

T.C. ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK VE BİPOLAR BOZUKLUKTA RETİNA
FUNDUS DAMAR AĞININ YAPAY ZEKÂ DESTEKLİ ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. MUHAMMED ÇAĞRI ZENGİN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. MURAT İLHAN ATAGÜN

Çanakkale / 2024

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK VE BİPOLAR BOZUKLUKTA RETİNA
FUNDUS DAMAR AĞININ YAPAY ZEKÂ DESTEKLİ ANALİZİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. MUHAMMED ÇAĞRI ZENGİN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MURAT İLHAN ATAGÜN

Çanakkale / 2024

“Bu tezi, genç yaşımda sonsuzluk yolculuğına uğurladığımız
canım dayım Ertuğrul ONAT’a, büyük özlemle ithaf ediyorum.”

TEŞEKKÜR

Tez sürecinin başlangıcından tamamlanışına kadar bana her an destek olan, araştırma sevgisini aşılayan, empatisi, ulaşılabilirliği, pratik önerileri ve mesleki deneyimi ile eğitim sürecimde de her daim yanımda olan tez danışmanım saygıdeğer hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Murat İlhan ATAGÜN' e,

Mesleki bilgi, beceri ve deneyimlerinden faydalandığım, uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde emeği olan tüm hocalarım Prof. Dr. Demet Güleç Öyekçin'e, Doç. Dr. Hülya Ertekin'e, Dr. Öğr. Üyesi Ali Emre Şevik'e, Dr. Öğr. Üyesi Şükrü Alperen Korkmaz'a ve hastanemizin eski öğretim üyesi Doç. Dr. Erhan Akıncı 'ya,

İstatistik hesaplamaları sürecinde destek olan dostum Uzm. Dr. Hakan Kartal'a, klinikler arası çalışma imkanını sağlayan kıymetli hocam Prof. Dr. Burak Turgut'a yoğun çalışma temposunda çalışmadaki göz muayenelerini tamamlayan, ekip ruhuyla çalıştığımız arkadaşlarım Dr. Shirin Foroughifar'a ve Uzm. Dr. Aygen Yaman Aki'ye, yapay zekâ alanında bilgi birikimini paylaşan hocam Doç.Dr. Güray Sonugür'e,

Asistan hekimlik sürecinde güzel dostlukları ile çalışma şansını yakaladığım meslektaşlarım Dr. Ahmet But, Uzm.Dr. Neslihan Duran, Uzm.Dr. Berke Betin, Uzm.Dr.Ahmet Çetiner, Dr.Serap Sağbaş, Dr. Hekim Atay, Dr. İrem Bolluk, Dr. Ebrar Biçer, Dr. İlke Açar Duran, Dr. Koray Tekin, Dr. Esra Kılıçaslan ve diğer asistan meslektaşlarıma, birlikte çalışmaktan keyif aldığım, ekip olmanın anlamını hissettiren psikiyatri hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma,

Can kardeşlerim Hilal, Buğra, Zeynep'e ve koşulsuz sevgileri ve her daim yanımda hissettiğim destekleriyle bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan canım anneme ve canım babama en derin teşekkürlerimle...

Dr. Muhammed Çağrı ZENGİN

Çanakkale, 2024



ÖZET

MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK VE BİPOLAR BOZUKLUKTA RETİNA FUNDUS DAMAR AĞININ YAPAY ZEKÂ DESTEKLİ ANALİZİ

GİRİŞ ve AMAÇ: Retinal fundus vasküler ağı beyin mikrovasküler dolaşımıyla bağıntılıdır ve retinal vasküler anormalliklerin incelenmesi, serebral mikrovasküler ağın durumun değerlendirilmesini sağlayan kolay ve non-invaziv bir tekniktir. Bu çalışmada amaç bipolar bozukluk (BDB) ve majör depresif bozukluk (MDB) hastalarında retinal fundus damar ağının otonomik ve kantitatif yöntemlerle değerlendirilmesidir.

YÖNTEM: Çalışmaya toplam 107 kişi (37 BDB, 33 MDB ve 37 kontrol) dahil edilmiştir. Katılımcılar 18-45 yaş arasında, vasküler risk faktörü olmayan kişilerden seçildi. Görüntüler Phyton ve ImageJ yazılımlarıyla işlendi. Arter ve venler için damar çapı, fraktal boyut, kıvrımlılık ve yörünge değerleri hesaplandı. İstatistik analizler SPSS yazılımıyla yapıldı.

BULGULAR: Bipolar bozukluk grubunun CRAE ve CRVE değeri, MBD grubundan ($p<0.05$) ve kontrol grubundan ($p<0.05$) düşük bulunmuştur. BDB grubunda ve MDB grubunda arteriyel kıvrımlılık indeksi, kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0.01$, $p=0.03$). BDB grubunda ve MDB grubunda, kontrol grubuna kıyasla yüksek venöz kıvrımlılık indeksi saptanmıştır (sırasıyla $p<0.01$; $p<0.01$). BDB grubunda ve MDB grubunda, kontrol grubuna kıyasla yüksek arteriyel ve venöz fraktal boyut değeri bulunmuştur (sırasıyla $p<0.05$; $p<0.05$). Gruplar arasında arteriyel ($p=0.28$) ve venöz yörünge değerleri ($p=0.43$) arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.28$).

