizol seviyelerinin yüksek olduğu ve hipotalamik - hipofizer - adrenal eksen (HHA) bozukluğu gösterdiği bildirilmiştir. HHA eksen aktivasyonu strese verilen primer fizyolojik cevaplardandır. Yapılan çalışmalar da stresin, özellikle kronik stresin HHA eksenini etkileyerek depresyon oluşumunda rol oynadığını göstermişlerdir (29).

2.1.3.1.3. Beyinde yapısal bozukluklar

Duygudurumun düzenlenmesinde prefrontal ve limbik yapılar ile onlar arasındaki bağlantıların rolü görüntüleme yöntemleri sayesinde daha yakından incelenmiştir. Depresif bozuklukta üzerinde en çok fikir birliğine varılan yapısal değişiklik, çoğu beyin yapısının hacminde azalmadır (21). Medial prefrontal korteks, talamus, medial talamus, hipokampus, amigdala, striatum, periakvaduktal gri madde ve pallidum gibi beyin bölgeleri depresyonla ilişkili olabilecek olası beyin bölgeleridir. Depresyonda görülen klinik belirtiler bu bölgelerdeki monoaminerjik bilgi yetersizlikleri ile ilişkilendirilmektedir (25). Depresyonda beynin bu bölgelerinde hacim, kan akımı ve glukoz metabolizması azalmasından bahsedilmektedir (23).

2.1.3.1.4. Nörotrofik faktörler

Merkezi sinir sisteminde monoaminlerin nörotransmisyonundaki artışın, beyinde zamanla çeşitli adaptif değişikliklere neden olduğu ve antidepresan etkinin buna bağlı olarak ortaya çıkabileceğine dair çeşitli araştırmalar yapılmıştır (30). MDB'de monoaminlerin nörotransmisyonundaki değişimlerin nöron fonksiyonlarının bozulmasına yol açtığı, ancak depresyonun ana nedeni olmadığı görüşü, araştırmacıları nöronal yapının korunması ve yenilenmesinde kritik rolü olduğu bilinen beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) gibi büyüme faktörlerinin depresyon patogeneziine katkısı olabileceği fikrine yönelmiş, akut ve kronik stres durumunda beyinde duygulanım ile ilgili görevleri olduğu bilinen hipokampusta, endojen nörotrofik faktörlerin seviyelerinde azalmaya bağlı atrofi gözlenmesi, BDNF hipotezinin temelini oluşturmuştur (31).

BDNF'nin, MSS'de hedef nöronlar üzerinde çeşitli mekanizmalarla; tirozin kinaz B reseptörlerine (TrkB) bağlanarak, Mitojenle aktive protein kinaz (MAPK) sinyal yolağı üzerinden ve programlanmış hücre ölümünden sorumlu bir anti-apoptotik protein olan bcl-2'nin üretimini aktive ederek, nöroprotektif aynı zamanda büyüme ve proliferasyonu teşvik eden etkiler gösterdiği ve depresyon patogenezinin önemli katkıları olduğu bildirilmiştir (32).

2.1.3.1.5. Bağışıklık sistemi ve sitokinler

Sitokinler çoğunluğu proinflamatuvar (IL-1, IL-6 ve TNF α) ve bir kısmı ise anti-inflamatuvar (IL-4, IL-10 ve IL-13 gibi) etkinlik gösteren polipeptid yapılı mesaj molekülleridir. Bozulmuş sitokin sinyalizasyonu bağışıklıkla ilişkili çeşitli rahatsızlıklara yol açabilmektedir (33).

Son yıllarda bağışıklık sisteminin aktivasyonuna bağlı olarak gerçekleşen sitokin sekresyonunun depresyonun patogenezinde önemli bir etken olabileceği görüşü, depresif hastalarda genel topluma göre daha fazla bağışıklık anormalliklerine rastlanması ve sitokin tedavisinin oldukça yaygın bir yan etkisi olarak depresif semptomların gözlemlenmesinden yola çıkarak, ilgi odağı haline gelmiştir (34). Klinisyenler, saf veya rekombinant sitokinlerle tedavi edilen kanser, hepatit B ve C hastalarında ani grip benzeri belirtilerle karşılaşmış, tedavinin devam ettiği birkaç haftanın ardından hastaların önemli bir kısmında özellikle akut psikoz formları ve majör depresyon başlıcaları olmak üzere çeşitli psikiyatrik bozukluklar gözlemlenmişlerdir (35).

Proinflamatuvar sitokinlerin, bakteriyel bir endotoksin olan lipopolisakkarit (LPS) gibi sitokin salımını indükleyen moleküllerin ve aşılarda (34) ve deney hayvanlarına uygulanmasının ardından depresif duygudurumu, anhedoni, iştah azalması, psikomotor retardasyon, uyku anormallikleri, fiziksel ve mental yorgunluk, konfüzyon ve bilişsel değişiklikleri de içeren bir grup depresif belirtilerle karşılaştığı, aynı zamanda depresyonun en sık karşılaşılan fizyolojik bulgularından biri olan HHA eksen aktivasyonuna yol açtığı pek çok kez rapor edilmiştir (36).

Deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda sitokinlerin MSS'de nöroendokrin ve davranışsal etkilerinin yanında nörotransmitterlerin metabolizmasında da değişikliklere yol açtığı bilinmektedir (37). Sitokinler beyinde duyguların düzenlenmesinde görev alan limbik sistemde (amigdala, hipokampus, ve nukleus akumbens), psikomotor fonksiyonlar ve ödüllendirilmeden sorumlu beyin bölgelerinde (bazal ganglia gibi) NA, DA ve 5-HT

metabolizmasında değişiklikler yapmakta, bu durum da davranış değişikliklerine neden olmaktadır (38). Proinflatuvar sitokinlerin; akut olarak 5-HT nörotransmisyonunu artırdıkları, aynı zamanda 5-HT prekürsörü olan triptofanı kinurenine dönüştüren indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO) enziminin aktivitesini artırarak triptofanın tükenmesine ve buna bağlı olarak 5-HT sentezinin azalmasına neden oldukları bildirilmiştir (39, 40).

IL-1, interferon alfa (IFN- α), IFN- γ ve TNF α 'nın serotonin taşıyıcısının sıklığında artma ve buna bağlı olarak ekstraselüler 5-HT azalmasına neden olduğu, anti-inflatuvar bir sitokin olan interlökin-4'ün (IL-4) ise antidepresanlarla benzer olarak, artmış olan 5-HT gerilimini azaltan bir etki gösterdiği bildirilmiştir (41, 42).

Depresyon patogenezinde önemi olduğu düşünölen ve antidepresan ilaçların etki mekanizmalarının hedef moleküllerinden bir diğeri olan noradrenalinin de çeşitli hayvan modellerinde sitokinlerle olan ilişkisi incelenmiş, IL-1'in preoptik ve hipotalamik alanlarda noradrenerjik nörotransmisyonu artırdığı, aynı zamanda akut stres durumunda da gözlemlenebilen, 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol'un (MHPG) mezolimbik alanlarda artışına neden olduğu bildirilmiştir (41).

IL-1 enjeksiyonun dopamin nörotransmisyonunda küçük değişimlere neden olduğu, bu değişimlerin beyin bölgesine selektif olmadığı ve IL-2 uygulamasının DA, NA ve 5-HT üzerine kısıtlı etkileri olduğu rapor edilmiştir (43).

Geçmiş çalışmalar proinflatuvar sitokinlerin HHA eksenin aktivasyonu yoluyla majör depresyon patogenezinde katkıda bulunduğunu desteklemektedir. Özellikle akut olarak uygulandıklarında kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), adrenokortikotropik hormon (ACTH) üretimini ve salımını uyardıkları (34), aynı zamanda majör depresyon hastalarında kortizolun plazma, idrar ve BOS'ta yüksek seviyelerde göröldüğü tespit edilmiştir (44).

2.1.3.2. Genetik etkenler

Depresyonun genetik yönü oldukça karmaşıktır, genetik heterojenite ve multifaktöriyel kalıtım göstermektedir (45). Evlatlık, ikiz ve aile çalışmalarından elde edilen sonuçlar, depresyonun ailesel geçiş gösterdiği şeklindedir (46). Depresyon birinci derece akrabalarında benzer hastalığı olan kişilerde 1,5 ile 3 kat daha fazla oranda görölür (47).

Genetik yaklaşımlara ek olarak, psikiyatrik araştırmalar duygulanım bozukluklarının ortaya çıkışında psikososyal faktörlerin etkisi üzerinde yoğunlaşmakta ve gen-çevre etkileşimli modeller üzerinde de durulmaktadır (45).

2.1.3.3. Psikososyal faktörler

Yaşam olaylarının depresyonda temel rol oynadığına inanan klinisyenlerin yanısıra, depresyonun yalnızca başlamasında ve zamanlamasında kısıtlı bir role sahip olduğunu düşünen klinisyenler de vardır. Depresyonda risk etmenlerinin araştırıldığı bir çalışmada depresyon öncesi stresli yaşam olayı bildirimini %76 oranında bulunmuştur (48).

2.1.4. Klinik ve seyir

Depresyonun temel belirtileri çökkün duygudurumla birlikte ilgi ve isteğin kaybolmasıdır. Hastalar umutsuz, neşesiz ve değersiz hissettiklerini ifade edebilirler. Normalde yaşanan mutsuzluk durumundan farklı olarak hastalar depresyonu, yaşadıkları duygusal acıdan dolayı ızdırap olarak nitelerler. Depresif hastaların büyük çoğunluğu hayatın her alanına yansıyan enerji azlığından yakınır. Çökkünlük çoğu zaman hastanın konuşmasına, yüz ifadesine, duruşuna, öz bakımına yansır. Hastalar eskiden zevk aldığı, ilgilendiği şeylerden zevk alamamaktan, işinin, hobilerinin artık zevk vermediğinden yakınır. Ailesine, arkadaşlarına karşı ilgisinin azaldığını ifade edebilirler (47, 49, 50).

Tüm depresif hastaların üçte ikisi intiharı düşünür, %10-15'i ise intihar girişiminde bulunur. Hastaların %97'si enerji azlığından şikayet eder. İşleri bitirmekte zorluk çekerler, iş ve okul performansları bozulmuştur. Hastaların %80'inde uyku bozulmuştur. Çok sayıda hastada iştah ve kilo kaybı olur, ama diğerlerinde iştah artışı ve kilo alımı olur. Ayrıca normalden daha fazla uyurlar. Bu hastalar atipik özellikler taşıyan hastalar olarak sınıflandırılırlar (49).

