

**T.C.**  
**BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİMDALI**

**DEPRESYON VE VİTAMİN D EKSİKLİĞİNİN GÖZ DAMARLARI**  
**ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**DR. NUR ÖZGEDİK**  
**UZMANLIK TEZİ**

**BOLU 2018**

**T.C.  
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DEPRESYON VE VİTAMİN D EKSİKLİĞİNİN GÖZ DAMARLARI  
ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**DR. NUR ÖZGEDİK**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. ÖZDEN ARISOY**

**BOLU 2018**

## TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tez hazırlama sürecinde emeği olan, mesleki bilgi ve tecrubesinden yararlanma fırsatı bulduğum hocam Doç.Dr.Özden ARISOY 'a, asistanlığım süresince bilgi ve tecrübesiyle bana yetiŐme ve gelişme fırsatı veren hocam Doç. Dr. Hamid BOZTAŐ 'a , son yılımda birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve mesleki pratiğime değerli katkılarını esirgemeyen hocam Dr.Öğr.Gör.Burcu RahŐan ERİM' e, rotasyonel olarak çalıŐtıđım kliniklerdeki hocalarıma, tez hazırlama süresince bana desteğini esirgemeyen Doç.Dr.Fatih Ulaş 'a , birlikte çalıŐmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma ve uzun süreli eğitim hayatımda hep yanımda olan canım aileme en içten teŐekkürlerimi sunarım.

Dr.Nur ÖZGEDİK

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Günümüzde depresyonun etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, oluş nedenleri psikososyal, genetik ve biyolojik etkenlere dayandırılmaktadır. Depresyon etyopatogenezinde yer alan inflamatuvar süreçler ve sitokinler beyinde nörotransmitter metabolizması, nöroendokrin işlevler ve sinaptik plastisiteyi etkilemektedir. Çeşitli nörogörüntüleme yöntemleriyle depresyondaki patolojik süreçlerin gösterilmesi depresyonun hem etyopatogenezinin aydınlatılması hem de erken tanı/ tedavi cevabının izlenmesinde oldukça önemlidir. Biz de çalışmamızda beynin bir uzantısı olarak kabul edilen retinanın non-invaziv görüntülenmesini sağlayan optik kohrens tomografiyi (OKT) kullandık. Bu çalışmada

- a) Major depresif bireyler ve sağlıklı kontrol grupları arasında CRP, vitamin D ve OKT parametreleri arasında fark olup olmadığı,
- b) Major depresif bireylerde sağlıklı kontrol grubuna göre inflamatuvar süreçlerde bir artış olup olmadığı,
- c) Majör depresif bireylerde depresyonun yol açmış olabileceği nörovasküler ve nörodejeneratif değişikliklerin OKT yöntemi ile gösterilip gösterilemeyeceği,
- d) Geçirilen depresif atağın ilk atak /rekürren olmasının inflamatuvar parametreler ve OKT ölçümleri üzerinde anlamlı bir etkisi olup olmadığı,
- e) Depresif atak geçirenlerdeki vitamin D eksikliğinin inflamatuvar etki gösterip göstermediği ve bunun OKT ölçümleri üzerine bir etkisinin olup olmadığı
- f) geçirilen depresif atak şiddetinin inflamatuvar parametreler ve OKT ölçümleri üzerinde bir etkisi olup olmadığı,

sorularına cevap aranmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Yaş, cinsiyet ve göz ölçümlerinde aksiyel ve sferik equvalanlar açısından eşleştirilmiş depresif atakta olan, ilaçsız 42 major depresyon hastası ve 24 sağlıklı kontrol grubu, vitamin D,CRP ve OKT parametreleri açısından karşılaştırılmıştır. Hastalık şiddetinin belirlenmesi için Hamilton depresyon ölçeği

(HAMD ),Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAMA), Algılanan Stres ölçeği (ASO), Hastane Anksiyete Depresyon ölçeği (HAD), işlevselliğin değerlendirilmesi için Global İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (IGD) uygulanmıştır

**Bulgular :** Major depresyon grubunda CRP düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir. Major depresyon grubunda vitamin D düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktür. Major depresyon grubunda koroid kalınlığı sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek, ganglion hücre tabakası hacmi sağlıklı kontrolden anlamlı derecede düşüktür. Vitamin D tam ve eksik major depresif hastalar arasında CRP açısından fark saptanmamıştır. Vitamin D tam ve Vitamin D eksik majör depresyon gruplarında OKT parametreleri arasında fark saptanmamıştır. İlk atak majör depresyon hastalarında koroid kalınlığı rekürren majör depresyonu olan hastalarından yüksek saptanmış ancak yaş kontrol edildiğinde bu fark kaybolmuştur. Erkek majör depresyon hastalarının iç pleksiform tabaka (IPL) ve nazal retinal kalınlıkları (RET.N) kadın majör depresif hastalarından anlamlı derecede fazla bulunmuştur. Major depresiflerde şimdiki atak süresi ile ganglion hücre tabakası (GCL) hacmi ve RET.N arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca depresyon şiddeti ile CRP arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Major depresiflerde HADD ve HAMA-psişik ile GCL hacmi arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Tüm örneklemdeki regresyon analizlerinde depresyon hastası olmayı düşük eğitim düzeyi öngörmüş, HAMD skorunu genç yaş ve düşük eğitim düzeyi öngörmüştür. CRP düzeyini ise atak süresinin uzunluğu ve Vitamin D düzeyinin düşüklüğü öngörmüştür. Major depresif grupta, RFNLG'yi yaş pozitif yönde öngörmüştür. CRP artışını ise düşük işlevsellik düzeyi ve uzun atak süresi belirlemiştir.

**Tartışma:** Çalışmada majör depresif hastalarda CRP düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup majör depresyonun inflamasyonla ilişkisini gösteren önceki çalışmaları desteklemektedir. Majör depresyon hastalarında , sağlıklı kontrol grubuna göre Vitamin D düzeyinin anlamlı derecede düşük bulunması, depresyon şiddeti ile Vitamin D düzeyi arasında negatif korelasyon bulunması, majör depresyon hastalarında Vitamin D replasmanı yapılmasının önemini göstermektedir. Major depresif hastalarda sağlıklı kontrollere göre koroid kalınlığında artış saptanması , bu artışın majör depresyondaki inflamatuvar süreçler nedeniyle retinal kan akımındaki artışla ilişkili olduğunu gösteren önceki çalışmaları desteklemektedir. Ayrıca majör

depresif hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre ganglion hücre tabakası hacminde azalma gösterilmiş olup ve bu bulgu majör depresyondaki nörodejerasyonun göstergelerinden biri olabilir. Major depresiflerde şimdiki atak süresi ile GCL hacmi ve RET.N arasında negatif korelasyon olması, HADD ile GCL hacmi arasında negatif korelasyon bulunması tedavisiz kalınan sürenin ve hastalık şiddetinin nörodejerasyona etkisini gösterebilir.

**Sonuç:** Bu çalışmada majör depresyonun, nöroinflamatuvar ve nörodejeratif süreçlerin gözlendiği bir hastalık olduğu OKT ve CRP ölçümleri ile gösterilmiştir. Ayrıca tedavisiz kalınan hastalık süresinin uzun olmasının , yüksek hastalık şiddetinin ve Vitamin D seviyesi düşüklüğünün bu süreçleri olumsuz yönde etkilediği saptanmıştır. OKT ölçümleri yaş, cinsiyet ,bireysel farklılıklar gibi değişkenlerden etkilendiği için bu konuyla ilgili gelecekte yapılacak çalışmaların izlem çalışması olarak planlanması daha faydalı olabilir.

**Anahtar sözcükler:** Majör depresyon , Vitamin D, CRP, Optik Koherans Tomografi

## SUMMARY

**Introduction and Aim:** Although the etiology of depression is not yet fully understood, the causes of depression are based on psychosocial, genetic and biological factors. The inflammatory processes involved in the etiopathogenesis of depression and cytokines affect neurotransmitter metabolism, neuroendocrine functions and synaptic plasticity in the brain. Demonstration of pathological processes in depression by various neuroimaging methods is very important in explaining both etiopathogenesis of depression and monitoring early diagnosis / treatment response. We used optical coherence tomography (OCT), allowing non-invasive imaging of the retina, which is considered to be an extension of the brain in our study. In this study we aimed to investigate:

- a) whether there is any difference in terms of Vitamin D between major depressive individuals and healthy control groups,
- b) whether vitamin D deficiency in depressive episodes has an inflammatory effect and

an effect on OCT measurements

- c) whether there is any increase in inflammatory processes in major depressed individuals compared to the healthy control group
- d) whether there is any neurovascular and neurodegenerative changes in major depressed individuals compared to healthy controls which can be demonstrated by the OCT method
- e) whether there is any difference in terms of inflammatory parameters and OCT measurements between first attack and recurrent depressive patients
- f) whether the severity of the depressive episode has an effect on the inflammatory parameters and OCT measurements.

**Method:** 24 healthy control groups and 42 drug free major depressed patients matched for age, sex and eye measurements ( axial and spherical equivalents) were compared in terms of vitamin D, CRP and OCT parameters. The Hamilton Depression Scale (HAMD), Hamilton Anxiety Scale (HAMA), Hospital Anxiety Depression Scale (HAD), Perceived Stress Scale (ASO), and Global Functional Assessment Scale (IGD) were used to assess disease severity.

**Findings and Results:** The vitamin D level in the major depression group was significantly lower than the healthy control group. CRP levels in the major depression group were significantly higher than in the healthy control group. Choroidal thickness in the major depression group is significantly higher than the healthy control group and the ganglion cell layer is significantly lower than the healthy control. There was no difference in CRP between vitamin D sufficient and Vitamin D deficient major depressive patients. There was no difference between the OCT parameters of vitamin D sufficient and vitamin D deficient major depression groups. In the first episode of major depression, choroidal thickness was higher compared to recurrent major depression, but this difference disappeared when age was controlled. IPL and nasal retinal thickness of patients with male major depressive patients were significantly higher than those of female major depressive patients. In major depressive patients, negative correlation was found between the current episode duration and GCL volume and RET.N. There was

also a positive correlation between depression severity and CRP. Negative correlation was found between HADD and HAMA-psychic and GCL volume in major depressives. Low level of education predicted being a depressive patient and a higher HAMD score in regression analysis in all participants. CRP level was predicted by depressive episode duration and low level of Vitamin D in all participants. In major depressive patients, RFNLG was predicted by age in a positive way. CRP level in major depressive patients was predicted by lower functionality and longer depressive episode duration.

**Discussion:** CRP levels in major depressive patients were significantly higher than healthy control group, supporting the previous studies showing that major depression is associated with inflammation. In addition, vitamin D levels were found to be significantly lower in major depressive patients than healthy controls with a negative correlation between depression severity and vitamin D level. These findings indicate the importance of Vitamin D replacement in major depressive patients. Choroidal thickness was significantly higher than healthy control group, indicating an increase in retinal blood flow due to inflammatory processes in the major depression. Also, in major depressive patients, ganglion cell layer volume is reduced compared to the healthy control group, which may indicate neurodegeneration in the major depressive disorder. Negative correlation between current attack duration and GCL volume and RET.N in major depressive patients and negative correlation between HADD and GCL volume may show the effect of disease duration and severity on neurodegeneration.

**Conclusion:** It has been shown that major depression is a disease which neuroinflammatory and neurodegenerative processes are observed with OCT and CRP measurements and the long duration of untreated disease, increased disease severity and low vitamin D level negatively affects these processes. OCT measurements are influenced by factors such as age, sex, so it may be more useful to conduct future studies as a follow-up study controlling these factors.

**Key words:** major depression, Vitamin D, CRP, optical coherence tomography



<b>İÇİNDEKİLER</b>	i
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	ii
<b>ŞEKİLLER</b>	iii
<b>TABLolar</b>	iv
<b>ÖZET</b>	v
<b>ABSTRACT</b>	vi
<b>1.GİRİŞ</b>	15
<b>2.GENEL BİLGİLER</b>	
<b>2.1.Depresyonun Tarihçesi</b>	16
<b>2.2.Depresyonun Tanımlanması ve klinik Belirtiler</b>	17
<b>2.3.Depresyonun Epidemiyolojisi</b>	19
<b>2.4.1.Depresyon ve Psikososyal Teori</b>	20
<b>2.4.2.Depresyon ve Psikodinamik Teori</b>	20
<b>2.4.3.Depresyon ve Bilişsel (kognitif) Teori</b>	21
<b>2.4.4.Depresyon ve Davranışçı Teori</b>	
<b>2.4.5.Depresyon ve Genetik Teori</b>	
<b>2.4.6.Depresyon ve Monoamin Teorisi</b>	
<b>2.4.6.1.Serotonin</b>	
<b>2.4.6.2.Dopamin</b>	
<b>2.4.6.3.Noradrenalin</b>	25
<b>2.4.6.4.Glutamat –Glisin</b>	

<b>2.4.6.5.GABA</b>	
<b>2.4.7.Depresyon ve Hipotalamik-Pituiter-Adrenal Aks-İnflamatuvar Teori</b>	
<b>2.5.Depresyon ve Vitamin Eksiklikleri</b>	29
<b>2.6.Depresyon, Vasküler Hasar ve Nörodejenerasyon</b>	32
<b>2.7.Depresyon ve Nörogörüntüleme</b>	
<b>2.8.Farklı Bir Nörogörüntüleme Yöntemi olan Optik Koherans Tomografi (OKT)</b>	36
<b>2.9.Depresyon, Vitamin D eksikliği ve OKT</b>	41
<b>3.GEREÇ ve YÖNTEM</b>	
<b>3.1.Araştırmanın Tipi</b>	
<b>3.2.Örnekleme ve Hastaların Seçimi</b>	
<b>3.3.Araştırmaya Alınma Kriterleri</b>	43
<b>3.4.Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri</b>	
<b>3.5.Veri Toplama Araçları</b>	
<b>3.5.1.Sosyodemografik Veri Formu</b>	
<b>3.5.2.Görüşme Kılavuzu (SCID-I)</b>	
<b>3.5.3.İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği (İGD)</b>	44
<b>3.5.4.Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAMD)</b>	
<b>3.5.5.Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAMA)</b>	45
<b>3.5.6.Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ)</b>	
<b>3.5.7.Algılanan Stres Ölçeği</b>	
<b>3.5.8.Biyokimyasal Analiz</b>	

**3.5.9.Optik Koherans tomografi Ölçümleri**

**3.6.Verilerin İstatiksel Analizi**

**4.BULGULAR**

48

**5.TARTIŞMA**

96

**6.KAYNAKLAR**

111

**7.EKLER**

120



## TABLolar

Tablo 4.1.	Çalışma Örnekleme Özeti
Tablo 4.2.	Major depresyon ve Sağlıklı kontrollerin Sosyodemografik Veriler Açısından Karşılaştırılması
Tablo 4.3.	Majör Depresyon Hastalarının Klinik Özellikleri
Tablo 4.4.	Major Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Özgeçmiş Özellikleri Açısından Karşılaştırılması
Tablo 4.5.	Major Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Soygeçmiş Özellikleri Açısından Karşılaştırılması
Tablo 4.6.	Major Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması
Tablo 4.7.	Major Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun CRP ve vitamin D Açısından Karşılaştırılması
Tablo 4.8.	Major Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun OCT Parametreleri Açısından Karşılaştırılması
Tablo 4.9.	Vitamin D Tam Major Depresyon Hastaları, Vitamin D Eksik Major Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması
Tablo 4.10.	Vitamin D Tam Major Depresyon Hastaları, Vitamin D Eksik Major Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Klinik Özellikler Açısından Karşılaştırılması
Tablo 4.11.	Vitamin D Tam Major Depresyon Hastaları, Vitamin D Eksik Major Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması
Tablo 4.12.	Vitamin D Tam Major Depresyon Hastaları, Vitamin D Eksik Major Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Vitamin D, CRP ve OCT Parametreleri Açısından Karşılaştırılması

- Tablo 4.13. İlk Atak Majör Depresyon ve Rekürren Majör Depresyon Hasta Gruplarının Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması
- Tablo 4.14. İlk Atak Majör Depresyon ve Rekürren Majör Depresyon Hasta Gruplarının Klinik Özellikler Açısından Karşılaştırılması
- Tablo 4.15. İlk Atak Majör Depresyon ve Rekürren Majör Depresyon Hasta Gruplarını Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması
- Tablo 4.16. İlk Atak Majör Depresyon ve Rekürren Majör Depresyon Hasta Gruplarının Vitamin D, CRP ve OCT Parametreleri Açısından Karşılaştırılması
- Tablo 4.17. Kadın ve Erkek Hastaların Sosyodemografik Değişkenler Açısından Karşılaştırılması
- Tablo 4.18. Kadın ve Erkek Hastaların Klinik Değişkenler Açısından Karşılaştırılması
- Tablo 4.19. Kadın ve Erkek Hastaların Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması
- Tablo 4.20. Kadın ve Erkek Hastaların OCT Parametreleri Açısından Karşılaştırılması
- Tablo 4.21. Kapalı ve Açık Giyim Tarzı Olan Majör Depresyon Hastalarının Değişkenler Açısından Karşılaştırılması
- Tablo 4.22. Kapalı ve Açık Giyim Tarzı Olan Majör Depresyon Hastalarının Klinik Değişkenler Açısından Karşılaştırılması
- Tablo 4.23. Kapalı ve Açık Giyim Tarzı Olan Majör Depresyon Hastalarının Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması
- Tablo 4.24. Kapalı ve Açık Giyim Tarzı Olan Majör Depresyon Hastalarının OCT Parametreleri Açısından Karşılaştırılması

- Tablo 4.25. Hafif-Orta Depresyon İle Şiddetli Depresyon Hastalarının Sosyodemografik Değişkenler Açısından Karşılaştırılması
- Tablo 4.26. Hafif-Orta Depresyon İle Şiddetli Depresyon Hastalarının Klinik Değişkenler Açısından Karşılaştırılması
- Tablo 4.28. Hafif-Orta Depresyon İle Şiddetli depresyonun CRP, Vitamin D ve OCT Parametreleri Açısından Karşılaştırması
- Tablo 4.29. Major ve Minör Anksiyete Gruplarının Sosyodemografik Değişkenler Açısından Karşılaştırılması
- Tablo 4.30. Major ve Minör Anksiyete Gruplarının Klinik Değişkenler Açısından Karşılaştırılması
- Tablo 4.31. Major ve Minör Anksiyete Gruplarının Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırması
- Tablo 4.32. Major ve Minör Anksiyete Gruplarının Vitamin D, CRP ve OCT Parametreleri Açısından Karşılaştırması
- Tablo 4.33. Tüm Örneklemede OCT ve İnflamasyon Parametrelerinin Sosyodemografik ve Klinik Değişkenler İle Korelasyonu
- Tablo 4.34. Depresyon Hastalarında OCT ve İnflamasyon Parametrelerinin Sosyodemografik ve Klinik Değişkenler ile Korelasyonu
- Tablo 4.35. Tüm Örneklemedeki Lojistik Regresyon
- Tablo 4.36. Tüm Örneklemede HAMD puanını belirleyen Lineer Regresyon
- Tablo 4.37. Tüm Örneklemede CRP'yi belirleyen Lineer Regresyon

Tablo 4.38. Major Depresyon Grubunda RFNLG'yi belirleyen Lineer Regresyon

Tablo 4.39. Major Depresyon Grubunda CRP'yi belirleyen Lineer Regresyon





## KISALTMALAR

5 HT:	Seratonin
25 OHD:	Vitamin D
ACTH:	Adrenokortikotropik Hormon
ASO:	Algılanan Stres Ölçeği
BDNF:	Brain Derived Neurotrophic Factor (Beyin kaynaklı nörotrofik faktör)
BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
c- AMP:	Siklik adenil monofosfat
CCR:	C-C motif ligand kemokin Sirkadiyen lokomotor siklus geni
CREB:	cAMP yanıt elamanı bağlayıcı protein
CRH:	Kortikotropin Salınım Hormonu
CRP:	C reaktif protein
DA:	Dopamin
D 2:	Ergokalsiferol
D 3:	7 dehidrokloesterol
DAO A:	Deaminoasit oksidaz aktivatör
DLPFK:	Dorsolateral Prefrontal Korteks
DRD 1:	Dopamin reseptör 1 geni
DRD 4:	Dopamin reseptör 4 geni
DSM 5:	Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders
DSO :	Dünya Sağlık Örgütü
EDI.C:	Santral (subfoveal) koroid kalınlığı
EDI.N:	Nazal koroid kalınlığı
EDI.T:	Temporal koroid kalınlığı
EKT:	Elektrokonvülsif terapi
f-MRI:	Functional Magnetic Resonance Imaging (Fonksiyonel Magnetik Rezonans Görüntüleme)
GABA:	Gamma Aminobütirik Asit
GABRA5:	GABA A reseptör alfa 5
GCI:	Klinik Global İzlem Ölçeği
GCL:	Ganglion hücre tabakası
GR:	Glukortikoid reseptör
HADA:	Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği-anksiyete
HADD:	Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği-depresyon
HAMA:	Hamilton Anksiyete Ölçeği
HAMD:	Hamilton Depresyon Ölçeği
HPA:	Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal
HVA:	Homovalinik Asit
ICAM-1:	İntersellüler adezyon molekülü 1
IDO:	İndolamin 2-3 deoksijenaz
IGD:	İşlevselliğin genel değerlendirilmesi
IL:	İnterlökin

IPL: İç pleksiform tabaka  
MR: Magnetik rezonans görüntüleme  
MADRS: Montgomery-Asberg Depresyon Skalası  
N-FKB: Nükleer faktör kappa B  
NEMESIS: Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study  
(Hollanda Ruh Sağlığı Araştırma ve İnsidans Çalışması)

NMDA: N-metil-D aspartat  
NMDA-R: N-metil-D aspartat reseptörü  
OKT: Optik Koherans Tomografi  
OSS: Otonom Sinir Sistemi  
PET: Pozitron Emisyon Tomografi  
RET.C: Santral Retina kalınlığı  
RET.N: Nazal Retina Kalınlığı  
RET.T: Temporal Retina Kalınlığı  
RNFL.G: Retina Sinir Lif Tabakası-global  
SCID: Structured clinical interview for DSM-IV Axis 1 disorders (DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme  
SPECT: Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi  
SSRI: Selektif Serotonin geri alım Inhibitorü  
TNF: Tümör Nekroz Faktör  
VCAM: Vasküler sellüler adezyon molekülü  
VDR: Vitamin D reseptörü  
UV: Ultraviyole



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Depresyon dünya çapında oldukça yaygın görülen, ciddi engellilik oluşturan bir halk sağlığı problemidir.Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2001 yılı raporlarına göre 2020 yılına varıldığında, depresyonun iş yaşamını etkileyen hastalıklar arasında birinci sırayı alacağı, stres ve kardiyovasküler komplikasyonlar nedeniyle ölüme yol açan hastalıkların arasında ikinci sırada olacağı ön görülmektedir [1].

Günümüzde depresyonun etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, oluş nedenleri psikososyal, genetik ve biyolojik etkenlere dayandırılmaktadır [2].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. Son dönemde bu bilgiler ışığında depresyon etyopatogenezinde inflamatuvar süreçler pek çok araştırmaya konu olmuştur.

Bir diğer araştırma konusu depresif bireylerde vitamin eksikliklerinin araştırılmasıdır. Mevcut bilimsel veriler, vitamin D nin klasik olarak bilinen kemik metabolizması üzerindeki etkisinin yanı sıra, nükleer hormon reseptör ve vitamin D reseptör aracılığıyla birçok biyolojik hedefi etkilediğini de göstermiştir.

Son yıllarda yapılan nörogörüntüleme çalışmaları, depresyonun beynin çeşitli alanlarında yapısal değişiklikler oluşturduğuna dair veriler sunmaktadır. Optik koherans tomografi (OKT) retinal sinir kalınlığı, optik sinir başı ve koroid kalınlığını ölçerek, gözün nörovasküler yapısını gösterebilen non invaziv yöntemdir. Psikiyatrik hastalıkların beyinde yol açtığı olası nörodejenerasyon ve vasküler hasarı OKT yönetimiyle gösterme ise son dönemde oldukça popülerdir.

Ancak, literatürde, vitamin D eksikliğinin eşlik ettiği ve etmediği major depresyonda retina lif kalınlığını ve retinanın vaskülerizasyonunun göstergesi olan koroid kalınlığını OKT ile inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Oysaki literatürde yer alan bir çalışmada vitamin D nin beyindeki nöronlarda, glial hücrelerde ve endotelial retina hücrelerinde vitamin D reseptörlerine bağlanarak santral sinir sisteminde koruyucu nörotropin ve nöromediatörleri düzenleyerek antiinflamatuvar, antianjiyojenik ve antioksidan etki sağladığı ve aynı zamanda hem genel vasküler sağlıkla hem de maküler sağlıkla ilişkili olduğu anlaşılmıştır[3].

Biz de, bu çalışmamızda Vitamin D eksikliği olan- olmayan ilaçsız major depresyon hastalarını, herhangi bir depresyon ya da vitamin D eksikliği olmayan sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak depresyon ve Vitamin D eksikliğinin yaratabileceği muhtemel vasküler ve nörodejeneratif hasarı OKT yöntemi ile incelemeyi amaçladık. Ayrıca, hem depresyon şiddetinin, hem de vitamin D eksikliği şiddetinin infalasyon ile ilişkisini ve bu patolojilerin beynin penceresi olan göz damarlarında ve sinirlerindeki olası vasküler hasar ile ilişkisini irdelemeyi amaçladık.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2. 1. Depresyonun Tarihçesi**

İlk kez eski Yunanda Hipokrat, depresyonun belirtilerini tanımlamış ve etyolojisi ile ilgili bir açıklama getirmiştir. Hipokrat ekolü, vücutta insanın emosyonları ile ilgili dört sıvının olduğunu (kan, sarı safra, kara safra, lenf olmak üzere) ve bunlardan kara safra ve lenf sıvısının mani, melonkali ve paronaya gelişimine neden olduğunu ileri sürmüştür. Hipokrat'ın 'eğer üzüntü uzun sürerse artık melankolidir' sözü, o zamanlarda depresyonun bir rahatsızlık olarak ele alındığına dair fikir vermektedir [4, 5]

19. yüzyılda Alman psikiyatri ekolü modern anlamda ruhsal hastalıkları sınıflandırmaya çalışmış ve Kahlbaum 1882’de mani ve melankolinin aynı hastalık sürecinin farklı dönemleri olduğunu tanımlamıştır. Bu durumun hafif şekline ise ‘siklotimi’ denmiştir. [4, 6]

Kraepelin, depresyonun kişide çoğunlukla doğuştan var olan biyolojik bir zeminle ilgili olduğunu savunmuş ve manik depresif belirtilerin aynı rahatsızlığın iki karşıt görünümü olduğunu vurgulamıştır . Endojen-eksojen, unipolar-bipolar kavramları ve duygudurum bozukluklarında psikolojik faktörlerin yeri konuları 20. yy içinde tartışma alanını önemli ölçüde işgal etmeye devam etmiştir. Bu yıllarda Adolf Meyer (1866-1950) psikobiyoloji kavramını oluşturarak, gerek depresyonun gerekse diğer ruhsal bozuklukların gelişiminde hem psikolojik hem de biyolojik faktörlerin katkıda bulunabileceğini ileri sürmüş ve çeşitli yapısal, biyolojik faktörlerin döllenenmeden itibaren çeşitli yaşam olayları ile etkileşerek depresyonu ortaya çıkardığını düşünmüştür [7].

Günümüzde ise klinik görünümün, belirtilerin seyrinin sayısının, tedaviye yanıtın etkili olduğu çeşitli sınıflandırma sistemleri kullanılmaktadır [5, 6].

Depresif semptomlar günlük aktivitelere olan ilginin azalması, iştah ve kiloda artma ya da azalma olması, uykusuzluk ya da aşırı uyuma, enerji kaybı, konsantrasyon zorlukları, değersizlik, yetersizlik, suçluluk düşünceleri, suicidal düşünceler şeklinde olabilir. Çekirdek belirti olarak kabul edilen süreğen depresif duygudurum ve günlük aktivitelere olan ilgi kaybının en az iki haftadır sürüyor olması major depresif bozukluk tanı kriterleri arasındadır [8]. Tedavi için başvuru oranlarının düşüklüğü ve tanı güçlükleri içermesi, kronikleşme riskinin yüksekliği depresyon araştırmalarının önemini arttırmaktadır [9] [10].

Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ) 2001 yılı raporlarına göre 2020 yılına varıldığında, depresyonun iş yaşamını etkileyen hastalıklar arasında birinci sırayı alacağı, stres ve kardiyovasküler komplikasyonlar nedeniyle ölüme yol açan hastalıkların arasında ikinci sırada olacağı ön görülmektedir [1].

## 2. 2. Depresyonun Tanımlanması ve Klinik Belirtiler

DSM 5'e göre revize edilmiş depresyon kriterleri :

- A. Aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu); 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 başkaları tarafından 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 çalışırken (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 kışkırtma (ajitasyon) ya da yavaşlama (başkalarının 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 )
  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 işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.
- C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz. Not: A-C tanı ölçütleri bir yeğın depresyon dönemini oluşturur [11].

### **2. 3. Depresyonun Epidemiyolojisi**

Major depresif bozukluk en sık görülen duygudurum bozukluğudur. Major depresyonun yaşam boyu yaygınlık oranı %5-17 arasında değişmektedir. Ülke veya kültürlerden bağımsız olarak majör depresif bozukluğın, kadınlarda erkeklerden iki kat daha fazla görüldüğü bilinmektedir. Hormonal farklılıklar, psikososyal stresörlerin varlığı bu farklılığın nedenlerinden birkaçıdır [6, 12].

Major depresif bozukluğın ortalama başlangıç yaşı 40 olmakla birlikte

hastaların %50 sinde hastalık 20 ile 50 yaşlar arasında başlar. De Graaf ve arkadaşları (2003) Hollanda Ruh Sağlığı Araştırma ve İnsidansı çalışmasında (NEMESİS) kadınlarda başlangıç yaşını erkeklere kıyasla daha erken (29.9 yaş) saptamışlardır [13]

Major depresif bozukluk, yakın kişisel ilişkileri olmayan veya ayrılmış olan kişilerde daha sık görülür. Sosyoekonomik açıdan değerlendirilecek olursa ,sosyoekonomik durum ile depresyon arasında ilişki bulunamamıştır [14].

## **2. 4. Depresyon Etiyolojisiyle İlgili Modeller**

Majör depresyonun etyolojisi hakkında geçmişten günümüze dek biyolojik, genetik ve psikososyal olmak üzere birçok teori üzerine çalışılmıştır. Son dönemde depresyon etyolojisine yönelik olarak yapılan çalışmalar, psikososyal ve analitik teorilerden biyolojik teorilere doğru yön değiştirmektedir. Nörobiyolojik alanda yapılan çalışmalar nörotransmitter sistemleri ile başlamış ve sırayla hipotalamo hipofizer sistem, adrenal-tiroid sistemler, vitamin eksiklikleri, genetik, nöral ağlar, nöroplastisite ve nörogörüntüleme üzerine yoğunlaşmıştır [15].

### **2.4.1. Depresyon ve Psikososyal Teori**

Genel anlamda duygudurum bozukluklarında, ruhsal-toplumsal etkenlerin yeri yadsınamaz. Ciddi ekonomik sorunlar, aile problemleri, iş yerindeki çatışmalar, emeklilik, iş yitimi, sevgi nesnesinin yitimi, beden sağlığının bozulması gibi birçok fiziksel ya da psikososyal olay duygudurum bozukluklarının oluşmasında ve kronikleşmesinde önemli rol oynar. Ancak, biyolojik ve ruhsal bir yatkınlığın varlığında bu etkenler başlatıcı rol oynarlar [16].

Klerman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada önemli kişilerin kaybı sonucu ortaya çıkan yas, önemli kişilerle yaşanan mücadeleler gibi rol çatışmaları, evlenme, boşanma ve işten ayrılma gibi rol değişimlerinin duygudurum bozukluklarının ortaya çıkmasının ilişkili olduğu bulunmuştur [17].

Depresyonun şiddeti ile ciddi yaşam olayları arasındaki ilişkiyi incelemek için yapılan 100 depresyon hastasının katıldığı bir çalışmada, ciddi yaşam olayları ve depresyon şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur [18].

Akut stres boyunca, mezolimbik dopaminerjik ödül sistemi, morali korumak için stimüle olurken, kronik strese ya da depresyonda ise ödül sistemi baskılanır ve bu anhedoniye sonuçlanır [19].

#### **2.4.2. Depresyon ve Psikodinamik Teori**

Klasik psikoanalitik görüşe göre depresyonda, kişinin süperegosu katı ve acımasızdır. Katı süperego yüzünden kin ve nefret bireyin kendisine yöneltilir ve böylece benlik saygısı düşer. Kişi kendini değersiz, küçük ve suçlu görür ve ruhsal anlamda da depresyon oluşur [16].

Fenichel, kendine güven duygusunun dış destekler ile sağlandığı bu yapıda, narsistik gereksinimler karşılanmazsa benlik saygısının sarsılacağını ve depresyonda bu desteklerin yitirilmiş olarak yaşanacağını ifade etmektedir [20].

#### **4.3. Depresyon ve Bilişsel (kognitif) Teori**

Beck ve arkadaşları tarafından ortaya atılan bilişsel görüşe göre çocukluk çağındaki deneyimler ve öğrenmeler sonucu oluşan bazı temel düşünce, inanç ve varsayımlar yapısal düzeyde kişinin şemalarını oluşturur. Bu şemalar gelecekte kişinin kendisi ve yaşadığı dünyaya ilişkin algı ve tutumlarını yönlendirir. Bireyin şemaları çarpık işlemesi ve bu işlevsel olmayan şemaları destekleyen yaşam olaylarını yaşamasıyla olumsuz otomatik düşünceler ortaya çıkar ve bunlar depresif belirtilere yol açar [21].

#### **2.4.4. Depresyon ve Davranışçı Teori**

Seligman ve arkadaşlarının ortaya attığı “Öğrenilmiş Çaresizlik” görüşüne göre kişilerin çocukluk döneminden beri çeşitli stresli uyarılarla karşılaştığı, bu durumlar karşısında yeterli baş etme stratejileri üretemeyip çaresiz kalmaları sonucu depresyona girdikleri varsayılmıştır [22].

#### **2.4.5. Depresyon ve Genetik Teori**

Yapılan ikiz çalışmalarından duygudurum etyolojisinde genlerin duygudurum bozukluklarının %50-70 ini açıkladığı öğrenilmiştir. Aslında genetik olarak aktarılan şey hastalığa olan yatkınlık veya duyarlılıktır.

Unipolar depresyon ise yaklaşık %36 oranında genetik özellik göstermektedir [23]. Unipolar depresyonda gen haritalama çalışmaları 2.kromozom üzerinde c-AMP siklik adenil monofosfat yanıt elemanı bağlayıcı protein lokusuyla (CREB-1) bağlantı açısından çok güçlü kanıtlar bulmuştur [24].

Depresyonda genetik çalışmalarda incelenen serotonin transporter geninin iki farklı alleli (uzun ve kısa) vardır ve kısa allel, serotonin transporter sentezini yavaşlatır. Bu yavaşlamanın, serotonin nöronlarının, kendilerini stimüle eden uyarana adaptasyonlarını yavaşlattığı düşünülmektedir [25].

Depresif bozukluklarla ilişkilendirilen diğer genler ise; özellikle sirkadiyen ritimle ilişkili olan clock (saat) geni, dopamin reseptör D1 geni (DRD1), dopamin reseptör D4 geni (DRD4), GABA-A reseptör alfa-5 (GABRA5), glutamat ile ilişkili D-aminoasit oksidaz aktivatör (DAOA) ve noradrenalin taşıyıcı gen (8SLC6A2)'dir. 11p14 kromozomal bölgesine yerleşik olan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) genindeki polimorfizmler de depresif bozukluğa yatkınlık oluşturmaktadır [26].

Sirkadiyen ritmi de içeren Circadian Locomotor Output Cycles Kaput (CLOCK) geni üzerine farelerde yapılan bir çalışmada mevsimsel duygudurum bozukluğu olan

hastalarda melatonin takviyesiyle clock geni mRNA ekspresyonunda artma gözlemlendiği ve bu artışla beraber dorsal rafe nukleustaki serotonerjik sistemdeki mRNA sentezini arttırdığı bulunmuştur [27].

#### **2.4.6. Depresyon ve Monoamin Teorisi**

Güncel monoamin teorisine göre major depresif bozukluk hastasındaki belirti profiline bağlı olarak değişik nörotransmitterlerin olaya katılabileceği, çeşitli beyin devrelerinde noradrenalin (NA), serotonin (5HT) ve dopamin (DA) monoaminlerinin oluşturduğu monoaminerjik nörotransmitter sisteminin tümünü ilgilendiren bir işlev bozukluğu olabileceği öne sürülmektedir [28].

##### **2.4.6.1. Serotonin**

Depresyon oluşumunda en fazla sözü edilen nörotransmitter olup, duygudurumun düzenlenmesi, impuls kontrolü, bellek, nöroendokrin işlevler, uyku, iştah, diüurnal ritmin düzenlenmesi gibi işlevleri bulunmaktadır.