SONUÇ: Çalışmamızda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldıklarında BDB ve MDB gruplarının vasküler ağında anormallikler saptanmıştır. Mikrovasküler anormalliklerin değerlendirmesi, psikiyatrik hastalıklarda KVH risk değerlendirmesi için ve serebral korteks mikrovasküler kanlanma sorunlarının erkenden saptanmasına imkân sağlayabilir. Bu çalışmanın bulguları, BDB'de ve MDB'de retinal vasküler anormalliklerin ileri çalışmalarla değerlendirilmeleri için önemli gerekçeler sunmaktadır.

ANAHTAR KELİMELE: Retina, Bipolar Bozukluk, Majör Depresif Bozukluk, Çap, Kıvrımlılık, Yörünge, Fraktal Boyut

ABSTRACT

ASSESSMENT OF THE RETINAL FUNDUS VESSEL PLEXUS IN MAJOR DEPRESSIVE DISORDER AND BIPOLAR DISORDER WITH ARTIFICIAL INTELLIGENCE SUPPORTED MODELS

INTRODUCTION: The retinal fundus vascular network is connected to the cerebral microvascular circulation and the examination of retinal vascular abnormalities is an easy and non-invasive technique to assess the status of the cerebral microvascular network. The aim of this study was to evaluate the retinal fundus vascular network in patients with bipolar disorder (BD) and major depressive disorder (MDD) using autonomic and quantitative methods.

METHODS: A total of 107 people (37 BDD, 33 MDD and 37 controls) were included in the study. Participants were enrolled between the ages of 18-45 years, with no vascular risk factors. Images were processed with Phyton and ImageJ software. Vascular diameter, fractal dimension, tortuosity and trajectory values were calculated for arteries and veins. Statistical analysis was performed with the SPSS software.

FINDINGS: The bipolar disorder group showed lower Central Retinal Artery Equivalent (CRAE) and Central Retinal Vein Equivalent (CRVE) diameters compared to the MDD and control groups ($p < 0.05$). Arterial and venous tortuosity indices were significantly higher in BD and MDD groups compared to controls ($p < 0.01$ and $p = 0.03$, respectively). Fractal dimension values for both arterial and venous vessels were elevated in BD and MDD groups compared to controls ($p < 0.05$). However, there were no significant differences in arterial ($p = 0.28$) or venous ($p = 0.43$) trajectory values between the groups.

CONCLUSIONS: In this study, abnormalities were found in the vascular network of the BD and MDD groups compared to healthy controls. The assessment of microvascular abnormalities may allow early detection of cerebral cortex microvascular blood supply problems and for CVD risk assessment in psychiatric disorders. The findings of this study provide important rationale for further evaluation of retinal vascular abnormalities in BDD and MDD

KEY WORDS: Retina, Bipolar Disorder, Major Depressive Disorder, Diameter, Tortuosity, Trajectory, Fractal Dimension

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR	x
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
GRAFİKLER DİZİNİ.....	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
3. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	16
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA.....	76
6. SINIRLILIKLAR ve GÜÇLÜ YANLAR.....	81
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	82
8. KAYNAKLAR.....	84

KISALTMALAR

AHE	: Adaptif Histogram Eşitleme
BaB	: Bağlı Bileşen
BDB	: Bipolar Bozukluk
BDSU	: Kesintili Damar Segmenti Uzunluğu
CRAE	: Merkezi Retinal Arter Eşdeğeri
CRVE	: Merkezi Retinal Ven Eşdeğeri
DDSU	: Kesintisiz Damar Segmenti Uzunluğu
DSM-5	: Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Psikiyatrik Hastalıklar Tanısal Kitabı
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
KRB	: Kan Retina Bariyeri
KVH	: Kardiyo-Vasküler-Hastalık
MDB	: Majör Depresif Bozukluk
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
Px	: Piksel
RPE	: Retina Pigment Epiteli
SCID5-CV	: DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin
Klinisyen	Versiyonu
YMRS	: Young Mani Derecelendirme Ölçeği
YSA	: Yapay Sinir Ağları

TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1: Çalışmaya Dahil Edilen Grupların Tanımlayıcı Özellikleri.....	49
Tablo 4.2: Katılımcıların Tıbbi Durum Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	50
Tablo4.3: Retina Damar Görüntüleri Analiz Değerlerinin Karşılaştırılması.....	51
Tablo 4.4: BDB Grubu Tıbbi Durum ve Retina Analiz Değerleri Korelasyonu Analizleri.....	54
Tablo 4.5: MDB Grubu Tıbbi Durum ve Retina Analiz Değerleri Korelasyonu Analizleri.....	55
Tablo 4.6: BDB Grubu Retina Analiz Değerleri ve Retina Analiz Değerleri Korelasyonu	56
Tablo 4.7: MDB Grubu Retina Analiz Değerleri ve Retina Analiz Değerleri Korelasyonu	57
Tablo 4.8: Kontrol Grubu Retina Analiz Değerleri ve Retina Analiz Değerleri Korelasyonu	58
Tablo 4.9: Santral Retinal Arteriyel Eşdeğerin Belirleyicileri Doğrusal Regresyon Analizi.....	59
Tablo 4.10: AVR Doğrusal Regresyon Analizi.....	60
Tablo 4.11: Arteriyel Fraktal Boyut Doğrusal Regresyon Analizi.....	60
Tablo 4.12: Arteriyel Toplam Damar Uzunluğu Doğrusal Regresyon Analizi....	61
Tablo 4.13: Arteriyel Bölünmüş Segment Sayısı Doğrusal Regresyon Analizi...62	
Tablo 4.14: Arteriyel Bölünmüş Segment Açısı Doğrusal Regresyon Analizi....	63
Tablo 4.15: Santral Retinal Venöz Eşdeğerin Belirleyicileri Doğrusal Regresyon Analizi.....	64

Tablo 4.16: AVR Doğrusal Regresyon Analizi.....	64
Tablo 4.17: Venöz Fraktal Boyut Doğrusal Regresyon Analizi.....	65
Tablo 4.18: Venöz Toplam Damar Uzunluğu Doğrusal Regresyon Analizi.....	65
Tablo 4.19: Venöz Bölünmüş Segment Uzunluğu Doğrusal Regresyon Analizi..	66
Tablo 4.20: Venöz Tortuosity Doğrusal Regresyon Analizi.....	66
Tablo 4.21: Venöz Bölünmüş Segment Sayısı Doğrusal Regresyon Analizi.....	67
Tablo 4.22: Venöz Bölünmüş Segment Açısı Doğrusal Regresyon Analizi.....	68
Tablo 4.23: Venöz Trajectory a Doğrusal Regresyon Analizi.....	68
Tablo 4.24: Yaş ile Retina Görüntü Analiz Değerlerinin ANCOVA testi	69
Tablo 4.25: Vücut Kitle Endeksi ile Retina Görüntü Analiz Değerlerinin ANCOVA testi	70

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1 Retina Adaptif Histogram Görüntüleri	23
Şekil 3.2 Retinal Görüntü Parçasına Ait Arter ve Venlerin Sınıflandırma.....	24
Şekil 3.3 Yapay Sinir Ağı Çok Katmanlı Ağ Yapısı.....	27
Şekil 3.4 Gürültülerin bulunduğu dönüştürülmüş retinal görüntü.....	28
Şekil 3.5 Damar ve Gürültü parçası örnekleri.....	29
Şekil 3.6 Yapay Sinir Ağı Mimarisi	30
Şekil 3.7 Yapay Sinir Ağı filtresinden geçirilmiş görüntüler	31
Şekil 3.8 Bölütlenmiş bir retina imgesinin ikilik görüntüsü	33
Şekil 3.9 retina damar yapısına ait bağlı bileşen görselleri	34
Şekil 3.10 bağlı bileşendeki vektörler, dallanma noktaları ve birleşme açıları..	35
Şekil 3.11 Vektör uzunluğu ve dallanma açıları hesaplamalarında kullanılan parametreler.....	36
Şekil 3.12 Arter-Ven Oranı hesabında kullanılan ölçüm aralığı	40
Şekil 3.13 Bir BDB yapısından düğüm noktasının kaldırılması işlemi.....	42
Şekil 3.14 Retinal damar bölünmüş segment uydurma	44

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 4.1 Retina Damar Çapları Değerleri Gruplar Arası Karşılaştırılması.....	67
Grafik 4.2 Kıvrımlılık, Fraktal Boyut, Yörünge Değerlerinin Arteriyel ve Venöz Vasküler Yapıların Gruplar Arası Karşılaştırılması.....	68





1.GİRİŞ VE AMAÇ

Majör depresif bozukluk (MDB), en az 2 hafta boyunca devam eden yaygın üzgün bir ruh hali ve çoğu aktiviteden zevk almama ile karakterize, kronik ve nükseden bir hastalıktır. Bipolar bozukluk (BDB), belirgin duygudurum dönemleri ile kişinin bilişsel, davranışsal ve fizyolojik değişiklikler yaşadığı kronik ve nükseden bir rahatsızlıktır (1). MDB veya BDB yaygınlığı ve bundan etkilenenlerin aile ve sosyal çevresi üzerindeki önemli etkisi, hastalığı küresel bir halk sağlığı sorunu haline getirmiştir. Küresel hastalık yükü (Global Burden of Disease: GBD) araştırmasında küresel olarak, ruh sağlığı hastalıkları; 2019'da her iki cinsiyet için tüm yaş gruplarında, engelliliğe göre ayarlanmış yaşam yıllarının yedinci önde gelen nedeni olmuştur. Depresif bozukluklar, engelli olarak yaşanan yılların 30 nedeni arasında 2. sırada yer almıştır. Bipolar bozukluk aynı listede 28. sırada yer almıştır (2).

