

Depresyon ve Optik Koherans Tomografi Çalışmalarında Gözden Kaçan Bir Parametre: D vitamini

Vitamin D: An Overlooked Parameter in Studies of Depression Using Optic Coherence Tomography

Nur ÖZGEDİK TURHAN¹, Özden ARISOY², Fatih ULAŞ³, Güler BUĞDAYCI⁴, Melek ALTINTAŞ GÜLNER⁵

¹Bolu İzzet Baysal Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Psikiyatri Bölümü, Bolu, Türkiye

²Bolu Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

³Bolu Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu Türkiye

⁴Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵Sinop Atatürk Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Bl., Sinop, Türkiye

ÖZ

Amaç: Depresyon ve enflamasyon arasındaki ilişki ve buna bağlı oluşan vasküler/nöronal hasar son dönemde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmamızda depresyon ve eşlik eden vitamin D eksikliğinin yaratabileceği enflamasyon ve olası dejenerasyonu, non-invaziv bir görüntüleme yöntemi olan Optik Koherans Tomografi (OKT) ile incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Yaş, cinsiyet ve göz ölçümleri eşleştirilmiş depresif ataktaki ilaçsız 42 majör depresyon hastası ve 24 sağlıklı kontrolde vitamin D, C Reaktif Protein (CRP) ve OKT parametreleri ölçülmüştür. Hastalık şiddeti; Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI) ve Global Değerlendirme Ölçeği (GAS) ile belirlenmiştir.

Bulgular: Majör depresyon grubunda CRP düzeyi ve koroid kalınlığı

sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek; vitamin D ve ganglion hücre tabakası (GCL) hacmi anlamlı derecede düşük bulundu. Majör depresiflerde HAM-D ile CRP arasında pozitif korelasyon; şimdiki atak süresi ile GCL hacmi arasında negatif korelasyon saptandı. CGI, CRP ve HAM-D ile pozitif korele bulundu. GAS; HAM-D ve CRP ile negatif korele bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışmada majör depresyonun, olası dejeneratif süreçlerin gözlenebildiği enflamatuvar bir bozukluk olabileceği OKT ve CRP ölçümleri ile gösterilmiştir. Ancak, nedensel bir ilişkinin ortaya konabilmesi için uzunlamasına izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: C reaktif protein, majör depresyon, optik koherans tomografi, vitamin D

ABSTRACT

Introduction: The relationship between depression and inflammation and the resulting vascular/neuronal damage have been demonstrated in recent studies. In this study we aimed to investigate inflammation and the possible degeneration that can be caused by depression and accompanying vitamin D deficiency using a non-invasive imaging method of optical coherence tomography (OCT).

Methods: Twenty-four healthy controls and 42 drug free major depressive patients matched for age, sex and eye measurements were compared in terms of vitamin D, C Reactive Protein (CRP) and OCT parameters. The Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), The Clinical Global Impressions Scale (CGI) and Global Assessment of Functioning Scale (GAF) were used to assess disease severity.

Results: CRP level and choroidal thickness in the major depression group

were significantly higher than the healthy controls. Vitamin D level and the ganglion cell layer (GCL) volume was significantly lower in the major depression group compared to healthy controls. Positive correlation was found between HAM-D and CRP in major depressive patients; a negative correlation was found between current attack duration and GCL volume. CGI was positively correlated with CRP and HAM-D. GAS was negatively correlated with CRP and HAM-D.

Conclusion: It has been shown that major depression might be an inflammatory disorder with possible degenerative processes observed with OCT and CRP measurements. But longitudinal follow up studies are needed to demonstrate a cause and effect relationship.

Keywords: C reactive protein, major depression, optical coherence tomography, vitamin D

Cite this article as: Özgedik Turhan N, Arisoy Ö, Ulaş F, Buğdaycı G, Altıntaş M. Depresyon ve Optik Koherans Tomografi Çalışmalarında Gözden Kaçan Bir Parametre: D Vitamini. Arch Neuropsychiatry 2024;61:66–72.

GİRİŞ

Majör depresyonun etiyolojisi hakkında geçmişten günümüze dek biyolojik, genetik ve psikososyal olmak üzere birçok teori üzerinde çalışılmıştır. 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 (1).

Öne Çıkan Noktalar

- **Majör depresyonda C Reaktif Protein artmıştır.**
- **C Reaktif Protein depresyon şiddeti ve süresiyle pozitif koreledir.**
- **Depresyonda koroid kalınlığı artmış, ganglion hücre tabakası hacmi azalmıştır.**
- **Majör depresyonda ganglion hücre tabakası hacmi atak süresiyle negatif koreledir**
- **Majör depresyon, enflamatuvar ve dejeneratif bir hastalık gibi görünmektedir.**

Yapılan son çalışmalarda, stres ile sempatoadrenal sistem aktivasyonu oluştuğunda, bu aktivasyona bağlı olarak hem katekolaminlerin salındığı hem de immün sistemin aktifleşmesi neticesinde birçok mediatör ve Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) gibi proenflamatuvar sitokinlerin salınımında artış meydana geldiği, bu artışın ise triptofan yıkımını artırıp triptofandan serotonin sentezini azaltarak depresif belirtileri tetiklediği ve ayrıca vasküler /nörolojik hasara da yol açabildiği gösterilmiştir (2).

Epidemiyolojik çalışmalarda her ne kadar depresif hastalarda artmış vasküler hastalık oranı saptanamamış olsa da, depresyon hastalarında tekrarlayıcı şekilde, artmış oranda derin ak madde hiperintensitelerinin bulunmuş olması, postmortem dönemde özellikle beyin damarlarında ateramatöz 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 (3). Depresyonla ilişkili enflamatuvar süreçlerle ilişkili olabilecek ateroskleroz ve nöronal hasarı göstermek için yapılan yapısal manyetik rezonans (MR) görüntüleme çalışmalarını inceleyen bir metaanalizde ise depresyonda frontal korteks, orbitofrontal korteks, singulat korteks, hipokampus ve striatumda hacim azalması yanı sıra beyaz madde hiperintensitesinde artış olduğu bildirilmiştir (4).