Serotoninin pre ve postsinaptik reseptörleri vardır [29]. 5-HT<sub>1A</sub> reseptörleri, serotonerjik nöronların soma ve dentritlerinde otoreseptör olarak yer alırken, serotonerjik sistemin bitim kısımlarında korteks ve subkortikal alanlardaki hedef nöronlarda yer alan postsinaptik reseptörlerdir. Bu nedenle, azalmış 5-HT<sub>1A</sub> otoreseptör işlevleri serotonin iletiminde artışa neden olurken; hedef nöronlardaki işlev azalması 5-HT<sub>1A</sub>'nın aracılık ettiği nöral iletilerin etkilerinde azalmaya neden olur. 5HT<sub>1B/D</sub> ise terminal otoreseptördür ve serotonin salınımını baskılar. Postsinaptik alanda ise 5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>1B</sub>, 5HT<sub>1D</sub>, 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>4</sub> reseptörleri bulunur. 5-HT<sub>2A</sub> postsinaptik regülatör reseptördür ve 5-HT reseptörlerinin en önemlilerinden birisidir. 5HT<sub>2A</sub> çoklukla limbik bölgede bulunan bir reseptör alt tipidir. Depresyonda sinaptik aralıkta monoamin azalınca, postsinaptik reseptörlerde up-regülasyon olur.

Antidepresan etki düzenekleri üzerine çalışmalar postsinaptik reseptörler üzerine yoğunlaşma göstermiş olup [30], antidepresan tedavisi ile 5HT<sub>2A</sub> reseptörünün sayı ve duyarlılığında azalma gösterilmiştir [29]. Kronik trisiklik antidepresan kullanımı ve

EKT (elektrokonvülsif terapi) tedavisi ile ise hipokampal alandaki postsinaptik 5HT1A duyarlılığında artma gözlenir.

Monoamin miktarındaki azalmayla ilgili yapılan bir başka çalışmada ilaç kullanmayan major depresyon hastalarında depresyonun akut triptofan miktarında azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Ayrıca major depresif bozukluğu olan hastalarda, serotonin reseptörleri 1A, 2A, 1B veya taşıyıcıyı inceleyen pozitron emülsiyon tomografi (PET) ölçümlerinde serotonerjik disfonksiyon olduğu gösterilmiştir [31].

#### **2.4.6.2. Dopamin**

Dopamin, depresyon etyolojisinde yer alan diğer bir nörotransmitterdir. Depresyonu olan hastaların beyin omurilik sıvılarında (BOS) dopaminin majör metaboliti olan homovalinik asit (HVA) düzeyinde düşüklük izlenmiştir.

Depresyonda dopamin aktivitesinde azalma, mezolimbik dopaminerjik yolakta işlev bozukluğu ile D1 reseptörlerinin hipoaktivitesi gösterilmiştir. Depresyonda dopamin terminali üzerinde bulunan ve dopamin salınmasını düzenleyen serotonin 5-HT2A, 2C reseptörlerindeki up-regülasyon sonucu terminal üzerinde inhibitör baskının arttığı ,böylece dopamin salınımının azaldığı düşünülmektedir [29].

Yapılan bir araştırmada motor retardasyonla giden depresif hastalarda sağlıklı kontrollere göre striatal D2 bağlanma potansiyelinde belirgin artış olduğu gösterilmiştir [32] .

#### **2.4.6.3.Noradrenalin**

Serotonin her depresyonda en fazla incelenen nörotransmitter de olsa depresyonun patofizyolojisi ve tedavisinde önemi küçümsenemeyecek bir diğer nörotransmitter de noradrenalinidir.

Lokus sereleustan çıkan NA projeksiyonları emosyon ve kognisyon merkezi olan limbik sisteme uzanmaktadır. Depresyon hastaları ile sağlıklı kontrollerin postmortem beyin incelemelerinde NA sistemlerinde biyokimsal farklılıklar gösterilmiştir. [33]. Depresyon oluşumunda postsinaptik adrenarjik  $\alpha 1$  reseptörlerinin sayısı ve duyarlılığındaki azalmanın (down-regülasyon),  $\alpha 2$  reseptörlerdeki sayısı ve duyarlılık artışının (up-regülasyonun) rol aldığı varsayılmaktadır.

Trisiklik antidepresanlar, nefazodon, venlafaksin, bupropion gibi antidepresan ilaçlar sinaptik aralıktan noradrenalin geri alımını bloke ederek sinaptik aralıkta noradrenalin artışına yol açarlar. Mirtazapin ise, presinaptik adrenarjik  $\alpha 2$  otoreseptörlerini bloke ederek sinaptik aralıkta noradrenalin düzeyini arttırarak depresyon belirtilerini düzeltir [5].

#### **2.4.6.4. Glutamat-glisin**

Merkezi sinir sisteminde (MSS) temel uyaran olan glutamat ve temel inhibe edici olan glisin NMDA reseptörleri ile ilgili olan yerlere bağlanır. Fazla glutaminerjik uyarı nörotoksik etkilere yol açabilir [34]. Yapılan postmortem çalışmalarda majör depresyonlu hastaların beyinlerinde sağlıklı kontrollere göre hem glutamat hem de N-metil –D-aspartat (NMDA) ekspresyonunda farklılıklar olduğu gözlenmiştir. Monoamin hipotezi bazlı klasik antidepresanların glutamat reseptör ve ekspresyonunu düzenlediği bulunmuştur. Tüm bunlar birlikte ele alındığında glutamat sinyalizasyonunun ve glutaminerjik ajanların duygudurum bozukluklarının tedavisinde yeri olduğunu göstermektedir [35].

#### **2.4.6.5. GABA (gammaamino butirik asit)**

Depresyonlu hastaların dorsomedial/anterolateral prefrontal korteks ve oksipital kortekslerinde azalmış GABA düzeyleri izlenmiştir [29].

Tüm bu bulgulara rağmen, depresyonda monoamin teorisiyle ilgili pek çok soru işareti halen devam etmektedir. STAR\*D çalışmasında bir seratonin geri alım inhibitörü (SSRI) olan sitalopramla tedavi edilen major depresyon hastalarının sadece üçte birinde remisyon halinin gözlendiği görülmektedir. Sonuç olarak bu ve benzer yapılan çalışmalar monoamin taşıyıcı blokajının tedavi mekanizmalarının yalnızca bir parçası olduğunu desteklemektedir [36]

#### **2.4.7. Depresyon ve Hipotalamik-Pituiter-Adrenal aks- İnflamatuar teori**

Beyin ve periferdeki stres sistemi hipotalamik-pituiter-adrenal aks (HPA) ve sempatik uyarılma sisteminden oluşmaktadır. Stres ile bu sistemler aktiflendiğinde çeşitli nöroendokrin, immünolojik ve nihayetinde davranışsal değişiklikler ortaya çıkar.

Stres durumlarında strese endokrin yanıt olarak hipotalamus paraventricüler çekirdekten kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve arjinin-vasopressin salınımı artar. Sağlıklı bir bireyde CRH salınımı adrenerjik ve noradrenerjik alfa reseptörler tarafından inhibe edilirken depresif hastalarda noradrenerjik iletimin azalmasıyla CRH inhibisyonu sağlanamaz. Akut stres durumlarında CRH salınımı ,CRH uyarısıyla adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımı ve ACTH uyarısıyla da adrenal bezden glukokortikoidlerin salınması beyne daha fazla glukoz ve oksijen gitmesine yol açar ve dikkat, öğrenme gibi bilişsel işlevlerin artırılmasını sağlar. Sağlıklı insanlarda akut strese verilen bu yanıt, kortizol belli bir düzeye ulaınca negatif geri besleme yoluyla ACTH ve CRH salınımını inhibe eder.

Kronik stres durumlarında ise hipotalamopitüer aks (HPA) eksenini sürekli uyarılır hale gelir negatif geri bildirim de sağlanamaz. Gittikçe artan kortizol düzeyi hipokampal nörojenezi de olumsuz etkileyerek hipokampal atrofiye neden olur [29]. Sıçanlarla yapılmış olan bir çalışmada, yüksek düzey glukokortikoid uygulanması ya da kronik stres sonrasında dendritik yeniden düzenlenme, apikal dendritlerde atrofi, sinaptik terminal yapılarında değişiklikler, nöronal rejenerasyonun inhibisyonu ve nöron kaybı gibi sonuçlara neden olduğu ve bu hücresel değişikliklerin de hipokampal



hacimde azalma sonucunu doğurabileceği ve depresyon gelişiminde önemli olduğu düşünülmektedir [37].

Klinik ve preklinik veriler, MSS'de CRH'nın serbestçe salınmasının, CRH reseptörlerinin sürekli aktivasyonu yoluyla çeşitli depresyon ve anksiyete bozuklukları belirtileri ürettiğini düşündürmektedir. Bunu araştırmaya yönelik olarak yapılan bir çalışmada CRH reseptörlerini seçici olarak antagonize eden R121919 isimli ilacın major depresif bozukluk tanısı almış hastalarda Hamilton depresyon skorlarında belirgin düşüslere yol açtığı gözlenmiştir [38].

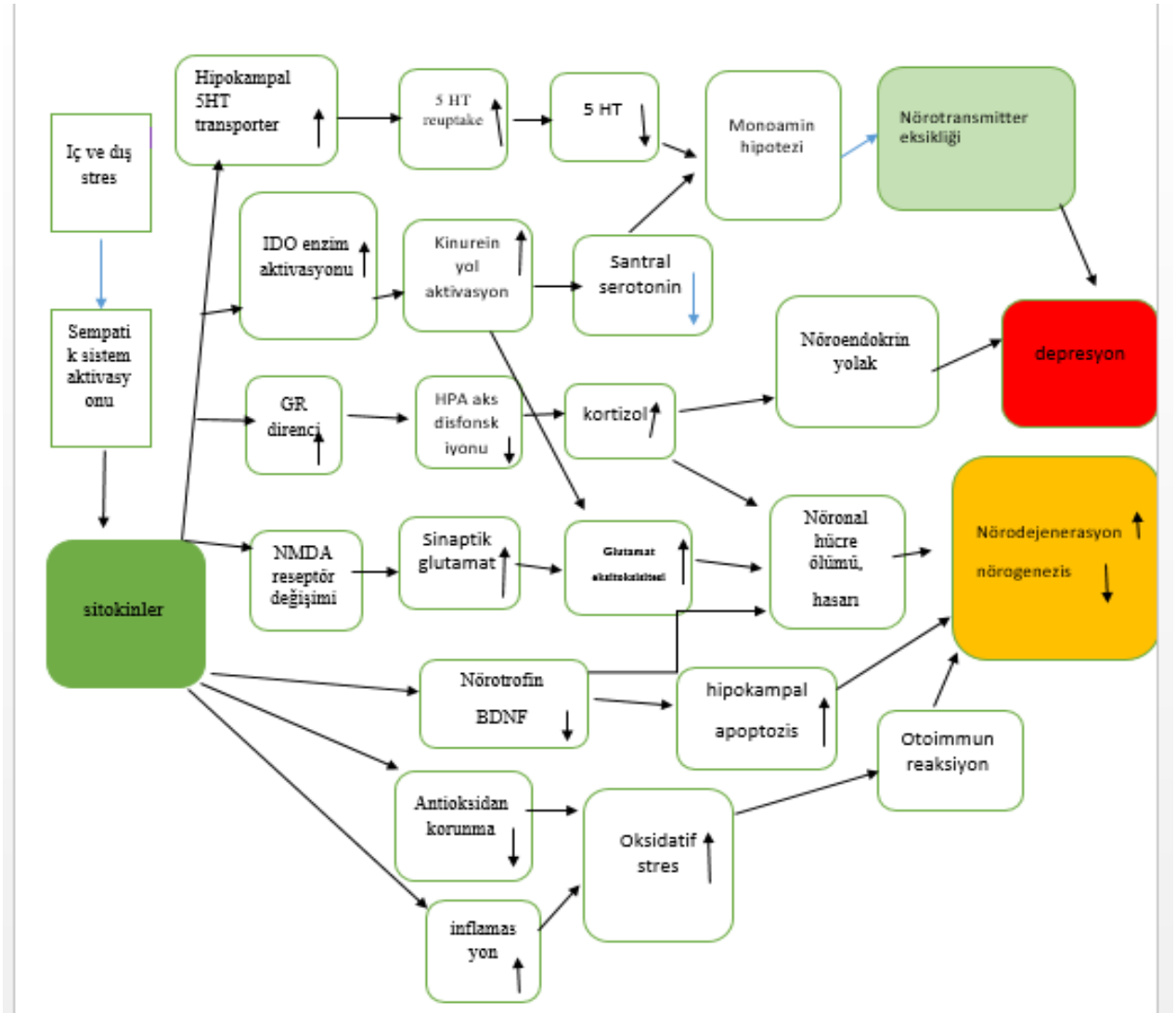
Yapılan son çalışmalar stres durumlarında ve depresyonda nöroendokrin değişikliklerin yanısıra nöroinflamatuvar yollarda da değişiklikler olduğunu kanıtlamıştır. Stres ile sempatoadrenal sistem aktivasyonu oluştuğunda, bu aktivasyona bağlı olarak hem katekolaminler salınır, hem de ek olarak immün sistemin aktiflenmesi neticesinde birçok mediatör ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımında artış gerçekleşir [39].

Proinflamatuvar sitokinler; nörotransmitter metabolizması, işlevleri, sinaptik plastisite gibi depresyon patofizyolojisinde önemli rol oynayan durumlarla ilişkilidir [29]. Depresyonda immün sistemde bir disregülasyon olduğunu ve periferal inflamasyonun depresif değişiklere yol açtığını gösteren kanıtlar hayvan deneylerinden ve insanlarda sitokinlerin indüklediği depresyonun tanımlamasından elde edilmiştir. Ayrıca, intihar eden bireylerin beyinlerinden yapılan postmortem çalışmalarda sitokinlerin mRNA ekspresyonunda artış ve C-reaktif protein (CRP), TNF-alfa (tümör nekroz faktör), IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin arttığı gösterilmiştir [40]. Antidepresan tedavi altındaki bireylerde ise periferal IL-6, IL-10, TNF-alfa, CCL2 (C-C motif ligand kemokin) düzeylerinde anlamlı azalma olduğu bulunmuştur[41].

Açığa çıkan sitokinlerin depresyon ya da depresyona benzer belirtilerin oluşmasındaki olası rolleriyle ilgili teorilerin en çok kabul görenleri arasında sitokinler ya da öncüllerinin MSS'de nörotransmitterlerin metabolizmalarını değiştirmeleri, HPA eksenini aktive ederek CRH-ACTH ve kortizol seviyelerini arttırmaları, nörotrofik

desteği ve nörojenezi azaltmaları ve glutaminerjik aktiviteyi ve bunun sonucu olan oksidatif stresi arttırmaları sayılabilir [29].

Son zamanlardaki çalışmalar, strese bağlı olarak artan bu proinflamatuvar sitokinlerin beyine geçerek beyinde indolamin 2-3 deoksijenaz (IDO) enzim aktivasyonu yoluyla triptofan yıkımını hızlandırdığını ve buna bağlı olarak da serotonin oluşumunu azalttığını ve bu yolla “hastalık davranışı” denilen ve depresyonda da görülebilen iştah azlığı, uyku bozukluğu, yorgunluk, apati, anhedoni, anksiyete, konsantrasyon bozukluğu gibi birtakım belirtilere neden olduğunu göstermiştir. Salınan sitokinler, aynı zamanda HPA eksenini de aktive ederek ACTH ve kortizol salınımının artmasına yol açar. Depresyondaki hastalarda yıllardır bilinen HPA hiperaktivitesi ve kortizol ykseklıği de bu durumu destekler [42].



**Şekil 1** :Depresyonda inflamatuvar süreçler. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve stresle beraber sitokinlerin salınımı. Açığa çıkan sitokinlerin nöroinflamatuvar, nöroendokrin ve nöroplastisite üzerine etkileri. 5-HT: Serotonin; BDNF: Beyin kaynaklı nörotrafik faktör ; GR: Glukokortikoid reseptör; HPA: Hipotalamo-pitüiter adrenal aks; IDO: Indolamin 2,3-dioksijenaz; NMDA: N-metil-D aspartat

[43] kaynaklı makaleden alınmıştır.

## 2.5. Depresyon ve Vitamin Eksiklikleri

Depresyona etyopatogenezinde aynı zamanda Vitamin B12 ,folik asit, vitamin D gibi çeşitli vitamin eksiklikleri de rol oynar.

Metionin insan vücudunda, normal hücre fonksiyonu için gerekli yüzden fazla metilasyon olayı için substrattır. Gerekli olan metionin ise homosisteinden, metionin sentetaz enzimi ile üretilir. Metionin sentetaz enziminin görevini yapabilmesi için 5 metiltetrahidrofolat ve vitamin B12 gereklidir [44].

B 12 vitamin eksikliği artmış homosistein düzeyiyle ilişkilidir ve yapılan çalışmalarda homosisteindeki artışın nöroenezde rolü olan BDNF ekspresyonunu bozduğu ve hem depresif hem kognitif belirtilere yol açtığı gösterilmiştir [45].

Son yıllarda, ayrıca özellikle 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) düzeylerindeki yetersizliğin depresyon gibi bazı psikiyatrik hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Modern çağla birlikte insanların alışveriş merkezleri, işyerleri, ev, otoparklar gibi kapalı alanlarda daha fazla zaman geçirmesi ya da iklim koşulları nedeniyle daha az güneş ışığına maruz kalması ve dengesiz beslenmeleri sonucunda D vitamini eksikliğine bağlı problemler yaygınlaşmıştır. Vitamin D eksikliğiyle ilgili olarak çeşitli parametreler olmakla birlikte, Vitamin D eksikliği ve yetersizliği tanısı kanda bakılan D vitamini (25OHD) düzeyleri ile konabilir. Türk Endokrinoloji derneğine göre 30 ng/ml üzeri normal ,20-30 ng/ml arası vitamin D yetersizliği, 20 ng/ml altı vitamin D eksikliği olarak tanımlanmıştır.

D vitamini, hormon yapıda bir vitamin olup normalde deriden üretilen 7 dehidrokolesterol (D3) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (D2) olarak iki şekildedir. Normal şartlarda vücudumuzda bulunan Vitamin D, %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile sentez edilir. Bu nedenle Vitamin D sentezinde en temel kaynak güneş ışığıdır. Cildin ultraviyole (UV) ışınlarına maruz kalmasıyla bir prohormon olan 7 dehidrokolesterol (D3) üretilir ve sonrasında sırasıyla önce karaciğere sonra böbreğe taşınarak buralarda aktif metabolitine dönüştürülür. Vitamin D'nin aktif hali 1,25 dihidroksi Vitamin D'dir [46].

Aktif Vitamin D, etkisini bir nükleer hormon reseptör ailesinin üyesi olan Vitamin D reseptör (VDR) reseptörü üzerinden gösterir ve bir çok biyolojik hedefi etkiler [47].

Vitamin D reseptörleri beynin bazı bölgelerinde de eksprese edilmektedir. Beyinde birçok alanda nöron ve gliada (singulat korteks ve hipokampus, talamus, hipotalamus ve substantia nigra) Vitamin D reseptörü bulunmaktadır. Aktif Vitamin D, nükleer hormon reseptörü aracılığıyla doğrudan veya dolaylı olarak toplam genomun %0,8-5'ini düzenler. Bu da, aktif Vitamin D'nin hücrel büyümenin düzenlenmesi, embriogenezes, hücre proliferasyonu, nöronal büyüme faktörlerinin üretimi, DNA onarımı, farklılaşması, apoptozis, membran transportu, hücrel metabolizma, adhezyon, glukokortikoid sentezi, oksidatif stres, uyku ve sirkadiyen ritim gibi birçok olayda görev almasını açıklar [48].

Mevcut bilimsel veriler, Vitamin D'nin vücutta klasik olarak bilinen kalsiyum emilimi ve normal kemik fonksiyonu ile metabolizması üzerindeki etkisi ve kas iskelet sistemi sağlığında düzenleyici bir rol oynamasının yanı sıra; kanser, otoimmün hastalıklar, diyabet ve depresyon gibi ruhsal hastalıklarda da rol oynadığını, ayrıca hem genel vasküler sağlıkla hem de maküler sağlıkla ilişkili olduğunu göstermiştir [49].

Vitamin D'nin, özellikle beyindeki nöronlarda, glial hücrelerde ve endotelial retina hücrelerinde Vitamin D reseptörlerine bağlanarak santral sinir sisteminde koruyucu nörotropin ve nöromediatörleri düzenlediği ve antiinflamatuvar, antianjiyojenik ve antioksidan etki sağladığı anlaşılmıştır. Aktif Vitamin D'nin, ayrıca beyinde serotonin sentezinden sorumlu olan triptofan hidroksilaz 2'yi aktive ettiğini bulmuştur [50].

Vitamin D eksikliği ve depresyon ilişkisi belirtilen bu temellere yani, Vitamin D eksikliğine bağlı oluşan inflamatuvar, anjiyojenik ve oksidatif mekanizmalara dayandırılmaktadır [51].

Belirtilen prelinik verileri desteklemek amacıyla, klinik olarak da depresyon ve Vitamin D eksikliği arasındaki ilişkiyi gösterebilmek adına pek çok çalışma yapılmıştır.

Chung HK ve ark'nın (2014) Koreli yetişkinlerde yapmış olduğu çalışmada Vitamin D seviyesi 16,2 nmol/L olanlarda depresif semptomlar saptanmıştır ve depresif semptomlar Vitamin D düzeyi ile ilişkili bulunmuştur ( $p<0.05$ ) [52]. Von Kanel R ve ark'nın (2015) 380 MD tanısıyla hastanede yatarak tedavi gören hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada da Vitamin D seviyesiyle depresif semptomlar karşılaştırılmış ve Vitamin D seviyesi olarak 50 nmol/L altı olanlar eksiklik olarak değerlendirilmiştir. Vitamin D eksikliği olan hasta grubunda Beck depresyon ölçeğinde anlamlı derecede yükselme dikkat çekmiştir ve Vitamin D seviyesiyle kognitif semptomlar ve anhedoni arasında ilişki bulunmuştur [53].

59 tane suisid girişiminde bulunmuş majör depresyon hastası, 17 tane suisid girişiminde bulunmamış majör depresyon hastası ve 14 sağlıklı kontrol grubuyla yapılan bir çalışmada da suisid girişiminde bulunan hastalarda diğer gruplardan belirgin olarak daha fazla oranda (%58) Vitamin D eksikliği saptanmıştır. Aynı çalışmada plazma inflamatuvar belirteçlerine de bakılmış olup, Vitamin D eksikliği olan grupta inflamatuvar belirteçlerde (özellikle IL-1 beta ve IL-6 da ) yükseklik bulunmuştur. Bu durum Vitamin D'nin antiinflamatuvar ilişkisi ile açıklanmıştır. [40].

Son yıllardaki araştırmalarda, Vitamin D eksikliğinin aynı zamanda inflamasyonda artışa, anjiojenik etkiye, vasküler hasara ve depresif belirtilere yol açtığı belirlenmiştir. Araştırmalarda Vitamin D eksikliği, kas- eklem ağrıları, yorgunluk, depresyon, anhedoni, kardiyometabolik risk faktörleri (LDL kolesterol yüksekliği, karotid intima kalınlığı, vb) ve mikrovasküler hasar (retinopati, ak madde hiperintensiteleri) ile ilişkili bulunmuştur [54].

Ranganathan ve ark'nın (2013) stabil romatoid artrit hastalarında yaptığı çalışmada da Vitamin D eksikliği ve kardiyovasküler hastalık arasında ilişki saptanmış olup, Vitamin D seviyesi 30 ng/ml nin altında bulunanlarda IL-17 seviyesinin arttığı ve Vitamin D seviyesinin mikrovasküler disfonksiyonla pozitif korele olduğu görülmüştür [55]. Zhong W ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da (2014), Vitamin D seviyesinden farklı olarak Vitamin D reseptör cevabının endotel hücreleri üzerindeki oksidatif stres cevabında rolü olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmada VDR-RNA'ları bloklanmış endotel hücrelerde vasküler endotel büyüme faktörünün (VEGF) arttığı gösterilmiştir [56]. Bilindiği üzere VEGF endotel proliferasyon ve göçü

arttırmaktadır. Vitamin D eksikliğinin endotel disfonksiyonu ve ateroskleroza neden olabileceği yapılan başka bir çalışmada daha gösterilmiştir [57].

Tüm bu veriler, Vitamin D eksikliğinde hem duygudurumun hem vasküler sistemin olumsuz yönde etkilendiğine işaret etmektedir ancak, bu etkinin hangi mekanizmalarla olduğu halen net değildir.

Yüksek yağlı ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, Vitamin D tedavisinin TNF-alfa, IL-6 ve CRP gibi inflamatuvar mediyatörleri azalttığı gösterilmiştir. Vitamin D'nin immün sistem üzerindeki rol oynayıcı etkisi; T helper 1 hücrelerinden daha az proinflamatuvar bir hücre olan T helper 2 yönüne doğru kayma sağlamasıdır [40]. Dolayısıyla, Vitamin D eksikliğinde oluşan ve Vitamin D replasmanıyla düzelen proinflamatuvar durumun hem vasküler sistem hem de beyin üzerinde olumsuz etkiye yol aması muhtemel görünmektedir.

## **2.6. Depresyon, vasküler hasar ve nörodejenerasyon**

Depresyon nrobiyolojisine ilişkin pek çok hipotez olsa da, depresyon ve inflamasyon arasındaki ilişki ve buna bağlı oluşan vasküler hasar son dönemde yapılan pek çok çalışmada gösterilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarda her ne kadar depresif hastalarda artmış vasküler hastalık oranı saptanamamış olsa da, daha incelikli çalışmalarda depresyon hastalarında tekrarlayıcı şekilde, aynı vitamin D eksikliğinde gözlendiği üzere, artmış oranda derin ak madde hiperintensitelerinin bulunmuş olması, postmortem dönemde özellikle beyin damarlarında ateromatöz hastalık oranının kontrollerden belirgin olarak yüksek saptanmış olması ve dorsolateral prefrontal kortekslerinde yaş ve tedavi gibi karıştırıcı değişkenlerden bağımsız olarak intersellüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler sellüler adhezyon molekülünün (VCAM-1) yüksek oranlarda saptanmış olması depresyon hastalarında artmış vasküler hastalık riskine işaret etmektedir [58].

Bu bulgular özellikle ileri yaş depresyonu olan hastalarda daha da belirgindir. Depresyon ve mikrovasküler hasar arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla yapılan 65 yaş üzerindeki, minimal skor 18'in üstünde olan 765 gönüllü üzerindeki bir

çalışmada depresif semptomlar ile serum VCAM-1 düzeyleri ve arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş olup, depresif semptomu olan bireylerde VCAM-1 değeri depresif semptomu olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [59].

Çevresel stres sonucunda ya da depresyon klinik olarak başladıktan sonra depresyonun kendi oluşturduğu stresle hastalarda otonomik sinir sistemi (OSS) dengesizliği oluşur ve bu dengesizliğe bağlı olarak sürekli bir aşırı sempatik aktivasyon ve azalmış vagal tonus gelişir. OSS'deki bu değişiklikler kalp atım hızında artışa ve kalp atım hızı değişkenliğinde (heart rate variability-HRV) kayba yol açarak kalp üzerinde olumsuz etkilere sebebiyet verir [60].

Otonom sinir sistemi aynı zamanda periferik sitokinlerin salınımını da düzenler. Ponsa bulunan vagus çekirdeği ve parasempatik sinir sistemi immun sistemi ve sitokin salınımını direk olarak inhibe ederken, sempatik sinir sistemi periferik sempatik sinir ganglionlarında noradrenalin salınımını arttıırarak immun sistemi stimüle eder. Stresle birlikte sempatoadrenal aktivitenin artması ve vagal tonun azalması, organizmada inflamatuvar cevabın disinhibisyonuna neden olur ve periferik sitokin salınımı artar. Normalde periferik kandaki sitokinler hidrofilitir ve kan beyin bariyerini geçemezler . Ancak, kan beyin bariyeri bozan durumlarda MSS'ne geçebilirler ya da periferik inflamasyon durumunda vagus siniri aracılığıyla ya da koroid pleksus üzerinden MSS'ne taşınabilirler. MSS'de glial hücre yakınındaki arteriollerde ve koroid pleksusta yoğun olarak IL-1 reseptörleri bulunur. İki tip IL-1 reseptörü mevcut olup, nükleer transkripsiyon faktörü nükleer faktör kapp B (NFκB), tip 1 reseptörden gelen hücre içi sinyallerle aktive edilir. En nihayetinde, MSS'de periferdeki makrofajların eşdeğeri olan astrosit ve mikroglialar stimüle olarak beyinde de sitokin üretimine neden olurlar. Merkezi sitokinlerden en çok etkilenen MSS yapıları arasında ise lokus sereleus, hipokampus, prefrontal korteks ve hipotalamus bulunur [43].

Gerek strese bağlı sempatoadrenal aktivasyon sonucu salınan noradrenalin ve dopamin hipotalamustan CRH salınımını indüklerken, gerekse de depresif hastalardaki inflamatuvar durumun süreklilik arz etmesi hipotalamopititer-adrenal etkinliği arttırır ve bu da sonuç olarak kortizol artışına, kortizol artışı da kolesterol ve trigliserit artışına ve



hipertansiyona yol açarak ateroskleroz riskini artırır. Serotonin ise hipotalamustan CRH salınımını ve hipofizden ACTH salınımını azaltır. Ancak, özellikle TNF $\alpha$  düzeylerinin yükselmesiIDO enzimini tetikleyerek triptofanın yıkılmasına ve serotonin miktarının azalmasına neden olur ve bu da HPA eksen aktivitesini daha da artırır. TNF $\alpha$  ayrıca, intrasellüler adhezyon molekülü-1 (ICAM1) ve vasküler adhezyon molekülü -1 (VCAM-1) düzeylerini arttırarak ateroskleroza yol açar. TNF $\alpha$  aynı zamanda, hücre içi kalsiyum yükünü ve süperoksit anyon oluşumunu yükselterek ve apoptotik etkisi üzerinden kas zafiyeti ve kaşeksiye yol açıp çizgili kas miktarını olumsuz yönde etkileyerek myokardial kontraktiletiyi azaltır ve kardiyak hasarı artırır [61] [62] .

IL-1, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  gibi proinflatuar sitokinler ayrıca endotele lökosit çekimini arttırırlar ve plak monositlerini (makrofajlar) aktive ederler. Bu makrofajlar daha sonra matrix metalloproteinazlar üreterek hücre dışı plak matriksini parçalar ve koroner plak instabilitesine yol açar. Sitokinler ayrıca vasokonstriksiyon ve yüksek kan basıncına yol açarak yatkın bir plağın yırtılmasına ve damardan kopup ayrılmasına neden olurlar. Inflatuar sitokinler ek olarak koagülasyon faktörü miktarında artışa ve Protein C gibi antikoagülen faktör miktarında azalmaya yol açarak platelet aggregasyonuna yol açarlar. Platelet aggregasyonu ise tromboz oluşumundaki ana basamak olup, tromboz da sonuç olarak ciddi vasküler tıkanıklığa yol açar [63]. Tüm bu bulgular, depresyon hastalarının inflamatuar süreçler üzerinden endotelial ve myokardial disfonksiyona ve protrombotik süreçler üzerinden ateroskleroza, yani vasküler hastalık geliştirmeye yatkın olabileceğini ortaya koymaktadır [64]

## **2.7. Depresyon ve Nörogörüntüleme**

Depresyonun yol açtığı tüm bu nöroinflammatuar değişikliklere bağlı ateroskleroz ve vasküler hasar belli beyin bölgelerinde iskemiye tetikleyebilir.

MDB'daki dejeneratif süreçler Bilgisayarlı tomografi (BT), Manyetik rezonans görüntüleme (MR), Pozitron emisyon tomografi (PET), tek foton emisyon tomografi

(SPECT) ve manyetik rezonans spektroskopisi gibi çeşitli beyin görüntüleme yöntemleri ile gösterilmiştir.

BT ile yapılan çalışmalarda depresyondaki bireylerde ventrikül genişlemesi ve buna bağlı olarak ventrikül/beyin oranında artma bulunmuştur [65]. Yapılan postmortem çalışmalarda da majör depresif hastalarının prefrontal kortekslerinde nöron sayısı ve yoğunluğunda azalma gösterilmiştir [66]. Ancak, bu bulgular başka bozukluklarda da görüldüğü için depresyona özgül olmadığı kanısına varılmıştır.

MR ile yapılan ölçümlerde, singulat korteks, dorsolateral prefrontal korteks, amigdala, bazal ganglionda yapısal ve fonksiyonel değişiklikler olduğu gösterilmiştir [67]. Yapısal MR ile ilgili bir metaanaliz çalışmasında depresyonda frontal korteks, orbitofrontal korteks, singulat korteks, hipokampus ve striatumda hacim azalması, bunun yanında beyaz madde hiperintensitesinde artış olduğu bildirilmiştir. Yine aynı metaanaliz çalışmasında bipolar affektif bozukluk hastalarına kıyasla majör depresif bozukluk hastalarının hipofiz hacminde artma olduğu bulunmuştur. Ancak, bipolar bozukluk ve şizofreni hastalarının aksine depresyon hastalarının korpus kallozumlarında bir değişiklik gözlenmemiştir [68].

Majör depresif bozukluk ve bipolar affektif bozuklukların ailesel formlarında yapılan bir başka yapısal MR çalışmasında ise, ailesel duygudurum bozukluğu olan alt grupta özellikle Broadman 24 no'lu alandaki subgenual kortikal bölgede glial hücrelerin hacminde anlamlı derecede azalma gözlenmiştir [69].

Majör depresif bozukluğu olan bireylerde gri madde hacminde azalma gözlenmiş olup, bunun sonucu olarak azalmış aksonal bağlantılardan dolayı sol anterior singulat korteks ve sağ orta frontal girus beyaz cevherlerinde azalma olduğu gösterilmiştir [67].

Yapısal MRI görüntüleri ayrıca, majör depresyon bozukluk tanılı bireylerde özellikle başta hipokampus olmak üzere beyinin bazı bölgelerinde nöroanatomik değişiklikler olduğunu ve depresif hastaların hipokampuslarının görece daha küçük olduğunu ve bu hacim kaybının antidepresan tedavi sonrasında tersine döndürülebildiğini ortaya koymuştur [69]. Son dönem çalışmalar, hipokampal hacimde

olan azalmanın erişkin dönemdeki tekrarlayan depresyonla ilişkili olduğunu göstermiştir. MDB’u olan kadın hastalarda bilateral genişlemiş amigdala gösterilmiş olmasına rağmen bu durum erkeklerde gösterilememiştir.

PET ve fonksiyonel MR ise tarama, istirahatte ve farklı etkinlikler sırasında beynin aktivitesini gösteren en etkin yöntemler olup, bu yöntemlerle saptanmış depresyondaki en çok geçerliliği olan bulgu, daha çok sol beyinde belirgin olan anterior beyin metabolizmasında azalmadır. PET’le yapılan çalışmalarda depresyon hastalarında özellikle dorsolateral prefrontal korteks ( DLPFK)’te hipometabolizasyon bulunmuştur ve frontal bölgedeki azalmış kan akımının, depresyon düzeldikten sonra eski haline geldiği gösterilmiştir [70].

Depresyondaki olgularda görülen konsantrasyonda azalma, bellekte bozulma, uyku ve iştah problemleri, motivasyon azlığı, psikomotor yavaşlama gibi belirtiler, prefrontal korteks aktivitesinde azalma ile birlikte limbik sistem aktivitesinde artışla ilişkilendirilmiştir.

İşlevsel aktivitelere göre yapılan değerlendirmeler depresyonda emosyonel davranışlarda iki nöral sistemin ilişkisi üzerinde durmaktadır. Bu sistemlerden ilki amigdala, insula, ventral striatum ve anterior singulat korteksin ventral bölümleri ve prefrontal korteksi kapsayan ventral emosyonel sistem; diğeri ise hipokampus, dorsal anterior singulat korteks ve dorsolateral prefrontal korteksi içeren dorsal yürütücü sistemdir. Çalışmalar majör depresyonda dorsal sistemin aktivitesi azalırken ventral sistemin aktivitesinin arttığını ileri sürmektedir [71].

## **2.8.Farklı bir nörogörüntüleme yöntemi olan Optik Koherans Tomografi (OKT)**

Vasküler sistem yukarıdaki beyin görüntüleme yöntemlerinin dışında çok çeşitli başka tekniklerle de değerlendirilebilir. Kardiyak sistemin doğrudan değerlendirilmesi (Elektrokardiyogram, ekokardiyogram, pulse wave velocity, arterial stiffness, vb yöntemlerle), damar sisteminin doğrudan değerlendirilmesi (Doppler, anjio, vb), kan tahlilleri ile damar tıkanıklığı düzeyinin incelenmesi (kan lipidleri, açlık kan şekeri,

HbA1C, homosistein, ICAM-1, VEGF, proinfalامتuar sitokinler, fibrinojen, trombin gibi pıhtılaşma faktörleri, vb) ya da göz damarlarının incelenmesi yolu bu tekniklerden sadece birkaçıdır.