2.1.5. Tanı ve sınıflandırma

2.1.5.1. DSM-5 Tanı Ölçütlerine Göre Depresyon Bozuklukları

- Yıkıcı Duygudurumu Düzenleyememe Bozukluğu,
- Yeğın (Majör) Depresyon Bozukluğu,
- Süregiden Depresyon Bozukluğu (Distimi),
- Aybaşı Öncesi (Premenstrüel) Disfori Bozukluğu,
- Maddenin/ İlacın Yol Açtığı Depresyon Bozukluğu,
- Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı Depresyon Bozukluğu,
- Tanımlanmamış Bir Diğer Depresyon Bozukluğu,
- Tanımlanmamış Depresyon Bozukluğu şeklinde kategorilere ayrılmıştır.

2.1.5.2. Major Depresif Bozukluğun DSM-5 Tanı Kriterleri

DSM-5 “Ruhsal bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci baskısından alınmıştır”

A- Aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya (1) çökkün duygudurum ya da (2) ilgisini yitirme ya da zevk almamadır.

Not: Açıkça başka bir sağlık durumuna bağlı belirtileri kapsamayın.

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

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

3. Kilo vermeye çalışmıyorken (diyet yapmıyorken) çok kilo verme ya da kilo alma (örn. Bir ay içinde ağırlığının %5'inden daha çok olan bir değişiklik) ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma.

(**Not:** çocuklarda beklenen kilo alımını sağlayamama göz önünde bulundurulmalıdır).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

E. Hiçbir zaman bir mani dönemi ya da bir hipomani dönemi geçirilmemiştir.

2.1.5.3. DSM-5'e Göre Depresyon Bozuklukları Belirleyicileri:

Bunaltılı sıkıntı: Bunaltılı sıkıntı, yeğin depresyon döneminin ya da süre giden depresyon bozukluğunun (Distimi) çoğu günü boyunca aşağıdaki belirtilerden en az ikisinin varlığıyla tanımlanır:

1. Bunalma ya da gerginlik duyma.
2. Hiçbir biçimde dinginlik sağlayamama (Olağandışı huzursuzluk duyma).
3. Kaygılarından ötürü odaklanmakta güçlük çekme.
4. Kötü bir şey olacağından korkma.
5. Özdenetimini yitirecekmiş gibi olma.

Ağır olmayan: İki belirti

Orta derecede: Üç belirti

Orta derecede-ağır: Dört ya da beş belirti

Ağır: Devinsel kışkırtma (motor ajitasyon) ile birlikte dört ya da beş belirti göstermelidir.

Karma özellikler gösteren:

A. Yeğin (Majör) Depresyon döneminin neredeyse her gününde, günün büyük bir kesiminde aşağıdaki mani/hipomani belirtilerinden en az üçü vardır:

1. Kabarmış taşkın duygudurum.
2. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.
4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.
5. İşsel güçte ya da amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel bağlamda).
6. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere daha çok ya da aşırı katılma (örn. aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma).

7. Uyku gereksiniminde azalma (örn. her zamankinden daha az bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar; uykusuzluk çekmenin tersine).

B. Karma belirtiler başkalarınınca da gözlenebilir ve kişinin olağan davranışlarında bir değişiklik vardır.

C. Belirtileri, mani ya da hipomani için tanı ölçütlerini tam karşılayan kişilerde tanı, iki uçlu I ya da iki uçlu II bozukluğu olmalıdır.

D. Karma belirtiler, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç ya da başka bir tedavi) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Melankoli özellikleri gösteren:

A. O sıradaki dönemin en ağır evresinde aşağıdakilerden en az biri vardır:

1. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklerden zevk almama.
2. Genelde zevk verebilecek uyaranlara karşı tepkisiz kalma (İyi bir şey olduğunda, geçici olarak bile olsa, kendini çok daha iyi hissetmez).

B. Aşağıdakilerden üçü (ya da daha çoğu):

1. Derin bir bunalım, umutsuzluk ve/ya da somurtkanlık ya da duygusal boşluk yaşama olarak adlandırılacak bir duygudurum ile belirli, değişik nitelikte bir çökkün duygudurum.
2. Depresyon, sürekli olarak sabahları daha kötüdür.
3. Sabah erken uyanma (Her zamanki uyanma saatinden en az iki saat önce).
4. Belirgin bir psikodevinsel kışkırtma (Psikomotor ajitasyon) ya da yavaşlama.
5. Yeme isteğinde belirgin azalma ya da kilo verme.
6. Aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları.

Değişik tür (atipik) özellikleri gösteren: O sıradaki ya da en son yeğin depresyon döneminin çoğu gününde aşağıdaki özellikler baskın olduğunda bu belirleyici kullanılabilir:

A. Duygudurumda tepkisellik (gerçek ya da gerçek olabilecek olaylar karşısında duygudurum açılır).

B. Aşağıdaki özelliklerden ikisi (ya da daha çoğu):

1. Belirgin bir kilo alımı ya da yeme isteğinde artma.

2. Çok uyku uyuma (hipersomni).

3. Kurşun paralizisi (kolları ve bacakları, ağırlaşmış, kurşun gibi duyumsama).

4. Belirgin bir toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte bozulmayla sonuçlanan, uzun süreli, başkalarından kabul görmeme duyarlılığı (duygudurum bozukluğu dönemleriyle sınırlı değildir).

C. Aynı dönemde, “melankoli özellikleri gösteren” ya da “katatoni ile giden” belirleyicileri için tanı ölçütleri karşılanmamıştır.

Psikoz özellikleri gösteren: Sanrılar ya da varsanılar vardır.

Duygudurumla uyumlu psikoz özellikleri gösteren: Bütün sanrılar ve varsanıların içeriği, kişisel yetersizlik, suçluluk, hastalık, ölüm, nihilizm ya da cezalandırılmayı hak etme gibi depresyon konularıyla tutarlılık içindedir.

Duygudurumla uyumlu olmayan psikoz özellikleri gösteren: Sanrılar ve varsanıların içeriği, kişisel yetersizlik, suçluluk, hastalık, ölüm, nihilizm ya da cezalandırılmayı hak etme gibi depresyon konularını kapsamaz ya da içerik duygudurumla uyumlu ve duygudurumla uyumlu olmayan psikoz özelliklerinin bir karışımından oluşur.

Katatoni ile giden: Dönemin büyük bir kesiminde katatoni özellikleri bulunursa ya da depresyon dönemi için bu belirleyici kullanılır.

Doğum zamanı (peripartum) başlayan: Duygudurum belirtileri, gebelik sırasında ya da doğumdan sonraki dört hafta içinde ortaya çıkarsa, o sıradaki yeğin depresyon dönemi için ya da tanı ölçütleri o sırada tam olarak karşılanmıyorsa, en son yeğin depresyon dönemi için bu belirleyici kullanılabilir.

Mevsimsel örüntü gösteren: Bu belirleyici yineleyici yeğin depresyon bozukluğuna uygulanır.

A. Yeğın depresyon bozukluğında, yeğın depresyon dönemlerinin başlaması ile yılın belirli bir zamanı arasında (örn. sonbahar ya da kış), düzenli olarak, zamansal bir ilişki oluşmuştur.

B. Yılın belirli bir zamanında tam yatışma (ya da yeğın depresyondan maniye ya da hipomaniye geçiş) olur (örn. ilkbaharda depresyon ortadan kalkar).

C. Son iki yıl içinde, yukarıda tanımlandığı gibi, zamansal olarak, mevsimsel bir ilişki gösteren en az iki depresyon dönemi oluşmuştur ve bu iki yıl içinde, mevsimsel olmayan dönemler ortaya çıkmamıştır.

D. Mevsimsel yeğın depresyon dönemleri (yukarıda tanımlandığı gibi), kişinin yaşam boyu ortaya çıkmış olan mevsimsel olmayan yeğın depresyon dönemlerinden sayıca daha çok olmuştur.

Tam olmayan yatışma gösteren: Bir önceki yeğın depresyon döneminin belirtileri vardır, ancak tanı ölçütleri tam karşılanmamaktadır ya da böyle bir dönemin bitmesinden sonra yeğın depresyon döneminin belirgin belirtilerinin olmadığı iki aydan daha kısa bir süre vardır.

Tam yatışma gösteren: Son iki ay içinde, bu bozukluğun belirgin belirti ve bulguları yoktur.

Ağırlık tanı ölçütü, belirti sayısına, bu belirtilerin ağırlığına ve işlevsel yetiyitiminin derecesine bağlıdır.

Ağır olmayan: Belirtileri, varsa bile çok azdır ve ancak tanı ölçütlerini karşılayacak sayıda, yoğunluğu açısından belirtiler sıkıntı verici bir düzeydedir ancak belirtilerin üstesinden gelinebilir ve bu belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte çok az bir bozulmaya neden olur.

Orta derecede: Belirtilerin sayısı, yoğunluğu ve/ya da işlevsellikte bozulma “ağır olmayan”la “ağır” arasında orta bir yerdedir.

Ağır: Belirtilerin sayısı, tanı konması için gerekenden daha çoktur, yoğunluk açısından belirtiler çok sıkıntı verici bir düzeydedir ve belirtilerin üstesinden gelinebilir, belirtiler toplumsal ve işle ilgili işlevselliği belirgin olarak bozmaktadır (10).

2.1.6. Tedavi

Majör depresif bozukluğun sağaltımında ilaçların, elektrokonvülsif tedavinin (EKT) ve psikoterapinin etkisi kanıtlanmıştır. Günümüzde sağaltım büyük ölçüde antidepresan ilaçlarla yapılmaktadır. Hafif depresyonda psikososyal sağaltım yöntemleri yeterli olabilir. Orta ve şiddetli depresyonda ilk seçenek antidepresan ilaçlardır (51).

Halen kullanılmakta olan antidepresan ilaçların etki mekanizmaları, ilaç etkileşimleri, yan etkileri açısından farklılık göstermekle birlikte etkinlikleri ve etki hızı açısından birbirinden farklı değildir. Dolayısıyla antidepresan ilaç seçiminde yan etki ve ilaç etkileşim özellikleri dikkate alınmalıdır. İlaçların etkili oluşu ve yan etkileri bireyden bireye büyük farklılıklar gösterebilmektedir. Eğer hastanın daha önceki bir dönem için kullandığı ilaç etkili olmuşsa genellikle bu ilacı yeğlemek uygundur (8).