Bipolar bozuklukta düşük dereceli immün aktivasyon (3) ve oksidatif kimyasal stres (4) oluşmasına neden olur. Enerji metabolizmasıyla ilgili sorunlar ve toksik bileşiklerin düzeyinde artma lipidler, proteinler gibi bileşenler üzerinde zararlı etkiler oluşturarak yıpranmalarına ve zarar görmelerine neden olabilir (5). Myelin kılıfı ve damar duvarı kimyasal stresten en fazla etkilenen yapılar arasındadır (3,6). Mikrovasküler bölge, besin ve oksijenin difüzyonuna izin veren alışveriş alanıdır. Düz kas içermediğinden mikrovasküler endotel hücreleri, oksidanlar, inflamasyon ve hormonlar gibi dış uyaranlardan daha çok etkilenebilir (7). Hem MDB'de hem de BDB'de serbest oksijen radikalleri, inflamatuvar sitokinler ve oksidatif stres süreci endotel yapısında hasara, fosfolipitlerin yok edilmesiyle nöron yapısında hasara neden olur (8,9). Serebral kan akışı, beyin dokusunun metabolik ihtiyaçlarına göre ayarlanır ve nöronal aktivitenin düzeyi ile koreledir (10). Nörogörüntüleme çalışmaları hem MDB'de hem de BDB'de ön beyin bölgelerinde serebral kan akışının azaldığını bildirmiştir. BDB'de manyetik rezonans görüntülemeye (MRI) derin beyaz cevher hiperintensitelerinin prevalansının artması, serebral mikrovasküler hasara işaret eder (11). SPECT/CT ölçümleriyle, depresyonlu hastalarda, singulat girus ve dorsolateral prefrontal korteks içindeki bölgelerde perfüzyon/metabolizmada azalma olur (12).

Serebral mikrovasküler yapılar retinal arterioller ve venüller ile ortak embriyolojik kökeni paylaşırlar, retinal arterioller de görülen anormalliklerle serebral damarlarda yapılan değerlendirmeler arasında ilişki saptanmış çalışmalar mevcuttur (13,14). Retinal damar segmentasyonu ve retinal vasküler parametrelerin kantitatif ölçümü ile bilişsel işlev bozuklukları ilişkili bulunmuştur. Retinal venöz genişleme ile hipertansiyonu olan yaşlı kişilerde önemli bilişsel bozukluk ile ilişkisinin olduğu saptanmıştır (15). Bilişsel kayıpları olan hastalıkların daha geniş bir retinal ven çapının olduğu (16) ve retinal vasküler fraktal boyut ve retinal vasküler dansitenin, kognitif bozukluğun erken tanısı için önemli aday biyobelirteçler olabilecekleri gösterilmiştir (17).

Retinal damarların incelemesi yakın zamanlarda psikiyatrik bozukluklarda da önem kazanmıştır (13,14). Yapılan çalışmalarda, şizofreni ve BDB'li bireylerin sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde artmış retinal vasküler kıvrımlılık sergilediği görülmüştür (18). MDB'li bireylerde azalmış retinal arteriyel kıvrımlılığın, depresif semptomlarla önemli ölçüde ilişkili olabileceği düşünülmüştür (14). BDB'de retinal çap ile beynin yapısal özellikleri arasında ilişkiyi incelemeye yönelik yapılan çalışmalarda BDB'li bireylerde frontal, temporal ve oksipital bölgelerde kortikal incelme ve hacim kayıpları, retinal arteriyel çapının, singulat korteksteki hacim ve yüzey alanı ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir (19). Mikrovasküler yapıların değerlendirilmesinde kullanılan optik koherens tomografi anjiyografisi eksojen boyalar kullanılmadan, makula ve foveal avasküler bölge alanının yüzeysel damar ve perfüzyon yoğunluğu ölçümlerinin yapılabildiği yeni non-invazif görüntüleme yöntemleridir. Makula bölgesi ve optik sinir çevresindeki retinal sinir lifi tabakası kalınlıkları şizofreni hastalarında, sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede daha ince bulunmuştur (20). MDB'li ve BDB'li hastaların, sağlıklı bireylere göre belirgin retina sinir lifi tabakası ve makula lutea incelmesi tespit edilmiştir (21). Retina incelemeleri, non-invaziv şekilde psikiyatrik bozuklukların altında yatan mekanizmaları ve bunlarla ilişkili vasküler komorbiditeleri anlamamızı kolaylaştırmaktadır.