Optik koherens tomografi (OKT), biyolojik dokulardan mikron çözünürlüğünde tomografik kesitlerin elde edildiği, dokuya zarar vermeden mikroskop altındaki görüntüye benzer görüntüler elde edilen ve bu nedenle invaziv olmayan doku biyopsisi olarak da adlandırılan bir görüntüleme tekniğidir. Çalışma prensibi ultrasonografiye benzemekle birlikte, ultrasonografide ses dalgaları (1500 m/sn) kullanılarak dokunun akustik geri yansıma özellikleri değerlendirilirken, OKT'de ışık dalgaları (300 000 km/sn) kullanılarak dokuların optik geri yansıma özellikleri değerlendirilmektedir. Işık kaynağı olarak 840 nm diod lazer kullanılmaktadır [72] .

Bu noninvaziv görüntüleme tekniği, retina, koroid, ön segment, optik sinir başı ve retina sinir lifi tabakasının yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüsünü oluşturmaktadır [73]. Merkezi sinir sisteminin bir parçası olarak kabul edilen retina, yüksek yoğunlukta nöronal hücre içermektedir ve böylelikle beynin bir uzantısı olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, beyne göre anatomik yapısı daha basit olan retina incelenmesi nörodejeneratif hastalıkların araştırılmasında tercih edilmektedir [74]. Retinal sinir lif tabakasının OKT ile non-invaziv ve hızlı ölçülebilmesi ve retina üzerindeki değişikliklerin gösterilmesi pek çok nörodejeneratif hastalığın araştırılmasında rol oynar [75]. Örneğin, Alzheimer hastalığında serebral korteksteki nöronal atrofi ve OKT ile gösterilen retinal atrofi arasında korelasyon gösterilmiştir [76].

Optik koherens tomografide görüntü, retina katlarının optik olarak farklı yansıtıcılıkta olması ile elde edilmektedir. Dokulardan geri yansıyan ışığın yoğunluğuna göre gri veya renkli skala kullanılarak kesit görüntüler alınmaktadır. Retina, göz küresinin arkasında bir nöronal membran tabakasıdır ve yüzey alanı yaklaşık 2500 mm<sup>2</sup> ve kalınlığı 100 ile 250  $\mu$  (mikron) arasındadır. Dıştan içe doğru;

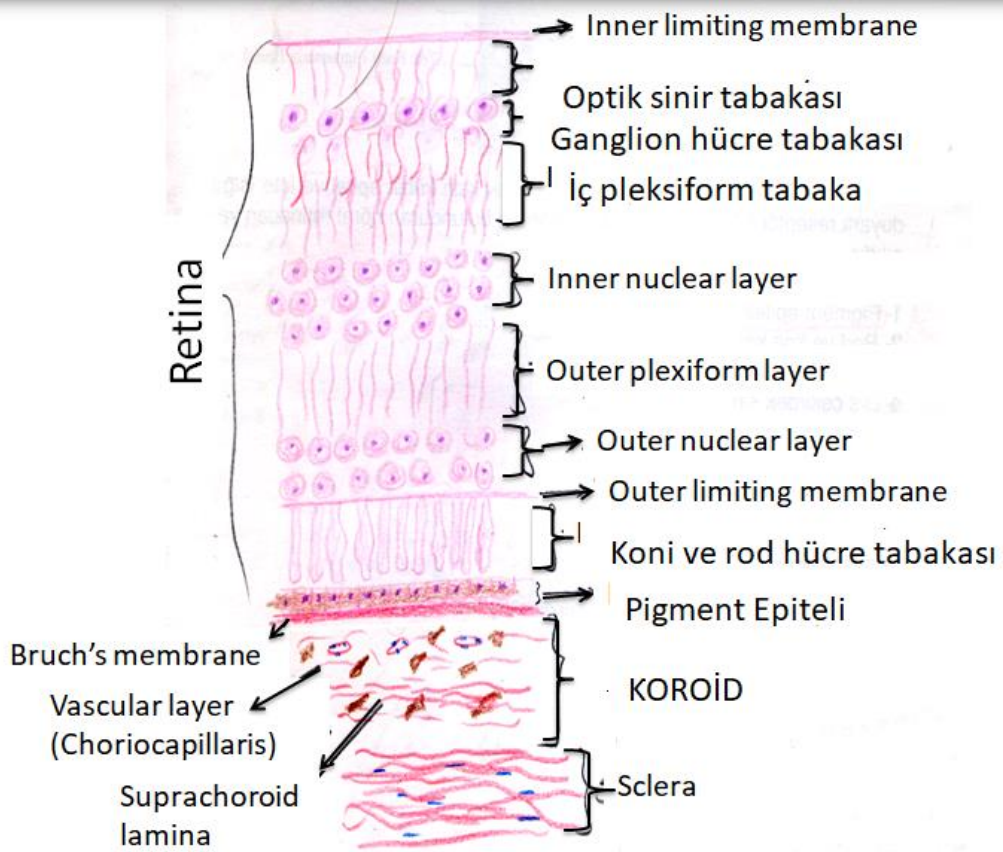
pigment epiteli tabakası, fotoreseptör tabaka, dış sınırlayıcı membran, dış nükleer tabaka, dış pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka, iç pleksiform tabaka, gangliyon hücre gövdelerinden oluşan gangliyon hücre tabakası, gangliyon hücre aksonlarından oluşan retinal sinir lifi tabakası (RNFL) ve iç sınırlayıcı membran olmak üzere histolojik olarak farklı 10 tabakadan oluşmuştur. Retinal sinir lifleri miyelin içermemeleri, saf aksonlardan oluşmaları nedeniyle nörodejenerasyon ve nöroproteksiyon için avantajlı, özgül, tek modeldir [77]. OKT ile ganglion hücre tabakası ( GCL) ve iç pleksiform tabaka (IPL) da gösterilmektedir. Retina sinir lif tabakasının (RNLF) ganglion hücre aksonlarını; GCL'nin ganglion hücre gövdesini ve IPL'in , ganglion hücrelerindeki dendritik dallanmayı yansıttığına inanılmaktadır [78].

Bir diğer önemli yapı da koroiddir. Koroid; retinanın kanlanması, oksijenize olması, beslenmesi, büyüme faktörlerinin salgılanmasında en önemli vasküler yapıdır. Vücuttaki pek çok damarsal sistemin aksine koroidal arter ve venler paralel olarak seyretmemektedir. Koroid, oküler kan akımının %85'ini alır ve retinanın 2/3'lük dış kısmının beslenmesinden sorumludur [79]. Koroid, uzun ve kısa siliyer arterler ve anterior siliyer arterlerin rekürren dallarıyla beslenmektedir. Venöz kan ise vorteks sisteme boşalmaktadır [80]. Koroidin inervasyonuna bakıldığında, hem sempatik hem de parasempatik sinir liflerinin bulunduğu görülmektedir. Sempatik sistem koroidin kan akışını sabit tutan bir otheregülasyon fonksiyonunu sağlamaktadır. Parasempatik sistemin ise koroid kan akışı üzerinde direkt etkisi görülmemektedir. Koroid kalınlığı, "Enhanced Depth Imaging" (EDI) - Optik Kohorens Tomografi kullanılarak hesaplanır. Koroid kalınlığı cihazın kaliperi kullanılarak manuel olarak ölçülmektedir [81].

Koroidin en kalın olduğu bölgenin subfoveal alan olduğu görülmektedir. Foveadan uzaklaştıkça koroid kalınlığında nazal bölgede hızlı bir düşüş ve temporal bölgede ise daha yavaş bir düşüş olduğu görülmektedir. Koroid kalınlığını etkileyen faktörler hala tam olarak bilinmemektedir ancak, koroid kalınlığı cinsiyet, yaş, aksiyel uzunluk, diurnal ritim ve gözün refraktif durumu gibi birçok değişken nedeniyle değişebilir.

Brezinski ve ark. vasküler patolojilerde OKT ile görüntü elde etmişlerdir. OKT, retinada optik disk ve maküla gibi anatomik yerlerin görüntülenmesinin yanında; retina

sinir lifi, fotoreseptörler ve retina pigment epiteli gibi intraretinal yapıların incelenmesini de sağlar. Ayrıca OKT görüntülemesi ile retinanın morfolometrik veya kantitatif ölçümleri elde edildiğinden, vasküler ve oküler hastalıkların tanı ve takibinde önemli bir yeni tanı yöntemidir [82].



\*diFiore's Atlas of Histology: with Functional Correlations adlı kaynaktan alınmıştır

## 2.9. Depresyon, Vitamin D eksikliği ve OKT

Son dönemde psikiyatrik hastalıklarda da OKT kullanılmaya başlamıştır. Yapılan bir çalışmada ilk atak depresyonu olan hastalarda, koroid kalınlığının rekürren depresyonu olanlara kıyasla artmış olduğu bulunmuş ve bu durumun akut depresyonun inflamatuvar bir süreç olmasını destekler nitelikte bulunduğu belirtilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada hastalığın erken dönemde gösterdiği dejeneratif değişikliklerin GCL ve IPL

ile gösterilebileceği, RNLF'deki değişikliklerin ise hastalığın geç döneminde anlamlı olabileceği gösterilmiştir[83].

Vitamin D eksikliğinin OKT ile değerlendirildiği birkaç çalışmada ise vitamin D eksikliği ve vasküler hasar arasındaki ilişki tartışma konusu olmuştur. Bu çalışmalardan biri 50 Vitamin D eksikliği olan ve 50 Vitamin D eksikliği olmayan erken evre diabetik retinopatisi olan hasta üzerine yapılmış ve vasküler hasarı göstermek amacıyla optik koherans tomografi kullanılarak makuler ganglion hücre kompleksine (GCC) ve retina sinir lifi tabakasına (RNLF) bakılmıştır. Vitamin D eksikliği olan grupta, olmayan gruba göre GCC'de anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır. Ancak RNFL açısından anlamlı bir fark bulunamıştır [84].

Yapılan başka bir çalışmada ise, Vitamin D eksikliğinin yaşla ilintili makuler dejenerasyonla ilişkisi OKT yöntemiyle araştırılmıştır. Bu çalışmaya 65 yaş üstü, maküler dejeneratif hastalığı olmayan 62 gönüllü dahil edilmiş olup, Vitamin D seviyesi <50 nmol/L olan ve Vitamin D seviyesi >50 nmol/L olan olarak iki grup karşılaştırılmış ve her iki grubun makuler kalınlığına bakılmıştır. Vitamin D seviyesi <50 nmol/L olan grupta diğer gruba göre makuler kalınlıkta belirgin şekilde azalma gösterilmiştir ( $p<0.042$ )[85].

Uro ve ark ise, OKT ile retinal sinir lif kalınlığını ölçmüş ve Vitamin D eksikliği olanlarda ganglion hücre kalınlığında azalma olduğunu göstermiştir [86].

Tüm bu veriler Vitamin D'nin endotel hücre proliferasyonunu inhibe ederek anti-anjiojenik etki gösterdiği hipotezini destekler niteliktedir [87].

Ancak, literatürde, Vitamin D eksikliğinin eşlik ettiği ve etmediği major depresyonda retina lif kalınlığını OKT ile inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışma ile Vitamin D eksikliği olan- olmayan ilaçsız major depresyon hastalarını, herhangi bir depresyon ya da Vitamin D eksikliği olmayan sağlıklı kontroller ile karşılaştırarak depresyon ve Vitamin D eksikliğinin yaratabileceği olası vasküler hasarı ve nörodejenerasyonu OKT yöntemi ile incelemeyi amaçladık. Ayrıca, hem depresyon şiddetinin, hem de vitamin D eksikliği şiddetinin infalasyonu

ile ilişkisini ve beynin penceresi olan göz damarlarında ve sinirlerindeki olası vasküler hasar ile ilişkisini irdelemeyi amaçladık.

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu araştırma, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nca 6.3.2017 tarih ve 56 sayılı kararı ile onaylanmış ve çalışmada Helsinki bildirgesine uyulmuştur. Ek olarak, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Komisyonu tarafından desteklenmiştir.

#### **3.1.Araştırmanın Tipi**

Bu araştırma, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Polikliniklerine ve İzzet Baysal Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Polikliniklerine başvuran major depresyon hastalarını, sağlıklı kontroller ile Vitamin D, CRP düzeyleri ve Optik Koherans Tomografi ölçümleri açısından karşılaştırmayı amaçlayan kesitsel bir çalışmadır.

#### **3.2.Örneklem ve Hastaların Seçimi**

Bu çalışmaya, Mart 2017–Mart 2018 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniklerine ve İzzet Baysal Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Polikliniklerine başvuran major depresyon tanısı almış hastalar, sağlıklı gönüllü olarak da hastane personeli ile diğer bölümlerde yatarak tedavi gören hasta yakınları dahil edilmiştir. Hastalara ve sağlıklı gönüllülere yapılacak çalışmanın amacı ve yöntemi sözel olarak anlatılmıştır ve çalışmayla ilgili aydınlatıldıklarına dair bilgilendirilmiş olur formu imzalatılmıştır. Gönüllü olmadıklarını belirten kişiler çalışmaya alınmamıştır. Hasta grubu çalışma kriterlerini karşılayan 42



kişiden, sağlıklı kontrol grubu ise yine araştırma kriterlerini karşılayan 24 kişiden oluşturulmuştur.

Hem hasta hem kontrol grupları SCID (Structured Clinical Interview for DSM Disorders) görüşme envanteri ile değerlendirilip, hasta grubunda major depresyon tanısı DSM IV tanı kriterlerine göre konulmuş, kontrol grubunda da SCID ile psikiyatrik hastalık saptananlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Araştırmaya katılmayı kabul eden ve çalışmaya alım kriterlerini karşılayan gönüllülere depresyon ve kaygı şiddetleri ile işlevsellik düzeylerini belirlemek amacıyla klinisyenin doldurduğu Hamilton Depresyon (HAMD) ve Anksiyete (HAMA) Ölçekleri ile İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (IGD) Ölçeği uygulanmıştır. Katılımcılar ayrıca, kendi depresyon, kaygı ve stres şiddetlerini belirtmeleri için öz bildirimli Hastane Depresyon Anksiyete Ölçeği (HAD) ile Algılanan Stres Ölçeğini (ASO) doldurmuştur. Ölçek uygulamalarının ardından tüm katılımcılar OKT yöntemi ile göz muayenelerinin yapılması için Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na yönlendirilmiş ve göz muayeneleri Doç. Dr. Fatih Ulaş tarafından yapılmıştır. Yine tüm gruplardan, Vitamin D ve CRP düzeylerini belirlemek amacıyla kan örneği alınmıştır.

### **3.3.Araştırmaya Alınma Kriterleri**

1. 18-60 yaş arası olmak
2. Ölçekleri doldurabilecek okuma yazma düzeyine ve bilişsel işleve sahip olmak
3. Hastalar için DSM-IV tanı kriterlerine göre Major Depresyon tanısı almış olmak
4. Vitamin D eksikliği tanısı almak için Vit D düzeyinin < 20 ng/mL altında olması
5. Çalışmaya katılmaya kabul etmiş ve yazılı onam vermiş olmak

### **3.4.Araştırmaya Dahil Edilememe Kriterleri**

- 1.18 yaş altı ve 60 yaş üstü olmak
- 2.Ölçekleri doldurabilecek okuma yazma düzeyine ve bilişsel işleve sahip olmamak (örneğin, mental retarde ya da demans hastası olmak)
3. Major Depresyon dışında ek Eksen 1 bozukluğu olmak (örneğin, bipolar affektif bozukluk, şizofreni, alkol-madde kullanım bozukluğu gibi)
- 4.Bilinç kaybıyla giden kafa travması olması
- 5.Gözdeki vasküler sistemi etkileyebilecek olan kontrolsüz hipertansiyon, diabet, koroner kalp hastalığı öyküsünün olması
6. Gözü etkileyen sistemik hastalık, görme yollarını etkileyen oftalmatolojik ya da nörolojik hastalık, katarakt, lökom veya vitreus hemorajisi gibi opaklaşmayı bozan OKT muayenesini etkileyen durumlar,+,- 5 sferik,+,- 3 silindirik refraksiyon kusuru olanlar
7. Son iki haftadır inflamatuvar bir hastalık öyküsü olması ya da antienflamatuvar ilaç kullanımını öyküsünün olması

### **3.5.Veri Toplama Araçları**

#### **3.5.1.Sosyodemografik Veri Formu**

Yarı yapılandırılmış görüşme çizelgesi kullanılarak hastaların yaşı, cinsiyeti, doğum yeri, eğitim düzeyi, medeni durumu, çocuk sayısı, kardeş sayısı, kiminle yaşadığı, mesleki durumu, çalışma durumu, sosyal güvencesi, alkol-madde-sigara kullanımı gibi sosyodemografik veriler ile hastalığın klinik özellikleri olan hastalık başlangıç yaşı, ilk tanı zamanı, depresif atak sayısı, en son atağın başlama zamanı, şimdiki atağın hikayesi, başlatan ve tetikleyen stresör varlığı, ilaç kullanım hikayesi, ek ilaçlar, kendisinde ve ailesinde ek tıbbi, psikiyatrik hastalık, alkol- madde kullanım ve intihar öyküsü gibi klinik veriler kaydedilmiştir. Aile ile ilgili bilgiler çalışmaya katılan kişilerden elde edilmiştir.

### **3.5.2.GörüşmeKılavuzu (SCID-I)**

SCID-I, hastalarda Eksen I tanıları olup olmadığını araştırmak amacıyla klinik psikopatolojileri içeren Spitzer ve arkadaşları tarafından 1987’de geliştirilen ve 2002’de First ve arkadaşları tarafından DSM-IV-TR için uyarlanan tanısal görüşme formudur [88]. 1999 yılında Özkürkçügil ve arkadaşları tarafından Türkçe uyarlaması ve klinik çalışması yapılmıştır[89].

### **3.5.3.İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği (İGD)**

Tek bir ölçü kullanarak, genel çerçevesiyle kişilerin klinik gidişini izlemeye yardımcı bir ölçektir. İGD ölçeğiyle sadece psikolojik, sosyal ve mesleki işlevsellik derecelendirilirken, fiziksel veya çevresel kısıtlamalara bağlı işlevsellik bozulmaları ayrı ayrı değerlendirilememektedir. Ölçekle yapılan değerlendirme, o sıradaki veya geçmişteki bir dönem için klinisyen tarafından 1-100 arasında bir puan verilerek kişinin işlevselliğinin derecelendirilmesi ile yapılır [90].

### **3.5.4.Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAMD)**

İlk kez 1960 yılında Hamilton tarafından geliştirilen ölçek dilimize Akdemir ve ark. (1996) tarafından uyarlamıştır. Ölçeğin ilk geliştirilme amacı o dönemde yaygın olarak kullanılan trisiklik antidepressanların etkilerinin ölçülmesidir. Bu amaçla önerilen ölçeğin kullanımını giderek yaygınlaşmış ve özellikle ilaç araştırmalarında en çok kullanılan referans ölçek haline gelmiştir. Ölçeğin, majör depresif dönemde çekirdek depresyon belirtileri dışında yaygın olarak bulunan bedensel ve anksiyete belirtilerine de oldukça duyarlı olması ve ölçekten elde edilen puanların karşılaştırılabilir olması büyük avantaj sağlamaktadır. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik semptomlar, genital semptomlar ve içgörü ile ilgili maddeleri 1-3, zayıflama 1-4 ve diğer maddeleri 1-5 arasında derecelendirilmiştir. En düşük 17 en yüksek 70 puan alınır. Kesme noktası olarak puanların belirlenmesi çeşitli meta-analizler önerilmiştir [91]. Buna göre; 0-13: depresyon yok, 14-27: hafif depresyon, 28-41: Orta depresyon, 42-53: şiddetli depresyon olarak değerlendirilmiştir.

### **3.5.5.Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAMA)**

Anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek ve şiddet değişimini ölçmek için 1959 yılında Hamilton tarafından geliştirilmiş, 1998 yılında Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır. Test 72 saat içindeki anksiyete düzeyini değerlendirmek için kullanılır, toplam 14 soru içerir. Her soruya 0–4 arasında puan verilerek, her maddeden elde edilen puan toplanarak toplam puan elde edilir. Alınabilecek en yüksek puan 56’dır. 0-4 puan arası anksiyete yok, 17’nin altı hafif derecede, 18-24 orta derecede, 25’in üstü şiddetli ve ağır derecede anksiyete şeklinde sınıflandırılır. Bruss ve arkadaşları, ölçeğin değerlendiriciler arası güvenilirliğini arttırmak amacıyla yapılandırılmış bir görüşme kılavuzu geliştirmiş, ortalama madde ve toplam puan grup içi korelasyon katsayılarını 0,99 olarak belirlemiştir [92]. Türkçe formunun güvenilirlik çalışmasında ise, ölçeğin değerlendiriciler arası güvenilirliği hesaplanmış ve tek tek maddeler için 0.51–0.97 arasında bulunmuştur. Ortalama değerlendiriciler arası güvenilirlik katsayısı 0.72, toplam puan için ise 0.94 olarak elde edilmiştir [93].

### **3.5.6. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)**

Orjinali Zigmond ve Snaith tarafından geliştirilen [94] ve Aydemir ve ark. tarafından Türkçe formun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılan ölçek [95] özellikle psikiyatri hastaları dışında kalan sağlıklı bireyler ve diğer hasta gruplarında anksiyete ve depresyon şiddetini belirlemek ve şiddet düzeyindeki değişimini değerlendirmek amacıyla kullanılan bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Her maddenin puanlaması değişik biçimdedir. 1., 3., 5., 6., 8., 10., 11. ve 13. maddelerin puanlaması 3, 2, 1, 0 şeklinde 2., 4., 6., 8., 12. ve 14. maddeler ise 0, 1, 2, 3 şeklinde puanlandırılmaktadır. Toplam 14 sorudan anksiyete alt ölçeği için 1., 3., 5., 7., 9., 11. ve 13. maddeler, depresyon alt ölçeği için 2., 4., 6., 8., 10. ve 12. maddelerin puanları toplanarak alt ölçek puanları elde edilir. Türkiye’de yapılan çalışmaların sonuçlarına göre anksiyete alt ölçeği için kesme puanı 10 / 11, depresyon alt ölçeği için ise 7 / 8 bulunmuştur

### **3.5.7. Algılanan Stres Ölçeği (ASO):**

Algılan Stres Ölçeği 1983 yılında Prof. Dr. Sheldon Cohen tarafından geliştirilmiştir [96]. Türk Toplumuna uyarlama çalışması 2006 yılında Yerlikaya ve

arkadaşları tarafından yapılmış olup geçerli ve güvenilir bulunmuştur (cronbach alfa: 0.84) [97]. Algılanan Stres Ölçeği bireyin hayatındaki bazı durumları ne derece stresli algıladığını ölçmek için tasarlanmıştır [98].

Ölçek son bir aydaki stres düzeyini ölçtüğünden, katılımcıların ölçekteki soruları bu dönemdeki durumlarını göz önünde bulundurarak yanıtlamaları gerekmektedir. Ölçek 14 sorudan oluşmakta ve seçenekler 0-4 arasında değer almaktadır. Ölçekteki seçenekler hiçbir zaman (0) -- çok sık (4) şeklinde olup likert tipi yanıtlardan oluşmaktadır. Maddelerden olumlu ifade içeren 7'si tersten puanlanmaktadır. Ölçek 0-56 puan arasında değer almakta olup puanın artışı algılanan stres düzeyinin arttığını göstermektedir.

### **3.5.8.Biyokimyasal Analiz**

Vitamin D ve CRP düzeylerinin ölçümü için çalışmaya katılan tüm katılımcılardan toplamda 5-10 cc kan örneği alınmıştır. Hasta ve kontrol grubundan kan örnekleri antekubital venden sabah saatlerinde aç karnına alınmıştır. Alınan kanlar biyokimya tüplerine aktarılarak hastanenin laboratuvarında aynı gün içinde ölçümler alınmıştır.

### **3.5.9.Optik Koherans Tomografi Ölçümleri**

Çalışmaya herhangi bir göz cerrahisi , glokom ve üveit gibi kronik göz rahatsızlığı bulunmayan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya sferik refraksiyon değerleri 5 diyoptri, silindirik refraksiyon değerleri 3 diyoptrinin üzerinde olan olgular dahil edilmemiştir. Olguların OKT çekimleri sikloplejisiz olarak yapılmıştır ve ölçüm sonuçları üzerinde hiçbir düzeltme yapılmamıştır. OKT çekimleri aynı deneyimli doktor tarafından tek seansta gerçekleştirilmiştir. Ölçüm güvenilirliğini sağlamak amacıyla görüntü kalitesini belirten değer 20'nin üzerinde olan ölçümler çalışmaya dahil edilmiştir. Olgulara hızlı maküla kalınlığı ölçüm modları ile ölçümler yapılmıştır. OKT çekimleri 5.3 yazılımı yüklü Spectralis® OKT cihazı (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ile cihazda bulunan hızlı maküla kalınlığı ölçüm modları değerlerinde değişiklik yapılmaksızın gerçekleştirilmiştir. Hızlı maküla kalınlığı ölçüm

modunda OKT cihazı 20°x20° büyüklüğünde alanı tarar. Hızlı maküla kalınlığı modu ölçümünde yüksek hızda, ortalaması alınan imaj sayısı (ART) değeri 9, tarama yapılan kesit eğimi 0°, tarama aralığı 240 µm olan toplam 25 kesitin değerlendirilmesi yapılmaktadır.

### 3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya başlamadan önce örneklem büyüklüğünün hesaplanmasında G Power 3.1. bilgisayar programı kullanılmıştır (Faul ve ark 2007). ANOVA ile 4 grup ortalamasının F testi ile karşılaştırması için gerekli olan örneklem sayısı etki büyüklüğü  $d=0.40$ , istatistiksel anlamlılık  $\alpha= 0.05$  ve çalışma gücü  $(1 -\beta) \%80$  olarak belirlendiğinde toplam '76' olarak tespit edilmiş olup, her bir grup için çalışmaya alınması gereken ortalama örneklem sayısı bu durumda '20' olarak belirlenmiştir. Analizlerde, ilk önce verilerin normal olarak dağılıp dağılmadığı Kolmogrov- smirnoff testi ile tespit edilmiş, ardından normal dağılan sürekli değişkenler tek yönlü ANOVA testi ile karşılaştırılmış, normal dağılmayan sürekli değişkenler ise Kruskal Wallis ANOVA testi ile karşılaştırılmıştır. Grup ortalamaları arasında anlamlı farklılık tespit edilmesi durumunda, farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu tespit etmek için post hoc karşılaştırmalar yapılmış ve bu karşılaştırmalarda Bonferonni düzeltmesi uygulanmıştır. OKT ölçümleri yaş ve cinsiyetten etkilenebileceği için analizler ANCOVA yöntemiyle belirtiler bu ko-değişkenler açısından kontrol edilmiştir. Kategorik değişkenler ise ki kare testi ile karşılaştırılmıştır. İkili grup karşılaştırmalarında da yine normal dağılım Kolmogrov-Smirnoff analizi ile test edildikten sonra normal dağılan değişkenler t-testi ile, normal dağılmayan sürekli değişkenler de Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Korelasyon analizlerinde, verilerin bazıları normal dağılmadığı için Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Son olarak, hasta grubunda olmayı neyin belirlediğini saptamak için lojistik regresyon analizi yapılmış ve modele bağımsız değişken olarak yaş, cinsiyet (K=1, E=2), toplam eğitim, vitamin D düzeyi, CRP düzeyi ve EDI.C skoru alınmıştır. Tüm örnekleme toplam Hamilton depresyon skorunu neyin belirlediğini saptamak amacıyla yapılan lineer regresyon analizinde ise modele bağımsız değişkenler olarak yaş, cinsiyet, toplam eğitim, vitamin D düzeyi, CRP ve EDI.C alınmıştır. Yine tüm örnekleme CRP düzeyini neyin belirlediğini anlamak için yapılan lineer regresyon analizinde bağımsız değişken olarak toplam eğitim, atak süresi, vitamin D düzeyi ve HAMD skoru alınmıştır. Major depresyon grubundaki regresyon

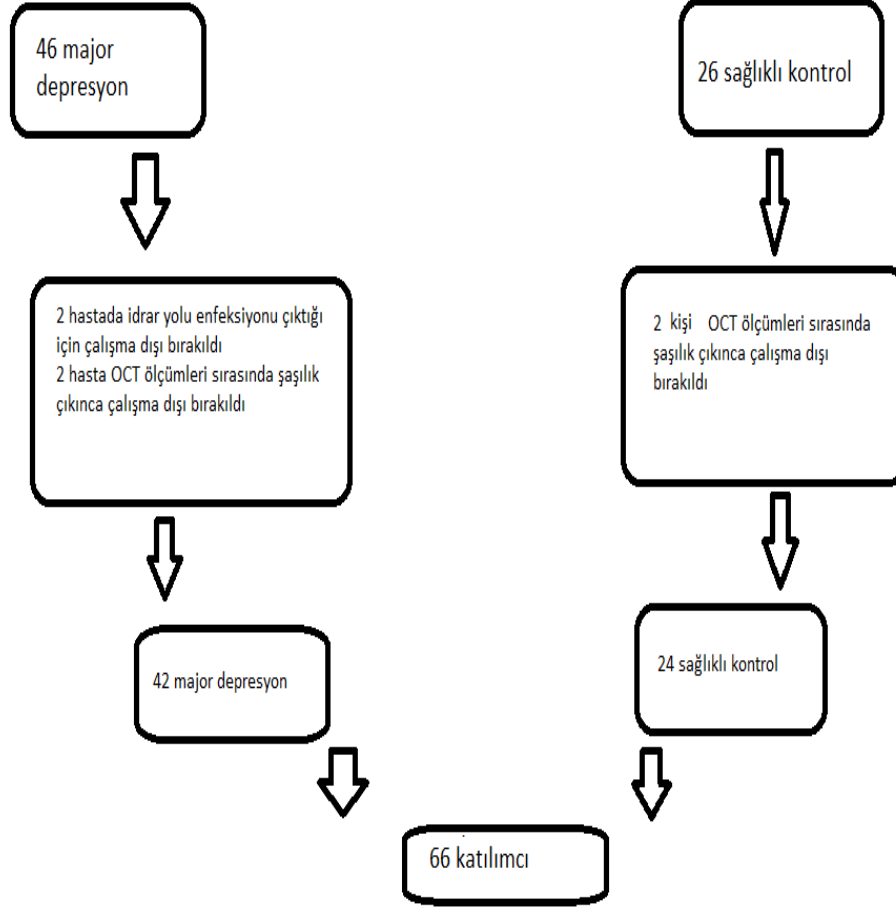
analizlerinde ise; RFNL globali neyin belirlediğini saptamak için yapılan multiple lineer regresyon analizinde bağımsız değişkenler olarak yaş, cinsiyet, toplam eğitim ve HADD skoru alınmıştır. Major depresif grupta CRP düzeyini neyin belirlediğini anlamak için yapılan lineer regresyon analizinde ise bağımsız değişken olarak toplam eğitim, atak süresi, vitamin D düzeyi, IGD, giyim tarzı ve HAMD skoru alınmıştır. Tüm bu modellerin hepsi geçerli bulunmuştur.



## 4.BULGULAR

### 4.1. Çalışma Örnekleme Özeti

Çalışmaya 32 kadın, 10 erkek olmak üzere toplam 42 hasta ve 13 kadın, 11 erkek olmak üzere toplam 24 sağlıklı kontrol alınmıştır.



Şekil 4.1. Çalışma örnekleme özeti



#### **4.2.Major Depresyon ve Sağlıklı Kontrollerin Sosyodemografik Veriler Açısından Karşılaştırılması**

Hasta ve sağlıklı kontrol grubu yaşı, cinsiyet, medeni durum, kardeş sayıları, ocuk sayıları, son 10 yıldır yaşadıkları yer ve doğum yeri açısından istatistiksel olarak farksızdır. Giyim tarzı açısından, major depresyon hastalarının sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde daha fazla kapalı giyim tarzına sahip olduğu, daha az eğitimi olduğu, daha düşük oranda çalışıyor olduğu ve daha az yalnız yaşadığı saptanmıştır. Grupların sosyodemografik verileri Tablo 4.2’de gösterilmiştir.



**Tablo 4.2.** Major Depresyon ve Sağlıklı Kontrollerin Sosyodemografik Veriler Açısından Karşılaştırılması

Değişken	Major depresyon (n=42)	Sağlıklı Kontrol (n=24)	X <sup>2</sup> , t	p
Yaş	30,95±9,97	30,63±5,43	-0,17	0,86
Cinsiyet				
Kadın	32 (76,2%)	13(54,2%)	3,41	0,06
Erkek	10(23,8%)	11(45,8%)		
Eğitim (yıl)	11,60±4,37	15,83±2,84	-3,79	<b>0,00**</b>
Medeni Durum				
Evli	19 (%45,2)	9 (%37,5)	0,37	0,54
Evli değil	23(%54,8)	15(%62,5)		
Çocuk sayısı	1,36±1,67	0,67±0,96	-1,63	0,10
Kardeş sayısı	3,90±1,94	3,21±1,56	-1,49	0,13
Çalışma Durumu				
Çalışmıyor	25 (%59,5)	3 (%12,5)	13,82	<b>0,00**</b>
Çalışıyor	17 (%40,5)	21 (%87,5)		
Doğum Yeri				
Bolu	9 (%21,4)	10(%41,7)	3,05	0,08
Diğer	33 (%78,6)	14(%58,3)		
Kimlerle yaşıyor				
Yalnız	4(%9,5)	8(%33,3)	5,82	<b>0,02*</b>
Yalnız değil	38(%90,5)	16(%66,7)		
Giyim tarzı				
Açık	20(%47,6)	21(%87,5)	10,32	<b>0,00**</b>
Kapalı	22(%52,4)	3(%12,5)		

\*p<0,05, Normal dağılan değişkenler için student t testi yapılmış ve ort, SS, t istatistiği verilmiş; kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir.

### 4.3. Majör Depresyon hastalarının klinik özellikleri

Major depresyon hastalarının ilk hastalık başlangıçlarının ortalama 36,9 ay kadar önce olduğu, şu anki şikayetlerinin başlama süresinin yaklaşık 9,4 aydır olduğu, hastaların %52,4'inde ilk şikayetleri başlatan stresör, %9,5' inde ise şimdiki atağı alevlendiren stresör bulunduğu saptanmıştır. Hastaların %50'sinin ilk atak, %50'sinin rekürren depresyon olduğu, toplam HADA skorunun ortalama 12,88, toplam HADD skorunun ortalama 12,9, toplam ASO skorunun ortalama 38,8, toplam HAMD skorunun ortalama 35,46, toplam HAMA skorunun ortalama 19,85, CGI düzeyinin ortalama 3,45, IGD skorunun ortalama 58,95 olduğu saptanmıştır. Major depresyon hastalarının klinik özellikleri Tablo 4.3'de gösterilmiştir.



**Tablo 4.3.** Majör Depresyon Hastalarının Klinik Özellikleri

Değişken	Majör depresyon (n=42)
Toplam hastalık süresi (ay)	36,90 ±48,66
Şimdiki atak süresi (ay)	9,40 ± 15,24
İlk şikayetleri başlatan stresör	
Yok	20 (%47,6)
Var	22 (%52,4)
Şimdiki atağı alevlendiren stresör	
Yok	38 (%90,5)
Var	4 (%9,5)
Atak sayısı (ort)	2,05±0,224
İlk atak	21(%50)
Rekürren	21 (%50)
Geçmiş psikotrop kullanımı	
Yok	36 (%85,7)
Var	6 (%14,3)
Daha önce psikiyatri yatışı	
Hayır	42 (%100)
HADA toplam	12,88±4,85
HADD toplam	12,95±3,49
HAMD kognitif	16,79±3,22
HAMD vejetatif	18,59±4,04
HAMD toplam	35,46±6,53
Depresyon şiddeti	
Hafif-orta depresyon	35 (%85,4)
Şiddetli depresyon	6 (%14,6)
HAMA psişik	9,67 ±3,04
HAMA somatik	10,07±5,52
HAMA toplam	19,85±7,48
Anksiyete şiddeti	
Minör anksiyete	8 (%19,5)
Major anksiyete	33 (%80,5)
ASO toplam	38,38 ± 6,70
CGI	3,45 ± 0,59
IGD	58,95 ± 6,97

HADA:Hastane anksiyete depresyon ölçeği /anksiyete,HADD:Hastane anksiyete depresyon ölçeği /depresyon, CGI: Klinik Global İzlem Puanı, IGD:İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği ,HAMD :Hamilton Depresyon Ölçeği ,HAMA:Hamilton Anksiyete Ölçeği, ASO:Algılanan Stres Ölçeği. Ort ve SS verilmiştir.