Yeni bir görüntüleme yöntemi olan Optik koherens tomografi (OKT) ise, 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 tekniktir. Optik koherans tomografi retina, koroid, ön segment, optik sinir başı ve retina sinir lifi tabakasının yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüsünü oluşturur (5). Retina dıştan içe doğru; pigment epitel tabakası, fotoreseptör tabaka, dış sınırlayıcı membran, dış nükleer tabaka, dış pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka, iç pleksiform tabaka (IPL), ganglion hücre gövdelerinden oluşan gangliyon hücre tabakası (GCL), ganglion hücre aksonlarından oluşan retinal sinir lifi tabakası (RNFL) ve iç sınırlayıcı membran olmak üzere histolojik olarak farklı 10 tabakadan oluşur (6). Optik koherans tomografi ile her bir tabakanın hacim ve kalınlığı ölçülür Retina sinir lif tabakasının (RNLF) ganglion hücre aksonlarını; GCL'nin ganglion hücre gövdesini ve IPL'in , ganglion hücrelerindeki dendiritik dallanmayı yansıttığına inanılmaktadır (7). Bir diğer önemli yapı koroiddir. Koroid, oküler kan akımının %85'ini alır ve retinanın 2/3'lük dış kısmının beslenmesinden sorumludur (8).

OKT, son dönemde psikiyatrik hastalıklarda da kullanılmaya başlamıştır ancak depresyon araştırmaları kısıtlı sayıdadır. Yapılan bir çalışmada ilk atak depresyonu olan hastalarda, koroid kalınlığının tekrarlayan depresyonu olanlara kıyasla artmış olduğu bulunmuş ve bu durumun akut depresyonun enflamatuvar bir süreç olmasını destekler nitelikte

bulunduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada tekrarlayan depresyonu olan hastaların GCL hacminin ve IPL hacminin ise ilk atak depresyonu olan hastalara göre anlamlı derecede azalmış olduğu saptanmıştır (9). Başka bir çalışmada ise en son depresif atak süresi ile nazal RNFL kalınlığı ve ganglion hücre IPL kalınlığı arasında negatif korelasyon saptanmıştır (10). Literatürde yer alan başka bir çalışmada ise majör depresif hastalar ve sağlıklı kontroller arasında hem sağ hem sol gözden yapılan OKT ölçümleri arasında bir fark saptanmamıştır (11). Ancak tüm bu çalışmalarda D vitamininin depresyondaki enflamatuvar/dejeneratif süreçlere etkisi dikkate alınmamış ve OKT ile araştırılmamıştır.

Depresyon etiopatogenezinde yer aldığı düşünülen vitamin D özellikle beyindeki nöronlarda, glial hücrelerde ve endotelial retina hücrelerinde vitamin D reseptörlerine bağlanarak santral sinir sisteminde koruyucu nörotropin ve nöromediatörleri düzenlemekte; antienflamatuvar/antianjiyojenik /antioksidan etki sağlamakta ve ayrıca beyinde serotonin sentezinden sorumlu olan triptofan hidroksilaz 2'yi aktive etmektedir (12,13). Vitamin D eksikliği ve depresyon ilişkisi belirtilen bu temellere dayandırılmaktadır.

Son dönemde majör depresyon etiolojisinde yer alan, vitamin D eksikliğinin OKT ile değerlendirildiği birkaç çalışmada vitamin D eksikliği ve vasküler hasar arasındaki ilişki tartışma konusu olmuştur. Bu çalışmalardan birinde vitamin D eksikliği olan ve olmayan erken evre diyabetik retinopatisi olan hastalarda vasküler hasarı göstermek amacıyla OKT kullanılarak makuler ganglion hücre kompleksine (GCC) ve RNLF'ye bakılmış ve vitamin D eksikliği olanlarda, olmayanlara göre GCC'de anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır, ancak RNFL açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (14). Yapılan başka bir çalışmada ise, Uro ve ark. da vitamin D eksikliği olanlarda ganglion hücre kalınlığında azalma olduğunu göstermiştir (15).

Ancak literatürde, vitamin D eksikliğinin eşlik ettiği ve etmediği majör depresyonda retina sinir lif kalınlığını OKT ile inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışma ile vitamin D eksikliği olan-olmayan ilaçsız majör depresyon hastalarını, sağlıklı kontroller ile karşılaştırarak, depresyon ve vitamin D eksikliği ile ilişkili olabilecek olası enflamasyonu ve dejenerasyonu OKT yöntemi ile incelemeyi amaçladık. Hipotezlerimiz vitamin D eksikliği olan depresyon hastalarında daha fazla enflamasyon olacağı, daha şiddetli bir depresyonlarının olacağı, OKT ile ölçülen retina sinir lif kalınlığının daha az olacağı, koroid kalınlığının enflamasyona bağlı vasküler kan akımı nedeniyle artmış olacağıdır.

YÖNTEM

Katılımcılar

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. Bu çalışmaya, Mart 2017-Mart 2018 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniklerine başvuran majör depresyon tanısı almış hastalar, sağlıklı gönüllü olarak da hastane personeli ile diğer bölümlerde yatarak tedavi gören hasta yakınları bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınarak dâhil edilmiştir. 18-60 yaş arası DSM-IV tanı kriterlerine göre majör depresyon tanısı almış olan gönüllüler çalışmaya alınmıştır. Majör depresyon dışında eksen 1 bozukluğu olan, bilinç kaybıyla giden kafa travması olan, gözdeki vasküler sistemi etkileyebilecek olan kontrolsüz hipertansiyon, diyabet, koroner kalp hastalığı öyküsü olan hastalar, gözü etkileyen sistemik hastalık, görme yollarını etkileyen oftalmolojik ya da nörolojik hastalık, katarakt, lökom veya vitreus hemorajisi gibi opaklaşmayı bozan OKT muayenesini etkileyen durumlar, ± 5 sferik, ± 3 silindirik refraksiyon kusuru olanlar ile son iki haftadır enflamatuvar bir

hastalık öyküsü olan ya da antienflamatuvar ilaç kullanımı öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Kırk altı majör depresyon hastasından iki kişi idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle, iki kişi de OKT ölçümlerinde şaşılık çıkması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Sağlıklı kontrol grubundaki 26 kişiden ikisinde OKT ölçümlerinde şaşılık çıkması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Böylece hasta grubu çalışma kriterlerini karşılayan 42 kişiden, sağlıklı kontrol grubu ise yine araştırma kriterlerini karşılayan 24 kişiden oluşturulmuştur. Hem hasta hem kontrol grupları Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM) için yapılandırılmış Klinik Görüşme Envanteri (SCID) ile değerlendirilip, hasta grubunda majör depresyon tanısı DSM IV tanı kriterlerine göre konulmuştur.