Mevcut literatüre bakıldığında MDB'nin ve BB'nin retinal fundus görüntülemeleri alınarak damar yapısı üzerinde araştırmalar yapıldığı ancak her iki grubun dahil edildiğı ve genç-yetişkinlerde yapılmış, birden çok parametrenin bir arada incelendiğı bir çalışmaya rastlanmamaktadır. Bu çalışmada bipolar bozuklukta ve majör depresif bozuklukta retina vasküler ağıın incelenmesi ve sağılıklı kontrol grubuyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Major Depresif Bozukluk

2.1.1 Tanım

Majör Depresif Bozukluk (MDB), kişinin kendisini sürekli üzgün, kederli veya depresif hissettiği ve yoğun bunaltı, değersizlik, güçsüzlük, isteksizlik, huzursuzluk duygularının yanı sıra düşünce, konuşma, hareket ve bazı fizyolojik işlevlerde yavaşlamanın eşlik ettiği, belirli bir nedeni olmayan bir duygudurum bozukluğudur (1).

Depresif bozukluklar Amerikan Psikiyatri Birliği'nin 2013 yılında yayınlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM)'nin beşinci baskısında MDB, Kalıcı Depresif Bozukluk (Distimi), Yıkıcı Duygu Durumu Düzenleyememe, Premenstrüel Disforik Bozukluk, Maddelere veya İlaçlara Bağlı Depresif Bozukluk, Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı Depresif Bozukluk, Tanımlanmış Diğer Bir Depresif Bozukluk, Belirlenmemiş Depresif Bozukluk şeklinde sınıflandırılmıştır (22). MDB, en yaygın depresif bozukluklardan biridir ve en az iki hafta boyunca süren belirgin depresif semptomlar ile karakterizedir (22).

2.1.2 Epidemiyoloji

Major Depresif Bozukluk tahmini prevalansı, çalışma tasarımına ve kullanılan yöntemlere bağlı olarak önemli ölçüde değişmektedir. Moreno-Agostino ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı meta analiz çalışmasında MDB'nin, dünya çapında yetişkinler arasında 12 aylık prevalansının % 5 ve 60 yaş üstü yetişkinler arasında % 5,7 olmak üzere nüfusun tahmini % 3,8'i etkilediği sonucuna varılmıştır ve dünyada kesitsel bir zamanda yaklaşık 322 milyon kişi MDB geçirmektedir (23). Dünya Sağlık Örgütü'nün, küresel olarak yaptığı, Dünya Ruh Sağlığı Araştırması'nda MDB'nin yaşam boyu yaygınlığı yaklaşık %10 olarak bulunmuştur (24).

2.1.3 Klinik Özellikleri

Major Depresif Bozukluk en az 2 hafta boyunca devam eden yaygın çökkün bir ruh hali ve çoğu aktiviteden zevk almama ile karakterize, kronik ve nükseden bir hastalıktır (22). MDB'li hastalar her zaman doğrudan depresif hissetme şikayetiyle başvurmazlar (25). Özellikle yaşlı hastalarda ve psikolojik semptomların damgalandığı hastalarda, belirsiz somatik şikayetler veya net bir klinik örüntüye uymayan çok sayıda şikâyet sıklıkla görülür (25).

MDB'de fizyolojik semptomlar olarak; yorgunluk, düşük konsantrasyon, hafıza bozukluğu, günlük kararları vermekte zorlanma, okul veya iş performansında düşüş, cinsel ilgide azalma, uyku bozukluğu, iştah değişiklikleri, kilo değişiklikleri, baş ağrısı görülebilir (25). MDB'de depresif semptomlar olarak; önceden keyif alınan şeylere karşı ilgi veya zevk kaybı, orantısız suçluluk duyguları, intihar düşünceleri, psikotik semptomlar, kaygı ve endişe görülebilir (25).

Muayenede saptanabilen psikolojik bulgular; Depresif veya düz duygulanım, göz temasında azalma, psikomotor ajitasyon veya retardasyon, ağlama, irritabilite, azalmış kişisel hijyen bulgularıdır. Saptanabilen dermatolojik bulgular ise; kendine zarar verdiğiine dair kanıtlar (örneğin, skar izleri, vücutta veya ekstremitelerde yara izleri) olabilir (26). Risk faktörlerine bakıldığında MDB düşük gelirli bireylerde, genç erişkinlerde ve kadın cinsiyet arasında daha yaygındır (1).

2.1.4 Klinik Seyir ve Prognoz

Her yıl 800.000'den fazla kişinin intihar sonucu öldüğü göz önüne alındığında, intihar riski en yüksek olan bireyleri belirlemek çok önemlidir (27). İntihar için özellikle uzun vadeli risk faktörlerinden birisi de MDB'dir (28). MDB tanısıyla takip edilen hastalarda özkıym oranının %3,4 olduğu ve genel popülasyona göre MDB tanılı hastalarda özkıym riskinin 20 kat daha fazla olduğu görülmüştür (29).

MDB olan bireylerde alkol kullanımı ve uyuşturucu madde kullanımı genel popülasyona göre daha fazladır. Özellikle genel topluma göre, MDB'li hastalarda daha yüksek (%36) ve üçte birinden fazlasında alkol kullanım bozukluğu olduğu görülmüştür (30).