#### 4.4. Major Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Özgeçmiş Özellikleri Açısından Karşılaştırılması

Tüm örneklemdaki major depresyon hastaları ve sağlıklı kontrol grubu özgeçmiş özellikleri açısından karşılaştırıldığında, depresyon hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında şiddet öyküsü, tıbbi yatış, sigara, alkol ve madde kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmamıştır. Sucisid öyküsü açısından karşılaştırıldığında ise major depresyon hastalarında daha yüksek oranlar saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,04). Ayrıca sağlıklı kontrol grubundaki 24 hastanın 3 ünde geçirilmiş ürtiker atakları olduğu saptanmış ve bu sebeple tıbbi hastalıktan sayılmıştır. Geçirilmiş ürtiker dışlama kriterlerinde yer almadığı için bu 3 hasta örneklemden çıkarılmamıştır. Major depresyon hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun özgeçmiş özellikleri Tablo 4.4’de gösterilmiştir

**Tablo 4.4.** Major depresyon Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Özgeçmiş Özellikleri açısından karşılaştırılması

Değişken	Major depresyon (n=42)	Sağlıklı Kontrol (n=24)	X <sup>2</sup>	p
Suisid				
Öyküsü	35 (%83,3)	24 (%100)	4,47	<b>0,04*</b>
Yok	7 (%16,7)	0 (%0)		
Var				
Şiddet				
Öyküsü	41 (%97,6)	24 (%100)	0,58	1,00
Yok	1 (%2,4)	0 (%0)		
Var				
Tıbbi hastalık	42 (%100)	21 (%87,5)	5,50	<b>0,04*</b>
Yok	0 (%0)	3(%12,5)		
Var				
Tıbbi Yatış				
Yok	39 (%92,9)	20 (%83,3)	1,46	0,24
Var	3 (%7,1)	4 (%16,7)		
Sigara				
Yok	28 (%66,7)	15 (%62,5)	0,11	0,73
Var	14 (%33,3)	9 (%37,5)		
Alkol				
Yok	40 (%95,2)	23 (%95,8)	0,12	1,00
Var	2 (%4,8)	1 (%4,2)		
Madde				
Yok	41 (%97,6)	24 (%100)	0,58	1,00
Var	1(%2,4)	0 (%0)		

\*p<0,05, kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir.

#### 4.5. Major Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Soygeçmiş Özellikleri Açısından Karşılaştırılması

Major depresyon hastaları ve sağlıklı kontrol grubu soygeçmiş özellikleri açısından karşılaştırıldığında ailede tıbbi hastalık, ailede suisid öyküsü, ailede alkol-madde kullanımı, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olmadığı saptanmıştır.

Major depresyon hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun soygeçmiş özellikleri Tablo 4.5’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.5.** Major Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Soygeçmiş Özellikleri Açısından Karşılaştırılması

Değişken	Major depresyon (n=42)	Sağlıklı Kontrol (n=24)	X <sup>2</sup>	p
Ailede Tıbbi Hastalık				
Yok	34 (%81)	18 (%75)	0,32	0,56
Var	8 (%19)	8 (%25)		
Ailede Suisid Öyküsü				
Yok	40 (%95,2)	24 (%100)	1,17	0,53
Var	2 (%4,8)	0 (%0)		
Ailede Alkol -Madde Öyküsü				
Yok	40 (%95,2)	24 (%100)	1,17	0,40
Var	2 (%4,8)	0 (%0)		
Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü				
Yok	32 (76,2%)	22(%91,7)	2,45	0,18
Var	10 (23,8%)	2 (%8,3)		

\*p<0,05, kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n,%, ki kare istatistiği verilmiştir.

#### 4.6. Major Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Ölçek puanları açısından karşılaştırılması

Major depresyon hastalarında HADA toplam, HADD toplam, HAMD kognitif, HAMD vejetatif, HAMD toplam, HAMA psişik, HAMA somatik, HAMA toplam, ASO toplam, CGI, skorları sağlıklı kontrol grubundan daha fazladır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,00). IGD skorları ise major depresyon hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük çıkmış olup bu fark da istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,00).

**Tablo 4.6. Major Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması**

Değişken	Major depresyon (n=42)	Sağlıklı Kontrol (n=24)	t/z	p
HADA toplam	12,88±4,85	4,88±2,62	-8,69	<b>0,00**</b>
HADD toplam	12,95±3,49	3,25±2,23	-13,75	<b>0,00**</b>
HAMD kognitif	16,79 ± 3,22	7,17±0,48	-6,84	<b>0,00**</b>
HAMD vejetatif	18,59±4,04	10,46±0,77	-6,73	<b>0,00**</b>
HAMD toplam	35,46±6,53	17,63±0,82	-6,72	<b>0,00**</b>
HAMA psişik	9,67±3,04	0,46±0,50	-6,77	<b>0,00**</b>
HAMA somatik	10,07±5,52	0,35±0,57	-6,54	<b>0,00**</b>
HAMA toplam	19,85±7,48	0,78±0,73	-16,17	<b>0,00**</b>
ASO toplam	38,38 ± 6,70	22,88±6,36	-9,20	<b>0,00**</b>
CGI	3,45±0,59	1,00±0,00	-7,10	<b>0,00**</b>
IGD	58,95±6,97	96,50±1,61	33,36	<b>0,00**</b>

\*p<0,05, Normal dağılan değişkenler için student t testi yapılmış ve ort, SS, t istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney u testi yapılmış , z istatistiği verilmiş; kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir.

#### **4.7. Major Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun CRP ve Vitamin D Açısından Karşılaştırılması**

Major depresyon hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada CRP düzeyleri major depresyon hastalarında daha yüksek bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır(p=0,00). Major depresyon hastalarının Vitamin D

seviyeleri, sağlıklı kontrol grubunun Vitamin D seviyelerinden düşük olup bu fark da istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,00).

Major depresyon hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun CRP ve Vitamin D açısından karşılaştırılması Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.7.** Major Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun CRP ve Vitamin D açısından karşılaştırılması

Değişken	Major depresyon (n=42)	Sağlıklı kontrol (n=24)	X <sup>2</sup> , t/z	p
CRP	0,79±0,98	0,10±0,02	- 3,98	<b>0,00**</b>
Vitamin D	21,26±16,89	30,46±8,76	2,90	<b>0,00**</b>

\*p<0,05, Normal dağılılan değişkenler için student t testi yapılmış ve ort, SS, t istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney u testi yapılmış , z istatistiği verilmiştir.

#### 4.8. Major Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun OKT Parametreleri Açısından Karşılaştırılması

Major depresyon hastalarının EDI.N değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre fazla olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,03). ANCOVA analizi yapılarak yaş ve cinsiyet kontrol edildiğinde sonuçlar benzer bulunmuştur. EDI.N açısından ANCOVA analizi ile yaş kontrol edildiğinde gruplar arasındaki farkın halen devam ettiği (p=0,03); cinsiyet kontrol edildiğinde de farkın halen devam ettiği saptanmıştır (p=0,00). Sağlıklı kontrol grubunda GCL hacim değeri majör depresyon grubuna göre fazla olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,03). ANCOVA analizi yapılarak yaş kontrol edildiğinde benzer bulgular bulunmuştur. GCL hacmi açısından yaş kontrol edildiğinde gruplar arası farkın halen devam ettiği (p=0,03); cinsiyet kontrol edildiğinde gruplar arası farkın borderline anlamlılık düzeyinde devam ettiği saptanmıştır (p=0,06 ).



**Tablo 4.8. Major Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun OCT Parametreleri Açısından Karşılaştırılması**

Değişken	Major depresyon (n=42)	Sağlıklı Kontrol (n=24)	X <sup>2</sup> , t/z	p
EDIC	323,69±75,79	319,50 ±72,58	-0,21	0,82
EDIT	288,07 ± 73,15	296,13 ± 84,17	0,40	0,68
EDLN	292,95±69,54	253,17±75,82	-2,16	<b>0,03*</b>
RET.C	217,61±11,86	223,58±17,27	1,65	0,10
RET.T	323,95±18,45	330,29±20,27	1,29	0,20
RET.N	352,76±20,60	359,33±25,86	1,13	0,26
RNFL.G	101,76 ±10,77	98,92 ± 6,76	-1,31	0,19
GCL	58,57±6,15	58,75±5,56	-0,43	0,66
GCL hacim	2,34±0,12	2,41±0,10	2,22	<b>0,03*</b>
IPL	45,83±5,10	47,13±4,89	1,00	0,31
Aksiyel	23,36±0,82	23,86±0,81	-1,20	0,22
Sferik	-0,68±0,47	-0,89±0,67	-0,95	0,34

\*p<0,05, Normal dağılan değişkenler için student t testi yapılmış ve ort, SS, t istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney u testi yapılmış, z istatistiği verilmiş; kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir. EDI.C: santral koroid kalınlığı, EDI.N:nazal koroid kalınlığı,EDI.T:temporal koroid kalınlığı,RET.C: santral retina kalınlığı, RET.N: nazal retina kalınlığı, RET.T:temporal retina kalınlığı, RNFL.G: global retina sinir lif tabaka kalınlığı, GCL:ganlion hücre tabakası, GCL hacim: ganlion hücre tabakası hacmi, IPL:iç pleksiform tabaka

#### **4.9. Vitamin D Tam Major Depresyon Hastaları, Vitamin D Eksik Major Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması**

Üç grup arasında yaş, cinsiyet, doğum yeri, çocuk sayısı, kardeş sayısı ve medeni durum açısından gruplar arasında fark bulunmamaktadır. Toplam eğitim süresi sağlıklı kontrol grubunda hem vitamin D tam major depresyon hastalarından hem de vitamin D eksik major depresyon hastalarından daha fazladır. Ancak vitamin D tam ve eksik major depresyon hastalarında gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmada toplam eğitim süresi gruplar arası farklılık göstermemektedir (p=0.77). Sağlıklı kontrol grubu, her iki major depresyon hasta grubuna göre daha fazla oranda çalışıyor olarak bulunmuştur ancak yine her iki depresyon grubu arasında bu açıdan fark yoktur. Kapalı giyim tarzı açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık olup, kapalı giyim tarzı vitamin D eksik major

depresyon grubunda en fazladır (vitamin D eksik major depresyon >vitamin D tam major depresyon >sağlıklı kontrol grubu). Ancak kapalı giyim tarzı açısından vitamin D eksik ve tam major depresyon hasta grupları arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (p=0.76).

Vitamin D tam major depresyon hastaları, vitamin D eksik major depresyon hastaları ve sağlıklı kontrol gruplarının sosyodemografik özellikler açısından karşılaştırılması tablo 4.9 da verilmiştir.



**Tablo 4.9.** Vitamin D Tam Major Depresyon Hastaları, Vitamin D Eksik Major Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması

Değişken	Vitamin D tam MD (n=20)	Vitamin D eksik MD (n=22)	Sağlıklı Kontrol (n=24)	F/x2	p	Grup farkı
Yaş	30,75±9,54	31,14±10,58	30,63±5,43	0,02	0,97	1=2=3
Cinsiyet						
Kadın	15(%75)	17(%77,3)	13(%54,2)			1=2=3
Erkek	5(%15)	5(%22,7)	11(%45,8)	3,44	0,17	
Toplam Eğitim (yıl)	11,80± 4,57	11,41± 4,29	15,83±2,85	8,94	<b>0,00**</b>	<b>1=2&lt;3</b>
Medeni Durum						
Evli	8 (%40)	11 (%50)	9(%37,5)			1=2=3
Evli değil	12 (%60)	11(%50 )	15(%62,5)	0,80	0,66	
Çocuk Sayısı	1,15±1,53	1,55±1,81	0,67±0,96	3,25	0,19	1=2=3
Kardeş Sayısı	3,65± 1,92	4,14±1,98	3,21±1,56	1,48	0,23	1=2=3
Çalışma Durumu						
Çalışmıyor	11 (%55)	14 (%63,6)	3(%12,5)			1=2<3
Çalışıyor	9 (%45)	8 (%36,4)	21(%87,5)	14,14	<b>0,00**</b>	
Doğum Yeri						
Bolu	3 (%15)	6 (%27,3)	10(%41,7)			1=2=3
Diğer	17 (%85)	16 (%72,7)	14(%58,3)	3,82	0,14	
Kimlerle yaşadığı						
Yalnız	3 (%10)	1 (%4,5)	8 (%33,3)			1=2=3
Yalnız değil	17 (%85)	21 (%95,5)	16 (%66,7)	6,59	0,03	
Giyim tarzı						
Açık	10 (%50)	10(%45,5)	21(%87,5)			1=2>3
Kapalı	10(%50)	12(%54,5)	3(%12,5)	10,41	<b>0,00**</b>	

\*p<0,05, Normal dağılan değişkenler için one way ANOVA testi yapılmış ve ort, SS, F istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Kruskal Wallis ANOVA testi yapılmış ve F istatistiği verilmiş; kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir. Post hoc karşılaştırmalar için Bonferroni düzelmesi yapılmıştır.

#### **4.10. Vitamin D Tam Major Depresyon Hastaları, Vitamin D Eksik Major Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Klinik Özellikler Açısından Karşılaştırılması**

Vitamin D tam major depresyon hastaları, Vitamin D eksik major depresyon hastaları ve sağlıklı kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmada geçmiş psikotrop kullanımı vitamin D tam majör depresyon hastalarında diğer gruplara göre fazla bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,04$ ). Üç grup arasında suicid öyküsü açısından yapılan karşılaştırmada majör depresyon grubunda oran sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olsa bile yapılan ikili karşılaştırmada vitamin D tam ve eksik major depresyon grupları arasında fark bulunmamıştır.



**Tablo 4.10.** Vitamin D Tam Major Depresyon Hastaları, Vitamin D Eksik Major Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Klinik Özellikler Açısından Karşılaştırılması

Değişken	Vitamin D tam MD (n=20)	Vitamin D eksik MD (n=22)	Sağlıklı Kontrol (n=24)	F, z, X <sup>2</sup>	p	Grup farkı
Toplam hastalık süresi (ay)	34,45±35,10	39,14±59,13	-	- 0,20	0,83	1=2
Şimdiki atak süresi (ay)	6,85±5,58	11,73±20,33	-	- 0,86	0,39	1=2
Atak sayısı (ort)	2,08±0,28	2,00±0,00	-	- 0,81	0,41	1=2
Başlatan stresör Var	9 (%45)	13 (%59)	-	0,83	0,36	1=2
Alevlendiren stresör Var	2 (%10)	2 (%9)	-	0,01	1,00	1=2
Geçmiş psikotrop kullanımı Var	5 (%25)	1 (%4,5)	1 (%4,2)	6,27	<b>0,04**</b>	<b>1&gt;2=3</b>
Psikiyatri yatışı Evet	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	-	-	-
Suisid Öyküsü Var	5 (%25)	2 (%9)	0 (%0)	7,27	<b>0,02**</b>	1=2>3
Şiddet Öyküsü Var	1 (%5)	0 (%0)	0 (%0)	2,33	0,31	1=2=3
Tıbbi hastalık Var	0 (%0)	0 (%0)	3 (%12)	5,50	0,06	1=2=3
Tıbbi Yatış Var	1 (%5)	2 (%9)	4 (%17)	1,64	0,43	1=2=3
Sigara Var	8 (%40)	6 (%27)	9 (%38)	0,86	0,64	1=2=3
Alkol Var	2 (%10)	0 (%0)	1 (%4)	2,42	0,29	1=2=3
Madde Var	1 (%5)	0 (%0)	0 (%0)	2,33	0,31	1=2=3
Ailede Tıbbi Hastalık Var	5 (%25)	3 (%14)	6 (%25)	1,13	0,56	1=2=3
Ailede Suisid Var	1 (%5)	1 (%5)	0 (%0)	1,18	0,55	1=2=3
Ailede Alkol - Madde Var	2 (%10)	0 (%0)	0 (%0)	4,74	0,09	1=2=3
Ailede Psikiyatrik Hastalık Var	5 (%25)	5 (%23)	2 (%8)	2,49	0,28	1=2=3

\*p<0,05, Normal dağılan değişkenler için one way ANOVA t testi yapılmış ve ort, SS, F istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Kruskal Wallis ANOVA testi yapılmış ve F istatistiği verilmiş; kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir. Post hoc karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

#### **4.11. Vitamin D Tam Major Depresyon Hastaları, Vitamin D Eksik Major Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması**

HADA toplam skoru, HADD toplam skoru, ASO toplam skoru, HAMD kognitif, vejetatif ve toplam skorları, HAMA psişik, somatik ve toplam skorları vitamin D eksik major depresyon hastaları>vitamin D tam major depresyon hastaları>sağlıklı kontrol grubu şeklindedir (p=0,00). Bu üç grubun, hangi ikisi arasında fark olduğunun gösterilmesi için analizler ikili gruplar arasında yapılmış ve tüm alt ölçeklerde vitamin D tam ve eksik major depresyon hasta grupları arasındaki fark anlamlı bulunmazken, sağlıklı kontrol grubunun ölçek skorları hem vitamin D tam, hem de Vitamin D eksik olan major depresyon hastalarını skorlarından anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Vitamin D tam major depresyon hastaları, vitamin D eksik major depresyon hastaları ve sağlıklı kontrol grupları arasında CGI skorları vitamin D tam MD=vitamin D eksik MD>sağlıklı kontrol şeklindedir (p=0,00). Vitamin D tam major depresyon hastaları, vitamin D eksik major depresyon hastaları ve sağlıklı kontrol grupları arasında IGD skorları; sağlıklı kontrol>vitamin D tam MD>vitamin D eksik MD şeklindedir ve sağlıklı kontrol grubunun IGD skorları, hem vitamin D tam hem Vitamin D eksik major depresyon hastalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulunmuştur (p=0,00). Ancak vitamin D eksik ve Vitamin D tam olan major depresyon hasta grupları arasındaki IGD farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir.

**Tablo 4.11.** Vitamin D Tam Major Depresyon Hastaları, Vitamin D Eksik Major Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması

Değişken	Vitamin tam MD (n=22)	Vitamin D eksik MD (n=20)	Sağlıklı Kontrol (n=24)	F	P	Grup fark
HADA toplam	12,45±4,23	13,27±5,41	4,88±2,62	27,83	<b>0,00**</b>	1=2>3
HADD toplam	12,75±3,29	13,14±3,73	3,25±2,23	73,97	<b>0,00**</b>	1=2>3
HAMD kognitif	16,35±2,56	17,18±3,73	7,17±0,48	46,96	<b>0,00**</b>	1=2>3
HAMD vejetatif	17,95±4,62	19,19±3,40	10,46±0,77	46,06	<b>0,00**</b>	1=2>3
HAMD toplam	34,30±6,69	36,57±6,32	17,63±0,82	90,45	<b>0,00**</b>	1=2>3
HAMA psişik	9,35±3,10	9,95±3,03	0,46±0,50	45,94	<b>0,00**</b>	1=2>3
HAMA somatik	9,37±5,81	10,68±5,32	0,35±0,57	43,11	<b>0,00**</b>	1=2>3
HAMA toplam	18,95±7,56	20,64±7,50	0,78±0,73	73,89	<b>0,00**</b>	1=2>3
ASO toplam	38,30±6,82	38,45±6,75	22,88±6,36	41,66	<b>0,00**</b>	1=2>3
CGI	3,45±0,51	3,45±0,67	1,00±0,00	50,44	<b>0,00**</b>	1=2>3
IGD	59,15±6,67	58,77±7,38	96,50±1,61	330,48	<b>0,00**</b>	1=2<3

\*p<0,05, Normal dağılan değişkenler için one way ANOVA t testi yapılmış ve ort, SS, F istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Kruskal Wallis ANOVA testi yapılmış ve F istatistiği verilmiş; kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir. Post hoc karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

#### 4.12 Vitamin D Tam Major Depresyon Hastaları, Vitamin D Eksik Major Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Vitamin D, CRP ve OKT Parametreleri Açısından Karşılaştırılması

Vitamin D tam olan major depresyon hastaları, vitamin D eksik olan major depresyon hastaları ve sağlıklı kontrol gruplarının CRP düzeyleri açısından yapılan karşılaştırmasında Vitamin D eksik MD>Vitamin D tam MD> sağlıklı kontrol grubu şeklinde bulunmuştur. Bu üç grubun, hangi ikisi arasında fark olduğunun gösterilmesi için analizler ikili gruplar arasında yapılmış ve sağlıklı kontrol grubunun CRP düzeyleri vitamin D tam ve eksik olan MD hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş olup (p=0,00) ; Vitamin D tam ve eksik olan major depresyon grupları arasında yapılan ikili karşılaştırmadaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır

(p=0,26). EDI.C, EDI.T, EDI.N, RET.C, RET.T, RET.N, RNFL.G, GCL, GCL volüm ve IPL parametreleri açısından üç grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

**Tablo 4.12. Vitamin D Tam Major Depresyon Hastaları, Vitamin D Eksik Major Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Vitamin D, CRP ve OKT Parametreleri Açısından Karşılaştırılması**

Değişken	Vitamin D Tam MD (n=22)	Vitamin D Eksik MD (n=20)	Sağlıklı Kontrol (n=24)	F	p	Grup fark
Vitamin D	34,40±15,13	9,32±5,99	30,46±8,76	36,11	<b>0,00**</b>	<b>1=3&gt;2</b>
CRP	0,58±0,77	0,99±1,12	0,10±0,02	17,43	<b>0,00**</b>	<b>1=2&gt;3</b>
EDI.C	321,35±74,42	325,82±78,70	319,50±72,58	0,04	0,95	1=2=3
EDI.T	292,10±88,37	284,41 ±57,88	296,13± 84,17	0,13	0,87	1=2=3
EDI.N	303,35±77,95	283,50±61,21	253,17±75,82	2,73	0,07	1=2=3
RNFL.G	100,45±11,56	102,95 ±10,11	98,92 ± 6,76	1,03	0,36	1=2=3
RET.C	216,37±12,21	218,68±11,72	223,58±17,27	1,48	0,23	1=2=3
RET.T	323,90±13,39	324,00±22,42	330,29±20,27	0,82	0,44	1=2=3
RET.N	352,85±18,52	352,68±22,77	359,33±25,86	0,63	0,53	1=2=3
GCL	58,60±4,36	58,55±7,52	58,75±5,56	0,27	0,87	1=2=3
GCLhacim	2,35±0,11	2,34±0,12	2,41±0,10	2,54	0,08	1=2=3
IPL	47,20±5,24	44,59±4,76	47,13±4,89	1,97	0,14	1=2=3
Aksiel	23,60±0,61	22,92±1,03	23,86±0,81	2,59	0,09	1=2=3
Sferik	-0,84±0,26	-0,76±0,54	-0,89±0,67	1,74	0,19	1=2=3

\*p<0,05, Normal dağılan değişkenler için one way ANOVA t testi yapılmış ve ort, SS, F istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Kruskal Wallis ANOVA testi yapılmış ve F istatistiği verilmiş; kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir. Post hoc karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

#### 4.13. İlk Atak Majör Depresyon ve Rekürren Majör Depresyon Hasta Gruplarının Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması

İlk atak majör depresyon ve rekürren majör depresyon hastaları arasında yapılan karşılaştırmada cinsiyet, medeni durum, kardeş sayısı, çalışma durumu, doğum yeri, kimlerle yaşadığı ve giyim tarzı açılarından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Rekürren majör depresyon hastalarının yaş ortalaması, ilk atak depresyon hastalarının yaş ortalamasına göre anlamlı derecede fazladır (p=0,01). Rekürren majör depresyon hasta grubunun çocuk sayısı ilk atak depresyon hasta grubuna göre anlamlı derecede fazla bulunmuştur (0,00). Toplam eğitim süresi ise ilk atak majör depresyon hastalarında



rekürren majör depresyon hasta grubuna göre anlamlı derecede fazla bulunmuştur (p=0,03).

**Tablo 4.13.** İlk Atak Majör Depresyon ve Rekürren Majör Depresyon Hasta Gruplarının Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması

Değişken	İlk atak MD (n=21)	Rekürren MD (n=21)	t,z/x2	p
Yaş	27,10±7,51	34,81±10,78	-2,68	<b>0,01**</b>
Cinsiyet				
Kadın	18 (%85,7)	14 (%66,7)	2,10	0,14
Erkek	3 (%14,3)	7 (%33,3)		
Toplam	13,00±3,74	10,19±4,60	2,17	<b>0,03**</b>
Eğitim (yıl)				
Medeni Durum	7 (%33,3)	12 (%57,1)	2,40	0,12
Evli	14 (%66,7)	9 (%42,9)		
Evli değil				
Çocuk Sayısı	0,57±0,81	2,14±1,95	-3,03	<b>0,00**</b>
Kardeş Sayısı	3,48±1,72	4,33±2,10		
Çalışma Durumu	14 (%66,7)	11 (%52,4)	0,88	0,34
Çalışmıyor	7 (%33,3)	10 (%47,6)		
Çalışıyor				
Doğum Yeri	4 (%19,0)	5 (%23,8)	0,14	1,00
Bolu	17 (%81,0)	16 (%76,2)		
Diğer				
Kimlerle yaşadığı	2 (%9,5)	2 (%9,5)	0,00	1,00
Yalnız	19 (%90,5)	19 (%90,5)		
Yalnız değil				
Giyim tarzı	8 (%38,1)	12 (%57,1)	1,52	0,21
Açık	13 (%61,9)	9 (%42,9)		
Kapalı				

\*p<0,05, Normal dağılan değişkenler için student t testi yapılmış ve ort, SS, t istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney u testi yapılmış , z istatistiği verilmiş; kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir

#### **4.14. İlk Atak Majör Depresyon ve Rekürren Majör Depresyon Hasta Gruplarının Klinik Özellikler Açısından Karşılaştırılması**

Rekürren majör depresyon hastalarının toplam hastalık süresi ilk atak majör depresyon hastalarının toplam hastalık süresinden fazladır ( $p=0,00$ ). Rekürren depresyon hastalarında hastalığı alevlendiren stresör ilk atak majör depresyon hastalarına göre anlamlı derecede fazladır ( $p=0,05$ ). Rekürren depresyon hastalarının geçmiş psikotrop kullanımı ilk atak majör depresyon hastalarından anlamlı derecede fazladır ( $p=0,00$ ). Rekürren depresyon hastalarında suicid öyküsü ilk atak majör depresyon hastalarına göre anlamlı derecede fazladır ( $p=0,04$ ).



**Tablo 4.14. İlk atak majör depresyon ve rekürren majör depresyon hasta gruplarının klinik özellikler açısından karşılaştırılması**

Değişken	İlk atak MD (n=21)	Rekürren MD (n=21)	t, z, X <sup>2</sup>	p
Toplam hastalık süresi (ay)	5,81±6,33	68,00±52,76	-0,54	<b>0,00**</b>
Şimdiki atak süresi (ay)	6,52±6,50	12,29±20,41	-0,75	0,45
Atak sayısı (ort)	1	2,05±0,22	-	-
Başlatan stresör Var	10 (%47,6)	12 (%57,1)	0,38	0,53
Aevlendiren stresör Var	0 (%0,0)	4 (%19,0)	4,42	<b>0,05**</b>
Geçmiş psikotrop kullanımı Var	0 (%0,0)	6 (%28,6)	7,00	<b>0,00**</b>
Psikiyatri yatışı Evet	0 (%0,0)	0 (%0,0)	-	-
Suisid Öyküsü Var	1 (%4,8)	6 (%28,6)	4,28	<b>0,04**</b>
Şiddet Öyküsü Var	0 (%0,0)	1 (%4,8)	1,02	0,50
Tıbbi hastalık Var	0 (%0,0)	0 (%0,0)	-	-
Tıbbi Yatış Var	2 (%9,5)	1 (%4,8)	0,35	0,50
Sigara Var	5 (%23,8)	9 (%42,9)	1,71	0,19
Alkol Var	1 (%4,8)	1 (%4,8)	0,00	1,00
Madde Var	0 (%0,0)	1 (%4,8)	1,02	0,50
Ailede Tıbbi Hastalık Var	3 (%14,3)	5 (%23,8)	0,61	0,69
Ailede Suisid Var	1 (%4,8)	1 (%4,8)	0,00	1,00
Ailede Alkol - Madde Var	0 (%0,0)	2 (%9,5)	2,10	0,48
Ailede Psikiyatrik Hastalık Var	4 (%19,0)	6 (%28,6)	0,52	0,46

\*p<0,05, Normal dağılan değişkenler için student t testi yapılmış ve ort, SS, t istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney u testi yapılmış, z istatistiği verilmiş; kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir

#### 4.15. İlk Atak Majör Depresyon ve Rekürren Majör Depresyon Hasta Gruplarını Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması

Her iki grup arasında ölçek puanları açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

**Tablo 4.15 İlk Atak Majör Depresyon ve Rekürren Majör Depresyon Hasta Gruplarının Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması**

Değişken	İlk atak MD (n=21)	Rekürren MD (n=21)	t/z*	p
HADA toplam	12,62±4,8	13,14± 4,92	0,34	0,73
HADD toplam	12,43±2,97	13,48±3,94	0,97	0,33
HAMD kognitif	17,10±3,47	16,48± 2,99	-0,61	0,54
HAMD vejetatif	18,57±4,36	18,60±3,78	0,02	0,98
HAMD toplam	35,67±7,07	35,25±6,08	-0,20	0,84
HAMA psişik	9,57±3,26	9,76±2,87	0,20	0,84
HAMA somatik	9,75±5,67	10,38±5,50	0,36	0,72
HAMA toplam	19,55±8,01	20,14±7,13	0,25	0,80
ASO toplam	37,00±7,33	39,76 ± 5,86	1,34	0,18
CGI	3,48±0,60	3,43±0,59	-0,01	0,98
IGD	58,19±6,45	59,71±7,36	-0,70	0,48

\*p<0,05, Normal dağılan değişkenler için student t testi yapılmış ve ort, SS, t istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney u testi yapılmış , z istatistiği verilmiş; kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir

#### 4.16. İlk Atak ve Rekürren Major Depresyon Hastalarının Vitamin D, CRP ve OKT Parametreleri Açısından Karşılaştırılması

Rekürren depresyon hastaları ile ilk atak depresyon hastaları arasında Vitamin D düzeyi, CRP ve diğer OKT ölçümleri açısından fark yoktur, sadece EDI.C değeri ilk atak depresyon hastalarında, rekürren depresyon hastalarına kıyasla anlamlı derecede yüksek

bulunmuştur (p=0,04). ANCOVA analizi ile cinsiyet kontrol edildiğinde EDI.C açısından halen fark olduğu (p=0,01; İA=351,26 vs RA=296,11) ancak yaş kontrol edildiğinde EDI.C açısından fark olmadığı saptanmıştır. (p=0,15, İA=341,34 vs RA=306,03).

**Tablo 4.16. İlk Atak ve Rekürren Major Depresyon Hastalarının Vitamin D, CRP ve OKT Parametreleri Açısından Karşılaştırılması**

Değişken	İlk Atak MD (n=21)	Rekürren MD (n=21)	t/z*	p
Vitamin D	20,24±19,15	22,29±14,69	-0,38	0,70
CRP	0,69±1,08	0,90±0,87	-0,67	0,50
EDI.C	347,10±76,41	300,29±69,18	2,08	<b>0,04*</b>
EDI.T	299,95 ± 53,64	276,19 ± 88,28	1,05	0,30
EDI.N	281,86±65,39	304,05±73,34	-1,03	0,30
RNFL.G	99,76 ±8,68	103,76 ± 12,40	-1,21	0,23
RET.C	215,55±11,12	219,57±12,47	-1,08	0,28
RET.T	325,38±14,80	322,52±21,79	0,49	0,62
RET.N	354,52±21,99	351,00±19,50	0,54	0,58
GCL	57,95±6,77	59,19±5,55	-1,31	0,18
GCL hacim	2,34±0,11	2,35±0,13	0,44	0,65
IPL	45,57±3,84	46,10±6,20	-0,32	0,74
Aksiel	23,33±0,61	23,39±0,98	-0,15	0,87
Sferik	-0,57±0,52	-0,75±0,44	-0,54	0,59

\*p<0,05, Normal dağılan değişkenler için student t testi yapılmış ve ort, SS, t istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney u testi yapılmış , z istatistiği verilmiş; kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir

EDI C: santral koroid kalınlığı, EDI N:nazal koroid kalınlığı,EDI T:temporal koroid kalınlığı,RET C: santral retina kalınlığı, RET N: nazal retina kalınlığı, RET T:temporal retina kalınlığı, RNFL G: global retina sinir lif tabaka kalınlığı, GCL:ganlion hücre tabakası, GCL volüm: ganlion hücre tabakası hacmi, IPL:iç pleksiform tabaka

#### 4.17. Kadın ve Erkek Hastaların Sosyodemografik Değişkenler Açısından Karşılaştırılması

Kadın ve erkek hasta grupları arasında yaş, toplam eğitim süresi, medeni durum, çocuk sayısı, kardeş sayısı, çalışma durumu, doğum yeri, kimlerle yaşadığı açılardan fark yoktur. Kapalı giyim tarzı kadın hasta grubunda erkek hasta grubuna göre anlamlı derecede fazladır (p=0,00).

**Tablo 4.17. Kadın ve Erkek Hastaların Sosyodemografik Değişkenler Açısından Karşılaştırılması**

Değişken	Kadın MD (n=32)	Erkek MD (n=10)	t,z/x <sup>2</sup>	P
Yaş	29,94±9,12	33,50±11,63	-1,02	0,31
Toplam Eğitim (yıl)	12,03±4,30	11,10±4,65	-0,77	0,45
Medeni Durum	16 (%45,7)	4 (%40,0)	0,10	1,00
Evli	19 (%54,3)	6 (%60,0)		
Evli değil				
Çocuk Sayısı	1,31±1,61	1,30±1,56	-0,11	0,92
Kardeş Sayısı	3,77±1,71	4,60±2,45	-1,21	0,23
Çalışma Durumu	23 (%65,7)	3 (%30,0)	4,06	0,07
Çalışmıyor	12 (%34,3)	7 (%70,0)		
Çalışıyor				
Doğum Yeri	9 (%25,7)	2 (%20,0)	0,13	1,00
Bolu	26 (%74,3)	8 (%80,0)		
Diğer				
Kimlerle yaşadığı	3 (%8,6)	1 (%10,0)	0,20	1,00
Yalnız	32 (%91,4)	9 (%90,0)		
Yalnız değil				
Giyim tarzı				
Açık	20 (%44,4)	21 (%100,0)	18,78	<b>0,00*</b>
Kapalı	25 (%55,6)	0 (%0,0)		

\*p<0,05, Normal dağılan değişkenler için student t testi yapılmış ve ort, SS, t istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney u testi yapılmış, z istatistiği verilmiş; kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir

#### **4.18. Kadın ve Erkek Hastaların Klinik Değişkenler Açısından Karşılaştırılması**

Kadın ve erkek hasta grupları arasında yapılan karşılaştırmada erkek hasta grubunda şimdiki atak süresi kadın hasta grubuna göre anlamlı derecede fazla bulunmuştur ( $p=0,03$ ).



**Tablo 4.18.** Kadın ve Erkek Hastaların Klinik Değişkenler Açısından Karşılaştırılması

Değişken	Kadın MD (n=32)	Erkek MD (n=10)	t, z, X <sup>2</sup>	p
Toplam hastalık süresi (ay)	28,41±35,48	64,10±73,29	-1,37	0,16
Şimdiki atak süresi (ay)	8,72±7,01	11,60±29,69	-2,14	<b>0,03*</b>
Atak sayısı (ort)	2,08±2,00	2,00±0,00	-0,74	0,81
Başlatan stresör Var	16 (%45,7)	6 (%60,0)	0,63	0,49
Alevlendiren stresör Var	2 (%5,7)	2 (%20,0)	1,96	0,20
Geçmiş psikotrop kullanımı Var	5 (%14,3)	1 (%10,0)	0,12	1,00
Psikiyatri yatışı Evet	0 (%0,0)	0 (%0,0)	-	-
Suisid Öyküsü Var	6 (%17,1)	1 (%10,0)	0,30	1,00
Şiddet Öyküsü Var	1 (%2,9)	0 (%0,0)	0,29	1,00
Tıbbi hastalık Var	1 (%2,9)	0 (%0,0)	0,29	1,00
Tıbbi Yatış Var	4 (%11,4)	0 (%0,0)	1,25	0,56
Sigara Var	11 (%31,4)	4 (%40,0)	0,25	0,71
Alkol Var	2 (%5,7)	0 (%0,0)	0,59	1,00
Madde Var	1 (%2,9)	0 (%0,0)	0,29	1,00
Ailede Tıbbi Hastalık Var	7 (%20,0)	2 (%20,0)	0,00	1,00
Ailede Suisid Var	1 (%2,9)	1 (%10,0)	0,93	0,39
Ailede Alkol - Madde Var	2 (%5,7)	0 (%0,0)	0,59	1,00
Ailede Psikiyatrik Hastalık Var	9 (%25,7)	1 (%10,0)	1,11	0,41

\*p<0,05, Normal dağılılan değişkenler için student t testi yapılmış ve ort, SS, t istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney u testi yapılmış, z istatistiği verilmiş; kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir



#### 4.19 .Kadın ve Erkek Hastaların Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması

Her iki grup arasında ölçek puanları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

**Tablo 4.19** .Kadın ve Erkek Hastaların Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması

Değişken	Kadın MD (n=32)	Erkek MD (n=10)	t/z	p
HADA toplam	13,03± 4,75	10,60±5,40	1,38	0,17
HADD toplam	12,43±4,48	11,90±3,10	0,34	0,72
HAMD kognitif	16,00± 4,15	16,60±3,40	-0,41	0,67
HAMD vejetatif	18,20±4,37	17,56±4,50	0,39	0,69
HAMD toplam	34,20±7,95	34,56±7,14	-1,22	0,90
HAMD şid				
Hafif-orta dep	27 (%84,4)	8 (%88,9)	0,11	1,00
Şiddetli dep	5 (%15,6)	1 (%11,1)		
HAMA psişik	9,29±3,94	8,20±3,08	0,80	0,42
HAMA somatik	10,03±5,76	7,11±5,90	1,34	0,18
HAMA toplam	19,31±8,62	15,67±8,76	1,12	0,26
HAMA şiddeti				
Minor anksiyete	4 (%12,5)	4 (%44,4)	4,56	<b>0,05*</b>
Major anksiyete	28 (%87,5)	5 (%55,6)		
ASO toplam	38,37 ± 7,12	35,00±6,63	1,33	0,18
CGI	3,29±0,89	3,30±0,67	-0,19	0,84
IGD	61,49±12,27	61,00±8,01	-0,30	0,76

\*p<0,05, Normal dağılan değişkenler için student t testi yapılmış ve ort, SS, t istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney u testi yapılmış , z istatistiği verilmiş; kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir

#### 4.20 .Kadın ve Erkek Hastaların OKT Parametreleri Açısından Karşılaştırılması

Kadın ve erkek major depresyon hastaları arasında Vitamin D ve CRP açısından fark yoktur. OKT parametrelerinden RET.N ve IPL erkek major depresyon hastalarında kadın hastalardan yüksek olup, farklar istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla p=0,04, p=0,00).