2.1.6.1. Antidepresan tedaviler

I. Trisiklik ilaçlar

Tersiyer aminli trisiklikler: İmipramin, klomipramin, amitriptilin, doksepin, trimipramin

Sekonder aminli trisiklikler: Desipramin, nortriptilin, protriptilin, opipramol

Dibenzoksapin derivesi trisiklikler: Amoksapin

II. Tetrasiklik ilaçlar

Mianserin, mirtazapin, maprotilin

III. Seçici Serotonin geri alım engelleyicileri (SSGE)

Fluoksetin, paroksetin, sertralin, sitalopram, essitalopram, fluvoksamin

IV. Serotonin-noradrenalin geri alım engelleyicileri (SNGE)

Venlafaksin, duloksetin, milnasipran

V. Serotonin modülatörü antidepresanlar

Nefazodon, trazodon, tianeptin

VI. Dopamin-noradrenalin geri alım engelleyicileri

Bupropion

VII. Seçici noradrenalin geri alım engelleyicisi antidepresanlar

Reboksetin, maprotilin

VIII. Monoaminoksidaz inhibitörü antidepresanlar

Geri dönüşüz: Fenelzin, tranilsipromin, iproniazid, nialamid, isokarboksazid

Geri dönüşlü olanlar: Moklobemid

IX. Melatonin agonistleri

Agomelatin (52).

2.2. Nötrofil/Lenfosit oranı

Mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilen bir değer olan nötrofil/lenfosit oranı (NLO) sistemik inflamatuvar yanıtın yeni, basit ve ucuz

bir belirteçdir (53). Nötrofiller polimorf nükleer lökositler olarak da isimlendirilmektedir ve dolaşımında fagositozda görev alan hücrelerin çoğunluğunu oluşturmaktadır. İnfeksiyon giriş yeri ve inflamasyonda ilk görev alan hücrelerdir. Özgül granüller kollagenaz, lizozim, ve elastaz içerirken azurofilik granüller defensin, enzimler ve katelisin barındırmaktadır. Antimikrobiyal aktivite yanında farklı hücrelerden kemokin ve sitokin sentezinin modülasyonu ile hedef hücrelere kemoatraktan özgünlük sağlamaktadır (54). Lenfositler edinsel immun yanıtın hücreleridir. Lenfositlerin sitokin salınımlarına ve yüzey reseptörlerine göre farklı alt tipleri bulunur B hücre gelişimi ve matürasyonu antijenden bağımsız olarak primer lenfoid organ olan kemik iliğinde gerçekleşir. Matür naif B hücreleri antijeni tanıyabilir ancak antikor sekresyonu yapamazlar. Antikor sekresyonu için önce aktive olmaları gereklidir. Hücresel immunitenin asıl elemanı olan T lenfositleri ise kemik iliğinden köken almakta ve timusta olgunlaşmaktadır (55, 56). Nötrofil hücrelerinin yaşam süresi yaklaşık 5 gün olduğundan NLO düzeyi günler içerisinde değişiklik gösterebilir. Yüksek NLO düzeylerinin pankreatit (57), koroner arter hastalığı (58) ve kanser (59) hastalarında kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. İnflamatuvar yanıtı değerlendirmek için basit ve yaygın olarak elde edilebilir bir yöntem olan NLO'nun psikiyatrik bozukluklar ile ilişkisi konusundaki araştırma sayısı oldukça kısıtlıdır. Hayvan çalışmalarında da süreğen stres ile NLO arasında ilişkili bulunmuştur (60, 61).

Yapılan araştırmalarda şizofreni ve Alzheimer hastalarının NLO'larının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (62, 63).

2015 yılında majör depresyon hastalarında yapılan iki ayrı çalışmada, NLO düzeylerinin majör depresyonlu hastalarda, kontrol grubuna göre yüksek olduğu belirtilmektedir (64, 65).

Bipolar bozukluk hastalarında yapılan bir çalışmada ötimik dönemde ve manik atak yaşayan hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek NLO oranı saptanmıştır (66).

2.3.Trombosit/Lenfosit oranı

Trombosit sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilen bir değer olan trombosit/lenfosit oranı (TLO), periferik inflamasyonun uygun maliyetli ve kolayca elde edilebilen klinik belirteçidir (67). Diğer alanlarda yapılan son çalışmalar, inflamasyon şiddetinin belirlenmesinde TLO'nun NLO'dan daha iyi olduğunu bildirmiştir (68, 69).

Trombosit ve hemostatik değişiklikler, inflamatuvar sürecin yanında psikiyatrik bozukluklarda da önemli rol oynamaktadır (70). Merkezi sinir sisteminin dışında, serotonin reseptörlerine (5HT_{2A}) ve taşıyıcılara (SERT) ek olarak, trombositler granüllerinde yüksek miktarda serotonin içerirler (71). Serotonin ve epinefrinin uyarıldığı trombosit aktivasyonu, depresyonda yaygın olarak görülmektedir (72). Depresyonun ve psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde serotoninin rolü olduğu, buna bağlı olarak trombositlerin de psikiyatrik bozukluklarda etkin rol oynadığı düşünülmektedir (73). Şizofreni hastalarında Adenozin difosfat ile uyarılan kan trombosit kümelenmesinin sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (74). Ayrıca şizofreni hastalarında artan trombosit kümelenmesinin kardiyovasküler riskin artmasına neden olabileceği ileri sürülmüştür (75).

TLO' nun psikiyatrik hastalıklarla ilişkisini araştıran çalışmalar son yıllarda yapılmaktadır.

2015 yılında yapılan, 61 manik, 55 ötimik bipolar hastanın katıldığı çalışmada hem manik, hem de ötimik hastalarda NLO ve TLO oranları kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş, bu bulgular inflamatuvar hücrelerin, bipolar bozukluğun hem manik hem de ötimik dönemlerinin patofizyolojisinde rol oynadığını düşündürmüştür (66).

Bu bilgiler ışığında biz de çalışmamızda MDB bulunan hastalarla kontroller arasında NLO ve TLO oranlarını karşılaştırmayı amaçladık.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Seçimi

Etik kurul onayının alınmasının ardından Aralık 2016 - Ağustos 2017 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran, ayaktan veya yatırılarak takipleri sürdürülen, DSM-5 tanı ölçütlerine göre majör depresif bozukluk tanısı alan 101 hasta ile görüşme yapılmış, çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan 64 hasta ve herhangi bir psikiyatrik bozukluğu olmayan 64 kontrol, aydınlatılmış onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 14/12/2016 tarih 2016/20 oturum 11 sayılı izin alınmıştır.

3.1.1 Olgular

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

- 1- Okur yazar olma
- 2- 18-65 yaş arasında olma
- 3- Aydınlatılmış onam formunu okumuş ve imzalamış olma
- 4- DSM-5'e göre Majör Depresyon tanısı almış olup atak döneminde olma
- 5- Gebelik, emzirme döneminde olmamak
- 6- Başka bir psikiyatrik bozukluk ektanısı olmamak
- 7- Mental retardasyonu olmamak

8- Son 3 aydır herhangi bir sebeple antidepresan, anksiyolitik veya antipsikotik tedavi almıyor olmak

Çalışmaya Dahil Edilmeme (Hariç Bırakılma) kriterleri

- 1- Kronik fiziksel hastalığı ve aktif enfeksiyon belirtisi olanlar,
- 2- BKİ 30kg/m^2 'nin üzerinde olanlar
- 3- Günde 15'den fazla sigara içenler
- 4- Non-steroid, anti-inflamatuvar, immunsüpresif, lityum gibi ilaçlar kullananlar
- 5- Alkol-madde kullanım bozukluğu olanlar
- 6- Gebelik ya da emzirme döneminde olanlar
- 7- Ek psikiyatrik bozukluğu olanlar (şizofreni, zeka geriliği gibi)

Çalışmaya alınan kişilerden ayrıntılı öykü alındı. Fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süreleri, aile öyküsü, sigara alışkanlıkları, alkol ve madde kullanımı, sistemik hastalık varlığı, kullandıkları ilaçlar, özgeçmişleri ve psikiyatrik hastalık ile ilgili verileri kaydedildi. Başvuru sırasındaki BKİ kullanılarak hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünmesi ile ($\text{ağırlık/boy}^2\text{-kg/m}^2$) hesaplandı. $\text{BKİ}>30\text{ kg/m}^2$ olan hastalar alınmadı. Hastalar ve kontrollerin tamamı ile yüz yüze görüşüldü, çalışmada kullanılan soru formu ve ölçekler de yüz yüze görüşme yoluyla görüşmeciler tarafından değerlendirildi. Her iki gruba da, Sosyodemografik Veri Formu, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ), Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HADÖ) uygulandı.

3.2 Biyokimyasal Ölçümler

Tüm hastalar ve kontrol grubundan KSÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda incelenmek üzere venöz kan örnekleri alındı. Tam kan sayımı parametreleri ve CRP değerleri incelendi. Tüm olgularda tam kan sayımı parametreleri Sysmex XN-3000 cihazı ile, CRP değerleri nefelometrik yöntemle, Siemens BN II cihazı ile çalışıldı.

3.3. Değerlendirme Gereçleri

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (EK I)

Çalışmaya katılan her gönüllüye çalışmanın özetini, amacını ve kısaca yöntemini içeren ‘Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu’ verilerek gerekli açıklamalar yapılmıştır. Bu formda kişisel bilgilerin gizliliğinin ihlal edilmeyeceği, araştırmaya katılımanın tamamen gönüllü olduğu, istediği zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilen ve her türlü sorularıyla ilgili araştırmacı doktora ulaşılabilecekleri anlatılmıştır. Katılımcılardan bu formu dikkatlice okumaları ve zgr iradeleriyle çalışmaya katılmaya karar verdikleri takdirde imzalamaları istenmiştir.

Sosyodemografik Veri Formu (EK II)

Çalışmamızda hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerini değerlendirmek amacıyla çalışmanın amaçları göz önüne alınarak hazırlanan yapılandırılmış sosyodemografik veri formu kullanıldı. Bu form; yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum, çalışma durumu, yaşadığı yer, alışkanlıklar gibi sosyodemografik özellikler, depresyon başlangıç yaşı, süresi, geçmişteki epizod sayısı, psikiyatri kliniğinde yatış öyküsü, intihar girişimi ve psikotik belirti varlığı, ek tıbbi hastalık öyküsü, ailedeki psikiyatrik hastalık öyküsü, tedavi öyküsünü ve BKİ’yi içeren klinik özellikler ile ilgili soruları kapsamaktadır. Form, hastanın verdiği bilgiler doğrultusunda klinisyen tarafından dolduruldu.

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) (EK III)

Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ), 1950 yıllarının sonlarında geliştirilmiş uzman derecelendirilmesi esasına dayanan depresyon şiddetini ölçmek amacıyla tasarlanmış standart bir ölçektir (76). Ölçek başlangıçta 21 maddenin 17'sine dayanan toplam puan elde edilecek şekilde düzenlenmiştir ve bu ölçeğin yayınlanmasından bu yana hastaların izlemi için pek çok araştırmada kullanım alanı bulmuştur (77). 1996 yılında Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. HDDÖ ölçeğinde maddeler 0-4 ve 0-2 arasında işaretlenmektedir. En yüksek 53 puan alınır (78). HDDÖ düzeylerine göre depresyon şiddeti derecelendirildiğinde, 0-7 \geq normal, 8-16; hafif derecede, 17-23 orta derecede, 24 ve üzeri şiddetli olarak saptanmıştır (79).

Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HADÖ) (EK IV)

Hamilton ve arkadaşları tarafından anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek amacıyla hazırlanmıştır (80). Deneklerin anksiyete düzeyini ölçmek amacıyla kullanılan 14 maddeli bir ölçektir. Bu ölçek anksiyete düzeylerinin değerlendirilmesinde ve bilişsel somatik anksiyete belirtilerinin saptanması ve derecelendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yarı yapılandırılmış ve uygulayıcı tarafından sorgulamayla hastanın durumuna en uygun madde seçilerek 0 – 4 arasında değerlendirilen 14 maddeden oluşur. Puan aralığı 0 – 56 arasındadır (81). Ölçeğin değerlendirilmesinde 0 – 7 puan arası anksiyetenin olmadığını, 8 – 14 puan arası hafif anksiyeteyi, 15 -23 puan arası orta anksiyeteyi, 24 ve üstü ciddi anksiyeteyi göstermektedir (82).

3.4. Verilerin istatistiksel analizi

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılan değişkenlerde iki grup karşılaştırmaları için Bağımsız iki örnek t testi, üç ve daha fazla grup karşılaştırmalarında one way anova kullanıldı istatistik parametreleri olarak Mean±SD ile ifade edildi. İkili karşılaştırma (post-hoc) testlerinden Tuket HSD uygulanmıştır. Normal dağılmayan değişkenlerde iki grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi, üç veya daha fazla grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis H testi uygulandı. İstatistik parametreleri Median (Min-Max) ile ifade edildi. Değişkenler arasındaki ilişki pearson korelasyon ve Spearman Korelasyon katsayıları ile incelenmiştir. Kategorik değişkenlerin incelenmesinde Kikare testi ve Fisher exact testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi. Verilerin değerlendirmesinde IBM SPSS 22 paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza MDB tanılı 64 hasta ve 64 kontrol grubu olmak üzere 128 kişi gönüllü olarak katıldı. MDB grubunun yaş ortalaması $32,77 \pm 10,02$, kontrol grubunun yaş ortalaması $30,83 \pm 7,96$ olarak saptandı. Grupların yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu ($p=0,228$).

MDB grubunda 51 (% 79,7) kadın, 13 (% 20,3) erkek olgu vardı. Kontrol grubunda 53 (% 82,8) kadın, 11 (% 17,2) erkek olgu vardı. Grupların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu ($p=0,651$). MDB grubunda 43 (% 67,2) olgu evli, 19 (% 29,7) olgu bekarı. Kontrol grubunda 39 (% 60,9) olgu evli, 22 (% 34,4) olgu bekarı. Grupların medeni durum dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu ($p=0,735$).

Grupların çalışma durumu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı ($p=0,001$). Grupların öğrenim düzeylerine baktığımızda her iki grupta da okur yazar olmayan olgu yokken, öğrenim düzeyi dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı ($p=0,001$).

Grupların yaşadıkları yer ve sosyoekonomik durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla, $p=0,901$; $p=0,164$).

MDB grubunda sigara ve/veya Maraş otu kullanmayan 41 (% 64,1) olgu, sigara ve/veya Maraş otu kullanan 23 (% 35,9) olgu vardı. Kontrol grubunda sigara ve /veya Maraş otu kullanmayan 55 (% 85,9) olgu, sigara kullanan 9 (% 14,1) olgu vardı. Grupların sigara ve/veya Maraş otu kullanımı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı ($p=0,004$).

MDB ve kontrol grubuna ait sosyodemografik özellikler **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Tablo 1: İki gruptaki olguların demografik ve sosyokültürel özelliklere göre karşılaştırılması.

	MDB (n=64)	Kontrol (n=64)	P
--	-------------------	-----------------------	----------

Yaş (Mean ±SD)	32,77±10,02	30,83±7,96	0,228
Cinsiyet, n(%)			
Kadın	51 (% 79,7)	53 (% 82,8)	0,651
Erkek	13 (% 20,3)	11 (% 17,2)	
Medeni durum, n(%)			
Evli	43 (% 67,2)	39 (% 60,9)	0,735
Bekar	19 (% 29,7)	22 (% 34,4)	
Dul/boşanmış	2 (% 3,1)	3 (% 4,7)	
Meslek, n (%)			
Memur	4 (% 6,3)	26 (% 40,6)	0,001*
İşçi	4 (% 6,3)	11 (% 17,2)	
Ev hanımı	34 (% 53,1)	16 (% 25,0)	
İşsiz	0(%0)	1 (% 1,6)	
Emekli	0(%0)	0 (%0)	
Serbest	10 (% 15,6)	2 (% 3,1)	
Öğrenci	12(% 18,8)	8 (% 12,5)	
Eğitim durumu, n (%)			
Okur yazar	0 (% 0)	0 (% 0)	0,001*
İlkokul	19 (% 29,7)	11 (% 17,2)	
Ortaokul	17 (% 26,6)	3 (% 4,7)	
Lise	14 (% 21,9)	32 (% 50,0)	
Üniversite	14 (% 21,9)	18 (% 28,1)	
Yaşadığı yer			
Köy	3 (% 4,7)	2 (% 3,1)	0,901
İlçe	4 (% 6,3)	4 (% 6,3)	
Şehir	57 (% 89,1)	58 (% 90,6)	
Sosyoekonomik durum			
Düşük	10 (% 15,6)	6 (% 9,4)	0,164
Orta	48 (% 75,0)	56 (% 87,5)	
Yüksek	6 (% 9,4)	2 (% 3,1)	
Alışkanlıklarınız var mı			
Evet	23 (% 35,9)	9 (% 14,1)	0,004*
Hayır	41 (% 64,1)	55(% 85,9)	
evet ise sigara miktarı			
<i>Median(Min-Max)</i>	10,00(3,00-15,00)	10,00(5,00-15,00)	0,101
evet ise maraşotu miktarı			
<i>Median(Min-Max)</i>	0,375(0,25-0,50)	-	-

t test; Kikare test; Fisher exact test; Mann-Whitney U test;a:0,05; *istatistiksel olarak anlamlı

MDB grubunda depresyon başlangıç yaşı 29 yıl, ortalama depresyon süresi 60 gündü. MDB grubunda daha önce psikiyatri kliniğinde yatarak tedavi gören 1(%1,6) olgu, psikiyatri kliniğinde yatmayan 63 (%98,4) olgu vardı. Kontrol grubunda hastanede yatış öyküsü bulunmamaktaydı. Hastanede yatış öyküsü dağılımları arasında anlamlı fark saptanmadı. MDB grubunda daha önce intihar girişiminde bulunan 6 (%89,4) olgu, intihar girişiminde bulunmayan 58 (%90,6) olgu vardı. Kontrol grubunda intihar

girişiminde bulunan olgu bulunmamaktaydı. İntihar girişimi öyküsü dağılımları arasında anlamlı fark saptandı (p=0,028). MDB grubundaki hastalarda psikotik belirti saptanmadı.

MDB grubunda ve kontrol grubunda kronik fiziksel hastalığı bulunan olgu yoktu.

MDB grubunda ailesinde ruhsal hastalık öyküsü olan 17 (% 26,6) olgu, ailesinde ruhsal hastalık öyküsü olmayan 47 (% 73,4) olgu vardı. Kontrol grubunda ailesinde ruhsal hastalık öyküsü olan 15(% 23,4) olgu, ailesinde ruhsal hastalık öyküsü olmayan 49 (% 76,6) olgu vardı. Grupların ailede ruhsal hastalık öyküsü dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.683).

MDB ve kontrol grubuna ait sosyodemografik özellikler **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

Tablo 2: İki gruptaki olguların sosyodemografik özelliklere göre karşılaştırılması.

	Hasta	Kontrol	P
Depresyon başlangıç yaşı <i>Median(Min-Max)</i>	29(18-53)	-	-
Depresyon süresi <i>Median(Min-Max)</i>	60(14-365)	-	-
Hastanede yattınız mı? Evet Hayır	1(% 1,6) 63(% 98,4)	0 (% 0,0) 64 (% 100,0)	1,000
İntihar girişimi var mı? Evet Hayır	6(% 89,4) 58 (% 90,6)	0 (% 0,0) 64 (% 100,0)	0,028*
Ailede hastalık öyküsü Evet Hayır	17(% 26,6) 47(% 73,4)	15(% 23,4) 49(% 76,6)	0,683

Kikare test; Fisher exact test ;a:0,05; *istatistiksel olarak anlamlı

MDB grubunun HDDÖ puan ortalaması 25,00, kontrol grubunun HDDÖ puan ortalaması 2,00 olarak saptandı. Gruplar arasında HDDÖ puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı (p<0,001). MDB grubunun HADÖ puan ortalaması 26,00, kontrol grubunun HADÖ puan ortalaması 3,00 olarak saptandı. Gruplar arasında HADÖ puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı (p<0,001).

MDB ve kontrol grubuna ait HDDÖ ve HADÖ puanları **Tablo 3**'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Grupların HDDÖ ve HADÖ puanlarının karşılaştırması

	Hasta Median (Min-Max)	Kontrol Median (Min-Max)	P
Hamilton depresyon ölçeği puanı	25,00 (9,00-38,00)	2,00 (0,00-7,00)	p<0,001*
Hamilton anksiyete ölçeği puanı	26,00 (6,00-51,00)	3,00 (0,00-5,00)	p<0,001*

Mann-Whitney U test; a:0,05; *farklılık istatistiksel olarak anlamlı

Grupların boy uzunluğu, kilo ve BKİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla, p=0,319; p=0,267; p=0,391).

MDB ve kontrol grubuna ait boy, kilo ve BKİ değerleri **Tablo 4**'te gösterilmiştir.

Tablo 4: İki gruptaki olguların boy, kilo ve BKİ değerleri karşılaştırması.

	Hasta <i>Mean±SD</i>	Kontrol <i>Mean±SD</i>	P
Boy uzunluğu	164,97±7,32	163,67±7,35	0,319
Kilo	67,66±13,65	65,23±10,78	0,267
BKİ	25,68 (15,80-30,00)	24,18 (16,52-30,00)	0,391

^aIndependent samples t test; a:0,05; *Farklılık istatistiksel olarak anlamlı

MDB grubunda beyaz kan hücresi sayısı ortalaması 7,29, kontrol grubunda beyaz kan hücresi sayısı 7,92 olarak saptandı. Gruplar arasında beyaz kan hücresi sayısı açısından anlamlı fark saptandı (p=0,030). MDB grubunda mutlak lenfosit sayısı ortalaması 2,13, kontrol grubunda 2,67 olarak saptandı. Gruplar arasında mutlak lenfosit sayısı açısından anlamlı fark saptandı (p=0,001).