MDB'de prognoza bakıldığında, depresif bir dönemden sonra, özellikle ilk 6 ayda yüksek bir nüks riski vardır; risk remisyonunda geçen zamanla azalır (31). Nükste risk faktörleri arasında rezidüel semptomların olması, önceki atakların sayısı, şiddeti, süresi ve en son atağın tedaviye direnç derecesi yer almaktadır (32). Tedavi edilmeyen MDB homosid veya suid riskini artırır (32).

2.2 Bipolar Duygudurum Bozukluğu

2.2.1 Tanım

Bipolar bozukluk (BDB), depresif dönemlerin yanı sıra kabarmış, taşkın duygulanımın olduğu, amaca dönük etkinliklerde artış olan, psikomotor etkinlikte artma, uyku ihtiyacında azalma, benlik saygısında abartılı artma gibi belirtilerin görüldüğü manik dönemleri de olan epizodik duygudurum değişikliklerin yaşandığı; duygudurum bozukluğudur (33).

Bipolar ve İlişkili Bozukluklar Amerikan Psikiyatri Birliği'nin 2013 yılında yayınlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı'nın beşinci baskısında (DSM 5) BDB-1, BDB-2, Siklotimik Bozukluk, madde/ilacın yol açtığı Bipolar ve İlişkili Bozukluk, başka bir sağlık durumunun yol açtığı Bipolar ve İlişkili Bozukluk, Tanımlanmış diğer Bipolar ve İlişkili Bozukluk ve Tanımlanmamış diğer Bipolar ve İlişkili Bozukluk şeklinde sınıflandırılmıştır (22). BDB-1, hastanın işlevselliğinde belirgin azalmaya neden olan ve hastanın yaşamı boyunca en az DSM-5 kriterlerinin karşılanmış 1 manik atak olması ile tanımlanır. BDB-2 ise, hastanın işlevselliğinde belirgin azalmaya neden olmayan ve hastanın yaşamı boyunca DSM-5 kriterlerinin karşılanmış en az 1 hipomanik atak ve en az 1 majör depresif atak olması ile tanımlanır (22).

2.2.2 Epidemiyoloji

BDB, genel olarak 13 ila 30 yaşları arasında başlar ve yaşam boyu yaygınlığı %1,4'tür (34). Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı ruh sağlığı çalışmalarında, bir yıllık periyotta işten izin almanın en sık ikinci sebebi bipolar duygudurum bozukluğudur (23). Küresel hastalık yükü (Global Burden of Disease: GBD) araştırmasının 2017 yılındaki sonuçlarına göre, bipolar duygudurum bozukluğu toplam DALY'lerin (Disability Adjusted Life Years-Engelliliğe Göre Ayarlanmış Yaşam Yılları) %0,37'sini oluşturmuştur (35).

2.2.3 Klinik Özellikleri

BDB, kişinin bilişsel, davranışsal ve fizyolojik değişikliklerle birlikte belirgin epizodik duygudurum değişiklikleri yaşadığı bir durumdur. Mani dönemi semptomları; büyülenme, uyku ihtiyacında azalma, iştahta azalma, dikkat dağınıklığı, artan aktivite seviyesi, riskli davranışlarda artış ve sinirliliktir (22). Depresif dönem semptomları; çökkünlük, keyif alınan aktivitelere ilgi kaybı, uykusuzluk, suçluluk, umutsuzluk, kilo kaybı ve intihar düşüncesidir(22).

Muayenede saptanabilen depresif dönem ruhsal durum muayenesi bulguları; az ya da hiç göz teması olmaması, psikomotor retardasyon, düşük tonda veya yavaş konuşmak, manik dönem ruhsal durum muayenesi bulguları; hiperaktif ve aşırı dikkatli olması, aceleyle giyilen giysiler; giysiler genellikle çok parlak ve renklidir, hasta için karakteristik değildir (22).

2.2.4 Klinik Seyir ve Prognoz

BDB hastalarında normal popülasyona göre madde kullanımı ve alkol kullanımı normal popülasyona göre artmıştır. BDB hastalarında, intihar riski genel nüfusa göre 20 ila 30 kat daha fazladır ve hastaların yaklaşık %5 ila %6'sı intihar sonucu ölmektedir (22). Serebrovasküler kazalardan kaynaklanan ölüm riskinde artış ve mesleki ve bilişsel işlevlerde bozulma da normal popülasyona göre fazladır.

BDB’de nüks riski, geçirilen bir dönemden sonraki yıl %50 ve 4 yıl içinde %70’ten fazladır (34). Hafif ila orta derecede artmış nüks riski ile ilişkili faktörler arasında zayıf psikososyal destek, zayıf mesleki ilerleme, uzun hastalık süresi, depresif semptomlar, komorbidite, psikotik özellikler, karma bipolar bozukluk ve başlangıçta erken veya geç yaş yer almaktadır. Orta ila yüksek nüks riski ile ilişkili faktörler arasında ailede güçlü bipolar bozukluk öyküsü yer alır.