**Tablo 4.20.Kadın ve Erkek Hastaların OKT Parametreleri Açısından Karşılaştırılması**

Değişken	Kadın MD (n=32)	Erkek MD (n=10)	t/z	p
VitaminD	20,77±14,58	26,80±23,33	-1,00	0,32
CRP	0,78±1,04	0,64±0,64	-0,20	0,83
EDI.C	314,26±69,24	346,00±89,23	-1,19	0,23
EDI.T	283,69 ± 68,19	304,80 ± 80,41	-0,83	0,41
EDI.N	282,31±68,65	315,30±64,28	-1,33	0,18
RNFLG	101,40 ±11,14	101,40± 9,44	0,00	1
RET.C	217,97 ±14,86	222,50±11,26	-0,88	0,38
RET.T	324,37±12,89	324,70±31,24	-0,05	0,96
RET.N	349,69±18,55	364,10±21,98	-2,08	<b>0,04*</b>
GCL	58,03±6,29	60,30±5,61	-1,01	0,31
GCL hacim	2,33±0,11	2,38±0,13	-1,20	0,23
IPL	44,65±5,04	49,60±3,20	-2,90	<b>0,00*</b>
Aksiel	23,32±0,96	23,46±0,37	-0,31	0,76
Sferik	-0,74±0,45	-0,53±0,52	-0,84	0,44

\*p<0,05, Normal dağılan değişkenler için student t testi yapılmış ve ort, SS, t istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney u testi yapılmış , z istatistiği verilmiş; kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir EDI C: santral koroid kalınlığı, EDI N:nazal koroid kalınlığı,EDI T:temporal koroid kalınlığı,RET C: santral retina kalınlığı, RET N: nazal retina kalınlığı, RET T:temporal retina kalınlığı, RNFL G: global retina sinir lif tabaka kalınlığı, GCL:ganlion hücre tabakası, GCL volüm: ganlion hücre tabakası hacmi, IPL:iç pleksiform tabaka

#### **4.21. Kapalı ve Açık Giyim Tarzı Olan Majör Depresyon Hastalarının Sosyodemografik Değişkenler Açısından Karşılaştırılması**

Kapalı giyim tarzı ve açık giyim tarzı olan majör depresyon hastaları arasında yapılan karşılaştırmada yaş, toplam eğitim süresi, çocuk sayısı, çalışma durumu, kardeş sayısı, doğum yeri, kimlerle yaşadıkları değişkenleri için gruplar arasında fark yoktur. Kapalı giyim tarzı olan majör depresyon hastalarının tamamı kadındır ve kadın majör depresyon hastalarının kapalı giyim tarzına sahip olmaları, açık giyim tarzına sahip olmalarına göre anlamlı derecede fazladır ( $p=0,00$ ). Ayrıca evli olma durumu kapalı giyim tarzı olan majör depresyon hastalarında açık majör depresyon hastalarına göre anlamlı derecede fazladır ( $p=0,05$ ).



**Tablo 4.21.** Kapalı ve açık giyim tarzı olan majör depresyon hastalarının sosyodemografik değişkenler açısından karşılaştırılması

Değişken	Açık giyim tarzı olan MD (n=20)	Kapalı giyim tarzı olan MD (n=22)	t,z/x2	p
Yaş	29,90±10,38	31,91±9,73	-0,64	0,52
Cinsiyet				
Kadın	10 (%50,0)	22	14,43	<b>0,00**</b>
Erkek	10 (%50,0)	(%100,0) 0 (%0,0)		
Toplam	11,25±4,47	11,91±4,37	-0,67	0,50
Eğitim (yıl)				
Medeni Durum	6 (%30,0)	13 (%59,1)	3,57	<b>0,05*</b>
Evli	14 (%70,0)	9 (%40,9)		
Evli değil				
Çocuk Sayısı	1,05±1,35	1,64±1,91	-0,94	0,34
Kardeş Sayısı	3,80±1,98	4,00±1,95		
Çalışma Durumu	10 (%50,0)	15 (%68,2)	1,43	0,23
Çalışmıyor	10 (%50,0)	7 (%31,8)		
Çalışıyor				
Doğum Yeri				
Bolu	3 (%15,0)	6 (%27,3)	0,93	0,46
Diğer	17 (%85,0)	16 (%72,7)		
Kimlerle yaşadığı				
Yalnız	2 (%10,0)	2 (%9,1)	0,01	0,70
Yalnız değil	18 (%90,0)	20 (%90,9)		

\*p<0,05, Normal dağılan değişkenler için student t testi yapılmış ve ort, SS, t istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney u testi yapılmış , z istatistiği verilmiş; kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir

#### 4.22. Kapalı ve Açık Giyim Tarzı Olan Majör Depresyon Hastalarının Klinik Değişkenler Açısından Karşılaştırılması

Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

**Tablo 4.22.** Kapalı ve Açık Giyim Tarzı Olan Majör Depresyon Hastalarının Klinik Değişkenler Açısından Karşılaştırılması

Değişken	Açık giyim tarzı olan MD (n=20)	Kapalı giyim tarzı olan MD (n=22)	t, z, X <sup>2</sup>	p
Toplam hastalık süresi (ay)	46,15±58,32	28,50±37,28	-0,98	0,32-
Şimdiki atak süresi (ay)	10,30±21,10	8,59±7,01	-0,85	0,39
Atak sayısı (ort)	2,00±0,00	2,13±0,35	-1,22	0,22
Başlatan stresör Var	10 (%50,0)	12 (%54,5)	0,08	0,76
Alevlendiren stresör Var	3 (%15,0)	1 (%4,5)	1,32	0,33
Geçmiş psiko trop kullanımı Var	3 (%15,0)	3 (%13,6)	0,01	1,00
Psikiyatri yatışı Evet	0 (%0,0)	0 (%0,0)	-	-
Suisid Öyküsü Var	4 (%20,0)	3 (%13,6)	0,30	0,69
Şiddet Öyküsü Var	0 (%0,0)	1 (%4,5)	0,93	1,00
Tıbbi hastalık Var	0 (%0,0)	0 (%0,0)	-	-
Tıbbi Yatış Var	1 (%5,0)	2 (%9,1)	0,26	1,00
Sigara Var	7 (%35,0)	7 (%31,8)	0,04	0,82
Alkol Var	2 (%10,0)	0 (%0,0)	2,31	0,22
Madde Var	1 (%5,0)	0 (%0,0)	1,12	0,47
Ailede Tıbbi Hastalık Var	4 (%20,0)	4 (%18,2)	0,02	1,00
Ailede Suisid Var	1 (%5,0)	1 (%4,5)	0,00	1,00
Ailede Alkol -Madde Var	1 (%5,0)	1 (%4,5)	0,00	1,00
Ailede Psikiyatrik Hastalık Var	7 (%35,0)	3 (%13,6)	2,63	0,15

\*p<0,05, Normal dağılan değişkenler için student t testi yapılmış ve ort, SS, t istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney u testi yapılmış , z istatistiği verilmiş; kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir.

#### 4.23 . Kapalı ve Açık Giyim Tarzı Olan Majör Depresyon Hastalarının Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması

Her iki grup arasında ölçek puanları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

**Tablo 4.23 .** Kapalı ve Açık Giyim Tarzı Olan Mjör Depresyon Hastalarının Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması

Değişken	Açık giyim tarzı olan MD (n=20)	Kapalı giyim tarzı olan MD (n=22)	t/z	p
HADA toplam	12,75±4,95	13,00±4,87	-0,16	0,87
HADD toplam	12,70±3,26	13,18±3,75	-0,44	0,66
HAMD kognitif	16,95±3,74	16,64±2,73	0,31	0,75
HAMD vejetatif	18,58±4,07	18,59±4,11	-0,00	0,99
HAMD toplam	35,74±7,13	35,23±6,12	0,24	0,80
HAMD şiddeti				
Hafif-orta dep	15 (%78,9)	20 (%90,9)	1,16	0,39
Şiddetli dep	4 (%21,1)	2 (%9,1)		
HAMA psişik	9,85±3,67	9,50±2,40	0,36	0,71
HAMA somatik	10,00±6,12	10,14±5,03	-0,07	0,93
HAMA toplam	20,11±8,70	19,64±6,45	0,19	0,84
HAMA şiddeti				
Minor anksiyete	4 (%21,1)	4 (%18,2)	0,05	1,00
Major anksiyete	15 (%78,9)	18 (%81,8)		
ASO toplam	38,75±7,10	38,05±6,47	0,33	0,73
CGI	3,35±0,58	3,55±0,59	-0,89	0,36
IGD	60,65±6,95	57,41±6,78	1,52	0,13

\*p<0,05, Normal dağılan değişkenler için student t testi yapılmış ve ort, SS, t istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney u testi yapılmış , z istatistiği verilmiş; kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir

#### 4.24. Kapalı ve Açık Giyim Tarzı Olan Majör Depresyon Hastalarının OKT Parametreleri Açısından Karşılaştırılması

Kapalı ve açık major depresyon hastaları arasında yapılan karşılaştırmada iki grup arasında Vitamin D ve CRP parametreleri açısından fark saptanmamıştır. OKT parametrelerinden IPL açık giyim tarzı olan major depresyon hastalarında , kapalı giyim tarzı olan major depresyon hastalarından yüksek bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,01).

**Tablo 4.24. Kapalı ve Açık Giyim Tarzı Olan Majör Depresyon Hastalarının OKT Parametreleri Açısından Karşılaştırılması**

Değişken	Açık giyim tarzı olan MD (n=20)	Kapalı giyim tarzı olan MD (n=22)	t/z	p
Vitamin D	24,15±20,13	18,64±13,22	1,05	0,29
CRP	0,56±0,65	1,00±1,18	-1,52	0,13
EDI.C	339,95±77,01	308,91±73,28	1,33	0,18
EDI.T	302,50±74,55	274,95±70,98	1,22	0,22
EDI.N	311,60±66,46	276,00±69,37	1,69	0,09
RNFL.G	99,55±9,68	103,77±11,51	-1,27	0,20
RET.C	219,50±13,28	215,81±10,32	0,99	0,32
RET.T	321,10±23,19	326,55±12,79	-0,95	0,34
RET.N	354,55±22,13	351,14±19,49	0,53	0,59
GCL	58,50±4,96	58,63±7,17	-0,07	0,94
GCL hacim	2,34±0,12	2,34±0,11	0,01	0,99
IPL	47,90±4,30	43,95±5,13	2,69	<b>0,01*</b>
Aksiel	23,19±1,06	23,56±0,42	-0,96	0,33
Sferik	-0,70±0,43	-0,66±0,53	-0,66	0,50

\*p<0,05, Normal dağılan değişkenler için student t testi yapılmış ve ort, SS, t istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney u testi yapılmış , z istatistiği verilmiş; kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir. EDI C: santral koroid kalınlığı, EDI N:nazal koroid kalınlığı,EDI T:temporal koroid kalınlığı,RET C: santral retina kalınlığı, RET N: nazal retina kalınlığı, RET T:temporal retina kalınlığı, RNFL G: global retina sinir lif tabaka kalınlığı, GCL:ganlion hücre tabakası, GCL hacim: ganlion hücre tabakası hacmi, IPL:iç pleksiform tabaka

#### 4.25. Hafif-Orta depresyon ile Şiddetli Depresyon Hastalarının Sosyodemografik Değişkenler Açısından Karşılaştırılması

Her iki grup arasında sosyodemografik veriler açısından fark saptanmamıştır.

**Tablo 4.25. Hafif-Orta Depresyon İle Şiddetli Depresyon Hastalarının Sosyodemografik Değişkenler Açısından Karşılaştırılması**

Değişken	Hafif-Orta Depresyon (n=35)	Şiddetli Depresyon (n=6)	t,z/x2	p
Yaş	32,03±10,36	26,67±5,27	1,93	0,076
Cinsiyet				
Kadın	27 (%77,1)	5 (%83,3)	0,11	1,00
Erkek	8 (%22,9)	1 (%16,7)		
Toplam Eğitim (yıl)	11,66±4,57	11,17±3,81	0,24	0,80
Medeni Durum				
Evli	15 (%42,9)	4 (%66,7)	1,16	0,39
Evli değil	20 (%57,1)	2 (%33,3)		
Çocuk Sayısı	1,31±1,60	1,83±2,22	-0,46	0,64
Kardeş Sayısı	3,94±1,86	4,17±2,40	-0,21	0,79
Çalışma Durumu				
Çalışmıyor	20 (%57,1)	4 (%66,7)	0,19	1,00
Çalışıyor	15 (%42,9)	2 (%33,3)		
Doğum Yeri				
Bolu	6 (%17,1)	2 (%33,3)	0,85	0,57
Diğer	29 (%82,9)	4 (%66,7)		
Kimlerle yaşadığı				
Yalnız	4 (%11,4)	0 (%0,0)	0,76	1,00
Yalnız değil	31 (%88,6)	6 (%100,0)		
Giyim tarzı				
Açık	15 (%42,9)	4 (%66,7)	1,16	0,39
Kapalı	20 (%57,1)	2 (%33,3)		

\*p<0,05, Normal dağılan değişkenler için student t testi yapılmış ve ort, SS, t istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney u testi yapılmış , z istatistiği verilmiş; kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir

#### 4.26. Hafif-Orta Depresyon İle Şiddetli Depresyon Hastalarının Klinik Değişkenler Açısından Karşılaştırılması

Hafif-orta depresyon ve şiddetli depresyon grupları arasında klinik değişkenler açısından yapılan karşılaştırmada şiddetli depresyonu olan grubun geçmişte psikotrop kullanımı (p=0,03), ailede tıbbi hastalık öyküsü (p=0,00), ailede suikid öyküsü (p=0,01) ve ailede psikiyatrik hastalık olma (p=0,02) oranları hafif –orta derecede depresyonu olan gruptan



fazladır.

**Tablo 4.26. Hafif-Orta Depresyon İle Şiddetli Depresyon Hastalarının Klinik Değişkenler Açısından Karşılaştırılması**

Değişken	Hafif-Orta Depresyon (n=35)	Şiddetli Depresyon (n=6)	t, z, X <sup>2</sup>	p
Toplam hastalık süresi (ay)	37,86±50,36	50,36±43,82	-2,41	0,81
Şimdiki atak süresi (ay)	9,80±16,34	8,33±8,67	-0,01	0,98
Atak sayısı (ort)	2,00±0,00	2,33±0,57	-2,38	0,41
Başlatan stresör Var	18 (%51,4)	4 (%66,7)	0,47	0,66
Alevlendiren stresör Var	3 (%8,6)	1 (%16,7)	0,38	0,48
Geçmiş psikotrop kullanımı Var	3 (%8,6)	3 (%50,0)	7,03	<b>0,03*</b>
Psikiyatri yatışı Evet	0 (%0,0)	0 (%0,0)	-	-
Suisid Öyküsü Var	5 (%14,3)	2 (%33,3)	1,31	0,26
Şiddet Öyküsü Var	1 (%2,9)	0 (%0,0)	0,17	1,00
Tıbbi hastalık Var	0 (%0,0)	0 (%0,0)	-	-
Tıbbi Yatış Var	3 (%8,6)	0 (%0,0)	0,55	1,00
Sigara Var	12 (%34,3)	1 (%16,7)	0,73	0,64
Alkol Var	2 (%5,7)	0 (%0,0)	0,36	1,00
Madde Var	1 (%2,9)	0 (%0,0)	0,17	1,00
Ailede Tıbbi Hastalık Var	4 (%11,4)	4 (%66,7)	9,95	<b>0,00*</b>
Ailede Suisid Var	0 (%0,0)	2 (%33,3)	12,26	<b>0,01*</b>
Ailede Alkol - Madde Var	1 (%2,9)	1 (%16,7)	2,10	0,27
Ailede Psikiyatrik Hastalık Var	6 (%17,1)	4 (%66,7)	6,81	<b>0,02*</b>

\*p<0,05, Normal dağılan değişkenler için student t testi yapılmış ve ort, SS, t istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney u testi yapılmış , z istatistiği verilmiş; kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir.

#### 4.27. Hafif-Orta Depresyon İle Şiddetli Depresyon Hastalarının Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırması

Hafif –orta depresyon ve şiddetli depresyon hasta grupları arasında yapılan karşılaştırmada HADA toplam, HADD toplam, HAMD kognitif, HAMD vejetatif , HAMD toplam ,HAMA psişik, HAMA somatik ve HAMA toplam ölçek puanları şiddetli depresyonu olan hasta grubunda hafif-orta depresyonu olan gruba göre anlamlı derecede fazla bulunmuştur (p=0,00).

Her iki grup arasında ASO toplam, CGI ve IGD değişkenleri arasında fark saptanmamıştır.

**Tablo 4.27. Hafif-Orta Depresyon İle Şiddetli Depresyonun Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırması**

Değişken	Hafif-Orta Depresyon (n=35)	Şiddetli Depresyon (n=6)	t/z	p
HADA toplam	12,14±4,48	18,50±1,51	-3,41	<b>0,00**</b>
HADD toplam	12,34±3,36	16,67±1,86	-3,04	<b>0,00**</b>
HAMD kognitif	16,06±2,60	21,67±1,96	-5,02	<b>0,00**</b>
HAMD vejetatif	17,34±2,43	25,83±4,07	-7,11	<b>0,00**</b>
HAMD toplam	33,40±4,13	47,50±4,59	-7,59	<b>0,00**</b>
HAMA psişik	9,11±2,62	13,50±2,58	-3,79	<b>0,00**</b>
HAMA somatik	9,00±4,69	17,33±4,22	-4,06	<b>0,00**</b>
HAMA toplam	18,24±6,15	30,83±3,45	-4,84	<b>0,00**</b>
ASO toplam	38,00±6,59	42,50±5,08	-1,58	0,12
CGI	3,43±0,60	3,67±0,51	-1,00	0,31
IGD	59,23±7,11	56,33±6,21	0,93	0,35

\*p<0,05, Normal dağılan değişkenler için student t testi yapılmış ve ort, SS, t istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney u testi yapılmış , z istatistiği verilmiş; kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir.

#### 4.28. Hafif-Orta Depresyon İle Şiddetli Depresyonun CRP, Vitamin D ve OKT Parametreleri Açısından Karşılaştırması

Hafif –orta depresyon ile şiddetli depresyon arasında yaş, CRP ve vitamin D açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır. OCT parametrelerinden RET.T (p=0,05) ve RET.N (p=0,02) şiddetli depresyon grubunda hafif orta depresyon grubuna göre yüksek bulunmuş olup bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır.

**Tablo 4.28. Hafif-Orta Depresyon İle Şiddetli Depresyonun CRP, Vitamin D ve OKT Parametreleri Açısından Karşılaştırması**

Değişken	Hafif-Orta Depresyon (n=35)	Şiddetli Depresyon (n=6)	t/z*	p
Vitamin D	22,03±17,20	18,50±17,12	0,46	0,64
CRP	0,84±1,02	0,65±0,75	-0,31	0,75
EDI.C	322,89±72,78	302,33 ±75,11	0,63	0,52
EDI.T	292,17± 74,80	251,50± 54,32	1,27	0,21
EDI.N	292,66±74,55	291,83±42,42	0,03	0,97
RNFLG	101,17 ±10,94	107,83± 6,40	-1,44	0,15
RET.C	216,91±11,75	222,33±13,36	-1,02	0,31
RET.T	321,66±18,10	337,67±17,35	-2,01	<b>0,05*</b>
RET.N	349,31±18,80	369,83±24,07	-2,37	<b>0,02*</b>
GCL	58,40±6,63	59,83±2,85	-0,51	0,60
GCL hacim	2,34±1,22	2,38±0,10	-0,79	0,434
IPL	45,57±5,13	46,83±5,56	-0,55	0,58
Aksiel	23,29±0,85	23,91±0,11	-0,00	0,99
Sferik	-0,68±0,50	-0,68±0,09	-0,98	0,34

\*p<0,05, Normal dağılılan değişkenler için student t testi yapılmış ve ort, SS, t istatistiği verilmiş; normal dağıılmayan değişkenler için Mann Whitney u testi yapılmış , z istatistiği verilmiş; kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir.EDI C: santral koroid kalınlığı, EDI N:nazal koroid kalınlığı,EDI T:temporal koroid kalınlığı,RET C: santral retina kalınlığı, RET N: nazal retina kalınlığı, RET T:temporal retina kalınlığı, RNFL G: global retina sinir lif tabaka kalınlığı, GCL:ganlion hücre tabakası, GCL hacim: ganglion hücre tabakası hacmi, IPL:iç pleksiform tabaka

#### **4.29. Major ve Minör Anksiyete Gruplarının Sosyodemografik Değişkenler Açısından Karşılaştırılması**

Minör ve majör anksiyete grupları arasında yapılan karşılaştırmada kadınlarda majör anksiyetenin minör anksiyeteye göre istatistiksel olarak daha fazla olduğu bulunmuştur ( $p=0,05$ ). Her 2 grup arasında yapılan karşılaştırmada majör anksiyete grubunda olan kişiler minör anksiyete grubundakilere göre daha fazla Bolu dışında doğmuşlardı ( $p=0,05$ ).



**Tablo 4.29.** Major ve Minör anksiyete gruplarının sosyodemografik değişkenler açısından karşılaştırılması

Değişken	Minör anksiyete (n=8)	Majör anksiyete (n=33)	t, z, X <sup>2</sup>	p
Toplam hastalık süresi (ay)	26,75±33,16	39,03±52,52	-0,51	0,60
Şimdiki atak süresi (ay)	15,13±32,88	8,27±7,03	-1,05	0,29
Atak sayısı (ort)	2,00±0,00	2,07±0,25	-0,51	0,60
Başlatan stresör Var	3 (%37,5)	19 (%57,6)	1,04	0,43
Alevlendiren stresör Var	0 (%0,0)	4 (%12,1)	1,07	0,56
Geçmiş psikotrop kullanımı Var	0 (%0,0)	0 (%0,0)	-	-
Psikiyatri yatışı Evet	0 (%0,0)	0 (%0,0)	-	-
Suisid Öyküsü Var	0 (%0,0)	7 (%21,2)	2,04	0,31
Şiddet Öyküsü Var	0 (%0,0)	1 (%3,0)	0,24	1,00
Tıbbi hastalık Var	0 (%0,0)	0 (%0,0)	-	-
Tıbbi Yatış Var	1 (%12,5)	2 (%6,1)	0,39	0,48
Sigara Var	3 (%37,5)	11 (%33,3)	0,05	1,00
Alkol Var	0 (%0,0)	2 (%6,1)	0,51	1,00
Madde Var	0 (%0,0)	1 (%3,0)	0,24	1,00
Ailede Tıbbi Hastalık Var	0 (%0,0)	8 (%24,2)	2,14	0,31
Ailede Suisid Var	0 (%0,0)	2 (%6,1)	0,51	1,00
Ailede Alkol - Madde Var	0 (%0,0)	2 (%6,1)	0,51	1,00
Ailede Psikiyatrik Hastalık Var	0 (%0,0)	10 (%30,3)	3,20	0,16

\*p<0,05, Normal dağılan değişkenler için student t testi yapılmış ve ort, SS, t istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney u testi yapılmış, z istatistiği verilmiş; kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir

#### 4.30. Major ve Minör anksiyete gruplarının klinik değişkenler açısından karşılaştırılması

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

**Tablo 4.30. Major ve Minör anksiyete gruplarının klinik değişkenler açısından karşılaştırılması**

Değişken	Minör anksiyete (n=8)	Majör anksiyete (n=33)	t,z/x <sup>2</sup>	p
Yaş	33,25±11,32	30,70±9,74	0,64	0,52
Cinsiyet				
Kadın	4 (%50,0)	28 (%84,8)	4,56	<b>0,05*</b>
Erkek	4 (%50,0)	5 (%15,2)		
Toplam	10,38±4,74	11,88±4,37	-0,89	0,37
Eğitim (yıl)				
Medeni Durum	4 (%50,0)	15 (%45,5)	0,05	1,00
Evli	4 (%50,0)	18 (%54,3)		
Evli değil				
Çocuk Sayısı	1,38±1,40	1,39±1,76	-0,24	0,80
Kardeş Sayısı	5,25±2,86	3,61±1,58	8,06	0,15
Çalışma Durumu	4 (%50,0)	20 (%60,6)	0,29	0,69
Çalışmıyor	4 (%50,0)	13 (%39,4)		
Çalışıyor				
Doğum Yeri				
Bolu	4 (%50,0)	5 (%12,5)	4,56	<b>0,05*</b>
Diğer	4 (%50,0)	28 (%84,8)		
Kimlerle yaşadığı	1 (%12,5)			
Yalnız	7 (%87,5)	3 (%9,1)	0,85	1,00
Yalnız değil		30 (%90,9)		
Giyim tarzı				
Açık	4 (%50,0)	15 (%45,5)	0,05	1,00
Kapalı	4 (%50,0)	18 (%54,5)		

\*p<0,05, Normal dağılan değişkenler için student t testi yapılmış ve ort, SS, t istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney u testi yapılmış , z istatistiği verilmiş; kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir

#### 4.31. Major ve Minör Anksiyete Gruplarının Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırması

Major ve minör anksiyete grupları arasında yapılan karşılaştırmada HAMD kognitif (p=0,01), HAMD vejetatif, HAMD toplam, HAMA psişik, HAMA somatik, HAMA toplam, ASO toplam skorları major anksiyete grubunda minör anksiyete grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,00).

**Tablo 4.31. Major ve Minör Anksiyete Gruplarının Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırması**

Değişken	Minör anksiyete (n=8)	Majör anksiyete (n=33)	t/z	p
HADA toplam	10,25± 5,99	13,76±4,22	-1,93	0,06
HADD toplam	12,00±3,58	13,76±4,22	-0,98	0,33
HAMD kognitif	14,38± 1,99	17,48±3,16	-2,64	<b>0,01**</b>
HAMD vejetatif	14,57±1,13	19,48±3,97	-3,21	<b>0,00**</b>
HAMD toplam	29,14±1,95	36,97±6,37	-5,87	<b>0,00**</b>
HAMA psişik	5,88±0,99	10,73±2,49	-8,70	<b>0,00**</b>
HAMA somatik	3,13±1,72	11,76±4,74	-8,40	<b>0,00**</b>
HAMA toplam	9,00±1,92	22,48±5,71	-11,18	<b>0,00**</b>
ASO toplam	33,00 ± 5,88	40,00±6,06	-2,94	<b>0,00*</b>
CGI	3,13±0,64	3,55±0,56	-1,63	0,10
IGD	62,13±7,14	58,09±6,89	1,47	0,14

\*p<0,05, Normal dağılan değişkenler için student t testi yapılmış ve ort, SS, t istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney u testi yapılmış , z istatistiği verilmiş; kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir

#### 4.32. Major ve Minör Anksiyete Gruplarının Vitamin D, CRP ve OKT Parametreleri Açısından Karşılaştırması

Major ve minör anksiyete grupları arasında yapılan karşılaştırmada vitamin D, CRP, ve OCT parametreleri açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır.

**Tablo 4.32. Major ve Minör Anksiyete Gruplarının Vitamin D, OKT ve CRP Parametreleri Açısından Karşılaştırması**

Değişken	Minör Anksiyete (n=8)	Major Anksiyete (n=33)	t/z*	p
Vitamin D	31,25±25,41	18,85±13,90	1,89	0,06
CRP	0,81±0,82	0,78±1,04	-0,61	0,54
EDI.C	337,13±69,45	320,15±79,02	0,55	0,58
EDI.T	287,88±56,99	284,64±75,63	0,11	0,91
EDLN	308,50±38,98	286,21±73,86	1,18	0,25
RNFLG	102,13±11,43	102,00±10,78	0,02	0,97
RET.C	217,13±11,12	217,94±12,32	-0,17	0,86
RET.T	326,13±10,38	323,12±20,19	0,40	0,68
RET.N	359,75±13,35	350,79±22,05	1,09	0,28
GCL	57,13±4,61	58,79±6,53	-0,67	0,50
GCL	2,37±0,08	2,33±0,12	0,85	0,40
Volüm				
IPL	45,37±4,03	45,84±5,42	-0,23	0,81
Aksiel	23,17±0,21	23,37±0,90	-0,31	0,76
Sferik	-0,12±0,70	-0,74±0,42	1,83	0,08

\*p<0,05, Normal dağılan değişkenler için student t testi yapılmış ve ort, SS, t istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney u testi yapılmış, z istatistiği verilmiş; kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir EDI C: santral koroid kalınlığı, EDI N:nazal koroid kalınlığı,EDI T:temporal koroid kalınlığı,RET C: santral retina kalınlığı, RET N: nazal retina kalınlığı, RET T:temporal retina kalınlığı, RNFL G: global retina sinir lif tabaka kalınlığı, GCL:ganlion hücre tabakası, GCL hacim: ganglion hücre tabakası hacmi, IPL:iç pleksiform tabaka

#### 4.33. Tüm Örneklemde OKT ve İnflamasyon Parametrelerinin Sosyodemografik ve Klinik Değişkenler ile Korelasyonu

Tüm örneklemde yaş, eğitim düzeyi ile negatif korele (p=0,003/r=-0,365), EDI T ile negatif korele (p=0,035/ r =-0,260), RNFLG ile pozitif korele (p=0,036/r=0,259) olarak bulunmuştur.



Erkek cinsiyet olmak (E=1, K=2), kapalı giyim tarzı ile negatif korele ( $p=0,00/r=-0,933$ ); atak süresi ile negatif korele ( $p=0,09/r=-0,321$ ); HADA skoru ile negatif korele ( $p=0,005/r=-0,343$ ); ASO skoru ile negatif korele ( $p=0,007/r=-0,329$ ); HAMD vejetatif ile negatif korele ( $p=0,017/r=-0,295$ ); HAMD toplamla negatif korele ( $p=0,040/r=-0,256$ ); HAMA psişik ile negatif korele ( $p=0,019/r=-0,288$ ); HAMA somatik ile negatif korele ( $p=0,003/r=-0,364$ ); HAMA toplam ile negatif korele ( $p=0,008/r=-0,328$ ); RET.N ile pozitif korele ( $p=0,048/r=0,244$ ); IPL ile pozitif korele ( $p=0,002/r=0,373$ ) olarak bulunmuştur.

Kapalı giyim tarzı atak süresi ile pozitif korele ( $p=0,001/r=0,396$ ); hastalık süresi ile pozitif korele ( $p=0,027/r=0,273$ ); HADA skoru ile pozitif korele ( $p=0,006/r=0,334$ ); HADD skoru ile pozitif korele ( $p=0,004/r=0,350$ ); ASO skoru ile pozitif korele ( $p=0,016/r=0,295$ ); HAMD kognitif skoru ile pozitif korele ( $p=0,009/r=0,321$ ); HAMD vejetatif ile pozitif korele ( $p=0,004/r=0,348$ ); HAMD toplamla pozitif korele ( $p=0,005/r=0,343$ ); HAMA psişik ile pozitif korele ( $p=0,009/r=0,319$ ); HAMA somatik ile pozitif korele ( $p=0,004/r=0,358$ ); HAMA toplam ile pozitif korele ( $p=0,011/r=0,315$ ); CGI ile pozitif korele ( $p=0,001/r=0,403$ ); IGD ile negatif korele ( $p=0,00/r=-0,463$ ); CRP ile pozitif korele ( $p=0,010/r=0,316$ ); IPL ile negatif korele ( $p=0,006/r=-0,336$ ); olarak bulunmuştur.

Eğitim süresi, atak süresiyle negatif korele ( $p=0,00/r=-0,426$ ); hastalık süresiyle negatif korele ( $p=0,00/r=-0,538$ ); HADD ile negatif korele ( $p=0,003/r=-0,358$ ); HAMD kognitif ile negatif korele ( $p=0,005/r=-0,343$ ); HAMD vejetatif ile negatif korele ( $p=0,001/r=-0,390$ ); HAMD toplam ile negatif korele ( $p=0,003/r=-0,367$ ); HAMA psişik ile negatif korele ( $p=0,00/r=-0,426$ ); HAMA somatik ile negatif korele ( $p=0,003/r=-0,365$ ); HAMA toplam ile negatif korele ( $p=0,001/r=-0,403$ ); CGI ile negatif korele ( $p=0,00/r=-0,429$ ); IGD ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,451$ ); Vitamin D ile pozitif korele ( $p=0,041/r=0,252$ ); CRP ile negatif korele ( $p=0,001/r=-0,39$ ); EDI N ile negatif korele ( $p=0,010/r=-0,316$ ) olarak bulunmuştur.

Atak süresi, hastalık süresi ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,802$ ); HADA ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,557$ ); HADD ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,740$ ); ASO ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,60$ ); HAMD kognitif ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,691$ ); HAMD vejetatif ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,730$ ); HAMD toplam ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,707$ ); HAMA psişik ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,722$ ); HAMA somatik ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,687$ ); HAMA toplam ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,688$ ); CGI ile pozitif

korele ( $p=0,00/r=0,738$ ); IGD ile negatif korele ( $p=0,00/r= - 0,673$ ); Vitamin D düzeyi ile negatif korele ( $p=0,002/r=-0,378$ ); CRP ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,515$ ); RET N ile negatif korele ( $p=0,019/r=-0,288$ ) ve GCL hacmi ile negatif korele ( $p=0,003 /r= - 0,361$ ) olarak bulunmuştur.

Hastalık süresi, HADA ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,546$ ); HADD ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,684$ ); ASO ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,597$ ); HAMD kognitif ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,741$ ); HAMD vejetatif ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,727$ ); HAMD toplam ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,731$ ); HAMA psikişik ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,712$ ); HAMA somatik ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,694$ ); HAMA toplam ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,699$ ); CGI ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,771$ ); IGD ile negatif korele ( $p=0,00/r=-0,673$ ); Vitamin D ile negatif korele ( $p=0,003/r=-0,366$ ); CRP ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,575$ ); EDI.N ile pozitif korele ( $p=0,025/r=0,276$ ) olarak bulunmuştur.

CGI, IGD ile negatif korele ( $p=0,00/r=-0,947$ ); vitamin D ile negatif korele ( $p=0,004/r=-0,351$ ); CRP ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,523$ ); GCL hacmi ile negatif korele ( $p=0,033 /r= -0263$ ) olarak bulunmuştur.

IGD değeri Vitamin D düzeyi ile pozitif korele ( $p=0,007/r=0,326$ ); CRP ile negatif korele ( $p=0,00/r= -0,488$ ) olarak bulunmuştur. Vitamin D, CRP ile negatif korele olarak bulunmuştur ( $p=0,001/r=-0,383$ ).

HADA skoru, HADD ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,799$ ); ASO ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,835$ ); HAMD kognitif ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,762$ ); HAMD vejetatif ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,757$ ); HAMD toplam ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,783$ ); HAMA psikişik ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,746$ ); HAMA somatik ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,794$ ); HAMA toplam ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,809$ ); CGI ile pozitif korele ( $p=0,00 / r=0,717$ ); IGD ile negatif korele ( $p=0,00/ r= -0,697$ ); CRP ile pozitif korele ( $p=0,016/r=0,294$ ); olarak bulunmuştur.

HADD skoru ASO ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,794$ ); HAMD kognitif ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,836$ ); HAMD vejetatif ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,810$ ); HAMD toplam ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,835$ ); HAMA psikişik ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,748$ ); HAMA somatik ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,777$ ); HAMA toplam ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,779$ ); Vitamin D düzeyi ile negatif korele ( $p=0,004/r=-$

0,349); CRP ile pozitif korele ( $p=0,003 /r=0,364$ ); GCL hacmi ile negatif korele ( $p=0,033/r=-0,263$ ) bulunmuştur.