Grupların mutlak nötrofil sayısı ve mutlak trombosit sayısı ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla, p=0,698; p=0,922).

MDB grubunda nötrofil lenfosit oranları 2,01, kontrol grubunda nötrofil lenfosit oranları 1,59 olarak bulundu. Gruplar arasında nötrofil lenfosit oranları açısından anlamlı fark saptandı (p<0,001).

MDB grubunda trombosit lenfosit oranları 127,32, kontrol grubunda trombosit lenfosit oranları 106,97 olarak bulundu. Gruplar arasında trombosit lenfosit oranları açısından anlamlı fark saptandı (p=0,007).

Grupların kırmızı hücre, hemoglobin ve hematokrit sayısı ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla, p=0,320; p=0,332; p=0,476).

MDB grubunda CRP değeri ortalaması 3,11, kontrol grubunda CRP değeri ortalaması 3,03 olarak bulundu. Gruplar arasında CRP değeri ortalaması açısından anlamlı fark saptandı (p=0,017).

MDB ve kontrol grubuna ait kan parametreleri **Tablo 5**'te gösterilmiştir.

Tablo 5: Grupların kan parametreleri karşılaştırması

	Hasta	Kontrol	P
Beyaz kan hücresi sayısı	7,29(4,44-14,89)	7,92(4,43-16,23)	0,030*
Mutlak lenfosit sayısı	2,13(0,76-4,14)	2,67(1,14-5,37)	0,001*
Mutlak nötrofil sayısı	4,10(2,64-11,40)	4,22(2,48-9,04)	0,698

Mutlak trombosit sayısı	274,00(196,00-394,00)	274,50(149,00-476,00)	0,922
Nötrofil/lenfosit oranı	2,01(0,89-8,58)	1,59(0,90-4,98)	p<0,001*
Trombosit/lenfosit oranı	127,32(60,38-365,00)	106,97(50,91-232,00)	0,007*
Kırmızı hücre sayısı	4,85±0,48	4,77±0,39	0,320
Hemoglobin	13,55±1,57	13,28±1,57	0,332
Hematokrit	39,90±3,83	39,41±3,84	0,476
C-Reaktif protein	3,11(3,03-168,00)	3,03(3,03-15,20)	0,017*

^aIndependent samples t test; Mann-Whitney U test; a:0,05; *Farklılık istatistiksel olarak anlamlı

MDB grubunda yapılan korelasyon analizine göre, beyaz kan hücresi, mutlak lenfosit, mutlak nötrofil, mutlak trombosit ve kırmızı hücre sayıları, nötrofil/lenfosit ve trombosit/lenfosit oranları, hemoglobin, hematokrit ve CRP değerleri ile HDDÖ puanları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla, p=0,755; p=0,476; p=0,782; p=0,280; p=0,876; p=0,348; p=0,395; p=0,716; p=0,860; p=0,159).

MDB grubunda yapılan korelasyon analizine göre, beyaz kan hücresi sayısı ve CRP değerleri ile HADÖ puanları arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla, r=0,278, p=0,026; r=0,398, p=0,001).

MDB grubunda yapılan korelasyon analizine göre mutlak lenfosit, mutlak nötrofil, mutlak trombosit ve kırmızı hücre sayıları, nötrofil/lenfosit ve trombosit/lenfosit oranları, hemoglobin ve hematokrit değerleri ile HADÖ puanları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla, p=0,224; p=0,062; p=0,121; p=0,437; p=0,377; p=0,656; p=0,554; p=0,543).

MDB ve kontrol grubuna ait korelasyon analizi **Tablo 6**'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Hasta ve kontrol grubunda HDDÖ ve HADÖ puan ortalamalarının kan parametreleri ile korelasyonları

	Hasta		Kontrol	
	HDDÖ	HADÖ	HDDÖ	HADÖ

	r	P	r	p	r	P	r	p
Boy	-0,112 ^a	0,378	-0,210 ^a	0,095	-0,072	0,570	-0,169	0,181
Kilo	-0,052 ^a	0,684	-0,039 ^a	0,761	0,000	0,997	0,105	0,410
BKİ	-0,012	0,924	0,024	0,851	0,041	0,750	0,186	0,142
Beyaz kan hücre sayısı	-0,040	0,755	0,278	0,026*	0,086	0,501	0,140	0,270
Mutlak lenfosit sayısı	-0,091	0,476	0,154	0,224	0,032	0,801	0,085	0,505
Mutlak nötrofil sayısı	0,035	0,782	0,234	0,062	0,065	0,608	0,143	0,259
Mutlak trombosit sayısı	0,137	0,280	0,196	0,121	0,205	0,104	0,225	0,074
Nötrofil lenfosit oranı	0,119	0,348	0,112	0,377	0,010	0,934	0,081	0,526
Trombosit lenfosit sayısı	0,108	0,395	-0,057	0,656	0,184	0,147	0,134	0,293
Kırmızı hücre sayısı	0,020 ^a	0,876	-0,099 ^a	0,437	-0,153	0,229	0,039	0,759
Hemoglobin	0,046 ^a	0,716	-0,075 ^a	0,554	-0,140	0,271	-0,182	0,151
Hematokrit	0,023 ^a	0,860	-0,077 ^a	0,543	-0,145	0,254	-0,151	0,234
CRP	0,178	0,159	0,398	0,001*	0,107	0,399	0,097	0,447

Spearman Correlation; ^aPearson Correlation; a;0,05; *İlişki istatistiksel olarak anlamlı

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Majör depresif bozukluk ve herhangi bir psikiyatrik bozukluğu olmayan gönüllüler arasında, psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi olduğu düşünülen ve

inflamatuvar yanıtın belirteçleri olan nötrofil/lenfosit ve trombosit/lenfosit oranlarında farklılık olup olmadığını araştırmaya çalıştık.

Günümüzde depresyonun etiyojisi henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, oluş nedenleri psikososyal, genetik ve biyolojik etkenlere dayandırılmaktadır. Depresyonun bugün bilinen biyolojik ve genetik temelleri aydınlatılmadan önce etiyojisi yalnızca psikolojik kuramlarla açıklanmaya çalışılmıştır (83).

Bilindiği üzere stres sırasında temel olarak HPA eksen işlevleri etkilenmektedir. Stresle birlikte hipotalamustan CRH salınmakta, hipofizden ACTH salınımı uyarılmakta, adrenal korteksten glukokortikoid (kortizol) salınımı artmaktadır (84). Bu sistemin işleyişi negatif geri bildirim mekanizması ile düzenlenir. Sitokinler glukokortikoid reseptörlerinde duyarsızlaşmaya yol açarak HPA ekseninde negatif geri bildirim mekanizmasının işlemesine engel olurlar. Bu durum HPA eksen aktivitesinin güçlü bir şekilde uyarılması ile sonuçlanır. Akut strese yanıt HPA eksenin aktivasyonu ile olmakta, ancak stres kronikleştiğinde uzun süreli sorunlar ortaya çıkmaktadır (84-86).

Bağışıklık sistemi, klinik depresyon sürecinde değişir. Akut stres bağışıklık fonksiyonlarını uyarmasına rağmen, kronik stres bağışıklık sistemini baskı altına alır (87).

Son yıllarda bağışıklık sisteminin aktivasyonuna bağlı olarak gerçekleşen sitokin sekresyonunun depresyonun patogeneğinde önemli bir etken olabileceği görüşü, depresif hastalarda genel popülasyona göre daha fazla bağışıklık anormalliklerine rastlanması ve sitokin tedavisinin oldukça yaygın bir yan etkisi olarak depresif semptomların gözlemlenmesinden yola çıkarak, ilgi odağı haline gelmiştir (34).

TNF- α ve interlökinler (IL-1, IL-6) dahil inflamatuvar sitokin seviyelerindeki değişiklikler depresyon patofizyolojisinde merkezi rol oynarlar (88). İnflamatuvar sitokinler, tanı, tedavi seçimi ve uzun dönem takibi de dahil olmak üzere hastalık seyrinde önemli biyolojik belirteçlerdir (87, 88).

Artmış IL-1 ile T hücrelerinin ve monositlerin aktivasyonu, IFN gama üretimine neden olur ve bu duruma bağlı olarak toplam lökosit sayısı pozitif yönde etkilenir. Buna ek olarak, depresif hastalarda aktive edilmiş monositlerden artmış IL-6 salınımı, artmış lökosit-nötrofil oranı ve akut faz proteinleri ile büyük oranda paralellik göstermektedir (89).

Sitokinlerin neden olduğu depresyona yanıt olarak ortaya çıkan inflamasyonda, lökositler, nötrofiller, kompleman sistemi ve CRP'nin, rol oynadığı düşünülmektedir (90). İnflamatuvar sitokinler faydalı biyolojik göstergeler olmasına rağmen, artan maliyet ve erişilebilirliğin sınırlı olması kullanılmasındaki engellerden biridir.

Kim ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, MDB hastalarında, monositik proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunun ve IFN gama, IL-2 ve IL-4'ün inhibisyonunun immünolojik düzensizlik ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir (91).

Vogelzangs ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada majör depresyonlu hastaların CRP ve IL-6 düzeylerinde artış tespit edilirken, TNF- α düzeylerinde fark tespit edilmemiştir (92).

Geniş örneklemlili bir toplum çalışmasında (2861 birey), depresif belirtiler ile IL-6, TNF- α ve CRP arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu çalışmada, depresif ve anksiyete belirtileri ölçeklerle değerlendirilmiştir. Hem depresyon hem de anksiyetenin somatik belirtileri ile IL-6, TNF- α ve CRP düzeyleri arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Depresyon ve anksiyetenin somatik belirtilerinin inflamasyonla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (93).

Başka bir çalışmada TNF- α düzeylerinin majör depresyonlu hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bildirilmiş ancak IL-6 düzeylerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (94).

2014 yılında Danimarka'da yapılan bir çalışmada CRP düzeyinin yükselmesinin depresyon ve psikolojik sıkıntı riski artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (95).

Bizim çalışmamızda ise MDB grubunda CRP değeri ortalaması, kontrol grubundaki CRP değeri ortalamasına göre yüksek bulundu ve gruplar arasında CRP değeri ortalaması açısından anlamlı fark saptandı ($p=0,017$). Ayrıca MDB grubunda yapılan korelasyon analizine göre, CRP değerleri ile HADÖ puanları arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,398$, $p=0,001$). Bu bağlamda bulgularımız daha önceki çalışmaları destekler niteliktedir.