Ölçekler

Gönüllülere depresyon ve kaygı şiddetleri ile işlevsellik düzeylerini belirlemek amacıyla ölçekler uygulanmıştır.

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D): İlk kez 1960 yılında Hamilton tarafından geliştirilen (16), dilimize Akdemir ve ark. (1996) tarafından uyarlanan (17) klinisyen tarafından değerlendirilen bir ölçek olup; 0-13: depresyon yok, 14-27: hafif depresyon, 28-41: orta depresyon, 42-53: şiddetli depresyon olarak puanlanmaktadır.

Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A): 1959 yılında Hamilton tarafından geliştirilen (18), Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Yazıcı ve ark (1998) (19) tarafından yapılan, değerlendiriciler arası güvenilirlik katsayısı 0,72 olan, klinisyen tarafından değerlendirilen bir ölçek olup 0-5: anksiyete yok, 6-14: minör anksiyete, ≥15: majör anksiyete olarak puanlanmaktadır.

Global Değerlendirme Ölçeği (GAS): Kişinin o sıradaki veya geçmişteki bir dönem için işlevselliğinin klinisyen tarafından 1 ile 100 arasında bir puan verilerek derecelendirildiği bir ölçektir (20).

Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI): Hastalığın şiddeti ve hastanın tedaviye ne ölçüde cevap verdiğini 1 ile 7 puan arasında değerlendiren (1: normal, hasta değil, 2: sınırda hasta, 3: hafif derecede hasta, 4: orta derecede hasta, 5: belirgin derecede hasta, 6: ileri derecede hasta, 7: en ileri derecede hasta) bir ölçektir (21).

Göz Muayenesi ve OKT Ölçümleri

Ölçek uygulamalarının ardından tüm katılımcılar OKT yöntemi ile göz muayenelerinin yapılması için Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na yönlendirilmiş ve göz muayeneleri Dr. Fatih Ulaş ve Dr. Melek Altıntaş Gülner tarafından yapılmıştır. Optik koherans tomografi çekimleri 5.3 yazılımı yüklü Spectralis® OKT cihazı (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ile cihazda bulunan hızlı maküla kalınlığı ölçüm modları değerlerinde değişiklik yapılmaksızın gerçekleştirilmiştir. Kırk iki kişiden oluşan hasta grubundaki gözle ilgili çalışma kriterlerini karşılayan 36 hastada sağ göz ölçümleri alınmış, altı kişinin ise sağ gözünde ±5 sferik refraksiyon kusuru olması nedeniyle sol göz ölçümü alınmıştır. Yirmi dört sağlıklı kontrolün 20'sinde sağ göz ölçümleri alınmış, iki kişide sağ gözde ±3 silindirik refraksiyon kusuru ve iki kişide ±5 sferik refraksiyon kusuru olması nedeniyle sol göz ölçümü alınmıştır.

Kan Örnekleri

Tüm katılımcılardan, vitamin D ve C Reaktif Protein (CRP) düzeylerini belirlemek amacıyla 5-10 cc kan örneği sabah aç karnına alınmış ve aynı gün içinde ölçüm yapılmıştır. Vitamin D düzeyinin <20 ng/mL altında olması vitamin D eksikliği olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Çalışmaya başlamadan önce örneklem büyüklüğü G Power 3.1 ile hesaplanmıştır (22). One way ANOVA ile üç grup karşılaştırması için etki büyüklüğü $d=0,40$, istatistiksel anlamlılık $\alpha=0,05$ ve çalışma gücü $(1-\beta)$ %80 olarak belirlendiğinde örneklem sayısı toplam 66 olarak hesaplanmış

ve grup başına 22 adet kişi alınması planlanmıştır. Veriler kategorik olduğunda karşılaştırmalar ki kare testi ile, veriler sürekli olduğunda normal dağılım Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildikten sonra normal dağılım sürekli değişkenler üç grupta one way ANOVA ile, normal dağılmayanlar Kruskal Wallis ANOVA ile karşılaştırılmıştır. ANOVA testleri sonrası grupların hangilerinin birbirinden farklı olduğu post hoc Bonferroni düzeltmesi yapılarak değerlendirilmiştir. Kruskal Wallis H testi sonrası ikili karşılaştırmalar için Mann Whitney U testleri yapılmış ve çoklu istatistik düzeltme yapılarak p değeri posthoc toplam üç adet ikili karşılaştırma yapıldığı için üçe bölünmüş ve anlamlılık düzeyi olarak $p<0,016$ alınmıştır. İki grup arasındaki karşılaştırmalar ise veriler normal dağıldığında Student t testi ile normal dağılmadığında Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Klinik değişkenler ve OKT parametreleri arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile incelenmiş ve toplam 16 parametrenin korelasyonuna bakıldığı için burada da çoklu istatistik düzeltme yapılarak p değeri 16'ya bölünmüş ve anlamlılık düzeyi olarak $p<0,003$ alınmıştır. Son olarak tüm örneklemde CRP düzeyini neyin belirlediğini anlamak için yapılan lineer regresyon analizinde bağımsız değişken olarak atak süresi, vitamin D düzeyi ve HAM-D skoru alınmıştır.

BULGULAR

Sosyodemografik Veriler

Hasta ve sağlıklı kontrol grubu yaş, cinsiyet açısından istatistiksel olarak benzerdi. Majör depresyon hastaları sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük eğitimliydi, çalışmama oranı daha fazlaydı ve daha az oranda yalnız yaşıyordu ($p<0,05$) (Tablo 1).