ASO, CGI ile pozitif korele ( $p=0,040/ r=0,253$ ); IGD ile negatif korele ( $p=0,00/r=-0,687$ ); Vitamin D ile negatif korele ( $P=0,025/r=-0,276$ ); CRP ile pozitif korele ( $p=0,040/r=0,253$ ) olarak bulunmuştur.

HAMD kognitif, HAMD vejetatif ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,859$ ); HAMD toplam ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,949$ ); HAMA psikişik ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,851$ ); HAMA somatik ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,858$ ); HAMA toplam ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,880$ ); Vitamin D ile negatif korele ( $p=0,004/r=-0,351$ ); CRP ile pozitif korele ( $p=0,006/r=0,335$ ) olarak bulunmuştur.

HAMD vejetatif, HAMD toplam ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,963$ ); HAMA psikişik ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,822$ ); HAMA somatik ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,924$ ); HAMA toplam ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,914$ ); CGI ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,833$ ); IGD ile negatif korele ( $p=0,00/r=-0,799$ ); Vitamin D ile negatif korele ( $p=0,001/r=-0,417$ ); CRP ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,442$ ) olarak bulunmuştur.

HAMD toplam, HAMA psikişik ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,851$ ); HAMA somatik ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,922$ ); HAMA toplam ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,925$ ); ASO ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,794$ ); CGI ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,869$ ); IGD değeri ile negatif korele ( $p=0,00/r=-0,844$ ); Vitamin D ile negatif korele ( $p=0,001/r=-0,399$ ); CRP ile pozitif korele ( $p=0,002/r=0,383$ ) olarak bulunmuştur.

HAMA psikişik, HAMA somatik ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,835$ ); HAMA toplam ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,927$ ); ASO ile pozitif korele ( $p=0,00/ r=0,738$ ); CGI ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,812$ ); IGD ile negatif korele ( $p=0,00/r=-0,788$ ); Vitamin D ile negatif korele ( $p=0,002/r=-0,370$ ); CRP ile pozitif korele ( $p=0,002/r=0,371$ ); GCL hacmi ile negatif korele ( $p=0,026/r= -0,273$ ) olarak bulunmuştur.

HAMA somatik, HAMA toplam ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,970$ ); ASO ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,830$ ); CGI ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,794$ ); IGD değeri ile negatif korele ( $p=0,00/r=-0,766$ ); Vitamin D ile negatif korele ( $p=0,002/r=-0,384$ ); CRP ile pozitif korele ( $p=0,010/r=0,321$ ) olarak bulunmuştur.

HAMA toplam, CGI ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,802$ ); IGD ile negatif korele ( $p=0,00/r=-0,786$ ); Vitamin D ile negatif korele ( $p=0,002/r=-0,374$ ); CRP ile pozitif korele ( $p=0,008, /r=0,329$ ) bulunmuştur.

EDI.C, EDI.T ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,633$ ), EDI. N ile de pozitif koreledir ( $p=0,00,/r=0,609$ ).

EDI.T, EDI.N ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,485$ ); IPL ile pozitif koreledir ( $p=0,016/r=0,294$ ).

EDI.N, IPL ile pozitif koreledir ( $p=0,009/r=0,320$ ); RET. C ile GCL volüm pozitif koreledir ( $p=0,001/r=0,404$ ). RET.T, RET.N ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,561$ ); GCL ile pozitif körele ( $p=0,00/r=0,675$ ); GCL hacmi ile pozitif koreledir ( $p=0,01/r=0,346$ ).

RET.N, GCL ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,505$ ); GCL hacim ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,675$ ) ve IPL ile pozitif koreledir ( $p=0,004/ r=0,346$ ).

GCL ile GCL hacmi pozitif korele ( $p=0,00/r=0,509$ ); IPL pozitif koreledir ( $p=0,032/r=0,264$ ).

GCL hacmi ile IPL pozitif korele ( $p=0,003/r=0,360$ ) olarak bulunmuştur.



#### 4.34. Major Depresyon Hastalarında OKT ve İnflamasyon Parametrelerinin Sosyodemografik ve Klinik Değişkenler İle Korelasyonu

Major depresyon hastalarında yaş, eğitim ile negatif korele ( $p=0,00/r=-0,571$ ), hastalık süresi ile pozitif korele ( $p=0,001/r=0,480$ ); ASO ile negatif korele ( $p=0,013/r=-0,381$ ), EDI.T ile negatif korele ( $p=0,042/r=-0,315$ ); RNLFİG ile pozitif korele ( $p=0,042/r=0,344$ ) olarak bulunmuştur.

Erkek cinsiyet (E=1, K=2), eğitim süresi ile negatif korele ( $p=0,00/r=-0,586$ ); atak süresi ile negatif korele ( $p=0,030/r=-0,335$ ); RET. N ile pozitif korele ( $p=0,046/r=0,309$ ); IPL ile pozitif korele ( $p=0,003/r=0,447$ ) olarak bulunmuştur.

Kapalı giyim tarzı IPL ile negatif korele ( $p=0,003/r=-0,446$ ) olarak bulunmuştur.

Eğitim süresi hastalık süresi ile negatif korele ( $p=0,012/r=-0,384$ ); HADA ile pozitif korele ( $p=0,360/r=0,019$ ), olarak bulunmuştur.

Atak süresi RET.N ile negatif korele ( $p=0,001/r=-0,507$ ); GCL ile negatif korele ( $p=0,012/r=-0,385$ ) olarak bulunmuştur.

CGI, EDI.T ile negatif korele ( $p=0,017/r=-0,366$ ) olarak bulunmuştur.

İGD, EDI. T ile pozitif korele ( $p=0,009/r=-0,396$ ) olarak bulunmuştur.

HADA, HADD ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,568$ ); ASO ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,703$ ), HAMD kognitif ile pozitif korele ( $p=0,01/r=0,502$ ); HAMD vejetatif ile pozitif korele ( $p=0,04/r=0,440$ ); HAMD toplam ile pozitif korele ( $p=0,001/r=0,507$ ); HAMA psikişik ile pozitif korele ( $p=0,002/r=0,456$ ); HAMA somatik ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,520$ ); HAMA toplam ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,559$ ); CGI ile pozitif korele ( $p=0,046/r=0,309$ ); EDI.C ile negatif korele ( $p=0,044/r=-0,313$ ) olarak bulunmuştur.

HADD, ASO ile pozitif korele ( $p=0,001/r=0,494$ ), HAMD kognitif ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,541$ ); HAMD vejetatif ile pozitif korele ( $p=0,007/r=0,418$ ); HAMD toplam ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,537$ ); CGI ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,0416$ ), İGD ile negatif korele ( $p=0,011/r=-0,389$ ); RNLFİG ile negatif korele ( $p=0,048/r=-0,307$ ) bulunmuştur.

ASO, HAMD kognitif ile pozitif korele ( $p=0,005/r=0,423$ ); HAMD vejetatif ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,573$ ); HAMD toplam ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,872$ );

HAMA psişik ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,492$ ); HAMA somatik ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,587$ ); HAMA toplam ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,621$ ); EDI. N ile negatif korele ( $p=0,021/r=-0,356$ ) olarak bulunmuştur.

HAMD kognitif, EDI.C ile negatif korele ( $p=0,024/r=-0,347$ ); EDI. N ile negatif korele olarak ( $p=0,027/r=-0,341$ ) olarak bulunmuştur.

HAMD vejetatif, HAMD toplam ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,886$ ); HAMA psişik ile pozitif korele ( $p=0,003/r=0,457$ ); HAMA somatik ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,801$ ); HAMA toplam ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,770$ ); ASO toplam ile pozitif korele ( $p=0,030/r=0,329$ ); CGI ile pozitif korele ( $p=0,016/r=0,375$ ) olarak bulunmuştur.

HAMD toplam, HAMA psişik ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,528$ ); HAMA somatik ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,796$ ); HAMA toplam ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,789$ ); ASO ile pozitif korele ( $p=0,003/r=0,449$ ); CGI ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,536$ ); IGD ile negatif korele ( $p=0,004/r=-0,444$ ); EDI N ile negatif korele ( $p=0,024/r=-0,353$ ) olarak bulunmuştur.

HAMA psişik , HAMA somatik ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,529$ ); HAMA toplam ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,770$ ); ASO toplam ile pozitif korele ( $p=0,0028/r=0,339$ ); IGD ile negatif korele olarak ( $p=0,033/r=-0,329$ ) olarak bulunmuştur.

HAMA somatik, HAMA toplam ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,934$ ); ASO ile negatif korele ( $p=0,00/r=-0,555$ ) olarak bulunmuştur.

HAMA toplam, ASO ile pozitif korele ( $p=0,001/r=0,496$ ) bulunmuştur.

EDI.C, EDI.T ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,537$ ), EDI.N ile pozitif korele ( $p=0,00/r=0,619$ ) olarak bulunmuştur.

EDI.T ile EDI. N pozitif korele bulunmuştur. ( $p=0,007/r=0,407$ )

RNLFG, RET.T ile pozitif korele ( $p=0,009/r=0,397$ ) RET.N ile pozitif korele ( $p=0,009/r=0,397$ ) bulunmuştur.

RET.N ,IPL ile pozitif korele ( $p=0,004/r=0,432$ ) olarak bulunmuştur.

GCL, IPL ile pozitif korele ( $p=0,011/r=0,386$ ) olarak bulunmuştur.





#### 4.35. Tüm Örneklemdeki Lojistik Regresyon:

SK veya MD grubunda olmayı neyin belirlediğini anlamak için yapılan lojistik regresyon analizinde bağımsız değişkenler olarak yaş, cinsiyet (K=1, E=2), eğitim, Vit D düzeyi, CRP düzeyi ve EDI.C skoru alınmış olup model geçerlidir (Omnibus test  $p=0,000$ ; HL test  $p=0,975$ ) ve varyansın %63.8'ini açıklamaktadır (Nagelkerke  $R^2=63,8$ ). Modelde bağımsız değişkenlerden sadece düşük eğitimin MD grubunda olmayı belirlediği saptanmıştır ( $b=-0,371$ ,  $SE=0,153$ ,  $Exp(B)=0,690$ ,  $p=0,015$ ).

**Tablo 4.35. Tüm Örneklemdeki Lojistik Regresyon:**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 <sup>a</sup>						
yas	-,088	,048	3,395	1	,065	,916
sex(1)	1,497	,884	2,864	1	,091	4,468
egitim	-,371	,153	5,919	1	,015	,690
VitD	-,023	,028	,669	1	,413	,978
CRP	9,663	6,576	2,160	1	,142	15730,792
EDI.C	,002	,005	,179	1	,672	1,002
Constant	5,645	3,777	2,234	1	,135	282,902

#### 4.36. Tüm Örneklemde HAMD puanını belirleyen Lineer Regresyon:

Tüm örneklemdeki HAMD puanını neyin belirlediğini anlamak için yapılan multiple regresyon analizinde bağımsız değişkenler olarak yaş, cinsiyet, eğitim, Vit D düzeyi, CRP ve EDI.C alınmış olup, model geçerlidir ( $F=4,032$ ,  $p=0,002$ ) ve varyansın %29.4'ünü açıklamıştır ( $R^2=0,294$ ). HAMD skorunu bağımsız değişkenlerden yaş ( $B=-0,324$ ,  $p=0,017$ ) ve toplam eğitimin ( $B=-0,423$ ,  $p=0,003$ ) belirlediği saptanmıştır.

**Tablo 4.36. Tüm Örneklemde HAMD puanını belirleyen Lineer Regresyon:**

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
(Constant)	62,687	10,266		6,106	,000
yas	-,386	,157	-,324	-2,454	,017
cinsiyet	-2,860	2,537	-,132	-1,127	,264
toplam egitim suresi	-,970	,310	-,423	-3,126	,003
VitD	-,111	,083	-,166	-1,342	,185
CRP	1,545	1,456	,131	1,061	,293
EDI.C	-,011	,016	-,077	-,674	,503

HAMD toplam bağımlı değişken

#### 4.37. Tüm Örnekleme CRP'yi belirleyen Lineer Regresyon:

Tüm örnekleme CRP düzeyini neyin belirlediğini anlamak için yapılan lineer regresyon analizinde bağımsız değişken olarak toplam eğitim, atak süresi, Vit D düzeyi ve HAMD skoru alınmış olup model geçerlidir ( $F=5,195$ ,  $p=0,001$ ) ve varyansın %25.7'sini açıklamaktadır ( $R^2=0,257$ ) ve bağımsız değişkenlerden atak süresinin anlamlı şekilde pozitif yönde ( $B=0,234$ ,  $p=0,056$ ) CRP düzeyini öngördüğü, Vit D

düzeyinin ise borderline anlamlılık düzeyinde CRP düzeyini negatif yönde öngördüğü (B=-0,225, p=0,065) anlaşılmıştır.

**Tablo 4.37. Tüm Örneklemde CRP'yi belirleyen Lineer Regresyon:**

Coefficients<sup>a</sup>

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	,893	,553		1,616	,111
	toplam eğitim süresi	-,031	,024	-,162	-1,309	,196
	su anki şikayetin başlangıcı ay	,015	,008	,234	1,948	,056
	VitD	-,013	,007	-,225	-1,878	,065
	HAMDtop	,010	,010	,122	,988	,327

a. Dependent Variable: CRP

#### 4.38. Major Depresyon Grubunda RFNLG'yi belirleyen Lineer Regresyon:

Major depresyon grubunda RFNLG'yi neyin belirlediğini saptamak için yapılan multiple lineer regresyon analizinde bağımsız değişkenler olarak yaş, cinsiyet, toplam eğitim ve HADD skoru alınmış olup model geçerlidir (F=2,577, p=0,053) olup varyansın %21.8'ini açıklamaktadır (R<sup>2</sup>=0,218) ve bağımsız değişkenlerden yaşın anlamlı şekilde pozitif yönde RFNLG'yi öngördüğü (B=0,462, p=0,025), HADD

skorunun ise borderline düzeyde ve negatif yönde RNFL.G'yi öngördüğü (B=-0,282, p=0,067) anlaşılmıştır.

**Tablo 4.38. Major Depresyon Grubunda RNFLG'yi belirleyen Lineer Regresyon:**

**Coefficients<sup>a,b</sup>**

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
1 (Constant)	94,354	13,603		6,936	,000
yas	,498	,214	,462	2,331	,025
HADDtop	-,869	,461	-,282	-1,886	,067
toplam eğitim süresi	,595	,482	,242	1,237	,224
cinsiyet	-2,955	3,717	-,118	-,795	,432

a. denekgrup2 = MD

b. Dependent Variable: RNFL.G

#### 4.39. Major Depresyon Grubunda CRP'yi belirleyen Lineer Regresyon

Major depresyon grubunda CRP düzeyini neyin belirlediğini anlamak için yapılan lineer regresyon analizinde bağımsız değişken olarak toplam eğitim, atak süresi, Vit D düzeyi, IGD, giyim tarzı ve HAMD skoru alınmış olup model geçerlidir (F=2,466, p=0,043) ve varyansın %30.3'sini açıklamaktadır (R<sup>2</sup>=0,303) ve bağımsız değişkenlerden IGD'nin anlamlı olarak negatif yönde CRP düzeyini öngördüğü (B=-0,401, p=0,026), atak

süresinin ise borderline anlamlılık düzeyinde (B=0,307, p=0,063) CRP düzeyini pozitif yönde öngördüğü anlaşılmıştır.

#### 4.39. Major Depresyon Grubunda CRP'yi belirleyen Lineer Regresyon

Coefficients<sup>a,b</sup>

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
1 (Constant)	5,205	2,061		2,525	,016
toplam eğitim süresi	-,012	,034	-,052	-,341	,735
su anki şikayetin başlangıcı ay	,020	,010	,307	1,919	,063
VitD	-,012	,009	-,203	-1,330	,192
HAMDtop	-,033	,025	-,219	-1,342	,189
giyim tarzı	,209	,299	,107	,699	,489
IGD	-,057	,024	-,401	-2,335	,026

a. denekgrup2 = MD

b. Dependent Variable: CRP

## 5.TARTIŞMA

Depresyon hastalarında inflamatuvar parametrelerin yükseldiğine dair pek çok çalışma bulunmakla birlikte [99] [100] [101] , depresyon hastalarında vasküler hasarı ve nörodejenasyonu göstermeye yönelik olarak OKT ile yapılmış çalışma sayısı çok azdır. Bu çalışmada majör depresyon hastalarında artmış bir inflamasyon ve OKT ile

gösterilebilecek olası bir vasküler hasar veya nörodejenerasyon olup olmadığı araştırılmış olup, retina pek çok anatomist tarafından embriyolojik gelişim ve hücresel yapısı nedeniyle beynin bir uzantısı olarak kabul edildiğinden, retinayı hızlı, kolay ve non-invaziv bir yöntemle incelemek için araştırmada OKT yöntemini kullanılmıştır. Araştırma, Türkiye'nin kuzeyinde yer alan ve yıl boyunca çok az güneş ışığı alan Bolu ilinde yapıldığı için ve daha önceki araştırmamızda Bolu ilinde psikiyatri polikliniğine başvuran depresif hastalar arasında Vitamin D eksikliği %87 oranında saptandığından [102] ve daha önce yapılmış pek çok çalışmada vitamin D'nin antiinflamatuvar etkisi olduğu belirlendiğinden, tek başına Vitamin D eksikliğinin OKT parametreleri üzerinde yapmış olduğu değişiklikler gösterildiğinden, çalışmada Vitamin D eksikliği olan ve olmayan depresif hastalarda hastalık şiddetinin, inflamasyonun ve OKT parametrelerinin nasıl etkilendiği araştırılmış olup, bu anlamda yapılan çalışma majör depresyon hastalarında Vitamin D eksikliği, inflamasyon ve OKT'yi birlikte inceleyen ilk çalışma olma niteliğini taşımaktadır.

Çalışmada majör depresif hastalarda CRP düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek, Vitamin D düzeyi anlamlı derecede düşük, koroid kalınlığı sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek, ganglion hücre tabakası hacmi sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Vitamin D tam ve eksik major depresif hastalar arasında ise CRP ve OKT parametreleri açısından fark saptanmamıştır. İlk atak majör depresyon hastalarında koroid kalınlığı rekürren majör depresyonu olan hastalarından yüksek saptanmıştır ancak, yaş kontrol edildiğinde bu fark kaybolmuştur. Erkek majör depresyon hastalarının IPL ve nazal retinal kalınlıkları kadın hastalardan anlamlı derecede fazla bulunmuştur. Şiddetli depresyon hastalarının nazal ve temporal retinal kalınlıkları hafif/orta şiddetli depresyon hastalarından anlamlı derecede fazla bulunmuştur. Major depresif hastalarda depresyon şiddeti ile CRP arasında pozitif korelasyon; depresyon şiddeti ve psişik anksiyete ile GCL hacmi arasında negatif korelasyon; şimdiki atak süresi ile GCL hacmi ve RET.N arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Tüm örneklemedeki regresyon analizlerinde depresyon hastası olmayı düşük eğitim düzeyi öngörürken, HAMD skoru ile belirlenen depresyon şiddetini genç yaşta olmak ve düşük eğitim düzeyi öngörmüştür. Hem tüm örneklemede hem majör depresif grupta CRP düzeyini ise atak süresinin uzunluğu ve Vitamin D

düzeinin düşüklüğü öngörmüştür. Major depresif grupta, RFNLG'yi yaş pozitif yönde ve HADD ile belirlenen yüksek depresyon skoru negatif yönde öngörmüştür.

Bu çalışmada saptandığı gibi majör depresif hastalarda sağlıklı kontrollere göre CRP düzeyinde artış olması literatürde pek çok çalışmada gösterilmiştir [103]. Depresyonda inflamatuvar değişiklikleri saptamak adına yapılan bir çalışmada tedavisiz depresif hastalarda kontrol grubuna göre CRP düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve aynı çalışmada antidepresan tedavi ile CRP ve IL 2 düzeylerinde anlamlı derecede azalma saptanmıştır [104]. Yapılan diğer bir çalışmada majör depresif bireylerde sağlıklı kontrollere göre CRP dışında IL-1, VEGF ve TNF-alfa gibi sitokinlerde de anlamlı derecede artış saptanmıştır [105]. Yine başka bir çalışmada majör depresyonlu hastaların CRP ve IL-6 düzeylerinde artış tespit edilirken, TNF- $\alpha$  düzeylerinde fark tespit edilmemiştir [106]. İntihar eden bireylerin beyinlerinden yapılan postmortem çalışmalarda da CRP, TNF-alfa, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve sitokinlerin mRNA ekspresyonlarının arttığı gözlenmiştir [40]. Antidepresan tedavi altındaki bireylerde ise periferik IL-6, IL-10, TNF-alfa, CCL2 (C-C motif ligand kemokin) düzeylerinde anlamlı azalma olduğu bulunmuştur [41]. Bipolar depresyonu olan bireylerde yapılan randomize çift kör bir çalışmada da depresif bireylerde artmış CRP düzeyleri saptanmıştır. Bu da, CRP'nin sadece majör depresyon için değil aynı zamanda bipolar depresyon için de yararlı bir biyobelirteç olabileceğini göstermiştir [107]. 2014 yılında Danimarka'da yapılan bir çalışmada CRP düzeyinin yükselmesinin depresyon ve psikolojik sıkıntı riski artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [108]. Literatürle uyumlu olarak bizim araştırmamızda da majör depresif bireylerde yüksek saptanan CRP'nin hastalık şiddetiyle ve atak süresiyle pozitif korele, işlevsellikle negatif korele olduğu saptanmış olup, tüm örneklemden regresyon analizlerinde CRP düzeyini, atak süresinin uzunluğu ve Vitamin D düşüklüğü öngörmüştür. Bu bulgular, depresyon, anksiyete ve stres şiddeti arttıkça ve işlevsellik düştükçe inflamasyonun arttığını ya da inflamasyon arttıkça depresyon, kaygı ve stres düzeyinin arttığını ve işlevselliğin düştüğünü göstermektedir. Strese bağlı olarak artan CRP gibi proinflamatuvar sitokinlerin beyne geçerek beyinde indolamin 2-3 deoksijenaz (IDO) enzim aktivasyonu yoluyla triptofan yıkımını hızlandırdığını ve buna bağlı olarak da serotonin oluşumunu azalttığını ve bu yolla "hastalık davranışı" denilen ve depresyonda da görülebilen iştah azlığı, uyku bozukluğu, yorgunluk, apati, anhedoni, anksiyete, konsantrasyon bozukluğu gibi birtakım belirtilere neden olduğu son dönem

yapılan çalışmalarda gösterilmiştir .Literatürde, depresyonda artan inflamatuvar süreçlerin ve artan sitokin salınımının, HPA eksenini de aktive ederek ACTH ve kortizol salınımının artmasına yol açtığı gösterilmiştir [42] Depresyondaki hastalarda yıllardır bilinen HPA hiperaktivitesi, kortizol yüksekliği ve DST non-süpresyonu da bu durumu desteklemektedir [109].Kortizol yüksekliğinin bir süre sonra hipokampal atrofiye yol açtığı ve depresif hastalarda kognitif fonksiyonların bozulmasına neden olduğu bilinmektedir [110] . Çalışmamızda, her ne kadar majör depresif hastalara kognitif test uygulanmamış olsa, da Hamilton Depresyon Ölçeğinin alt skoru olan HAMD kognitif puanının CRP ile olan pozitif korelasyonu, inflamasyon artışının kognitif fonksiyonları olumsuz yönde etkileyebileceğine işaret etmektedir.

Çalışmada, Vitamin D düzeyi düştükçe CRP'nin artma eğiliminde olduğu bulunmuştur. Literatürde, Vitamin D'nin antiinflamatuvar ve antioksidan etkisini gösteren pek çok çalışma vardır [111] [112]. Bir çalışmada, Vitamin D düzeyi ile inflamatuvar markerlar arasında negatif korelasyon gösterilmiştir [113]. Çalışmada, her ne kadar Vitamin D tam ve eksik majör depresyon grupları arasında CRP açısından fark saptanamamış olsa da, korelasyon analizlerinde Vitamin D seviyesi düştükçe CRP düzeyinde artış gözlenmesi ve regresyon analizlerinde CRP düzeyini Vitamin D düşüklüğünün öngörmesi indirekt olarak Vitamin D eksikliğinin inflamasyona katkı sağladığını gösterebilir.

Araştırmada, majör depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde Vitamin D eksikliği olduğu saptanmıştır. Literatürde, bizim bulgumuzla uyumlu olarak, Vitamin D eksikliğinin majör depresyon görülme sıklığını arttırdığı ve var olan depresyonun daha şiddetli olmasına neden olduğu pek çok çalışma ile gösterilmiştir [114]. 52,228 gönüllü ile yapılan bir çalışmada vitamin D eksikliği, depresif olan grupta olmayan gruba göre anlamlı derecede fazla bulunmuştur [115]. Rekürren depresyonu olan 91 gönüllü ve 89 sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan başka bir çalışmada da rekürren depresyonu olan grupta sağlıklı kontrol grubuna göre vitamin D eksikliğinin daha fazla görüldüğü saptanmıştır [116]. Bizim çalışmamızda her ne kadar majör depresyon hastaları ile sağlıklı kontroller arasında Vitamin D düzeyi açısından fark saptanmış olsa da, ilk atak ve rekürren depresyonu olan hastalar arasında Vitamin D düzeyi açısından herhangi bir fark saptanmamıştır, bunun sebebi örneklem sayısının azlığı olabilir. Chung HK ve ark'nın (2014) Koreli yetişkinlerde yapmış



olduğu çalışmada ise, Vitamin D seviyesi 16,2 nmol/L olanlarda depresif semptomlar saptanmıştır ve depresif semptomlar Vitamin D düzeyi ile ilişkili bulunmuştur [52]. Von Kanel R ve ark'nın (2015) hastanede yatan majör depresif hastalarda yaptığı bir çalışmada da Vitamin D seviyesi olarak 50 nmol/L altı olanlarda Beck depresyon ölçeğinde anlamlı derecede yükselme dikkat çekmiştir ve Vitamin D seviyesiyle kognitif semptomlar ve anhedoni arasında ilişki bulunmuştur [53]. Major depresyon şiddeti ve Vitamin D arasındaki ilişkiyi göstermek için yapılmış üç yüz gönüllünün katıldığı bir başka çalışmada, Vitamin D <20nmol/ml olan majör depresyon hastalarının Beck depresyon puanları, Vitamin D'si >20nmol/ml olan majör depresyon hastalarının Beck depresyon puanlarından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [117]. 59 tane suisid girişiminde bulunmuş majör depresyon hastası, 17 tane suisid girişiminde bulunmamış majör depresyon hastası ve 14 sağlıklı kontrol grubuyla yapılan bir çalışmada da suisid girişiminde bulunan hastalarda diğer gruplardan belirgin olarak daha fazla oranda (%58) Vitamin D eksikliği saptanmış olup, Vitamin D eksikliği olan grupta inflamatuvar belirteçlerde (özellikle IL-1 beta ve IL-6 da ) yükseklik saptanmıştır [40]. Ranganathan ve ark'nın (2013) stabil romatoid artrit hastalarında yaptığı çalışmada da, Vitamin D seviyesi 30 ng/ml nin altında bulunanlarda IL-17 seviyesinin arttığı görülmüştür [55]. Zhong W. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise (2014), Vitamin D seviyesinden farklı olarak VDR-RNA'ları bloklanmış endotelial hücrelerde diğer bir inflamatuvar marker olan vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) arttığı gösterilmiştir [56]. Yüksek yağlı ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada da, Vitamin D tedavisinin TNF-alfa, IL-6 ve CRP gibi inflamatuvar mediyatörleri azalttığı gösterilmiştir. Vitamin D'nin immün sistem üzerindeki rol oynayıcı etkisi; T helper 1 hücrelerinden daha az proinflamatuvar bir hücre olan T helper 2 yönüne doğru kayma sağlaması olup [40], Vitamin D eksikliğinde oluşan ve Vitamin D replasmanı ile düzelen proinflamatuvar durum muhtemelen beyin üzerinde olumsuz etkiye yol açıyor olabilir. Bizim çalışmamızda, her ne kadar Vitamin D tam ve Vitamin D eksik majör depresif gruplar arasında CRP ve ölçek puanları açısından fark saptanamamış olsa da, korelasyon analizlerinde Vitamin D düzeyi ile depresyon, anksiyete ve stres şiddetini ölçen tüm ölçek ve alt ölçek puanları ve CRP arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu da, literatürle uyumlu olarak Vitamin D düzeyi düşükçe inflamasyonun ve depresyon, kaygı, stres şiddetinin artma eğiliminde olduğunu, kognitif fonksiyonların ise bozulma eğiliminde olduğunu indirekt olarak göstermiştir.

Literatürde, kronik stresin ve depresyonun yol açtığı inflamasyon ve yüksek kortizol düzeylerinin nörodejenatif süreçlere yol açtığıyla ilgili pek çok çalışma bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada yüksek kortizol seviyesi olan bireylerde prefrontal, pariyetal, lateral, medial temporal kortikal alanlarda belirgin atrofi saptanmıştır [118]. Başka bir çalışmada, depresif hastaların ortalama CRP değeri sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup, MR görüntülemelerinde majör depresyon hastalarında her iki periventriküler beyaz cevherde yoğunluk artışı saptanmış, subikulum ve CA1 alan kalınlıklarında azalma gösterilmiştir [119]. Başka bir çalışmada depresif semptom skorları arttıkça sol temporal lob gri madde hacminde de anlamlı derecede azalma gösterilmiştir [120]. Benzer bir çalışmada, depresif hastalarda hem toplam depresif skorlar hem de somatik alt testlerde yükseklik hipokampal hacimde anlamlı derecede azalma ile ilişkili bulunmuştur [121]. Nörodejenatif süreçleri gösterebilmek adına kullanılan pek çok yöntem olmakla birlikte, literatürde beynin bir uzantısı olarak kabul edilen retinayı OKT yöntemiyle inceleyen ve nörodejenasyonu bu yöntemle göstermeye çalışan çok az sayıda çalışma vardır. Bizim çalışmamızda majör depresif bireyler ile sağlıklı kontrol grupları arasında RNFLG ve IPL değerleri arasında anlamlı fark saptanamamış olsa da, retinal sinir parametrelerinden bir diğeri olan GCL hacmi majör depresif hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulunmuş olup, tüm grup korelasyonlarında depresyon şiddeti, GCL hacmiyle negatif korele olarak bulunmuş ve majör depresif grup regresyonlarında HADD skoru RNFLG'yi negatif yönde öngörmüştür. Araştırmamızla kısmen uyumlu olarak, Kalenderoğlu ve arkadaşları da 100 majör depresyon hastası ve 50 sağlıklı kontrolü karşılaştırdıkları çalışmalarında, gruplar arasında RNFLG değeri açısından fark bulamamış ancak, GCL hacmi ve IPL değerlerini majör depresif grupta sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulmuşlardır [83]. Yıldız ve ark'nın 58 majör depresyon ve 57 sağlıklı kontrol grubu arasında yapmış olduğu başka bir çalışmada ise, gruplar arasında RNFLG, GCL, IPL değerleri açısından fark saptanmamıştır [122]. Benzer şekilde, 28 majör depresyon ve 20 sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği başka bir çalışmada da, majör depresyon hastaları ve sağlıklı kontrol grupları arasında RNFLG, IPL ve GCL değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır [123]. Yine benzer şekilde, 30 majör depresyon hastası ve 30 sağlıklı kontrolü karşılaştıran bir diğeri çalışmada daha RNFLG değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır [124]. Hem bizim çalışmamızda hem de önceki çalışmalarda RNFLG değerlerinde fark bulunmayıp, GCL ve IPL değerlerinde fark bulunmuş olması, GCL ve IPL ölçümlerinin

nörodejenerasyona daha hassas parametreler olmasıyla alakalı olabilir. Çünkü literatürde yer alan bir çalışmada, nörodejeneratif bir hastalık olan Multiple Skleroz hastalarında, atak döneminde nörodejenarasyonu göstermek için GCL ve IPL ölçümlerinin RNFLG'ye göre daha duyarlı olduğu bulunmuştur [125]. Çalışmamızda, multipl skleroz gibi inflamatuvar ve nörodejeneratif bir hastalık olabileceği düşünülen majör depresyonda GCL hacmi açısından azalma saptanmış olmasına rağmen, RNFLG kalınlığı açısından da azalma beklenirken fark bulunamamış olması, RNFLG ölçümlerinin yaş ve inflamasyona bağlı ödem gibi faktörlerden etkilenmesi ile açıklanabilir. Çünkü, histolojik çalışmalar, ilerleyen yaşla birlikte özellikle 40'lı yaşlardan sonra retinal sinir liflerinde yılda 5000 kadar akson kaybı olduğunu göstermiştir [126]. Honrubia ve Calonge ise, retinada sinir lif hücrelerinin ancak %50'si kaybolduğunda retinal değişikliklerin OKT ile gösterilebileceği belirtmiştir [127]. Bizim çalışmamızda majör depresif hastaların yaş ortalamasının görece genç olması ve sağlıklı kontroller ile yaş açısından eş olmaları (30 yaş) nedeniyle iki grup arasında RNFLG açısından fark bulunamamış olabilir. Literatürde de, çalışmalara alınan majör depresif hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının yaş ortalamalarının değişkenlik göstermesi nedeniyle gruplar arasında RNFLG açısından fark bulunamamış olabilir. RNFLG açısından fark bulunamamasının bir diğer nedeni de, neovaskülarizasyona bağlı oluşan katmanlar arasındaki ödem olabilir. Literatürde, yaşa bağlı retina dejenarasyonu olan hastalar ve sağlıklı kontroller arasında OKT ölçümleri karşılaştırıldığında, yaşa bağlı olarak optik sinir hasarı gibi retina iç tabaka kalınlığında azalma olması gerekirken, katman kalınlığının ödeme bağlı olarak artması nedeniyle RNFLG'nin OKT tarafından yanlış okunabileceği ve RNFLG'de azalma tespit edilemeyebileceği belirtilmiştir [128]. Bizim çalışmamıza da, akut ataktaki majör depresif bireyler alındığından ve bu hasta grubunda da inflamatuvar süreçler artmış olduğundan, inflamasyona bağlı olarak retina tabakaları arasında oluşmuş olabilen muhtemel bir ödem RNFLG değeri açısından gruplar arasında fark bulamamış olmamıza sebep olmuş olabilir.

Çalışmamızda, depresyon ve psikik anksiyete düzeyi ile GCL (ganglion hücre tabakası) hacmi arasında negatif korelasyon, şimdiki atak süresi ile GCL hacmi ve RET.N (nazal retinal kalınlık) arasında negatif korelasyon saptanmış ve regresyon analizinde HADD skorunun RNFLG'yi negatif yönde öngördüğü belirlenmiştir. Şiddetli depresyonu olan grupta ise, hafif depresyonu olan gruba göre RET.N ve RET.T daha yüksek saptanmıştır. Şiddetli depresif hastalarda RET.T ve RET.N'deki artışın

inflamasyondaki artışa bağlı ödemle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Diğer bulgular açısından, literatürde, bizim çalışmamıza benzer şekilde, depresif atak şiddeti ve OKT parametreleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, majör depresif hastalarda Montgomery-Asberg Depresyon skalası (MADRS) skorları ile RNFLG, GCL hacmi, IPL arasında negatif korelasyon bulunmuştur [129]. Başka bir çalışmada daha, majör depresif hastalarda CGI skoru ve HAMD ile belirlenen hastalık şiddeti ile GCL hacmi ve IPL arasında negatif korelasyon saptanmıştır [83]. Tüm bu veriler, depresyon, kaygı şiddetindeki artışın ve buna paralel olarak işlevsellikteki düşüşün OKT parametreleriyle gösterildiği üzere majör depresyonda nörodejeneratif sürece katkı sağladığına işaret edebilir. Bulgularımız ayrıca, şimdiki atak süresiyle RNFLG, GCL ve IPL arasında negatif korelasyon saptayan Yıldız ve ark'nın çalışmasını destekler niteliktedir [122]. Çalışmamızda, atak süresi uzadıkça depresyon, kaygı ve stres düzeyinde artma, işlevsellikte düşme, inflamasyonda artma eğilimi saptanmıştır. Araştırmamızda her ne kadar Vitamin D eksik ve tam majör depresyon hastaları arasında OKT parametreleri açısından herhangi bir farklılık saptanamamış olsa da, Vitamin D düzeyi ile atak süresi, depresyon-kaygı-stres şiddeti ve inflamasyon arasında saptanmış olan negatif korelasyonlar, Vitamin D düzeyi düştükçe atak süresinde uzama, inflamasyonda ve hastalık şiddetinde artma eğilimi olduğunu; atak süresi ve hastalık şiddeti arttıkça da OKT parametrelerinden GCL hacminin düşme eğiliminde olduğunu, depresyon şiddeti arttıkça da RNFLG'nin azalma eğiliminde olduğunu göstermiştir. Tüm bu veriler, majör depresyonda OKT ile saptadığımız nörodejeneratif sürecin, Vitamin D eksikliğiyle ilişkili atak süresinde uzama, hastalık şiddetinde artış ve inflamasyonda artış mekanizmaları üzerinden gerçekleşmiş olabileceğini gösterebilir.