2.3 Nöroprogresyon

2.3.1 Nöroprogresyon Tanımı

Beyin sürekli olarak nöroplastisite ile yeniden düzenlenir ve nörogelişim yoluyla daha fazla verimlilik elde etmeye çalışır, ancak bazı durumlarda, nöroprogresyon adı verilen fazık ve ilerleyici süreçte verimsiz ve yanlış alternatif ara bağlantı yolları oluşturur (36). BDB ve MDB’de nöroprogresyon, hafif dejeneratif süreçler, hücre içi sinyal fonksiyon bozuklukları, apoptoz ve azalmış plastisite ve nörojenezi içeren nöronal değişiklikler ile tedaviye olan yanıtın azalması, intihar riskinin veya hastaneye yatış sayısında artış olması gibi çeşitli olumsuz klinik sonuçlarla ve bilişsel bozulmalarla ilişkilidir (37).

2.3.2 Nöroprogresyon’un Yapısal Temelleri

Nöroprogresif değişikliklerin neticesi, duygudurum düzenlemesinin nöral substratı olan doku hasarı, yapısal değişiklikler ve fonksiyonel sekeller olacaktır ve bu, daha fazla nüks riskini artırma ve tedavi yanıtı potansiyelini azaltma potansiyeline sahiptir (38). Yapısal anormallikler hastalığın başlangıcında tutarlı bir şekilde bulunmaz, ancak hastalığın kronik ve daha tekrarlayan formlarında daha sık bulunur. Örneğin bipolar bozuklukta; maninin ilk atağı sırasında belirgin olmayan ancak tekrarlayan hastalığı olan bireylerde ventriküller genişleme, gri madde kalınlığında ilerleyici bir kayıp görülmüştür (39). Depresyondaki hastaların beynindeki en belirgin yapısal değişiklikler, beyaz madde ve frontal korteksin bütünlüğünde azalma, frontal lobun hacminde azalma, prefrontal orbital lob, frontal korpus kallozumun çevrelenmesi ve ayrıca strese, hafızaya, dikkat, cinsel içgüdülere ve zevk, korku, saldırganlık, kişilik ve davranış gibi duyguların

inşasına verilen tepkilerin kontrolünde yer alan limbik sistemin karmaşık yapı ve nöronal devreleridir (40) .

2.3.3 Nöroprogresyon'un Biyokimyasal Temelleri

İlk olarak Kraepelin hastalığın ilerleyici doğasını tanımlarken, Post 1992'de progresyonunun patofizyolojisine ilişkin mevcut anlayışın temellerini atmıştır (41). Post, argümanını hayvanlarda nöbet modeli olarak kindling'in kullanıldığı deneylere dayandırmıştır; dışsal ajanlar yeterince nöbete neden olursa, Merkezi sinir sisteminde (MSS) deney hayvanında spontane endojen nöbetlere neden olan değişikliklerin meydana geleceği gösterilmiştir. Burada uzun süreli çoklu MSS zorluklarının nöronal aktiviteyi kalıcı olarak değiştirebileceğini gösterdiğini ve bunun, birden fazla epizodun bozukluğu olan kişilerde nöronal aktiviteyi kalıcı olarak değiştirebileceği BDB için homolog olmayan bir paradigma olduğunu savundu. Nöronal aktivitenin bu yavaş değişimi, şu anda nörogörüntüleme çalışmalarında gözlemlenen ilerleyici değişikliklerin ve semptom şiddetindeki değişikliklerin altında yatmaktadır (41). Daha yakın zamanlarda Post, BH'deki bazı zararlı sonuçların, normalde endojen hakaretlerin MSS işlevi üzerindeki etkisini en aza indirecek endojen telafi edici mekanizmaların başarısızlığından kaynaklanabileceğini öne sürmüştür (42).

Kapczinski, allostatik yük hipotezini de dahil ederek bu modeli genişletmiştir. Bu, genetik yük, yaşam stresörleri ve madde kullanımı gibi ağırlaştırıcı faktörlerin birleşik etkilerinin kümülatif bir "aşınma ve yıpranma" sürecine yol açacak şekilde birleştiği bir süreci tanımlamıştır. Bu özellikler, bozukluğun doğuştan gelen nöropatolojisi ile birleşerek ruh hali modülasyonu ve bilişten sorumlu işlevsel beyin devrelerini daha da bozar. Bu bozulma yapısal değişikliklere ve gözlemlenen bilişsel gerilemeye neden olduğu düşünülmektedir (43).

Nöroprogresyonun biyokimyasal temelinin çok faktörlü ve etkileşimli olduğu, çevreden gelen stres hassasiyeti yoluyla da ortaya çıkmaktadır. Temel bileşenler arasında dopaminerjik sistem, inflamatuvar sitokinler, oksidatif stres,

mitokondriyal ve endoplazmik retikulum stresi ve BDNF dahil nörotrofinler yer almaktadır (44).