CRP ve Vitamin D

CRP düzeyi majör depresyon hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Majör depresyon hastalarının vitamin D seviyeleri, sağlıklı kontrol grubunun vitamin D seviyelerinden istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 2). Vitamin D eksik olan ve olmayan majör depresyon hastaları sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında; sağlıklı kontrol grubunun CRP düzeyleri vitamin D eksik olan ve olmayan majör depresyon hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,001$) ancak vitamin D eksik olan ve olmayan majör depresyon grupları arasında CRP açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,26$).

OKT Verileri

Majör depresyon hastalarının nazal koroid kalınlığı (EDI. N) değeri sağlıklı kontrol grubuna göre fazla olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,03$). Ganglion hücre tabakası hacim değeri ise majör depresyon grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşüktür ($p=0,03$) (Tablo 2). Santral koroid kalınlığı (EDI. C), temporal koroid kalınlığı (EDI. T), EDI. N, santral retina kalınlığı (RET. C), temporal retina kalınlığı (RET. T), nazal retina kalınlığı (RET. N), global retinal sinir lif tabakası (RNFL. G), GCL, GCL volüm ve IPL parametreleri açısından da üç grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 3).

Korelasyonlar

Şimdiki atak süresi, vitamin D ile negatif korele ($p=0,002$), CRP ile pozitif korele ($p<0,001$), hastalık süresi ile pozitif korele ($p<0,001$), GCL hacmi ile negatif korele ($p=0,003$) bulunmuştur. Toplam hastalık süresi, vitamin D ile negatif korele ($p=0,003$), CRP ile pozitif korele ($p<0,001$) bulunmuştur. CGI'nin, CRP ile pozitif korele ($p<0,001$) olduğu saptanmıştır. Hastalığın şiddetini gösteren HAM-D toplam puanı, vitamin D ile negatif korele ($p=0,001$), CRP ile pozitif korele ($p=0,002$) olarak bulunmuştur. İşlevselliği gösteren GAS değeri, hastalık süresi ile negatif ($p<0,001$), HAM-D ile negatif ($p<0,001$), CRP ile ($p<0,001$) negatif korele bulunmuştur (Bkz Tablo 4).

Tablo 1. Majör depresyon ve sağlıklı kontrollerin sosyodemografik veriler açısından karşılaştırılması

Değişken	MD (n=42)	SK (n=24)	X ² , t/z	p
Yaş, ortalama±standart sapma	30,95±9,97	30,63±5,43	-0,17 ^z	0,86
Cinsiyet, n (%)				
Kadın	32 (%76,2)	13 (%54,2)	3,41 ^{x2}	0,06
Erkek	10 (%23,8)	11 (%45,8)		
Eğitim (yıl), ortalama±standart sapma	11,60±4,37	15,83±2,84	-3,79 ^z	<0,01*
Çalışmama, n (%)	25 (%59,5)	3 (%12,5)	13,82 ^{x2}	<0,01*
Yalnız yaşama, n (%)	4 (%9,5)	8 (%33,3)	5,82 ^{x2}	0,02*
Sigara içme, n (%)	14 (%33,3)	9 (%37,5)	0,11 ^{x2}	0,73
HAM-D toplam, ortalama±standart sapma	35,46±6,53	17,63±0,82	-6,72 ^z	<0,01*
HAM-A toplam, ortalama±standart sapma	19,85±7,48	0,78±0,73	-16,17 ^z	<0,01*
CGI, ortalama±standart sapma	3,45±0,59	1,00±0,00	-7,10 ^z	<0,01*
GAS, ortalama±standart sapma	58,95±6,97	96,50±1,61	33,36 ^z	<0,01*
Şimdiki atak süresi (ay), ortalama±standart sapma	9,40±15,24	----	----	---
Hastalık süresi (ay), ortalama±standart sapma	36,90±48,66	----	----	---

*p<0,05, Normal dağılmayan değişkenlere Mann-Whitney U Testi uygulanmış ve z istatistiği^z verilmiştir. Normal dağılan değişkenlere Student t testi uygulanmış ve t istatistiği^t verilmiştir. Kategorik değişkenler kıkare ile analiz edilmiş ve x² istatistiği^{x2} verilmiştir.

CGI: Klinik Global İzlenim Ölçeği; GAS: Global Değerlendirme Ölçeği; HAM-A: Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği; HAM-D: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği; MD: Majör depresyon; SK: Sağlıklı kontrol.

Tablo 2. Majör depresyon hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun CRP, vitamin D ve OKT parametreleri açısından karşılaştırılması

Değişkenler, ortalama±standart sapma	MD (n=42)	SK (n=24)	X ² , t/z	p
CRP	0,79±0,98	0,10±0,02	-3,98 ^z	<0,001*
Vitamin D	21,26±16,89	30,46±8,76	2,90 ^z	<0,001*
EDI. C	323,69±75,79	319,50±72,58	-0,21 ^z	0,82
EDI. T	288,07±73,15	296,13±84,17	0,40 ^t	0,68
EDI. N	292,95±69,54	253,17±75,82	-2,16 ^t	0,03*
RET. C	217,61±11,86	223,58±17,27	1,65 ^t	0,10
RET. T	323,95±18,45	330,29±20,27	1,29 ^z	0,20
RET. N	352,76±20,60	359,33±25,86	1,13 ^z	0,26
RNFL. G	101,76±10,77	98,92±6,76	-1,31 ^t	0,19
GCL	58,57±6,15	58,75±5,56	-0,43 ^z	0,66
GCL hacim	2,34±0,12	2,41±0,10	2,22 ^t	0,03*
IPL	45,83±5,10	47,13±4,89	1,00 ^t	0,31
Aksiyel	23,36±0,82	23,86±0,81	-1,20 ^t	0,22
Sferik	-0,68±0,47	-0,89±0,67	-0,95 ^z	0,34

*p<0,05, Normal dağılmayan değişkenlere Mann-Whitney U Testi uygulanmış ve z istatistiği^z verilmiştir. Normal dağılan değişkenlere Student t testi uygulanmış ve t istatistiği^t verilmiştir.