Literatürde, depresyondan bağımsız olarak tek başına Vitamin D eksikliğinin OKT parametreleri üzerine etkisini inceleyen çalışmalarda her ne kadar Vitamin D açısından farklı kesme değerleri alınmış olsa da, Vitamin D eksikliği bulunan kişilerde ve farklı hasta gruplarında makuler ganglion hücre kalınlığında (GCL) anlamlı derecede azalma saptanmış ancak RNFLG açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır [3], [84], [85], [130]. Özetle, depresyondan bağımsız olarak tek başına Vitamin D eksikliği GCL'de azalmaya sebep olmakla birlikte, bizim çalışmamızda ek olarak Vitamin D eksikliğinin depresyonla ve depresyonun uzaması ve şiddetiyle de ilişkili olduğu ve depresyon şiddetinin artmasının ve süresinin uzamasının da GCL'yi negatif yönde

etkilediği saptanmıştır. Literatürde, majör depresyonda atak süresinin uzamasının ve uzun süre tedavisiz kalınmasının nörodejeneratif süreçlerle ve hipokampal atrofiyle ilişkili olduğunu gösteren çeşitli nörogörüntüleme bulguları da mevcuttur. Örneğin, bir çalışmada majör depresif hastalarda tedavisiz kalınan atak süresiyle hipokampal hacim arasında güçlü bir negatif korelasyon gösterilmiştir [131]. Antidepresan tedaviyle ise nöroenezin uyarıldığı, nöronal iyileşmenin sağlandığını gösteren çeşitli çalışmalar söz konusudur. Hayvan deneylerinde, akut iskemi geçirmiş rat beyinleri üzerinde yapılan randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada her gün fluoksetin tedavisi alan rat beyinlerinde 30 günden sonra hipokampuste fonksiyonel iyileşme ve nöroenez gösterilmiştir [132]. Bilindiği üzere sağlıklı insan beyinde de nöroenez, hipokampal dentat girusun subgranüler zonunda ve lateral ventrikülde gerçekleşmektedir. Bu bulgular ışığında depresyonun erken tanısının yapılmasının, laboratuvar incelemeleri yapılarak Vitamin D eksikliğinin taranmasının ve atak süresinin mümkün olduğunca kısa tutularak ivedilikle hem depresyonun hem Vitamin D eksikliğinin tedavi edilmesinin ve depresif atağın bir an önce kontrol altına alınmasının önemi, nörodejenerasyonu önlemek açısından bir kez daha ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda retinanın yansıra, retinanın beslenmesini sağlayan vasküler bir ağ yapısı olan koroid de incelenmiştir. Araştırmamızda, majör depresif grupta sağlıklı kontrol grubuna göre EDI.N ile belirlenen nazal koroid kalınlığında anlamlı artış saptanmıştır. Tüm örnekleme yaş ile EDI.T arasında negatif korelasyon bulunmuş olup, literatürde yaş ile koroid kalınlığının azaldığı daha önceki çalışmalar da da saptanmıştır [133]. Bu nedenle, analizde yaşı kontrol etme gerekliliği doğmuş ancak, yaş kontrol edildiğinde de majör depresyon ve sağlıklı kontroller arasında EDI.N açısından farklılığın devam ettiği saptanmıştır. Psikiyatrik hastalıklarda koroidal kalınlığa bakan çalışma sayısı oldukça azdır. Ancak, pek çok farklı inflamatuvar hastalıkta koroid kalınlığını inceleyen çeşitli araştırmalar mevcuttur. Örneğin, Vogh-Koyanagi-Harada (VKH), Behçet hastalığı, sarkoidoz, sempatik oftalmi, toksoplazma koryoretiniti , posterior sklerit ve ankilozan spondilit gibi bazı inflamatuvar hastalıklarda subfoveal koroid kalınlığında artış olduğunu gösteren çalışmalar vardır [134] [135] [136] [137] [138] [139] [140]. Psikiyatrik hastalıklarda koroid kalınlığını inceleyen ve ülkemizde yapılan iki araştırmada Topçu ve arkadaşları şizofreni hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre maküler kalınlıkta anlamlı derecede azalma, koroidal kalınlıkta ise anlamlı bir değişiklik saptamamışken [141]; Kalenderoğlu ve arkadaşları, bizim

çalışmamıza benzer şekilde major depresyonu olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre ortalama koroid kalınlığını daha yüksek bulmuşlardır [83]. Literatürde majör depresyon hastalarında IL-6, TNF-a ve IL-1 $\beta$  gibi sitokinlerin arttığı [142] ve bu sitokinlerin inflamatuvar süreçlerin etkisiyle koroidal kanlanmayı arttırdığı belirtilmiştir. Kalenderoğlu ve ark da, depresyonda saptadıkları koroid kalınlığındaki artışı depresyonun yol açtığı aksonal dejenerasyonu kompanse etmek için retinal kan akımının inflamasyona bağlı olarak arttırılmasına bağlamıştır.

Araştırmamızda, ilk atak majör depresyon hastaları ile rekürren hastalar da karşılaştırılmış olup, koroid kalınlığı ilk atak hastalarda rekürren majör depresif hastalardan daha yüksek saptanmıştır. Ancak, literatürde yaş ile koroid kalınlığının değiştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Örneğin, yaş ortalaması 45,7 olan 145 sağlıklı bireyin subfoveal koroid kalınlığı ile yaş arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada 10 yaşın altındaki sağlıklı çocuklarda subfoveal koroid kalınlığının (EDI.C) diğer yaş gruplarına göre daha kalın olduğu, 10 ile 20 yaş arasında değişiklik olmadığı, 30 yaş sonrasında ise yaşla ters orantılı olarak azalma olduğunu bildirilmiştir [143]. Huang ve ark. ile [133] ve Park ve ark'nın yapmış oldukları çalışmalarda ise, peripapiller koroid kalınlığında her on yılda 11-13  $\mu$ m incelme olduğunu bildirmiştir [144]. 210 sağlıklı bireyde yapılan başka bir çalışmada ise 60 yaş altında subfoveal koroid kalınlığı ile yaş arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır [145]. Literatürdeki bu bulgular nedeniyle ve hasta grubumuzda rekürren hastalar ile ilk atak hastalar arasında yaş açısından fark bulunduğundan analizlerde yaş kontrol edilmiş ve yaş kontrol edildiğinde saptanan farkın ortadan kalktığı görülmüştür. Literatürde, yaş açısından eş 50 ilk atak ve 50 rekürren majör depresif hastanın OKT ile karşılaştırıldığı Kalenderoğlu'nun çalışmasında ise ilk atak depresyon hastalarındaki koroid kalınlığı bizim bulgumuza kısmen benzer şekilde rekürren depresyon hastalarına göre daha fazla saptanmış olup, yazarlar koroid kalınlığındaki artışın nedeni olarak, depresyonda rol alan inflamatuvar süreçlere işaret etmiştir. Araştırmada, ilk atak ve rekürren hasta grupları arasında retinal lif kalınlığı ve ganglion hücre kalınlığı açısından fark saptanmamıştır. Bu durum, rekürren hastalarda atak sayısının en çok iki olmasından dolayı bu hasta grubunda belirgin bir nörodejenerasyon gelişmemiş olmasıyla ilişkili olabilir. Ayrıca, depresyonda aktive olan inflamatuvar süreç retinal kan akımında ve retinal yapının beslenmesinde artışa neden olarak aksonal dejenerasyonun gecikmesine

neden olmuş olabilir ve bu sayede aksonal hasar (RNFLG) gelişecek kadar dejenerasyonun ilerlememiş olabilir.

Literatürde, ilk atak majör depresif hastalar ile rekürren majör depresif hastaları OKT dışındaki nörogörüntüleme yöntemleriyle karşılaştıran çeşitli çalışmalarda ise, rekürren majör depresif hastaların postmortem olarak incelenen total hipokampal hacimlerinin ilk atak majör depresiflerin total hipokampal hacminden anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır [146]. İlk atak ve rekürren majör depresyon hastalarında yapılan başka bir çalışmada ise geçirilen depresif atak sayısı ile sağ hipokampal gri hacmi ve sağ amigdala hacmi negatif korele olarak bulunmuştur [147]. Başka bir çalışmada ise, ilk atak ve rekürren majör depresif hastaların hipokampus hacimlerinde iki grup arasında fark bulunamamış ancak, erkek majör depresif hastaların sol hipokampus hacimlerinde sağlıklı kontrollere göre azalma saptanmıştır. İlk atak ve rekürren majör depresif hasta hipokampus hacimleri arasında fark bulunamamış olması, ilk atakta inflamatuvar yanıtın daha şiddetli olmasına ve rekürren hasta grubunda daha önce antidepresan tedavi görmüş olmanın nörojeneze katkı sağlamış olabilmesine bağlanmıştır [148]. 30 ilk atak ve 27 rekürren depresyon hastasının karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada ise, ilk atak depresyon hastalarının amigdala hacimlerinin rekürren depresyon hastalarının amigdala hacimlerinden daha fazla olduğu gösterilmiş olup, bu durum ilk atak depresyon hastalarında inflamasyonun şiddeti ile artmış amigdala kan akımı ve metabolizması arasındaki ilişkiyle açıklanmıştır [149]. Şimdiye kadar tartışılan majör depresif hastalar üzerinde yapılmış olan çalışmalar birer izlem çalışması olmadığı için bulgular kesitsel olarak değerlendirilmiştir. Gelecekteki çalışmalarda aynı hastaların prospektif olarak izlenmesiyle daha sağlıklı sonuçlar elde edilebilir.

Araştırmamızda elde edilen sosyodemografik incelendiğinde, hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, medeni durum, kaçınıcı çocuk oldukları, son 10 yıldır yaşadıkları yer ve doğum yeri açılarından fark saptanmamıştır. Ancak çalışmamızda majör depresyonu olan hasta grubumuzda kadın /erkek oranı yaklaşık olarak iki kat bulunmuştur ve bu oran epidemiyolojik çalışmalarda bulunan 2/1 oranını desteklemiştir [150]. Bu oranın oluşumunda etkili olabilecek öğelerden biri farklı cinsiyetten olmanın yardım arama tutumu üzerindeki etkisi ile ilgili görünmektedir. Nitekim kadınların depresyonla ilgili olarak daha fazla tedavi arayışında olduğu bilinmektedir [151]. Çalışmamızda da gözlenen bu durum depresyonun doğasıyla

uyumluluk göstermektedir. Kadınlarda depresyonun daha sık görülmesini açıklayan çalışmalar, genetik ve üreme işlevi, nörotransmitter, nöroendokrin ve sirkadiyen sistemleri içeren beyin yapısı ve işlevleri ile ilgili farklılıklar, kadının toplumsal ve kültürel konumu, sorunlarla başa çıkma tarzları gibi biyolojik, psikolojik ve sosyokültürel etkileri içeren birçok faktörün etkileşmesinden kaynaklandığı görüşünü ileri sürerler [152], [153], [154].

Major depresyon ile ilgili olası risk faktörleri incelendiğinde bizim çalışmamızda majör depresyon grubunda eğitim düzeyi daha düşük bulunmuş olup, regresyon analizlerinde de depresyon hastası olmayı ve HAMD skoru ile belirlenen depresyon şiddetini düşük eğitim düzeyi öngörmüştür. Bu bulgular, daha önce yapılmış olan ve eğitim düzeyinin düşüklüğünün depresyon görülme olasılığını arttırdığını gösteren diğer çalışmaları da destekler niteliktedir [155], [156]. Çalışmamızda bulduğumuz bir başka bulgu ise toplam eğitim süresinin ilk atak depresyon hastalarında rekürren depresyon hastalarına göre daha yüksek olmasıdır. Bu bulgumuza ters olarak, literatürde ilk atak ve depresyon hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada eğitim düzeyleri açısından fark saptanmamıştır [157]. İlk hastalarının eğitim seviyelerinin yükseliği daha genç hastalar olmalarından kaynaklanmış olabilir çünkü hem tüm örnekleme hem majör depresif hastalarda yaş, eğitim düzeyi ile negatif korele bulunmuştur.

Bilindiği üzere işsizlik, geçim sıkıntısı gibi etkenler günümüzde bireylerin depresyona girmelerinde yordayıcı etkenlerden biridir [158] ,[159] . Yapılan başka bir çalışmada işsizlerdeki depresyon oranı, iş sahibi olanların neredeyse üç katı olarak saptanmıştır [160]. Bizim çalışmamızda da, literatürü destekler nitelikte depresif hastaların sağlıklı kontrollere göre daha düşük oranda çalışıyor olduğu görülmüştür. Bu nedenle, işsizlik depresyon için bir risk etkeni olarak kabul edilebilir.

Çalışmamızda bulduğumuz bir başka nokta ise sağlıklı kontrol grubunun majör depresyon hasta grubuna göre daha fazla yalnız yaşıyor olmasıydı. Bu bilgi literatürle çelişmekteydi çünkü, yalnız yaşayan bireylerde depresyon görülme riskinin fazla olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttu [161]. 531 çalışmanın baz alınarak yapıldığı en güncel metaanaliz çalışmasında yalnızlığın, majör depresyon gelişiminde önemli bir etkisi olduğu gösterilmiştir [162] . İntihar eden bireylerde yapılmış olan retrospektif bir çalışmada ise intihar eden bireylerde yalnız yaşama oranları kontrol grubuna göre anlamlı derecede fazla bulunmuştur [163]. Çalışmamızda bu sonucun



çıkması yalnız yaşamayan ve depresyonu olan grubun genel olarak evli ve evde ebeveyn sorumluluğu üstlenen bireylerden meydana gelmesi sayılabilir.

Çalışmamızda kapalı giyim tarzının (kollar, bacaklar ve başın kapalı olmasının) Vitamin D eksikliğine yol açabileceği düşünülerek hastalar Vitamin D eksikliği ve ilişkili olabilecek depresyon riski ve şiddeti açısından karşılaştırılmış olup, literatürde kapalı giyim tarzı ve Vitamin D eksikliği ya da depresyon arasındaki olası ilişkiyi inceleyen herhangi bir çalışma bulunmadığı görülmüştür. Tek bir çalışmada, kapalı giyim tarzı ile kemik mineral dansitesi arasındaki ilişki incelenmiş ve giyim tarzının osteoporoz gelişme riskine etki etmediği belirtilmiştir [164]. Bizim çalışmamızda ise, majör depresyon grubundaki bireylerin sağlıklı kontrol grubundaki bireylere göre daha fazla kapalı giyim tarzına sahip olduğu saptanmakla birlikte, kapalı ve açık giyim tarzı olan bireyler arasında Vitamin D veya CRP düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Kapalı giyim tarzı ve Vitamin D düzeyleri arasındaki olası ilişkiyi saptamak adına yapılan bir çalışmada, kış aylarında kapalı ve açık giyim tarzları arasında Vitamin D seviyesi olarak fark olmadığı ancak, yaz aylarında kapalı giyim tarzı olan bireylerde Vitamin D seviyesinin anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur [165]. Bu çalışmada da, Vitamin D ve giyim tarzı arasındaki ilişki açısından literatürdeki bu bulguyla benzer sonuçlar elde edilmiş olup, çalışma kış aylarında yapıldığından güneş ışınlarına maruziyet açısından iki grup arasında fark bulunamamış olabileceği düşünülmüştür. Ancak, çalışmada kapalı giyim tarzı olanların hepsinin kadın hastalar olduğu saptanmış olup, çalışma yaz aylarında yapıldığı takdirde bu hasta grubunda Vitamin D eksikliğinin tespit edilebilmesinin mümkün olabileceği düşünülmüştür çünkü, daha önce hastanemizde yapılan poliklinik taramasında, kadın depresyon hastalarında erkek depresyon hastalarına kıyasla anlamlı düzeyde yüksek oranda Vitamin D eksikliği saptanmıştır [102]. Araştırmamızda, kapalı giyim tarzı olanların, açık giyim tarzı olanlara göre iki kat daha fazla oranda evli oldukları, ancak hastalık şiddeti açısından ya da IPL harici OKT parametreleri açısından açık giyim tarzı olan hastalardan herhangi bir farklılık göstermedikleri fakat, nörodejenerasyonun göstergesi olan IPL değerinin açık giyim tarzı olanlara kıyasla kapalı giyim tarzı olan hastalarda anlamlı oranda daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca, kapalı giyim tarzının atak ve hastalık süresinin uzamasıyla, depresyon, anksiyete ve stres şiddetinin artmasıyla, kognitif bozulmayla, işlevsellikte düşüşle ve inflamasyonla ilişkili olduğu

belirlenmiştir. Bu bakımdan, bu hasta grubunun inflamasyon, depresyon riski ve şiddeti açısından daha dikkatle taranmasında fayda olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızdaki bir diğer bulgu major depresyon grubunda suisid öyküsünün sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla olmasıdır . Bu bulgu literatürle uyumlu [166] [167] olup, suisidaliteyi önlemek için majör depresyonun hızlıca tanınması gerektiği ve tedavi gereksiminin değerlendirilmesinin önemini göstermektedir. Vitamin D tam major depresyon ve Vitamin D eksik majör depresyon hasta grupları arasında ise suicid öyküsü açısından herhangi bir fark saptanmamıştır. Ancak, suicid öyküsü rekurren hasta grubunda ilk atak hasta grubuna göre anlamlı derecede fazla bulunmuş olup, literatürde atak sayısı arttıkça suicid riskinin anlamlı derecede arttığı bulunmuştur [168]. Bu bakımdan hastaların, depresyonlarının iyi bir şekilde kontrol altına alınarak depresif atakların tekrarının önlenmesi suisid açısından hayat kurtarıcı olabilir. Çalışmada ayrıca, doğal olarak rekurren depresyonu olan hastaların daha önce tedavi arayışı içinde oldukları ve bu sebeple geçmiş psikotrop kullanımlarının daha fazla olduğu saptanmıştır. Ancak, ilginç olarak, geçmiş psikotrop kullanımının Vitamin D eksik majör depresyon hastalarında değil de, Vitamin D tam majör depresyon hastalarında daha fazla olduğu saptanmıştır. Ancak, bu bulgu bu hastaların geçmişte Vitamin D eksikliği yaşamadıklarını göstermez çünkü, polikliniğimizde Vitamin D eksikliği rutin olarak tarandığından ve eksiklik saptandığında hemen replasmana başlandığından, bu hasta grubu bir zamanlar Vitamin D'si eksik ancak replasmanla tamamlanmış grup olabilir ve belki de bu nedenle geçmiş psikotrop kullanımları daha fazla olmuş olabilir ya da elde edilen bulgu tesadüfi bir bulgu da olabilir.

Çalışmamızda cinsiyetlere göre yapmış olduğumuz karşılaştırmada erkek majör depresif hastaların şimdiki atak sürelerinin kadın majör depresif hastalara göre anlamlı derecede daha uzun olduğu saptanmış olup, bu durum erkek hastaların hastalıklarını daha geç kabullenip doktora başvuru sürelerinin daha geç olması, yani tedavi arayış yollarının farklılığı ile açıklanabilir. Cinsiyetler arası bir diğer farklılık ise, kadınlarda şiddetli anksiyete oranının daha fazla olmasıdır. Literatürde, depresyon kadınlarda daha fazla görülmekte olup, depresyona sıklıkla anksiyete eşlik ettiğinden, kadınlarda şiddetli anksiyete daha fazla bulunmuş olabilir [169] , [170]. Cinsiyetler arasında, OKT parametreleri açısından karşılaştırma yapıldığında, retina lif kalınlığını gösteren RET.N ve IPL değerlerinin kadın majör depresif hastalarda erkek majör depresif hastalara

kıyasla anlamlı derecede düşük bulunduğu saptanmıştır. Kadın ve erkek hastalar arasında her ne kadar hastalık şiddeti açısından fark bulunamamış olsa da, kadınların depresyon, kaygı ve stres düzeylerinin daha fazla olma eğiliminde olduğu görülmüş olup, bu da, hastalık şiddeti arttıkça, kadın hastaların nörodejenerasyona daha yatkın hale gelebildiğini düşündürmektedir. Bizim alışmamızda koroid kalınlığı açısından kadınlar ve erkekler arasında farklılık bulunmamakla birlikte, , 152 erkek ve 158 kadın sağlıklı bireyin subfoveal koroid kalınlık açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada, koroid kalınlıkları erkek cinsiyette kadın cinsiyete göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [171].

şiddetli depresyonu olanlar ile hafif -orta düzeyde depresyonu olanların karşılaştırılmasında ise, şiddetli depresyonu olan hastaların geçmiş psikotrop kullanımlarının, suicid öykülerinin, ailelerinde psikiyatrik hastalık görülmesi riskinin hafif-orta depresyonu olanlara göre anlamlı derecede fazla olduğu bulunmuştur. Literatürde suicid düşüncesi olan ve olmayan majör depresif hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, şiddetli depresif bireylerde suicid düşüncesinin anlamlı derecede artmış olduğu gösterilmiştir [172]. Suicid prediktrlerine bakılan başka bir çalışmada ise geçmişte psikotrop kullanımı, hastalık şiddeti gibi etkenlerle suicid riski arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış olmakla birlikte [173], bizim elde ettiğimiz bulgular aile öyküsü olanların daha şiddetli depresyon geçirmeye yatkın olduklarına ve şiddetli depresyonu olan hastaların da suicid açısından daha fazla risk altında olduklarına işaret etmekte olup, bu veriler şiddetli depresyonu olan hastaların daha yakın gzlenmelerinin önemli olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, Vitamin D düzeyinin eğitim seviyesi daha yüksek olanlarda daha fazla olduğu, eğitim seviyesi daha düşük olanların ise Vitamin D düzeylerinin daha düşük olma eğiliminde olduğu saptanmış olup, bu bulgu eğitim seviyesi arttıkça vitamin D seviyesinin yükseldiğini gösteren bir diğer çalışmayı destekler niteliktedir [174]. Çalışmamızda ayrıca, Vitamin D düşüklüğünün depresyon şiddetini ölçen tüm ölçek puanlarında artışla ilişkili olduğu saptanmış olup, tüm bu veriler eğitim düzeyi düşük olan hasta grubunun Vitamin D eksikliği açısından risk altında olduğunu ve daha yakından taranmaları gerektiğini, Vitamin D eksikiği tespit edilen kişilerin ise depresyon ve kaygı şiddeti açısından daha risk altında olduklarını göstermiş olup, hem eğitimi düşük olan hem Vitamin D eksikliği olan kişilerin depresyon açısından daha dikkatli değerlendirilmesinin uygun olabileceğini göstermiştir.

Son olarak, tüm bu sosyodemografik veriler arasında, depresyonu yordayan en güçlü bulgunun eğitim düşüklüğü olduğu saptanmıştır. Depresyonu yordayıcı faktörler literatürde pek çok çalışma ile gösterilmiş olup, özellikle kadınlarda psikiyatrik hastalık yordayıcılarının araştırıldığı bir çalışmada düşük eğitim düzeyinin psikiyatrik hastalığa yakalanma için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [175]. Başka bir çalışmada ise adolosanlarda depresif semptom ve sosyoekonomik risk faktörleri araştırılmış ve ebeveyn eğitim düzeyi düşüklüğünün adolosan depresyonunda bir risk faktörü olduğu bulunmuştur [176]. Bu bakımdan, düşük eğitim düzeyinin depresyonun bir yordayıcısı olduğunu gösteren çalışma sonuçlarımız literatürler uyumlu olup, eğitimin ruh sağlığı açısından önemi bir kez daha ortaya konmuştur.

### **Kısıtlılıklar, Güçlü Yanlar ve Öneriler**

Çalışmamızda, tüm örnekleme depresyon şiddeti, CRP, Vitamin D, koroid kalınlığı, ganglion hücre tabaka hacmi ile ilgili korelasyonlar bulunduğu halde alt gruplar arasında fark saptanamamıştır. Bu durum, konuyla ilgili gelecekte yapılacak çalışmalara yol gösterebilir ve alt gruplar açısından daha detaylı karşılaştırmalar yapılabilir. Diğer bir kısıtlılık, her ne kadar majör depresyon hastaları ve sağlıklı kontroller yaş değişkeni açısından kontrol edilmiş olsa da, ilk atak ve rekürren majör depresyon hastaları arasında yaş açısından fark olmasıdır. Bu durum, OKT ölçümlerini değerlendirirken bir kısıtlılık oluşturmuştur ancak, bu kısıtlılık da istatistiksel analizler ile kontrol edilmiştir. Çalışmanın kesitsel olması OKT sonuçları açısından diğer bir kısıtlılık olup, ilerideki araştırmalarda uzunlamasına çalışmalar ile verilerin irdelenmesi daha uygun olacaktır. Çalışmada majör depresyon ve sağlıklı kontrol gruplarının yaş, cinsiyet, sferik ve aksiyel equvalan gibi OKT parametreleri açısından eşleştirilmiş olması ise çalışmanın güçlü tarafıdır. Çalışmanın diğer bir güçlü yönü, literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak Vitamin D'nin değerlendirmeye alınmış olması ve Vitamin D eksikliğinin hem depresyon ve inflamasyon hem de OKT parametreleri üzerindeki olası etkisinin incelenmiş olmasıdır. Ancak, araştırmanın yapıldığı dönem kış mevsimine denk geldiğinden ve bu nedenle açık-kapalı giyim tarzı olan gruplar arasında güneş ışığına maruziyet açısından fark ortadan kalktığından, giyim tarzının Vitamin D eksikliğine olan olası etkisi yaz aylarında yapılacak olan başka bir çalışmayla yeniden değerlendirilebilir. Çalışmamızın diğer bir güçlü yanı, hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının inflamasyon parametrelerini ve göz ölçümlerini etkileme

ihhtimali olan kronik inflamatuvar hastalıklar ve göz hastalıkları açısından ayrıntılı olarak incelenmiş olması ve bu tip ek rahatsızlıkları olan hastaların çalışmadan dışlanmış olmasıdır. Gelecekte yapılacak çalışmalarda, OKT ölçümlerinin VCAM, ICAM gibi inflamatuvar parametrelerle birlikte incelenmesi depresyonda vasküler hasar ve nörodejenerasyonun mekanizmasıyla ilgili daha fazla bilgi verebilecektir.



## **KAYNAKLAR**

1. The World Health Report 2001. Mental Disorders Affect One in Four People: Pres Release

- WHO/42: 2001.
2. Yemez B, Alptekin K. Depresyon Etiyolojisi. Psikiyatri dünyası. Depresyon 1. Cilt: 2, Sayı: 1 Yıl: 1998
  3. Uro M, B.O., Cherif M, Graffe A, Milea D, Annweiler C. Age-Related Vitamin D Deficiency Is Associated with Reduced Macular Ganglion Cell Complex: A Cross-Sectional High-Definition Optical Coherence Tomography Study. PLoS One. 2015 Jun 19;10(6):e0130879.
  4. Öztürk M. Orhan, U.A. and Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 11.Basım Ankara, Cilt 1. (2008) 337-427.
  5. Erdal IŞIK, Depresyon ve Bipolar Bozukluklar Bozukluklar, Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık, 6-498. (2003)
  6. Sadock, B., Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry II. cilt. Çeviri: Aydın H, Bozkurt A. Ankara: Güneş Kitapevi, 1498-1580. Schou M (1999) The early European lithium studies. Aust NZJ Psychiatry, 2007. 33: p. 39-47.
  7. Akiskal HS. Duygudurum Bozuklukları: Tarihsel Gelişimi ve Kavramın Tanımı. Aydın H, Ankara: Güneş Kitabevi, 2007: 1559–1575.
  8. Depression and Other Common Mental Disorders, World Health Organization 2017
  9. Küey L. Birinci Basamakta Depresyon: Tanıma, e.a., yönlendirme: Psikiyatri Dünyası 1998; 1: 5–12.
  10. Goodwin RD, J.F., Bittner A, Wittchen HU. Duygudurum bozukluklarının epidemiyolojisi. Oral T (çeviri ed.) The American Psychiatric Publishing Textbook of Mood Disorders. Sigma Publishing, 2007: 33–54. .
  11. DSM-5- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- by APA, 2017.
  12. Rihmer Z, A.J., Duygudurum Bozuklukları: Epidemiyoloji. Aydın H, Bozkurt A (çeviri editörleri).
  13. De Graaf R, B.R., Spijker J, Beekman AT, Vollebergh WA. , Temporal sequencing of lifetime mood disorders in relation to comorbid anxiety and substance use disorders--findings from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol., 2003(38(1)): p. (1–11).
  14. Benjamin Sadock, Virginia Alcott Sadock, Pedro Ruiz. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry.2014, 11.baskı. sy:348-349.
  15. Ghaemi, S.N., Goodwin, F.K. , Mood Disorders In Neurobiology of Mental Illness. 3rd. Edition, Ed(s): Charney, D.S., Nestler, E.J., Oxford University Press, Newyork., p. 351-359, 2009.).
  16. Öztürk, O., Uluşahin, A., Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, 11.Baskı, 1.Cilt, Ankara, 387, 2008).
  17. Markowitz JC. Depresyon ve distimik bozukluk sağaltımında kişilerarası psikoterapi. In: Stein DJ, K.D., Schatzberg AF (Eds), Timuçin O (Eds). Duygudurum bozuklukları temel kitabı. s:373-88, Sigma Publishing, 2007).
  18. Muscatell, K.A., Slavich, G. M., Monroe, S. M., & Gotlib, I. H. (2009). Stressful Life Events, Chronic Difficulties, and the Symptoms of Clinical Depression. The Journal of Nervous and Mental Disease, 197(3), 154–160). .

19. Gold PW, M.-V.R., Pavlatou MG. Clinical and Biochemical Manifestations of Depression: Relation to the Neurobiology of Stress. *Neural Plasticity*. 2015;2015:581976.
20. Fenichel, O., Nevrozların Psikoanalitik Teorisi, Çeviren: Tuncer, S., İzmir, Ege Üniversitesi Matbaası, 353-379, 1974).
21. Wright, J.H., Beck, A.T., Cognitive therapy of depression: theory and practice. *Hosp. Community Psychiatry*, 34 (12), 1119-1127, 1983.
22. Abramson, L.Y., Seligman, M.E., Teasdale, J.D., Learned helplessness in humans: critique and reformulation. *J. Abnorm. Psychol.*, 87 (1), 49-74, 1978.
23. Hebebrand, J., Scherag, A., Schimmelmann, B.G., Hinney, A., Child and adolescent psychiatric genetics. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*, 19 (3), 259-279, 2010.
24. Benjamin Sadock, Virginia Alcott Sadock, Pedro Ruiz. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry.2014,11.baskı sy:353-354
25. Lesch KP, B.D., Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274:1527-31.
26. Moller, H.J., Rujescu, D., Pharmacogenetics-genomics and personalized psychiatry. *Eur. Psychiatry*, 25 (5), 291-293, 2010.
27. Schuch JB, G.J., Bastos CR, Ghisleni G, Tovo-Rodrigues L.The role of CLOCK gene in psychiatric disorders: Evidence from human and animal research *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2017 Sep 13.
28. Stephen M. Stahl.Stahl in Temel Psikofarmakolojisi 2015,4.baskı sy:262
29. Işık, E., Işık, T.Y., Biyolojik Psikiyatri, Ankara, Sigma Yayıncılık, 111132, 2012.
30. Lut TAMAM, ÇÜTF, ADANA Depresyonda Serotonerjik Düzenekler.*J Clin Psy*. 2002; 5(4): 11-18)
31. Köhler S, C.K., Kronenberg G, Adli M. The serotonergic system in the neurobiology of depression: Relevance for novel antidepressants. *J Psychopharmacol*. 2015 Jan;30(1):13-22. .
32. Meyer JH, M.H., Sagrati S, Boovariwala A, Martin K, Verhoeff NP, Wilson AA, Houle S.Elevated putamen D(2) receptor binding potential in major depression with motor retardation: an [11C]raclopride positron emission tomography study. *Am J Psychiatry*. 2006 Sep;163(9):1594-602.
33. Moret C, Briley M. The importance of norepinephrine in depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2011;7(Suppl 1):9-13
34. Benjamin Sadock, Virginia Alcott Sadock, Pedro Ruiz. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry.2014,11.baskı ,sy: 350.
35. Lapidus KA, S.L., Murrough JW. Novel glutamatergic drugs for the treatment of mood disorders. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2013;9:1101-1112.
36. Haase J, B.E.I.t.m., neurotrophin and cytokine hypotheses of depression--a central role for the serotonin transporter? *Pharmacol Ther*. 2015 Mar;147:1-11).
37. Magarinos, A.M., et al., Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of CA3

- pyramidal neurons in subordinate tree shrews. *The Journal of Neuroscience* : the official journal of the Society for Neuroscience.
38. Zobel AW, N.T., Künzel HE, Ackl N, Sonntag A, Ising M, Holsboer F. Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *J Psychiatr Res.* 2000 May-Jun;34(3):171-81).
  39. Maes M. The cytokine hypothesis of depression: inflammation, oxidative & nitrosative stress (IO&NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008 Jun;29(3):287-91
  40. Grudet C, M.J., Westrin A, Brundin L. Suicidal patients are deficient in vitamin D, associated with a pro-inflammatory status in the blood, *Psychoneuroendocrinology.* 2014 Dec;50:210-9.
  41. Köhler CA, F.T., Stubbs B, Maes M, Solmi M, Veronese N, de Andrade NQ, Morris G, Fernandes BS, Brunoni AR, Herrmann N, Raison CL, Miller BJ, Lanctôt KL, Carvalho AF. Peripheral Alterations in Cytokine and Chemokine Levels After Antidepressant Drug Treatment for Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Neurobiol.* 2017.
  42. Schiepers OJ, W.M., Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005 Feb;29(2):201-17.
  43. Jeon SW, Kim YK. Neuroinflammation and cytokine abnormality in major depression: Cause or consequence in that illness? *World J Psychiatry.* 2016 Sep 22;6(3):283-93
  44. Bottiglieri T. Folate, v.B., and S-adenosylmethionine. *Psychiatr Clin North Am.* 2013 Mar;36(1):1-13.
  45. Almeida OP, F.A., Flicker L. Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of folate and vitamin B12 for depression. *Int Psychogeriatr.* 2015 May;27(5):727-37. .
  46. Duffy SK, O.D.J., Rajauria G, Clarke LC, Cashman KD, Hayes A, O'Grady MN, Kerry JP, Kelly AK .Cholecalciferol supplementation of heifer diets increases beef vitamin D concentration and improves beef tenderness.. *Meat Sci.* 2017 Dec;134:103-110.
  47. Kalueff AV, Tuohimaa P: Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:12–19.
  48. Holick MF. Vitamin D: Extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 381-400.
  49. Anglin RE, S.Z., Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2013 Feb;202:100-7.
  50. Patrick RP, Ames BN. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *FASEB J.* 2014 Jun;28(6):2398-413.
  51. Józefowicz O, R.-J.J., Woźniacka A, Strzelecki D. Analysis of vitamin D status in major depression. *J Psychiatr Pract.* 2014 Sep;20(5):329-37).
  52. Chung HK, C.Y., Choi S, Shin MJ. The association between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and depressive symptoms in Korean adults: findings from the fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010. *PLoS One.* 2014 Jun 19;9(6):e99185.



53. Von Känel R, F.N., Steurer N, Horak N, Hindermann E, Fischer F, Gessler K. Vitamin D Deficiency and Depressive Symptomatology in Psychiatric Patients Hospitalized with a Current Depressive Episode: A Factor Analytic Study. *PLoS One*. 2015 Sep 23;10(9):e0138550.
54. Hassannia T1, G.E., Vakili R3, Taheri S4, Rezaee SA. High Prevalence of Vitamin D Deficiency and Associated Risk Factors among Employed Women in a Sunny Industrial City. *Int J Stroke*. 2015 Dec;10(8):1301-3.
55. Ranganathan P, Khalatbari S, Yalavarthi S, Marder W, Brook R, Kaplan MJ. Vitamin D deficiency, i., and vascular function in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013 Sep;40(9):1529-34.
56. Zhong W, G.B., Gu Y, Groome LJ, Sun J, Wang Y. Activation of vitamin D receptor promotes VEGF and CuZn-SOD expression in endothelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Mar;140:56-62.
57. London GM, G.A., Verbeke FH, Pannier B, Boutouyrie P, Marchais SJ, Métivier F. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(2):613-20.
58. Thomas AJ, K.R., O'Brien JT. Depression and vascular disease: what is the relationship? *Journal of Affective Disorders* 79 (2004) 81–95; Alan J. Thomas, M.R.C.Psych at all . Elevation in Late-Life Depression of Intercellular Adhesion Molecule-1 Expression in the Dorsolateral Prefrontal Cortex *Am J Psychiatry* 2000; 157:1682–1684).
59. Tchalla AE, W.G., Sorond FA, Travison TG, Dantoine T, Lipsitz LA. Elevated circulating vascular cell Adhesion Molecule-1 (sVCAM-1) is associated with concurrent depressive symptoms and cerebral white matter Hyperintensities in older adults. *BMC Geriatrics*. 2015;15:62.
60. Singh RB, K.C., Otsuka K et al. Brain-heart connection and the risk of heart attack. *Biomed Pharmacother*. 2002;56 Suppl 2:257s-265s. .
61. Paulus WJ. Cytokines and heart failure. *Heart Fail Monit*. 2000;1(2):50-6).
62. Zhang M, X.Y., Saini HK et al. TNF-alpha as a potential mediator of cardiac dysfunction due to intracellular Ca<sup>2+</sup>-overload. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 Feb 4;327(1):57-63.
63. Gidron Y, G.H., Berger R et al. Molecular and cellular interface between behavior and acute coronary syndromes. *Cardiovasc Res*. 2002 Oct;56(1):15-21.
64. Carney RM, F.K., Stein PK et al. Heart rate variability and markers of inflammation and coagulation in depressed patients with coronary heart disease. *J Psychosom Res*. 2007 Apr;62(4):463-7).
65. Balcioğlu İ. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Surekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Depresyon, sy,:19-28
66. Kang HJ, V.B., Hajszan T, et al. Decreased Expression of Synapse-Related Genes and Loss of Synapses in Major Depressive Disorder. *Nature medicine*. 2012;18(9):1413-1417.
67. Paulus WJ. Cytokines and heart failure. *Heart Fail Monit*. 2000;1(2):50-6).
68. Arnone D, M.A., Ebmeier KP, Munafo MR, Anderson IM. Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: Systematic review and meta-regression analyses. *European Neuropsychopharmacology*. 2012; 22: 1-16.