Beyaz kan hücresi sayısı ucuz ve yaygın olarak kullanılan bir inflamatuvar belirteçtir. Nötrofiller, beyaz kan hücrelerinin en fazla bulunan türüdür. Nötrofiller ve lökositler inflamatuvar hastalıkların seyrinde ve inflamatuvar yanıtta önemli rol oynamaktadırlar. Nötrofiller özellikle bakteriyel enfeksiyon, kanser ve çevresel

maruziyetin neden olduğu inflamasyona cevap veren ilk hücrelerdir. Beyaz kan hücresi sayımından elde edilebilen NLO, ucuz, rutin olarak kullanılan, tekrarlanabilir bir testtir ve sistemik inflamatuvar yanıtın bir göstergesidir. Nötrofiller inflamatuvar sitokin salgısına yol açarlar. Bu moleküllerin tetiklediği inflamasyon, çeşitli organlarda hücre işlev bozukluğuna bağlı olarak oksidatif stres yaratır. Artmış NLO, oksidatif stres ve artmış sitokin üretimi ile bağlantılıdır ve bu bulgular depresif bozukluklarda bulunmuştur (96).

Dirençli majör depresyonu olan hastalarda yüksek düzeyde inflamatuvar ve proinflamatuvar belirteçler bulunmuştur (97). Stres ve depresyonun, lökosit ve nötrofil düzeylerini arttırırken, lenfositleri azalttığı (89), antidepresan tedaviden sonra proinflamatuvar sitokin seviyelerinin iyileştiği gözlemlenmiştir (5).

Lenfositlerin, B hücrelerinin ve T hücrelerinin sayısı, serum konsantrasyonu ve proliferasyonu MDB'de azalmaktadır. Hücrel bağışıklık baskılanırken toplam lökosit ve nötrofil sayısı ise artmaktadır (89, 98, 99).

Başka bir çalışmada toplam T lenfosit sayısı, depresif hastalarda azalma göstermiştir; bununla birlikte, lenfosit üretim kapasitesi kontrol grubuna kıyasla önemli bir değişiklik göstermese de, bazı T hücre alt tipleri ve aktiviteleri artmıştır. İlaç kullanmayan endojen depresyon tanısı alan hastalarda nötrofil fagositlerinin azaldığı gösterilmiştir (100).

NLO bize sadece sistemik inflamasyon hakkında değil aynı zamanda hastanın stres tepkisi hakkında bilgi veren yeni bir parametredir. Başlıca yüksek nötrofil sayıları inflamasyonu yansıtırken, düşük lenfosit sayıları genel sağlığın zayıfladığını ve fizyolojik stresi gösterir (101)

Trombosit ve hemostatik değişikliklerin aktivasyonu, inflamasyon sürecinin yanı sıra psikiyatrik bozukluklarda da önemli rol oynamaktadır (70). Serotonin ve epinefrinin uyarıldığı trombosit aktivasyonu, depresyonda yaygın olarak rapor edilmiş olsa da anksiyete üzerinde de rol oynayabilir. Buna ek olarak, bu aktivasyonun aynı zamanda trombositlerin kümelenmesi üzerinde uyarıcı etkileri vardır (72).

MSS dışında, trombositler, serotonin reseptörlerine (5HT2A) ve taşıyıcılara (SERT) ek olarak trombosit yoğun granüllerinde büyük miktarda serotonin içerir (71). Depresyonun ve psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde serotoninin rolü olduğu, buna bağlı olarak trombositlerin de psikiyatrik bozukluklarda etkin rol oynadığı düşünülmektedir (73). Trombositler yoğun granüllerinde glutamat da içerirler ve aktivasyon sırasında glutamat serbest bırakılır (71). Glutamat özellikle psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda trombosit işlevlerinin düzenlenmesinde etkin bir role sahiptir (102).

Şizofreni hastalarında Adenozin difosfat ile uyarılan kan trombosit kümelenmesinin sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (74). Dahası, şizofreni hastalarında artan trombosit kümelenmesinin kardiyovasküler riskin artmasına neden olabileceği ileri sürülmüştür (75).

Şizofreni ve depresyon artmış inflamatuvar sitokinlerle ilişkili bulunmuştur. Sitokinler, inflamatuvar durumu kontrol altında tutmanın yanı sıra reaksiyon başlatmaya ve sürdürmeye yardımcı olan pek çok maddenin kaynağı olabilirler. Birçok proinflamatuvar sitokin (IL1 gibi) ve metalloprotein TF, P-selektin, CD40L gibi diğer proinflamatuvar moleküller, aktive trombositler tarafından üretilmiştir (73).

NLO ve PLO oranlarının psikiyatrik bozukluklar ile ilişkisinin araştırıldığı çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Semiz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada şizofreni hastalarının NLO düzeyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış ve şizofreni hastalarının NLO düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (63). Benzer şekilde iki uçlu bozukluğu olanlarda da NLO oranının sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (66, 103).

Majör depresyonu olan hastalarda da NLO ve TLO oranlarını inceleyen sınırlı sayıda çalışma vardır. 2015 yılında Demir ve arkadaşları tarafından 41 Majör depresyonu olan hasta ve 47 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubuyla yapılan çalışmada, hasta grubunun NLO, nötrofil sayısı, lenfosit yüzdesi ve lökosit değerlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Buna göre NLO düzeyi, nötrofil ve lökosit sayısı hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek, lenfosit yüzdesi ise düşük olarak tespit edilmiştir (64).

Demircan ve arkadaşları tarafından yapılan 80 MDB tanılı hasta ve 91 sağlıklı bireyin katıldığı çalışmada MDB hastalarında NLO düzeyi $2,55 \pm 0,7$ olarak; kontrol grubunda NLO düzeyi $1,41 \pm 0,8$ bulunmuş ve MDB hastalarında NLO düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca MDB hastalarına 3 ay antidepressan tedavi uygulandıktan sonra bakılan NLO değerlerinde belirgin azalma tespit edilmiştir (65).

2013 yılında MDB tanısı konan 256 hasta arasında yapılan çalışmada, hastalar hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli olmak üzere dört gruba ayrılmışlar ve depresyon ve NLO şiddetini gruplar arasında karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak daha yüksek HDDÖ skoru olan hastalarda, düşük HDDÖ skoru olan hastalara kıyasla nötrofil sayısı ve NLO seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Korelasyon analizi depresyon şiddetinin, depresif bozukluğu olan hastalarda NLO ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Üstelik 1,57'den fazla NLO, şiddetli veya çok şiddetli depresyonun bağımsız bir öngördürücüsü olarak saptanmıştır (104).

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde MDB tanısı konan, hastanede yatarak tedavi gören 100 hasta ve poliklinikten ayaktan tedavi almakta olan 60 hasta arasında yapılan retrospektif bir çalışmada yatarak tedavi gören ve ayaktan tedavi alan hastalar arasında NLO ve TLO değerleri açısından anlamlı fark bulunmazken, psikotik özelliklere sahip majör depresyonu olan hastaların ortalama TLO değerleri şiddetli, orta ve hafif depresyonlu hastalardan yüksek olarak bulunmuştur. Ayrıca NLO değerleri depresyon şiddeti ile ilişkili bulunmamıştır (105).

Yakın zamanda MDB bulunan 103 olgu ve 106 sağlıklı kontrol arasında yapılan bir çalışmada MDB hastalarında lökosit sayısı, nötrofil sayısı, kırmızı kan hücre dağılım genişliği, ortalama trombosit hacmi, nötrofil / lenfosit oranı, trombosit / lenfosit oranı göstergeleri sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksek olduğu, kontrol grubu için ise lenfosit sayısı, hemoglobin, ortalama hemoglobin içeriği, eritrosit sayısı ve hematokrit değerlerinin MDB grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (106).

Konya Eğitim Araştırma Hastanesi'nde, Bipolar Bozukluğu bulunan 79 manik, 61 depresif, 59 ötimik hastada yapılan bir çalışmada manik, depresif ve ötimik gruplarda NLR değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek (sırasıyla $p=0,00$, $p=0,00$, $p=0,001$), ancak PLR yönünden anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,184$, $p=0,638$, $p=0,257$). Bu çalışma, BPB manik ve depresif dönemde periferik inflamatuvar hücrelerin rolünün birlikte araştırıldığı ilk çalışmadır (107).

2016 yılında EKT'nin NLO oranına etkisinin incelendiği bir çalışmada, 35'i depresyon, 13'ü akut mani, 13'ü şizofreni tanısı bulunan 61 hasta değerlendirilmiş ve ne toplam hasta grubunda ne de şizofreni, major depresif bozukluk ve iki uçlu bozukluk hasta gruplarında ayrı değerlendirmede, EKT'nin NLO düzeyini değiştirmede gözlenmiştir (108).

2017 yılında Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran MDB bulunan 75 olgu ve 57 sağlıklı kontrol arasında yapılan bir çalışmada iki grup arasında hemoglobin, hematokrit, lökosit, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayıları, NLO, PLO ve RDW değerleri arasında anlamlı bir farklılık belirlenemezken, MPV açısından anlamlı bir farklılık saptanmıştır. MDB tanılı hastalarda MPV sağlıklı kontrol grubuna göre artmış olarak bulunmuştur. Ayrıca hasta grubunda HDDÖ ve Klinik Global İzlem Ölçeği ile NLO, PLO, RDW ve MPV karşılaştırıldığında anlamlı ilişki saptanmamıştır (109).

Bizim çalışmamızda ise diğer çalışmalardan farklı olarak, beyaz kan hücresi sayısı MDB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,030$). Daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde, mutlak lenfosit sayısı MDB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,001$). Nötrofil lenfosit oranları MDB grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). MDB grubunda trombosit lenfosit oranları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,007$). Bu bağlamda çalışmamızın sonuçları daha önce yapılmış çalışmaların sonuçlarıyla büyük oranda tutarlıdır.

Çalışmadaki Kısıtlılıklar

Bu çalışma MDB ve kontrol grubu arasında bazı inflamatuvar değerler, NLO ve TLO düzeyleri hakkında bilgiler vermektedir, ancak sonuçlar değerlendirilirken çalışmanın bazı kısıtlılıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmanın ilk kısıtlılığı hastaların tek merkezden ve katı dışlama kriterleri ile toplanmış olması nedeniyle,

örneklem büyüklüğünün görece dar olmasıdır. Buna bağlı olarak depresyon alt grupları da değerlendirilememiştir. Çalışma sonuçlarından genel çıkarımlar yaparken bu durum göz önüne alınmalıdır.