CRP: C reaktif protein; EDI. C: Santral koroid kalınlığı; EDI. N: Nazal koroid kalınlığı; EDI. T: Temporal koroid kalınlığı; GCL: Ganglion hücre tabakası; IPL: İç pleksiform tabaka; MD: Majör depresyon; OKT: Optik Koherans Tomografi; RET. C: Santral retina kalınlığı; RET. N: Nazal retina kalınlığı; RET. T: Temporal retina kalınlığı; RNFL. G: Global retina sinir lif tabakası; SK: Sağlıklı kontrol

Tablo 3. Vitamin D eksikliği olan ve olmayan majör depresyon hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun vitamin D, CRP ve OKT parametreleri açısından karşılaştırılması

Değişken	Vitamin D Eksik olmayan MD (n=22)	Vitamin D Eksik MD (n=20)	SK (n=24)	F/K	p	Grup fark
Vitamin D	34,40±15,13	9,32±5,99	30,46±8,76	36,11 ^K	<0,001*	1=3>2
CRP	0,58±0,77	0,99±1,12	0,10±0,02	17,43 ^K	<0,001*	1=2>3
EDI. C	321,35±74,42	325,82±78,70	319,50±72,58	0,04 ^F	0,95	1=2=3
EDI. T	292,10±88,37	284,41±57,88	296,13±84,17	0,13 ^F	0,87	1=2=3
EDI. N	303,35±77,95	283,50±61,21	253,17±75,82	2,73 ^F	0,07	1=2=3
RNFL. G	100,45±11,56	102,95±10,11	98,92±6,76	1,03 ^F	0,36	1=2=3
RET. C	216,37±12,21	218,68±11,72	223,58±17,27	1,48 ^F	0,23	1=2=3
RET. T	323,90±13,39	324,00±22,42	330,29±20,27	0,82 ^K	0,44	1=2=3
RET. N	352,85±18,52	352,68±22,77	359,33±25,86	0,63 ^K	0,53	1=2=3
GCL	58,60±4,36	58,55±7,52	58,75±5,56	0,27 ^K	0,87	1=2=3
GCLhacim	2,35±0,11	2,34±0,12	2,41±0,10	2,54 ^F	0,08	1=2=3
IPL	47,20±5,24	44,59±4,76	47,13±4,89	1,97 ^F	0,14	1=2=3
Aksiel	23,60±0,61	22,92±1,03	23,86±0,81	2,59 ^F	0,09	1=2=3
Sferik	-0,84±0,26	-0,76±0,54	-0,89±0,67	1,74 ^F	0,19	1=2=3

p<0,05, Normal dağılan değişkenlere One way ANOVA uygulanmış ve post hoc Bonferroni düzeltmesi yapılmış, F istatistiği verilmiştir. F Normal dağılmayan değişkenlere Kruskal-Wallis uygulanmış ve Kruskal-Wallis test istatistiği verilmiştir ve p<0,016 olarak alınmıştır. Grup 1: Vitamin D Eksik olmayan MD, Grup 2: Vitamin D Eksik MD, Grup 3: SK
CRP: C reaktif protein; EDI. C: Santral koroid kalınlığı; EDI. N: Nazal koroid kalınlığı; EDI. T: temporal koroid kalınlığı; GCL: Ganglion hücre tabakası; GCL hacim: Ganglion hücre tabakası hacmi; IPL: İç pleksiform tabaka; MD: Majör Depresyon; OKT: Optik Koherans Tomografi; RET. C: Santral retina kalınlığı; RET. N: Nazal retina kalınlığı; RET. T: Temporal retina kalınlığı; RNFL. G: Global retina sinir lif tabakası; SK: Sağlıklı kontrol.

Tablo 4. Tüm örnekleme OKT ve enflamasyon parametrelerinin sosyodemografik ve klinik değişkenler ile korelasyonu

	Hastalık süresi	CGI	HAM-D	Vitamin D	CRP	EDI. C	EDI. T	EDI. N	RNFLG	RET. C	RET. T	RET. N	GCL v	IPL
Atak süresi	r=0,80 p<0,001	r=0,73 p<0,001	r=0,35 p<0,001	r=-0,37 p=0,002	r=0,51 p<0,001	r=-0,01 p=0,91	r=-0,04 p=0,70	r=0,23 p=0,05	r=0,08 p=0,49	r=-0,16 p=0,20	r=-0,20 p=0,09	r=-0,28 p=0,01	r=-0,36 p=0,003	r=-0,16 p=0,19
Hastalık süresi		r=0,77 p<0,001	r=0,73 p<0,001	r=-0,36 p=0,003	r=0,57 p<0,001	r=-0,11 p=0,34	r=-0,11 p=0,35	r=0,27 p=0,02	r=0,17 p=0,15	r=-0,09 p=0,43	r=-0,13 p=0,29	r=-0,14 p=0,26	r=-0,23 p=0,05	r=-0,09 p=0,43
CGI			r=0,86 p<0,001	r=-0,35 p=0,004	r=0,52 p<0,001	r=-0,07 p=0,54	r=-0,15 p=0,21	r=0,12 p=0,33	r=0,08 p=0,49	r=-0,12 p=0,30	r=-0,12 p=0,33	r=-0,07 p=0,57	r=-0,26 p=0,03	r=-0,10 p=0,42
GAS	r=-0,71 p<0,001	r=-0,94 p<0,001	r=-0,84 p<0,001	r=0,32 p=0,007	r=-0,48 p<0,001	r=0,10 p=0,42	r=0,51 p=0,22	r=-0,13 p=0,28	r=-0,03 p=0,78	r=0,10 p=0,41	r=0,05 p=0,68	r=0,04 p=0,78	r=0,20 p=0,94	r=0,03 p=0,78
HAM-D				r=-0,39 p=0,001	r=0,38 p=0,002	r=-0,11 p=0,38	r=-0,10 p=0,40	r=0,07 p=0,56	r=0,13 p=0,30	r=-0,03 p=0,78	r=-0,01 p=0,91	r=-0,00 p=0,98	r=-0,17 p=0,17	r=-0,00 p=0,98

*p<0,003, ilgili Değişkenlere Pearson Korelasyonu yapılmış ve r korelasyon katsayısı verilmiştir.