69. Ongür D, D.W., Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 Oct 27;95(22):13290-5.
70. Kaplan and Sadock 's comprehensive textbook of psychiatry 2.cilt sy 1061.
71. Phillips ML, D.W., Rauchand SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception: I: The neural basis of normal emotion perception, *Biol Psychiatry.*2003;54: 504–528.
72. Batıoğlu , Figen. Optik koherans Tomografi. *Ret-Vit* 2012;20:Özel Sayı:21-27.
73. Lee J, Bosen RB. Learning to read retinal OCT. *Ophthalmology Management*, 2015; 19: 4446-48.9
74. Guo L, D.J., Cordeiro MF. Alzheimer's disease and retinal neurodegeneration. *Curr Alzheimer Res* 2010; 7:3-149
75. Huang D, S.E., Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254:1178-1181. .
76. Lamirel C, N.N., Biousse V. The use of optical coherence tomography in neurology. *Rev Neurol Dis.* 2009 Fall;6(4):E105-20. Review.
77. Duane TD, J.E.e.C.O.H., MD, Harper and Row Publishers, 1984, cilt 3, bolum 1, pp 1-18).
78. Gabriele ML, W.G., Ishikawa H, Kagemann L, Xu J, Folio LS, Schuman JS. Optical coherence tomography: history, current status, and laboratory work. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Apr 14;52(5):2425-36.
79. Nickla D. L., a.W.J., "The multifunctional choroid." *Progress in Retinal and Eye Research*, 2010. 29(2) p. 144–68.
80. Weingeist TA, L.T., Grand MG. *Fundamentals and Principles of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course* (Rao NA, Cousins S, Forster D, Meisler D, Opremcak EM, Turgeon P. Ed) USA. The Foundation of the American Academy of Ophthalmology, 2000. p.61-70.).
81. Spaide R. F., K.H., and Pozonni M. C., "Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography." *The American Journal of Ophthalmology*, 2008.146(4): p. 496–500.105. Mrejen S., and Spaide R. F., "Optical coherence tomography: imaging of the choroid and beyond," *Survey of Ophthalmology*, 2013. 58(5): p. 387–429.).
82. Brezinski ME, T.G., Bouma BE, Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, Southern JF, Fujimoto JG. Optical coherence tomography for optical biopsy. Properties and demonstration of vascular pathology. *Circulation*, 1996; 93: 1206-1213.
83. Kalenderoğlu A, Ç.M., Sevgi-Karadag A, Egilmez OB. *J Affect Disord.* 2016 Nov 1;204:159-65. Optical coherence tomography shows inflammation and degeneration in major depressive disorder patients correlated with disease severity.
84. Gungör A1, A.O., Bilen H1, Kocer. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Early-Stage Diabetic Retinopathy With Vitamin D Deficiency *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015 Oct;56(11):6433-7.
85. Graffe A, B.O., Fantino B, Milea D, Annweiler C .Vitamin D and macular thickness in the elderly: an optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 Jul 15;55(8):5298-303.
86. Uro M1, B.O., Cherif M1, Graffe A1, Milea D3, Annweiler C. 2015 Jun 19;10(6):e0130879.

87. Chung I, Y.W., Karpf AR, Flynn G, Bernardi RJ, Modzelewski RA, Johnson CS, Trump DL.J Steroid Biochem Mol Biol. 2007 Mar;103(3-5):768-70. Review. Antiproliferative effects of calcitriol on endothelial cells derived from two different microenvironments.
88. First, M.B. and R.L. Spitzer, Gibbon Miriam, and Williams, Janet BW Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Non-patient Edition. SCIDI/NP) New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, 2002.
89. Özkürkçügil, A., et al., DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. İlaç ve tedavi dergisi, 1999. 12(4): p. 233-6.
90. Tanısal, Amerikan Psikiyatri Birliği Mental Bozuklukları Sayımsal El Kitabı Dördüncü baskı (DSM-IV) (Çev. Ed: E. Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği
91. Zimmerman M, Spitzer RL. Melancholia: From DSM-III to DSM- III-R. Am J Psychiatry 1989; 146: 20- 28.
92. Bruss GS, G.A., Goldstein RD ve ark. Hamilton Anxiety Rating Scale interview guide: Joint interview and test-retest methods for interrater reliability. Psychiatry Res, 1994; 53: 191- 202 148.
93. Yazıcı MK, D.B.H.A.D.Ö., Değerlendiriciler Arası Güvenirlik ve Geçerlik Çalışması, Türk Psikiyatri Dergisi 1998; 9(2): 114-117.
94. Zigmond AS, Snaith PR. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand 1983, 67: 361 – 370
95. Aydemir Ö, G.T., Küey L, Kültür S. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi 1997, 8: 280 - 287
96. Cohen S, K.T., Mermelstein R. A global measure of perceived stress. Journal of health and social behavior. 1983:385-96. .
97. Yerlikaya E. E, inanç B. Algılanan Stres Ölçeği'nin (ASÖ) Türkçe Çevirisinin Psikometrik Özellikleri. IX Ulusal Psikolojik Danışma ve Rehberlik Kongresi 2007;Çeşme-izmir
98. Eskin M, H.H., Demirkıran F, Dereboy Ç, editors. Algılanan Stres Ölçeğinin Türkçeye Uyarlanması: Güvenirlik ve Geçerlik Analizi. Yeni Symposium; 2013.
99. Hashmi AM, B.Z., Umair M. Is depression an inflammatory condition? A review of available evidence. J Pak Med Assoc. 2013;63(7):899-906. .
100. Tuğlu C, K.S.D., cytokines and immune system. Klinik Psikofarmakoloji Bulteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology. 2003;13(3):142-50. .
101. Kim Y-K, N.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 NeuroPsychopharmacology and Biological Psychiatry. 2007;31(5):1044-53. .
102. Gülşah Güçlü Çelme, Özden Arısoy.AİBÜ psikiyatri polikliniğine 2016 yılı ilk yarısında başvuran depresyon tanılı hastaların vit B12/vit D düzeylerinin saptanması ve nötrofil, lenfosit oranı ile karşılaştırılması. 52. Ulusal Psikiyatri Kongresi poster sunumu, 2016
103. Chamberlain SR, C.J., de Boer P, Mondelli V, Jones DNC, Drevets WC, Cowen PJ, Harrison NA, Pointon L, Pariante CM, Bullmore ET. Treatment-resistant depression and peripheral C-

- reactive protein. *Br J Psychiatry*. 2018 May 16:1-9.
104. Goyal S, S.K., Kodange C, Bhat PS. Immunological changes in depression. *Ind Psychiatry J*. 2017 Jul-Dec;26(2):201-206. .
  105. Lu S, P.H., Wang L, Vasish S, Zhang Y, Gao W, Wu W, Liao M, Wang M, Tang H, Li W, Li W, Li Z, Zhou J, Zhang Z, Li L. Elevated specific peripheral cytokines found in major depressive disorder patients with childhood trauma exposure: a cytokine antibody array analysis. *Compr Psychiatry*. 2013 Oct;54(7):953-61.
  106. Vogelzangs N, D.H., Beekman AT, Klufit 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. .
  107. Raison CL, P.A., Siu C, Tsai J, Koblan K, Loebel A. C-reactive protein and response to lurasidone in patients with bipolar depression. *Brain Behav Immun*. 2018 Aug 10. pii: S0889-1591(18)30439-2.
  108. Wium-Andersen MK, O.D., Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein, depression, somatic diseases, and all-cause mortality: a mendelian randomization study. *Biological psychiatry*. 2014;76(3):249-57.
  109. Magarinos, A.M., et al., Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 1996. 16(10): p. 3534-40.
  110. Schoenfeld TJ, M.H., Morris HD, Padmanaban V, Cameron HA. Stress and Loss of Adult Neurogenesis Differentially Reduce Hippocampal Volume. *Biol Psychiatry*. 2017 Dec 15;82(12):914-923.
  111. Eksioglu U, A.H., Yakin M, Yazihan N, Altiparmak UE, Yumusak N, Korkmaz M, Demir A, Ornek F, Aribal Ayril P, Koca G. Antioxidant Effects of Vitamin D on Lacrimal Glands against High Dose Radioiodine-Associated Damage in an Animal Model. *Cutan Ocul Toxicol*. 2018 Jul 13:1-21.
  112. Rodriguez AJ, M.A., Ebeling PR, Scott D, de Courten B. Effects of vitamin D supplementation on inflammatory markers in heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2018 Jan 18;8(1):1169.).
  113. Laird E, M.H., Ward M, et al. (2014) Vitamin D deficiency is associated with inflammation in older Irish adults. *J Clin Endocrinol Metab* 99, 1807–1815.
  114. Stefanowski B, A.-W.A., Świącicki Ł. The effect of vitamin D3 deficiency on the severity of depressive symptoms. Overview of current research. *Psychiatr Pol*. 2017 Jun 18;51(3):437-454.
  115. Shin YC, J.C., Kim HJ, Kim EJ, Lim SW. The associations among vitamin D deficiency, C-reactive protein, and depressive symptoms. *J Psychosom Res*. 2016 Nov;90:98-104.
  116. Józefowicz O, R.-J.J., Woźniacka A, Strzelecki D. Analysis of vitamin D status in major depression. *J Psychiatr Pract*. 2014 Sep;20(5):329-37.
  117. Sherchand O, S.N., Chaudhari RK, Khan SA, Baranwal JK, Pokhrel T, Das BKL, Lamsal M. Association between vitamin D deficiency and depression in Nepalese population. *Psychiatry Res*. 2018 Jun 15;267:266-271.

118. Lebedeva A, S.A., Lindgren L, Stomby A, Aarsland D, Westman E, Winblad B, Olsson T, Nyberg L. Longitudinal relationships among depressive symptoms, cortisol, and brain atrophy in the neocortex and the hippocampus. *Acta Psychiatr Scand.* 2018 Jun;137(6):491-502.
119. Su L, F.Y., Hong YT, Fryer TD, Mak E, Gabel S, Hayes L, Soteriades S, Williams GB, Arnold R, Passamonti L, Rodríguez PV, Surendranathan A, Bevan-Jones RW, Coles J, Aigbirhio F, Rowe JB, O'Brien JT. Neuroinflammatory and morphological changes in late-life depression: the NIMROD study. *Br J Psychiatry.* 2016 Dec;209(6):525-526. Epub 2016 Oct 6.
120. Dotson VM, D.C., Kraut MA, Resnick SM. Depressive symptoms and brain volumes in older adults: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci.* 2009 Sep;34(5):367-75.
121. Szymkowicz SM, W.A., Dotson VM, Porges EC, Nissim NR, O'Shea A, Cohen RA, Ebner NC. Associations between subclinical depressive symptoms and reduced brain volume in middle-aged to older adults. *Aging Ment Health.* 2018 Jan 30:1-12.
122. Yıldız M, A.S., Batmaz S, Demir S, Songur E, Ortak H, Demirci K. Duration of the depressive episode is correlated with ganglion cell inner plexiform layer and nasal retinal fiber layer thicknesses: Optical coherence tomography findings in major depression. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2016 May 30;251:60-6.
123. Schönfeldt-Lecuona C, Kregel T, Schmidt A, Pinkhardt EH, Lauda F, Kassubek J, Connemann BJ, Freudenmann RW, Gahr M. From Imaging the Brain to Imaging the Retina: Optical Coherence Tomography (OCT) in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2016 Jan;42(1):9-14.
124. Sönmez İ, K.F., Aykan Ü. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measurement by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Patients with Major Depressive Disorder. *Noro Psikiyatrs Ars.* 2017 Mar;54(1):62-66.
125. González-López JJ, R.G., Leal M, Oblanca N, Muñoz-Negrete FJ, Costa-Frossard L, Alvarez-Cermeño JC. Comparative diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform and retinal nerve fiber layer thickness measures by Cirrus and Spectralis optical coherence tomography in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Biomed Res Int.* 2014;2014:128517.
126. Mikelberg FS, D.S., Schulzer M et al. The normal human optic nerve. Axon count and axon diameter distribution. *Ophthalmology* 1989;96:1325–1328.
127. Honrubia F, Calonge B. Evaluation of the nerve fiber layer and peripapillary atrophy in ocular hypertension. *Int Ophthalmol.* 1989 Jan;13(1-2):57-62
128. Muftuoglu IK, L.T., Freeman WR. Inner retinal thickening in newly diagnosed choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018 Aug 9.
129. Schönfeldt-Lecuona C, S.A., Kregel T, Kassubek J, Dreyhaupt J, Freudenmann RW, Connemann BJ, Pinkhardt EH, Gahr M. Retinal changes in patients with major depressive disorder - A controlled optical coherence tomography study. *and J.A.D.* Feb;227:665-671.
130. Fjeldstad C, F.A., Weir JP, Pardo G. Association of vitamin D deficiency with RNFL thickness in MS individuals without history of optic neuritis. *Mult Scler Relat Disord.* 2014 Jul;3(4):489-

93.

131. Sheline YI, G.M., Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volumeloss. *Am J Psychiatry*. 2003 Aug;160(8):1516-8.
132. Khodanovich M, K.A., Kudabaeva M, et al. Effects of Fluoxetine on Hippocampal Neurogenesis and Neuroprotection in the Model of Global Cerebral Ischemia in Rats. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(1):162. .
133. Huang W, W.W., Zhou M, et al, Peripapillary choroidal thickness in healthy Chinese subjects. *BMC Ophthalmol*, 2013.13: p.23.
134. Maruko I, I.T., Sugano Y. et al., "Subfoveal choroidal thickness after treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease." *Retina*, 2011. 31(3): p. 510–7 115.
135. Kim M., K.H., Kwon H. J., Kim S. S., Koh H. J., and Lee S. C., "Choroidal thickness in Behcet's uveitis: an enhanced depth imaging-optical coherence tomography and its Association with angiographic changes." *Investigative Ophthalmology and Visual and p. Science*.
136. Modi Y. S., E.A., Bhaleeya S., Harbour J.W., and Albin T., "Multimodal imaging of sarcoid choroidal granulomas," *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection*, 2013. 3, article 58.
137. Fleischman D., S.E.A.T., Wright J. D., and Landers M. B., "Multimodality diagnostic imaging in a case of sympathetic ophthalmia." *Ocular Immunology and Inflammation*, 2012. 20(4): p. 300–2.
138. Goldenberg D., G.M., Loewenstein A., and Habet-Wilner Z., "Vitreous, retinal, and choroidal findings in active and scarred toxoplasmosis lesions: a prospective study by spectral domain optical coherence tomography." *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2013. 251(8): p. 2037–45.
139. Hirukawa K., K.H., Watanabe T., and Okada A. A., "Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in new-onset acute posterior scleritis." *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2013. 251(9): p. 2273–75.
140. Yolcu U, I.A., Gundogan FC, Evaluation of Choroidal Thickness in Ankylosing Spondylitis Using Optical Coherence Tomography. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015.).
141. Pinar Topcu-Yilmaz, Memduha Aydin & Bilge Cetin Ilhan. Evaluation of retinal nerve fiber layer, macular, and choroidal thickness in schizophrenia: spectral optic coherence tomography findings. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, 2018
142. Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E.K., et al., 2010. A metaanalysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 67, 446–457).
143. Fujiwara A, S.C., Shirakata Y, Manabe S, Izumibata S, Shiraga F. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography of subfoveal choroidal thickness in normal Japanese eyes. *Jpn J Ophthalmol*, 2012. 56: p.230-5.
144. Park SC, D.M.C., Teng CC, Tello C, Liebmann JM, Ritch R. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of deep optic nerve complex structures in glaucoma. *Ophthalmology*, 2012. 119(1): p.3–9.).
145. Ding X, L.J., Zeng J, Ma W, Liu R, Li T, et al, Choroidal thickness in healthy Chinese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011. 52(9): p.555-60.

146. Cobb JA, S.J., Mahajan GJ, Overholser JC, Jurjus GJ, Dieter L, Herbst N, May W, Rajkowska G, Stockmeier CA. Hippocampal volume and total cell numbers in major depressive disorder. *J Psychiatr Res.* 2013 Mar;47(3):299-306.
147. Stratmann M, K.C., Kugel H, Krug A, Schöning S, Ohrmann P, Uhlmann C, Postert C, Suslow T, Heindel W, Arolt V, Kircher T, Dannlowski U. Insular and hippocampal gray matter volume reductions in patients with major depressive disorder. *PLoS One.* 2014 Jul 22;9(7):e102692.
148. Kronmüller KT, S.J., Köhler S, Götz B, Victor D, Unger J, Giesel F, Magnotta V, Mundt C, Essig M, Pantel J. Hippocampal volume in first episode and recurrent depression. *Psychiatry Res.* 2009 Oct 30;174(1):62-6.
149. Frodl T, M.E., Zetsche T, Born C, Jäger M, Groll C, Bottlender R, Leinsinger G, Möller HJ. Larger amygdala volumes in first depressive episode as compared to recurrent major depression and healthy control subjects. *Biol Psychiatry.* 2003 Feb 15;53(4):338-44.
150. Fatmagül Helvacı Çelik , Çiçek Hocaoğlu. ‘Major Depresif Bozukluk’ Tanımı, Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi: Bir Gözden Geçirme. *Journal Of Contemporary Medicine* 2016;6(1): 51-66
151. Rihmer Z, Bozkurt A (çeviri editörleri). Kaplan & Sadocks Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2007: 1575–1582. .
152. Tot Ş, Y.K., Ertekin A, Erdem P. Depresyon tanısı almış poliklinik hastalarının özelliklerinin cinsiyete göre karşılaştırılması. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2001; 2: 150-158.
153. Ma L, Xu Y, Wang G, Li R. What do we know about sex differences in depression: A review of animal models and potential mechanisms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018 Aug 27;89:48-56.
154. S Ünal, ME Özcan. Depresyonda hazırlayıcı, ortaya çıkarıcı ve koruyucu etkenler. *Anadolu Psikiyatri Dergisi.* 2000; 1(1): 41-48.
155. Kara H, A.M., Akman N ve ark. (1996) Güvenlik nedeniyle kırsal bölgelerden Van şehir merkezine göç etmek zorunda kalan göçmenlerde depresyon yaygınlığı. *Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi,* 12:165-170.
156. Richardsen AM, Burke RJ. Occupational stress and work satisfaction among Canadian women physicians. *Psychol Rep.* 1993 Jun;72(3 Pt 1):811-21
157. Noteboom A, B.A., Vogelzangs N, Penninx BWJH. Personality and social support as predictors of first and recurrent episodes of depression. *J Affect Disord.* 2016 Jan 15;190:156-161.
158. Burhanettin Kaya, Depresyon: Sosyo-ekonomik ve Kültürel Pencereden Bakış .*Klinik psikiyatri dergisi (Sayfalar 11 - 20)*
159. Zuelke AE, L.T., Schroeter ML, Witte AV, Hinz A, Engel C, Enzenbach C, Zachariae S, Loeffler M, Thiery J, Villringer A, Riedel-Heller SG. The association between unemployment and depression-Results from the population-based LIFE-adult-study. *J Affect Disord.* 2018 Aug 1;235:399-406.
160. Işık E., I.U., Taner Y.(2013), Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar; Ziraat Gurup Matbaacılık, Ankara.
161. Bergman YS, S.-K.D.F.t.p., loneliness, and depressive symptoms among middle-aged adults: A mediation model. *J Affect Disord.* 2018 Aug 8;241:173-175.

162. Erzen E, Çikrikci Ö. The effect of loneliness on depression: A meta-analysis. *Int J Soc Psychiatry*. 2018 Aug;64(5):427-435.
163. Gıyasettin EKİCİ, Haluk Savaş, Serhat ÇITAK. İntihar riskini artıran psikososyal etmenler. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2001; 2(4):204-212.
164. Ebru Umay, U.T., İbrahim Gündoğdu, Serkan Umay ,Aytül Çakıcı.Osteoporoz Risk Faktörlerinin Kemik Mineral Yoğunluğuna Etkisi .*Türk Osteoporoz Dergisi*2011;17:44-50, and
165. Şahin, Zerrin Kumbasar, Fatma Yiğit, Semra Yaman, Vildan Turhan, Bülent Kartal, İlkyay.The effect of dressing style on vitamin D level in winter.*Türk Osteoporoz Dergisi*, Volume 17, Number 1, 2011, pp .6-9(4).
166. Blair West, G.W., Mellso, G.W., EyesonAnnan, M.L., 1997. Down-rating lifetime suicide risk in major depression. *Acta Psychiatr. Scand.* 95, 259–263.
167. Bergfeld IO, M.M., Figeo M, Schuurman PR, Lok A, Denys D. Treatment-resistant depression and suicidality. *J Affect Disord.* 2018 Aug 1;235:362-367.
168. Zhu Y, Z.H., Shi S, et al. Suicidal Risk Factors of Recurrent Major Depression in Han Chinese Women. Hashimoto K, ed. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e80030. .
169. Stordal E, B.K.M., Dahl NH, Krüger Ø, Mykletun A, Dahl AA. Depression in relation to age and gender in the general population: the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *Acta Psychiatr Scand.* 2001 Sep;104(3):210-6.
170. Wilhelm K, R.K., Mitchell P, Brownhill S, Parker G. Gender differences in depression risk and coping factors in a clinical sample. *Acta Psychiatr Scand.* 2002 Jul;106(1):45-53.
171. Zeng J, L.R., Zhang XY, Li JQ, Chen X, Pan JY, Tang SB, Ding XY, Relationship between gender and posterior pole choroidal thickness in normal eyes. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 2012. 48(12): p.1093-6.
172. Peng R, D.W., Li Y. High serum levels of tenascin-C are associated with suicide attempts in depressed patients. *Psychiatry Res.* 2018 Jul 4;268:60-64.
173. Gramaglia C, F.A., Bergamasco P, Bert F, Gattoni E, Marangon D, Siliquini R, Torre E, Zeppegnò P. Clinical Characteristics Associated with Suicide Attempts in Clinical Settings: A Comparison of Suicidal and Non-Suicidal Depressed Inpatients. *Front Psychiatry*. 2016 Jun 20;7:109.
174. Cheng Q, D.Y., Hong W, Tang W, Li H, Chen M, Zheng S. Factors associated to serum 25-hydroxyvitamin D levels among older adult populations in urban and suburban communities in Shanghai, China. *BMC Geriatr.* 2017 Oct 24;17(1):246).
175. Almiş BH, K.E., Gümüştaş F, Çelik M. Risk Factors for Domestic Violence in Women and Predictors of Development of Mental Disorders in These Women. *Noro Psikiyatr Ars.* 2018 Mar 19;55(1):67-72.
176. Jackson B, Goodman E. Low Social Status Markers: Do They Predict Depressive Symptoms in Adolescence? *Race Soc Probl.* 2011 Jul;3(2):119-128.



## EKLER

### EK-1-Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği

#### HASTANE ANKSİYETE VE DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Hastanın Adı-Soyadı:

Tarih:

Bu anket sizi daha iyi anlamamıza yardımcı olacak. Her maddeyi okuyun ve son birkaç gününüzü göz önünde bulundurarak nasıl hissettiğinizi en iyi ifade eden yanıtın yanındaki kutuyu işaretleyin. Yanıtınız için çok düşünmeyin, aklınıza ilk gelen yanıt en doğrusu olacaktır.

- 1) **Kendimi gergin, patlayacak gibi hissediyorum.**
  - Çoğu zaman
  - Birçok zaman
  - Zaman zaman, bazen
  - Hiçbir zaman
- 2) **Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.**
  - Aynı eskisi kadar
  - Pek eskisi kadar değil
  - Yalnızca biraz eskisi kadar
  - Neredeyse hiç eskisi kadar değil
- 3) **Sanki kötü bir şey olacağımı gibi bir korkuya kapılıyorum.**
  - Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli
  - Evet, ama çok şiddetli değil
  - Biraz, ama beni endişelendiriyor
  - Hayır, hiç öyle değil
- 4) **Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.**
  - Her zaman olduğu kadar
  - Şimdi pek o kadar değil
  - Şimdi kesinlikle o kadar değil
  - Artık hiç değil
- 5) **Aklından endişe verici düşünceler geçiyor.**
  - Çoğu zaman
  - Birçok zaman
  - Zaman zaman, ama çok sık değil
  - Yalnızca bazen
- 6) **Kendimi neçeli hissediyorum.**
  - Hiçbir zaman
  - Sık değil
  - Bazen
  - Çoğu zaman
- 7) **Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi gevşek hissediyorum.**
  - Kesinlikle
  - Genellikle
  - Sık değil
  - Hiçbir zaman
- 8) **Kendimi sanki durgunlaşmış hissediyorum.**
  - Hemen hemen her zaman
  - Çok sık
  - Bazen
  - Hiçbir zaman
- 9) **Sanki içim par par ediyormuş gibi bir tedirginliğe kapılıyorum.**
  - Hiçbir zaman
  - Bazen
  - Oldukça sık
  - Çok sık
- 10) **Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.**
  - Kesinlikle
  - Gerektiği kadar özen göstermiyorum
  - Pek o kadar özen göstermeyebiliyorum
  - Her zamanki kadar özen gösteriyorum
- 11) **Kendimi sanki hep bir şey yapmak zorundaymış gibi huzursuz hissediyorum.**
  - Gerçekten de çok fazla
  - Oldukça fazla
  - Çok fazla değil
  - Hiç değil
- 12) **Olacakları zevkle bekliyorum**
  - Her zaman olduğu kadar
  - Her zamankinden biraz daha az
  - Her zamankinden kesinlikle biraz daha az
  - Hemen hemen hiç
- 13) **Aniden panik duygularına kapılıyorum.**
  - Gerçekten de çok sık
  - Oldukça sık
  - Çok sık değil
  - Hiçbir zaman
- 14) **İyi bir kitap, televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum.**
  - Sıklıkla
  - Bazen
  - Pek sık değil
  - Çok seyrek

### Ek -2-Hamilton Depresyon Ölçeği

Hastanın Adı, Soyadı		Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti	Değerlendirici	

## HAMİLTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

		Puan
1. DEPRESİF (ÇÖKKÜN) RUH HALİ	(1-5)	<input type="checkbox"/>
2. ÇALIŞMA VE ETKİNLİKLER	(1-5)	<input type="checkbox"/>
3. GENİTAL SEMPTOMLAR	(1-3)	<input type="checkbox"/>
4. SOMATİK SEMPTOMLAR –GASTROİNTESTİNAL	(1-3)	<input type="checkbox"/>
5. KİLO KAYBI		
A. ÖZGEÇMİŞİNİ DEĞERLENDİRİRKEN	(1-4)	<input type="checkbox"/>
B. GERÇEK KİLO DEĞİŞİMİ	(1-4)	<input type="checkbox"/>
6. UYKUSUZLUK (BAŞLARKEN)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
7. UYKUSUZLUK (ORTA)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
8. UYKUSUZLUK (GEÇ)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
9. SOMATİK BELİRTİLER (GENEL)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
10. SUÇLULUK DUYGULARI	(1-5)	<input type="checkbox"/>
11. İNTİHAR	(1-5)	<input type="checkbox"/>
12. PSİŞİK KAYGI	(1-5)	<input type="checkbox"/>
13. SOMATİK KAYGI	(1-5)	<input type="checkbox"/>
14. HİPOKONDRI	(1-5)	<input type="checkbox"/>
15. İÇGÖRÜ	(1-3)	<input type="checkbox"/>
16. YAYAŞLAMA	(1-5)	<input type="checkbox"/>
17. AJİTASYON	(1-5)	<input type="checkbox"/>
<b>TOPLAM</b>		

Hastanın Adı, Soyadı	Tarhi:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti	Değerlendirici:

## HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HARS)

Lütfen her konu başlığı için 0-4 arası bir puan verin

	Puan
1. ANKSİYETELİ MIZAÇ	<input type="checkbox"/>
2. GERİLİM	<input type="checkbox"/>
3. KORKULAR	<input type="checkbox"/>
4. UYKUSUZLUK	<input type="checkbox"/>
5. ENTELLEKTÜEL (kognitif)	<input type="checkbox"/>
6. DEPRESİF MIZAÇ	<input type="checkbox"/>
7. SOMATİK (muskuler)	<input type="checkbox"/>
8. SOMATİK (duygusal)	<input type="checkbox"/>
9. KARDİOVASKÜLER SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
10. SOLUNUM SEMPTOMLARI	<input type="checkbox"/>
11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
13. OTONOMİK SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
14. GÖRÜŞME SIRA SINDAKİ DAVRANIŞ	<input type="checkbox"/>
TOPLAM PUAN:	.....
PSİŞİK (1,2,3,5,6)	.....
SOMATİK (4,7,8,9,10,11,12,13,14)	.....

### Algılanan Stres Ölçeği

Aşağıdaki sorular son bir ay içindeki düşünceleriniz ve duygularınızla ilgilidir. Her bir soruda sizden bu düşünceyi ya da duyguyu ne sıklıkta yaşadığınızı belirtmeniz istenmektedir. Bazı sorular birbirine benzer gibi görünse de aralarında farklılıklar vardır ve her soruyu ayrı bir soru olarak değerlendirmeniz gerekmektedir. Soruların yanıtlarken son bir ay içinde ne sıklıkta bu şekilde düşündüğünüzü ya da hissettiğinizi hesaplamaya çalışmak yerine soruyu okuduktan sonra seçenekler arasında en uygun gördüğünüz tahmini işaretlemeniz daha uygun olacaktır.

	HİÇ	NEREDEYSE HİÇ	BAZEN	SIKÇA	ÇOK SIK
1. Son bir ay içinde, beklenmedik şekilde gerçekleşen olaylardan dolayı ne sıklıkta üzüldünüz?					
2. Son bir ay içinde ne sıklıkta, yaşamınızdaki önemli şeyleri kontrol edemediğinizi hissettiniz?					
3. Son bir ay içinde kendinizi ne sıklıkta, gergin ve stresli hissettiniz?					
4. Son bir ay içinde, yaşamınızdaki can sıkıcı durumlarla ne sıklıkta başarılı bir biçimde baş ettiniz?					
5. Son bir ay içinde ne sıklıkta, yaşamınızda meydana gelen önemli değişikliklerle etkili bir biçimde başa çıktığınızı hissettiniz?					
6. Son bir ay içinde ne sıklıkta, kişisel sorunlarınızla baş etme yeteneğinizden emin oldunuz?					
7. Son bir ay içinde ne sıklıkta, işlerin istediğiniz gibi gittiğini hissettiniz?					
8. Son bir ay içinde ne sıklıkta, yapmak zorunda olduğunuz her şeyin üstesinden gelemeyeceğinizi düşündünüz?					
9. Son bir ay içinde yaşamınızdaki rahatsız edici olayları ne sıklıkta kontrol edebildiniz?					
10. Son bir ay içinde ne sıklıkta, yaşamınızdaki olaylara <u>bakım</u> olduğunuzu hissettiniz?					
11. Son bir ay içinde, kontrolünüz dışında gerçekleşen şeylerden dolayı ne sıklıkta öfkeleniniz?					
12. Son bir ay içinde ne sıklıkta, üstesinden gelmek zorunda olduğunuz şeyler üzerinde düşündünüz?					
13. Zamanınızı nasıl geçirdiğinizi son bir ay içinde ne sıklıkta kontrol edebildiniz?					
14. Son bir ay içinde ne sıklıkta, güçlüklerin, üstesinden gelemeyeceğiniz kadar çoğaldığını hissettiniz?					

Hastanın Adı, Soyadı	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti	Değerlendirici:

## GLOBAL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (GAS)

Mental sağlık- hastalık'ın varsayımsal süreciği aşarında psikolojik, toplumsal ve mesleki işlevselliği göze önünde bulundurunuz. Psikolojik (ya da çevresel) katkılara bağlı işlevselliği bozulmalarını bu kapsam içinde değerlendirilmeyiniz.

Kod	(Not: Uygun düğünde ara kodları da kullanınız, Örn. 42, 55, 72.)
91-100	Çok çabuk etkinlik alanlarında üst düzeyde işlevselliği, yaşam sorunları hiçbir zaman denetim dışı kalmıyor gibi görünmektedir, birçok olumlu niteliği olduğu için başkalarının arayanıdır. Herhangi bir semptomu yoktur.
81-90	Hiç belirti olmaması ya da çok az belirti olması (örn. sınavdan önce hafif bir kaygıya duyma), tüm alanlarda işlevselliğin iyi olması, çok çabuk etkinliklerle ilgilenme ve bunlara katılma, toplumsal yönden aktüel, genellikle yaşam doyumludur, günlük sorunlar ya da kaygılardan öte sorun ya da kaygıların olmaması (örn. sıta birayda ara ara olan terlemeler).
71-80	Semptomlar varsa bile bunlar gelip geçicidir ve psikososyal stres kaynaklarına verilen beklentiler tepkilerdir (örn. sıta terlemeinden sonra düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma zorluk çikme); toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevselliği hafif bir bozulma olmasından öte ileri bir durum yoktur (örn. gıcık olarak okulda geri kalma).
61-70	Birtakım hafif semptomlar (örn. depresif duygudurum ya hafif insomni) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevselliği birtakım zorlukların olması (örn. ara sıra okuldan kaçmalar ya da sıta içinde huzursuzluk yaşamak), ancak genelde oldukça iyi bir biçimde işlevselliğini sürdürür, anlamlı bilgiler arası ilişkileri vardır.
51-60	Orta derecede semptomlar (örn. denek duygulanım ya çevresel kaygıya, ara ara gelen panik atakları) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevselliği orta derecede bir zorluğu vardır (örn. az sayıda arkadaşları vardır, çalgıya arkadaşları ile çalgılaşma vardır).
41-50	Ağır semptomlar (örn. intihar düşünceleri, ağır obsesyönel törensiz davranışlar, sık sık mağazalardan mal çalma) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevselliği ciddi bir bozukluk vardır (örn. hiç arkadaşları yoktur, işi koruyamaz).
31-40	Gerçeği değerlendirilmede ya da iletişimde bazı bozukluklar vardır (örn. konuşması kimi zaman mantıksız, çabuk ya da konuşulan konuyla ilgisizdir) YA DA iş/okul, sıta ilişkileri, yargılama, düşünme ya da duygudurum gibi birçok alanda temel birtakım bozukluklar vardır (örn. depresif bir kişi arkadaşlarından kaçır, sıtasını ihmal eder ve çalgılaşmaz; çocuk yaşta olan bir kişi kendinden daha küçükten önce sıta hep kaçır alır ya okulda başarısızdır).
21-30	Davranışları hayranlar ya varanlardan oldukça etkilenir YA DA iletişim ya da yargıda ciddi bir bozukluk vardır (örn. bazı arkadaşlarından uygunsuz bir biçimde davranır, intihar düşünceleriyle uğraşır durur) YA DA hemen tüm alanlarda işlevselliği kötüdür (örn. bütün gün yataktan çıkmaz; işi, sıta ya da arkadaşları yoktur).
20-11	Kendisini ya da başkalarını yaralayacak olma tehlikesi zaman zaman vardır (örn. sıkça ölüm beklentisi olmadan intihar girişimleri; sıta gıddate bağırur; manik ekstremler) YA DA ara sıra kişisel bakımın en temel gereksinimleri bile yerine getiremez (örn. dıgır arar) YA DA iletişimde ileri derecede bir bozukluk vardır (örn. ileri derecede arkadaşları ya da muşam içinde).
1-10	Kendisini ya da başkalarını ağır bir biçimde yaralayacak olma tehlikesi sürekli vardır (örn. yindleyen gıddate gıddatları) YA DA kişisel bakımın en temel gereksinimleri sürekli olarak yerine getiremez YA DA sıkça ölüm beklentisi içinde ciddi intihar eylemi.
0	Bilgi yetersiz

PUAN