Hastaneye depresyon şikayetleri ile başvuran hastaların çoğunun kadın olması araştırmanın örneklem grubunun da çoğunun kadın olmasına yol açmıştır. Cinsiyet değişkeninin kontrol edilememesi, sonuçlarda bu yönde bir yanlılığa neden olmuştur ancak sonuçları değerlendirdiğimizde kadın olguların fazla oluşu literatür bulgularını destekler niteliktedir.

Hemogram değerlerine bir kez bakılmış olması da çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır, hemogram değerlerindeki değişimlerin tekrarlayan ölçümler ile daha yüksek prediktif değer sağlayabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın kesitsel doğası itibariyle tedavi sonrası NLO ve TLO düzeylerine bakılamamış olması nedeniyle bu parametrelerde tedavi ile beklenen düzelmeye dair bir sonuç elde edemedik. Ayrıca lenfosit alt tipleri ve sitokin analizi yapılamamış olması da inflamatuvar süreç hakkında daha net bilgilere ulaşmamızı engellemektedir.

SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Dünya çapında oldukça yaygın görülen, ciddi engellilik oluşturan bir halk sağlığı problemi olan, MDB'nin etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, psikonöroimmünoloji alanında yapılan araştırmalar immün sistem ve santral sinir sistemi arasında iki yönlü bir ilişki olduğunu göstermektedir.
2. Son yıllarda yapılan araştırmalarda NLO ve TLO kronik düşük dereceli inflamasyonun yeni bir göstergesi ve nöroimmün bozuklukların klinik sonuçlarının bir öngörücüsü olarak öne sürülmüştür.
3. Çalışmamızın sonuçlarına göre, MDB grubunda beyaz kan hücresi sayısı, daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,030$).

4. MDB grubunda, daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde, mutlak lenfosit sayısının kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,001$).
5. MDB grubunda, daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde nötrofil lenfosit oranlarının kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).
6. MDB grubunda trombosit lenfosit oranları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,007$).
7. MDB grubunda kontrol grubuna oranla CRP değerlerinin anlamlı derecede yükselmiş ($p=0,017$), ayrıca MDB grubunda yapılan korelasyon analizine göre, CRP değerleri ile HADÖ puanları arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,398$, $p=0,001$).
8. Daha önce yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalar ve bizim çalışmamız ışığında NLO ve TLO seviyelerinin majör depresyon için bir prognostik belirteç görevi görebileceğini, NLO, TLO ve diğer proinflamatuvar sitokinleri göz önüne alan, geniş örneklem gruplarıyla yapılan prospektif çalışmalarla, MDB'deki inflamatuvar süreç hakkında daha net bilgiler elde edeceğimizi söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *The Lancet*. 2012;379(9820):1045-55.
2. Üçel Uİ. Depresyon Etiyolojisi ve Sitokinlerin Rolü. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2016;6(1):41-5.
3. Sözeri-Varma G. Major Depresif Bozuklukta Nöroinflamatuvar Hipotez. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2014;6(1).
4. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosomatic medicine*. 2009;71(2):171-86.
5. Janssen DG, Caniato RN, Verster JC, Baune BT. A psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response. *Human Psychopharmacology: clinical and experimental*. 2010;25(3):201-15.

6. Ivković M, Pantović-Stefanović M, Dunjić-Kostić B, Jurišić V, Lačković M, Totić-Poznanović S, Jovanović AA, Damjanović A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicting suicide risk in euthymic patients with bipolar disorder: Moderatory effect of family history. *Comprehensive psychiatry*. 2016;66:87-95.
7. Akil E, Bulut A, Kaplan I, Özdemir HH, Arslan D, Aluçlu MU. The increase of carcinoembryonic antigen (CEA), high-sensitivity C-reactive protein, and neutrophil/lymphocyte ratio in Parkinson's disease. *Neurological Sciences*. 2015;36(3):423.
8. Öztürk MO, Uluşahin NA. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. 13. baskı ed. Ankara: Nobel tıp kitabevleri; 2015.
9. Stein D, Kupfer D, Schatzberg A. Duygudurum bozukluklarının epidemiyolojisi. *Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı* Goodwin RD, Jacobi F, Bittner A ve ark(editors) T Oral (Çeviren) İstanbul: Sigma Yayıncılık. 33-54.
10. Köroğlu E. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı. In: E. çK, editor. *DSM-5 Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı*. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2013.
11. Yetkin S, Özgen F. Tarihsel Bakış İçinde Depresyon. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2007;3(47):1-5.
12. Köknel Ö. Duygudurum Bozukluklarının Tarihçesi. *Duygu Durum Dizisi*. 2000;1:5-11.
13. Gül IG, Karlıdağ R. Dünden Bugüne Depresyon. *Turkiye Klinikleri Journal of Psychiatry Special Topics*. 2012;5(2):1-6.
14. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Jama*. 2003;289(23):3095-105.
15. Üstün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *The British journal of psychiatry*. 2004;184(5):386-92.
16. Akiskal H. Mood disorders: clinical features. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
17. Horwath E. va. Epidemiology of depression and anxiety disorders. In: MT. Tsuang MTvGZ, editor. *Textbook in Psychiatric Epidemiology*. Newyork: Wiley-Liss; 1995.

18. Doğan O. GH, Ketenoğlu C, ve ark. Ruhsal bozuklukların epidemiyolojisi. Sivas: Dilek matbaası; 1995.
19. Akiskal HS. Mood disorders: Historical introduction and conceptual overview. In: Sadock BCSvVA, editor. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Phildelphia. Lippincott Williams and Wilkins; 2005. s. 1611-52.
20. Silverstone PH. Concise assessment for depression (CAD): a brief screening approach to depression in the medically ill. Journal of psychosomatic research. 1996;41(2):161-70.
21. Işık E. Depresyon ve bipolar bozukluklar. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık. 2003:5-11.
22. Sadock Benjamin J. SVA. Kaplan& Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 10. ed. Phildelphia: Lippincott Williams& Wilkins; 2007. s. 84-97.
23. Ceylan M, Oral E. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri: Duygudurum Bozuklukları. 1. İstanbul: CSA Medikal Yayın. 2001:1-71.
24. Işık E. Biyolojik Psikiyatri İstanbul Has matbaacılık; 2012.
25. Stahl SM. Depression and bipolar disorder: Stahl's essential psychopharmacology: Cambridge University Press; 2008.
26. Sadock BJ SV, Ruiz P. In: A B, editor. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry 11. baskı ed. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevi; 2015.
27. Meyer JH, McNeely HE, Sagrati S, Boovariwala A, Martin K, Verhoeff NPL, Wilson AA, Houle S. Elevated putamen D 2 receptor binding potential in major depression with motor retardation: an [11 C] raclopride positron emission tomography study. American Journal of Psychiatry. 2006;163(9):1594-602.
28. Sharpley CF. Malfunction in GABA and Glutamate as Pathways to Depression: A Review of the Evidence. Clinical Medicine Insights Therapeutics. 2009;1:1511.
29. Liston C, McEwen BS, Casey B. Psychosocial stress reversibly disrupts prefrontal processing and attentional control. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2009;106(3):912-7.
30. Groves J. Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression? : Nature Publishing Group; 2007.
31. Fossati P, Radtchenko A, Boyer P. Neuroplasticity: from MRI to depressive symptoms. European Neuropsychopharmacology. 2004;14:S503-S10.

32. Dunn AJ, Swiergiel AH, de Beaurepaire R. Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2005;29(4):891-909.
33. Kelley KW, Bluthé R-M, Dantzer R, Zhou J-H, Shen W-H, Johnson RW, Broussard SR. Cytokine-induced sickness behavior. *Brain, behavior, and immunity*. 2003;17(1):112-8.
34. Capuron L, Dantzer R. Cytokines and depression: the need for a new paradigm. *Brain, behavior, and immunity*. 2003;17(1):119-24.
35. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Medical hypotheses*. 1991;35(4):298-306.
36. Banks WA, Farr SA, La Scola ME, Morley JE. Intravenous human interleukin-1 α impairs memory processing in mice: Dependence on blood-brain barrier transport into posterior division of the septum. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2001;299(2):536-41.
37. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in immunology*. 2006;27(1):24-31.
38. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature reviews neuroscience*. 2008;9(1):46-56.
39. Heyes M, Saito K, Crowley J, Davis L, Demitrack M, Der M, Dilling L, Elia J, Kruesi M, Lackner A. Quinolinic acid and kynurenine pathway metabolism in inflammatory and non-inflammatory neurological disease. *Brain*. 1992;115(5):1249-73.
40. Chiarugi A, Calvani M, Meli E, Traggiai E, Moroni F. Synthesis and release of neurotoxic kynurenine metabolites by human monocyte-derived macrophages. *Journal of neuroimmunology*. 2001;120(1):190-8.
41. Wichers M, Maes M. The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2002;5(4):375-88.
42. Dunn AJ. Endotoxin-induced activation of cerebral catecholamine and serotonin metabolism: comparison with interleukin-1. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1992;261(3):964-9.
43. Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biological psychiatry*. 2001;49(5):391-404.

44. Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, Carvalho LA, Pariante CM. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2011;35(3):722-9.
45. Souery D BS, Mendlewicz J. Genetic and social etiology of mood disorders. In: Gelder M L-IJ, Andreasen N editor. *New Oxford textbook of psychiatry* 1. ed. New York Oxford University Press Inc; 2000. p. 701-11.
46. Şengül AC, Herken H. Depresyonun Genetiği. *Türkiye Klinikleri Journal of Psychiatry Special Topics*. 2012;5(2):21-6.
47. Vahip S. Depresyon dönemi sağaltımı. İki Uçlu Duygudurum Bozuklukları Sağaltım Kılavuzu'nda Vahip S ve Yazıcı O (ed) Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, İstanbul. 2003:53-74.
48. Yalvaç HD. Depresyonun Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Psychiatry Special Topics*. 2012;5(2):7-13.
49. Uluşahin A. Depresyon Nedir?
50. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry. 10 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
51. Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller H-J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *The world journal of biological psychiatry*. 2013;14(5):334-85.
52. Işık E, Temel UTG. *Klinik Psikofarmakoloji*. Ankara: Golden Medya. 2009:144-204.
53. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavske lekarske listy*. 2001;102(1):5-14.
54. Kindt TJ GR, Osborne BA, Kuby J. *Kuby Immunology*. 6. ed. Newyork: W. H. Freeman and Company; 2007. s. 25-6.
55. Durmaz EÖ. B hücre aktivasyonu ve antikor üretimi/B cell activation and antibody production. *Turkderm*. 2013;47(1):24.
56. Camcıoğlu Y. B Hücre Gelişimi, Etkinleşmesi ve İşlevleri. *Bağışıklık Sistemi ve Yetersizlikleri*. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi. ; 2013. s. 29-41.