CGI: Klinik Global İzlenim Ölçeği; CRP: C Reaktif Protein; EDI. C: Santral Koroid kalınlığı; EDI. N: Nazal koroid kalınlığı; EDI. T: Temporal Koroid kalınlığı; GAS: Global değerlendirme ölçeği; GCL v: Ganglion hücre tabakası hacmi; HAM-D: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği; IPL: İç Plexiform Tabakası; RET. C: Santral retina kalınlığı; RET. N: nazal retina kalınlığı; RET. T: Temporal retina kalınlığı; RNFLG: global retina sinir lif tabakası.

Tablo 5. Tüm örnekleme CRP'yi belirleyen lineer regresyon

	B	Standart hata	beta	t	p
Atak süresi	0,01	0 0,00	0,27	2,33	0,02*
Vitamin D	-0,01	0,00	-0,23	-1,99	0,05*
HAM-D toplam	0,01	0,01	0,16	1,39	0,16

*p<0,05

HAM-D: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği.

Regresyon Analizleri

Tüm örneklemde CRP düzeyini neyin belirlediğini anlamak için yapılan lineer regresyon analizinde bağımsız değişken olarak atak süresi, vitamin D düzeyi ve HAM-D skoru alınmış olup model geçerlidir ($F=6,28$, $p<0,001$) ve varyansın %24'ünü açıklamaktadır ($R^2=0,24$). Bağımsız değişkenlerden atak süresinin anlamlı şekilde pozitif yönde ($B=0,01$, $p=0,02$) CRP düzeyini öngördüğü, vitamin D düzeyinin ise CRP düzeyini negatif yönde öngördüğü ($B=-0,01$, $p=0,05$) anlaşılmıştır (Tablo 5).

TARTIŞMA

Majör depresyonda, vasküler hasarı ve dejenerasyonu göstermeye yönelik OKT çalışması çok azdır. Vitamin D eksikliğinin yaratabileceği depresyon, enflamasyon ve dejenerasyonu non-invaziv bir görüntüleme yöntemi olan OKT ile incelemeyi amaçladığımız bu çalışma, bu parametreleri bir arada inceleyen ilk araştırma olup; çalışmamızda, majör depresyon hastalarında sağlıklı kontrole kıyasla anlamlı olarak yüksek CRP düzeyleri saptanırken, vitamin D düzeyleri sağlıklı kontrole kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu (Bkz Tablo 2). Vitamin D eksik olan ve olmayan majör depresif hastalar arasında ise CRP ve hastalık şiddeti açısından anlamlı fark bulunmadı. Optik koherans tomografi parametreleri açısından majör depresif grupta sağlıklı kontrol grubuna göre EDI. N ile belirlenen nazal koroid kalınlığında anlamlı artış, retinal sinir parametrelerinden biri olan GCL hacminde ise düşüş saptandı (Tablo 2).

Literatürde pek çok çalışmada, majör depresyonda bizim saptadığımız gibi CRP artışı gösterilmiştir (23,24). Araştırmamızda atak süresi, hastalık süresi, hastalık şiddeti CRP ile pozitif korele bulunmuştur. Bu korelasyonlar, hastalık şiddeti arttıkça ve süresi uzadıkça enflamasyonun arttığını gösteren başka bir çalışmayı desteklemektedir (25).

Çalışmamızda depresyon hastalarında saptadığımız düşük vitamin D düzeyi bulgumuz ise hem literatürle, hem de daha önce yaptığımız poliklinik tarama çalışmasının bulgusuyla uyumludur (26,27). Pek çok çalışma, vitamin D eksikliğinin majör depresyon görülme sıklığını artırdığını ve var olan depresyonun daha şiddetli olmasına neden olduğunu göstermektedir (26). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde vitamin D düzeyi ile depresyon şiddetini ölçen ölçek puanları arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Vitamin D düzeyi ile CRP arasında saptanmış olan negatif korelasyon bulgusu ise (Bkz Tablo 4), vitamin D eksikliğinin enflamasyona katkı sağladığını indirekt olarak gösterebilir. Ayrıca tüm örneklemdeki regresyon analizlerinde CRP düzeyini, atak süresinin uzunluğu ve vitamin D düşüklüğünün öngörmüş olması da vitamin D eksikliğinin enflamasyonu artırıcı etkisini desteklemektedir. Çalışmamızda her ne kadar CRP dışındaki diğer enflamatuvar belirteçler incelenememiş olsa da literatürde çeşitli çalışmalarda, vitamin D düzeyi ile enflamatuvar markerlar arasında negatif korelasyon gösterilmiştir (28,29). Vitamin D'nin immün sistem üzerindeki rol oynayıcı etkisi; T helper 1 hücrelerinden daha az proenflamatuvar bir hücre olan T helper iki yönüne doğru kayma sağlaması olup (30) vitamin D eksikliğinde oluşan ve vitamin D replasmanı ile düzelen proenflamatuvar durum muhtemelen beyindeki enflamasyon üzerinden olumsuz etkiye yol açıyor olabilir.

Kronik stresin yol açtığı enflamasyon ve yüksek kortizol düzeylerinin şiddetli depresyona ve dejeneratif süreçlere yol açtığıyla ilgili pek çok çalışma bulunmaktadır (31,32). Dejeneratif süreçleri gösterebilmek adına kullanılan pek çok yöntem olmakla birlikte, literatürde beyinin bir uzantısı olarak kabul edilen retina OKT yöntemiyle inceleyen ve dejenerasyonu 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 biri diğeri olan GCL hacmi majör depresif hastalarda sağlıklı kontrol

grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Bkz Tablo 2). Benzer bir çalışmada da, majör depresyonda RNFLG açısından fark bulunmamış ancak, GCL hacmi ve IPL değerleri sağlıklı kontrolden düşük bulunmuştur (9). Başka iki çalışmada da RNFLG değerleri açısından fark saptanmamış olup (10,11) bu durum GCL ve IPL ölçümlerinin dejenerasyona daha hassas parametreler olmasıyla alakalı olabilir. Multiple Skleroz hastalarında da, atak döneminde dejenerasyonu göstermek için GCL ve IPL ölçümlerinin RNFLG'ye göre daha duyarlı olduğu bulunmuştur (33). Çalışmamızda, multipl skleroz gibi enflamatuvar bir hastalık olabileceği düşünülen majör depresyonda GCL hacmi açısından azalma saptanmış olmasına rağmen, RNFLG kalınlığı açısından da azalma beklenirken fark bulunamamış olması, akut ataktaki majör depresyon hastalarının çalışmaya alınmasıyla ilgili olabilir. Akut majör depresif ataktaki hastalarda saptanmış olan artmış enflamasyona bağlı retina tabakaları arasında oluşmuş muhtemel bir ödem nedeniyle RNFLG açısından gruplar arasında fark bulunamamış olabilir. Ek olarak, retina sinir lif hücrelerinin ilerleyen yaşla birlikte ancak %50'si kaybolduğunda retinal değişikliklerin OKT ile gösterilebileceği belirtilmiştir (34). Çalışma grubumuzun görece genç yaşta deneklerden oluşması ve RNFLG ölçümlerinin yaş, enflamasyon ve neovaskülarizasyona bağlı ödem gibi faktörlerden etkilenmesi nedeniyle gruplar arasında RNFLG açısından fark bulunamamış olabilir.

Çalışmamızda, şimdiki depresif atak süresi ile GCL hacmi arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Literatürde, bizim çalışmamıza benzer şekilde Yıldız ve ark. da, şimdiki atak süresiyle RNFLG, GCL ve IPL arasında negatif korelasyon saptamıştır (10). Çalışmamızda depresyon şiddetini ölçen parametre olan HAM-D ile OKT parametreleri arasında ise anlamlı bir korelasyon saptanamamış ancak işlevselliği gösteren GAS skoru ile hastalık süresi, depresyon şiddeti ve CRP arasında negatif korelasyon bulunmuştur (Tablo 4). Literatürde depresif atak şiddeti ve OKT parametreleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir başka çalışmada, majör depresif hastalarda Montgomery-Asberg Depresyon skalası (MADRS) skorları ile RNFLG, GCL hacmi, IPL arasında negatif korelasyon bulunmuştur (11). Başka bir çalışmada da CGI skoru ve HAM-D ile belirlenen hastalık şiddeti ile GCL hacmi ve IPL arasında negatif korelasyon saptanmıştır (9). Tüm bu veriler depresyon süresindeki ve şiddetindeki artışın ve buna paralel olarak işlevsellikteki düşüşün OKT parametreleriyle gösterildiği üzere majör depresyonda dejeneratif sürece katkı sağladığına işaret edebilir.

Çalışmamızda retinanın yanı sıra, 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 (Tablo 2). Kalenderoğlu ve arkadaşları, bizim çalışmamıza benzer şekilde majör depresyonu olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre ortalama koroid kalınlığını daha yüksek bulmuşlardır (9). Literatürde majör depresyon hastalarında Interlökin (IL)-6, TNF-a ve IL-1 β gibi sitokinlerin arttığı ve bu sitokinlerin enflamatuvar süreçlerin etkisiyle koroidal kanlanmayı artırdığı belirtilmiştir (35). Koroid kalınlığındaki artış, depresyonun yol açtığı aksonal dejenerasyonu kompanse etmek için retinal kan akımının enflamasyona bağlı olarak artmış olmasından da kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda, çeşitli korelasyonlar bulduğumuz halde alt gruplar arasında fark saptanamamıştır. Bunun bir sebebi küçük örneklem büyüklüğü olabilir. Daha büyük örneklemle yapılacak ileriki çalışmalarla bulamadığımız bu fark araştırılabilir. Çalışmada majör depresyon ve sağlıklı kontrol gruplarının yaş, cinsiyet, sferik ve aksiyel eşdeğerlik gibi OKT parametreleri açısından eşleştirilmiş olması çalışmanın güçlü tarafı olmakla birlikte kadın-erkek oranı hasta grubunda 32/10, kontrol grubunda 13/11 şeklinde dağılmış olup buradaki asimetri bir kısıtlılıktır. Ayrıca depresif hastaların sağlıklı kontrollerden daha eğitimsiz ve daha az oranda çalışıyor olmaları bu hastaları daha farklı bir stres altına sokmuş olabilir ve bu stresörlere bağlı olarak endojen değil de eksojen faktörlerden etkilenen depresif bir durum gelişmiş olabilir. Bu da çalışmanın diğeri bir kısıtlılığdır. Ek olarak, elde edilen bulgular dejeneratif

bir sürece işaret edebileceği gibi nörogelişimsel bir sürecin etkisiyle de oluşmuş olabilir. Çalışmanın kesitsel olması bu ayrımı yapmayı zorlaştıran bir faktör olup, kesitsel dizayın OKT sonuçları açısından sebep-sonuç ilişkisi kurmak için yeterli değildir.

Sonuç olarak depresyon ve enflamasyon arasındaki ilişki ve buna bağlı oluşabilecek vasküler ve dejeneratif hasarı ve bu hasarın D vitamini ile ilişkisi noninvasif bir görüntüleme yöntemi olan OKT yöntemi ile gösterilmesi amaçlanmıştır. Majör depresyon grubunda sağlıklı kontrollere göre vitamin D düzeyinin düşmüş olması, bu düşüşün CRP artışı ile korele olması; depresif grupta CRP ve koroid kalınlığının artmış olması depresyonda enflamatuvar süreçlerin ve enflamasyona eşlik eden kanlanmanın artmış olabileceğini göstermiş olup, bu bulgular önceki çalışmalarla tutarlı olarak bulunmuştur. Majör depresif bireylerde sağlıklı yetişkinlere göre GCL hacminde azalma olması ise olası dejenerasyonu gösteren diğer çalışmalarla tutarlılık göstermektedir. Ancak, nedensel bir ilişkinin ortaya konabilmesi için uzunlamasına izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Etik Komite Onayı: 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.