57. Azab B, Jaglall N, Atallah JP, Lamet A, Raja-Surya V, Farah B, Lesser M, Widmann WD. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcomes of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2011;11(4):445-52.
58. Ayhan SS, Oztürk S, Erdem A, Ozlü M, Ozyaşar M, Erdem K. Relation of neutrophil/lymphocyte ratio with the presence and severity of coronary artery ectasia. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2013;41(3):185-90.
59. Szkandera J, Absenger G, Liegl-Atzwanger B, Pichler M, Stotz M, Samonigg H, Glehr M, Zacherl M, Stojakovic T, Gerger A. Elevated preoperative neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor prognosis in soft-tissue sarcoma patients. *British journal of cancer*. 2013;108(8):1677-83.
60. Puppe B, Tuchscherer M, Tuchscherer A. The effect of housing conditions and social environment immediately after weaning on the agonistic behaviour, neutrophil/lymphocyte ratio, and plasma glucose level in pigs. *Livestock Production Science*. 1997;48(2):157-64.
61. Trevisi E, Bertoni G. Some physiological and biochemical methods for acute and chronic stress evaluation in dairy cows. *Italian Journal of Animal Science*. 2009;8(sup1):265-86.
62. Kuyumcu ME, Yesil Y, Oztürk ZA, Kizilarslanoglu C, Etgül S, Halil M, Ulger Z, Cankurtaran M, Ariogul S. The evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio in Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2012;34(2):69-74.
63. Semiz M, Yildirim O, Canan F, Demir S, Hasbek E, Tuman TC, Kayka N, Tosun M. Elevated neutrophil/lymphocyte ratio in patients with schizophrenia. *Psychiatria Danubina*. 2014;26(3):0-225.
64. Demir S, Atli A, Bulut M, İbiloğlu AO, Güneş M, Kaya MC, Demirpençe Ö, Sır A. Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with major depressive disorder undergoing no pharmacological therapy. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2015;11:2253.
65. Demircan F, Gözel N, Kılınç F, Ulu R, Atmaca M. The impact of red blood cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio on the diagnosis of major depressive disorder. *Neurology and therapy*. 2016;5(1):27-33.
66. Kalelioglu T, Akkus M, Karamustafalioglu N, Genc A, Genc ES, Cansiz A, Emul M. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as inflammation markers for bipolar disorder. *Psychiatry research*. 2015;228(3):925-7.
67. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: a simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets*. 2015;26(7):680-1.

68. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A, Demirtas L, Turk S, Tonbul HZ. Platelet- to- lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil- to- lymphocyte ratio in end- stage renal disease patients. *Hemodialysis International*. 2013;17(3):391-6.
69. Yaprak M, Turan MN, Dayanan R, Akın S, Değirmen E, Yıldırım M, Turgut F. Platelet-to-lymphocyte ratio predicts mortality better than neutrophil-to-lymphocyte ratio in hemodialysis patients. *International urology and nephrology*. 2016;48(8):1343-8.
70. Dietrich-Muszalska A, Wachowicz B. Platelet haemostatic function in psychiatric disorders: effects of antidepressants and antipsychotic drugs. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2017;18(8):564-74.
71. Berk M, Plein H, Belsham B. The specificity of platelet glutamate receptor supersensitivity in psychotic disorders. *Life sciences*. 2000;66(25):2427-32.
72. Zafar MU, Paz-Yepes M, Shimbo D, Vilahur G, Burg MM, Chaplin W, Fuster V, Davidson KW, Badimon JJ. Anxiety is a better predictor of platelet reactivity in coronary artery disease patients than depression. *European heart journal*. 2010;31(13):1573-82.
73. Wachowicz B. Blood Platelet as a Peripheral Cell in Oxidative Stress in Psychiatric Disorders. *Studies on Psychiatric Disorders: Springer*; 2015. p. 327-53.
74. Walsh M-T, Ryan M, Hillmann A, Condren R, Kenny D, Dinan T, Thakore JH. Elevated expression of integrin α IIb β IIIa in drug-naïve, first-episode schizophrenic patients. *Biological psychiatry*. 2002;52(9):874-9.
75. Dietrich-Muszalska A, Olas B. The changes of aggregability of blood platelets in schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2009;10(2):171-6.
76. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1960;23(1):56.
77. Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Archives of general psychiatry*. 1988;45(8):742-7.
78. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*. 1996;4(4):251-9.
79. Zimmerman M, Martinez JH, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. Severity classification on the Hamilton depression rating scale. *Journal of affective disorders*. 2013;150(2):384-8.
80. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *British journal of medical psychology*. 1959;32(1):50-5.

81. Yazici M, Demir B, Tanriverdi N. Hamilton Anksiyete Degerlendirme Olcegi; Degerlendiriciler Arası Guvenirlik ve Gecerlik Calısması. Turk Psikiyatri Dergisi. 1998;9:114-17.
82. Matza LS, Morlock R, Sexton C, Malley K, Feltner D. Identifying HAM- A cutoffs for mild, moderate, and severe generalized anxiety disorder. International Journal of Methods in Psychiatric Research. 2010;19(4):223-32.
83. Yemez B, Alptekin K. Depresyon etiyolojisi. Psikiyatri Dünyası. 1998;1:21-5.
84. Raedler TJ. Inflammatory mechanisms in major depressive disorder. Current opinion in psychiatry. 2011;24(6):519-25.
85. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. Biological psychiatry. 2009;65(9):732-41.
86. Doksat M, Savrun M, editors. Duygudurum bozukluklar ının patofizyolojisiyle ilgili son gelişmeler-1. Yeni Symposium; 2002.
87. Dinan TG. Inflammatory markers in depression. Current opinion in psychiatry. 2009;22(1):32-6.
88. Hashmi AM, Butt Z, Umair M. Is depression an inflammatory condition? A review of available evidence. J Pak Med Assoc. 2013;63(7):899-906.
89. Tuğlu C, Kara SH. Depression, cytokines and immune system. Klinik Psikofarmakoloji Bulteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology. 2003;13(3):142-50.
90. Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, Mercado A, Malarkey WB, Glaser R. Slowing of wound healing by psychological stress. The Lancet. 1995;346(8984):1194-6.
91. Kim Y-K, Na K-S, Shin K-H, Jung H-Y, Choi S-H, Kim J-B. Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2007;31(5):1044-53.
92. Vogelzangs N, Duijvis HE, Beekman AT, Kluit C, Neuteboom J, Hoogendijk W, Smit JH, de Jonge P, Penninx BW. Association of depressive disorders, depression characteristics and antidepressant medication with inflammation. Translational psychiatry. 2012;2(2):e79.
93. Duijvis HE, Vogelzangs N, Kupper N, de Jonge P, Penninx BW. Differential association of somatic and cognitive symptoms of depression and anxiety with inflammation: findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). Psychoneuroendocrinology. 2013;38(9):1573-85.

94. Euteneuer F, Schwarz MJ, Hennings A, Riemer S, Stapf T, Selberdinger V, Rief W. Depression, cytokines and experimental pain: evidence for sex-related association patterns. *Journal of affective disorders*. 2011;131(1):143-9.
95. Wium-Andersen MK, Ørsted DD, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein, depression, somatic diseases, and all-cause mortality: a mendelian randomization study. *Biological psychiatry*. 2014;76(3):249-57.
96. Kasama T, Miwa Y, Isozaki T, Odai T, Adachi M, Kunkel SL. Neutrophil-derived cytokines: potential therapeutic targets in inflammation. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy*. 2005;4(3):273-9.
97. Young EA, Altemus M, Lopez JF, Kocsis JH, Schatzberg AF, Zubieta J-K. HPA axis activation in major depression and response to fluoxetine: a pilot study. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(9):1198-204.
98. Seidel A, Arolt V, Hunstiger M, Rink L, Behnisch A, Kirchner H. Cytokine production and serum proteins in depression. *Scandinavian journal of immunology*. 1995;41(6):534-8.
99. Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, Rosenthal R, Houldin A, Tax A, McCorkle R, Seligman DA, Schmidt K. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain, behavior, and immunity*. 2001;15(3):199-226.
100. McAdams C, Leonard BE. Neutrophil and monocyte phagocytosis in depressed patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1993;17(6):971-84.
101. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, Jeffrey RR, Buchan KG, Hillis GS. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *American Journal of Cardiology*. 2010;105(2):186-91.
102. Morrell CN, Sun H, Ikeda M, Beique J-C, Swaim AM, Mason E, Martin TV, Thompson LE, Gozen O, Ampagoomian D. Glutamate mediates platelet activation through the AMPA receptor. *Journal of Experimental Medicine*. 2008;205(3):575-84.
103. Çakır U, Can Tuman T, Yıldırım O. Increased neutrophil/lymphocyte ratio in patients with bipolar disorder: a preliminary study. *Psychiatria Danubina*. 2015;27(2):0-184.
104. Aydın Sünbül E, Sünbül M, Yanartaş O, Cengiz F, Bozbay M, Sarı I, Güleç H. Increased neutrophil/lymphocyte ratio in patients with depression is correlated with the

severity of depression and cardiovascular risk factors. *Psychiatry investigation*. 2016;13(1):121-6.

105. Kayhan F, Gündüz Ş, Ersoy SA, Kandeğer A, Annagür BB. Relationships of neutrophil–lymphocyte and platelet–lymphocyte ratios with the severity of major depression. *Psychiatry research*. 2017;247:332-5.

106. Cai L, Xu L, Wei L, Chen W. Relationship of mean platelet volume to MDD: a retrospective study. *Shanghai Archives of Psychiatry*. 2017;29(1):21-30.

107. Gıynaş Ayhan M, Çiçek İE, İnanlı İ, Çalışkan A. M, Kırıcı Ercan S, Eren İ. Bipolar Bozuklukta Nötrofil/lenfosit ve Platelet/lenfosit oranları: Karşılaştırmalı bir çalışma. *Türk Psikiyatri dergisi TPD 20. Yıllık Toplantısı ve Klinik Eğitim Sempozyumu Bildiri Özetleri*. s. 7-8. İzmir, 4-7 Mayıs 2016.

108. Canan F, Kürklü N, Geçici Ö, Kuloğlu M. Elektrokonvulsif Tedavinin Nötrofil/Lenfosit Oranına Etkisi. *Journal of Mood Disorders (JMOOD)*. 2016;6(1):1-6.

109. Gündüz N, Timur Ö, Erzincan E, Turgut C, Turan H, Yıldız Akbey Z. Major Depresif Bozukluk Tanılı Hastalarda Ortalama Trombosit Hacmi, Nötrofil Lenfosit Oranı, Platelet Lenfosit Oranı, Kırmızı Küre Dağılım Genişliğinin Belirlenmesi. *Medeniyet Medical Journal*.32(4):230-7.