Hasta Onamı: Hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- NÖT, ÖA, FU; Tasarım- NÖT, ÖA; Denetleme- NÖT, ÖA, FU, GB; Kaynaklar- NÖT, ÖA; Malzemeler- NÖT, ÖA, GB; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- NÖT, MAG; Analiz ve/veya Yorum- ÖA; Literatür Taraması- NÖT; Yazıyı Yazan- NÖT, ÖA; Eleştirel İnceleme- ÖA.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Komisyonu tarafından desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

- Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J Psychiatr*. 2017;27:101-111. [Crossref]
- 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;29(3):287-291.
- Thomas AJ, Ferrier IN, Kalaria RN, Woodward SA, Ballard C, Oakley A, et al. Elevation in late-life depression of intercellular adhesion molecule-1 expression in the dorsolateral prefrontal cortex. *Am J Psychiatry*. 2000;157(10):1682-1684. [Crossref]
- Arnone D, McIntosh AM, Ebmeier KP, Munafò MR, Anderson IM. Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: systematic review and meta-regression analyses. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22(1):1-16. [Crossref]
- Lee J, Rosen RB. Learning to read retinal OCT. *Ophthalmology Management*. 2015;19:4446-4448.
- İnan S. Retina Anatomisi. *KTD*. 2014;15(3):355-359.
- Gabriele ML, Wollstein 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;52(5):2425-2436. [Crossref]
- Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(2):144-168. [Crossref]
- Kalenderoglu A, Çelik M, Sevgi-Karadag A, Egilmez OB. Optic coherence tomography shows inflammation and degeneration in major depressive disorder patients correlated with disease severity. *J Affect Disord*. 2016;204:159-165. [Crossref]
- Yıldız M, Alim S, Batmaz S, Demir S, Songur E, Ortak H, et al. 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;251:60-66. [Crossref]
- Schönfeldt-Lecuona C, Schmidt A, Kregel T, Kassubek J, Dreyhaupt J, Freudenmann RW, et al. Retinal changes in patients with major depressive disorder - A controlled optical coherence tomography study. *J Affect Disord*. 2018;227:665-671. [Crossref]
- Patrick RP, Ames BN. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *FASEB J*. 2014;28(6):2398-2413. [Crossref]
- Józefowicz O, Rabe-Jabłoska J, Woniacka A, Strzelecki D. Analysis of vitamin D status in major depression. *J Psychiatr Pract*. 2014;20(5):329-337. [Crossref]
- Gungor A, Ates O, Bilen H, Kocer I. Retinal nerve fiber layer thickness in early-stage diabetic retinopathy with vitamin D deficiency. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(11):6433-6437. [Crossref]
- Uro M, BO, 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;10(6):e0130879. [Crossref]
- Hamilton MA. Rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
- Akdemir A, Orsel S, Dag I. Reliability and validity of Turkish version of Hamilton Depression Scale. *Journal of Psychiatry Psychology Psychopharmacology*. 1996;4:251-259. [Crossref]
- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32:50-55.
- Yazici MK, Demir B, Tanriverdi N, Karaoglu E, Yolac P. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, Değerlendiriciler Arası Güvenilirlik ve Geçerlilik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 1998;9(2):114-117.
- Endicott J, Spitzer RL. Psychiatric Rating Scales. In: Kaplan HI, Sadock BJ, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 5th ed. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins, 1989. pp.2391-2409.
- Guy W. Clinical global impression (CGI). *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rockville: US Dept Health, Education and Welfare publication (ADM); 1976.
- Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: A Flexible Statistical Power Analysis Program for the Social, Behavioral, and Biomedical Sciences. *Behavior Research Methods*. 2007;39:175-191. <http://dx.doi.org/10.3758/BF03193146>
- Chamberlain SR, Cavanagh J, de Boer P, Mondelli V, Jones DNC, Drevets WC, et al. Treatment-resistant depression and peripheral C-reactive protein. *Br J Psychiatry*. 2019;214(1):11-19. [Crossref]
- Goyal S, Srivastava K, Kodange C, Bhat PS. Immunological changes in depression. *Ind Psychiatry J*. 2017;26(2):201-206. [Crossref]
- Wium-Andersen MK, Orsted DD, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein, depression, somatic diseases, and all-cause mortality: a mendelian randomization study. *Biol Psychiatry*. 2014;76(3):249-257. [Crossref]
- Stefanowski B, Antosik-Wójciska AZ, wicki Ł. The effect of vitamin D3 deficiency on the severity of depressive symptoms. Overview of current research. *Psychiatr Pol*. 2017;51(3):437-454. English, Polish. [Crossref]
- Shin YC, Jung CH, Kim HJ, Kim EJ, Lim SW. The associations among vitamin D deficiency, C-reactive protein, and depressive symptoms. *J Psychosom Res*. 2016;90:98-104. [Crossref]
- Eksioglu U, Atılğan HI, Yakin M, Yazihan N, Altıparmak UE, Yumusak N, et al. Antioxidant effects of vitamin D on lacrimal glands against high dose radioiodine-associated damage in an animal model. *Cutan Ocul Toxicol*. 2019;38(1):18-24. [Crossref]
- Rodriguez AJ, Mousa 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;8(1):1169. [Crossref]
- Grudet C, Malm J, Westrin A, Brundin L. Suicidal patients are deficient in vitamin D, associated with a pro-inflammatory status in the blood. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;50:210-219. [Crossref]
- Lebedeva A, Sundström A, Lindgren L, Stomby A, Aarsland D, Westman E, et al. Longitudinal relationships among depressive symptoms, cortisol, and brain atrophy in the neocortex and the hippocampus. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;137(6):491-502. [Crossref]
- Su L, Faluyi YO, Hong YT, Fryer TD, Mak E, Gabel S, et al. Neuroinflammatory and morphological changes in late-life depression: the NIMROD study. *Br J Psychiatry*. 2016;209(6):525-526. [Crossref]
- González-López JJ, Rebolledo G, Leal M, Oblanca N, Muñoz-Negrete FJ, Costa-Frossard L, et al. 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. [Crossref]
- Honrubia F, Calonge B. Evaluation of the nerve fiber layer and peripapillary atrophy in ocular hypertension. *Int Ophthalmol*. 1989;13(1-2):57-62. [Crossref]
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446-457. [Crossref]