2.3.3.1 Stres, Kortizol, Kortikotropin Salgılatıcı Hormon (CRH) ve Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aks eksen

HPA ekseninde işlev bozukluğunun depresyonda ve mani sırasında işlev bozukluğunun ortaya çıktığına dair kanıtlar bulunmaktadır (45). HPA ekseninin dolaşımdaki kortizolü düzenlemedeki bu eksikliği, stres sırasında artan kortizol seviyeleri ve dinlenme koşullarına geri dönme yeteneğinin azalmasıyla sonuçlanır. MDB veya BDB'de hastaların frontal korteks, amigdala ve hipokampüste azalmış glukokortikoid reseptör (GR) haberci ribonükleik asit seviyeleri sergilediği gösterilmiştir. Gen polimorfizminin neden olduğu FKBP5'in artan ekspresyonu, artmış GR direnci ile ilişkili görünmektedir. FKBP5 bağlanması, kortizol için GR afinitesini düşürür, negatif geri beslemeyi azaltır ve ekspresyonu aslında steroidler tarafından indüklenir. Bu bağlamda, artmış glukokortikoid ekspresyonunu kolaylaştıran artan çevresel stres faktörleri, FKBP5 ekspresyonunu ve daha fazla GR direncini indükleyebilir (46).

Nöro plastisitedeki değişikliklerin yanı sıra, işlevsiz bir HPA eksen uyku düzenlemesi de dahil olmak üzere sirkadiyen ritmin çeşitli yönlerini etkileyebilir. Aslında, HPA ekseninin böyle bir işlev bozukluğunun hastalık ilerlemesiyle birlikte gerçekleştiği de bildirilmiştir. Bu parametrelerin çoğu BDB patofizyolojisi ve nöroprogresyonla ilişkilendirilmiştir (36,45).

2.3.3.2 Dopaminerjik sistem

Dopaminin MSS işlevini etkileme potansiyeli düşünüldüğünde, dopaminerjik aktiviteyi artırmanın yanı sıra, artan dopamin seviyelerinin, dopaminin redoks potansiyeli nedeniyle beyinde önemli bir oksidatif stres kaynağı olmasındandır (47). Dopamin, H_2O_2 ve dihidroksifenilasetik asit üretimi ile sonuçlanan monoamin oksidaz yoluyla metabolize edilebilir veya Fe^{+2} ve H_2O_2 varlığında enzimatik olmayan hidroksilasyondan geçerek 6-hidroksidopamin (6-

OHDA) oluşumuna yol açabilir. Her iki yol da oksidatif durum dengesizse hücrel işlev bozukluğuna neden olma potansiyeline sahiptir (48).

6-OHDA aracılı toksisite mitokondriyal kompleks I inhibisyonu, endoplazmik retikulum stresi ve glikojen sentaz kinaz-3 (GSK-3 β) aktivasyonunu içerir. 6-hidroksidopamin doğası gereği kararsızdır ve p-kinona dönüştürülür, bu da kaspaz-8 yolunu aktive edebilir ve sonuçta apoptozla sonuçlanır. Glutasyon S-transferaz enzimi, toksisite oluşmaması için stabil bir son ürün oluşturmak için glutasyon ve p-kinonun konjugasyonunu teşvik ettiğinden nöroproteksiyon sağlar. Glutasyon beyindeki birincil antioksidan savunma olduğundan, p-kinon ile reaksiyon bu antioksidanın tükenmesine neden olur ve sonuç olarak hücreyi oksidasyona karşı daha savunmasız bırakır (49).

2.3.3.3 Glutamat Sistemi:

Glutamat oksidatif dengenin sağlanmasında önemli bir rol oynar. Artan glutamat seviyeleri, kalsiyum akışını takiben reaktif tür üretiminin aracılık ettiği eksitotoksisite ile sonuçlanabilir (50). Çalışmalarda, en yaygın olarak anterior singulat korteks ve prefrontal kortekste olmak üzere glutamat seviyelerinde hastalık durumuyla ilişkili görünen artışlar olduğunu göstermiştir (51).

2.3.3.4 Serotonerjik Sistemi:

Serotonerjik sistem depresyon başlangıcı, evresi ve nöroprogresyonla sıkı bir şekilde bağlantılıdır (52). Serotonin (5-hidroksitriptofan (5-HT)) nörotrofik bir faktör olarak etki eder; nörojenezi ve BDNF ekspresyonunu uyarır ve 5-HT nöronal sağ kalımını destekler. Depresyonda 5-HT'nin azalan metabolizması nörojenizin ve ardından gelen nöroprogresyona neden olabilir. Azalmış triptofan ve 5-HT, her ikisi de güçlü antioksidanlar olduğundan antioksidan savunmalarını bozar (53).

2.3.3.5 İnflamasyon

İnflamasyon, sitokin kaskadları, hücresel bağışıklık tepkileri, akut faz proteinleri ve kompleman faktörlerinin artan seviyeleri ile karakterize bir durumdur. BDB'nin ve MDB'nin kısmen, hastalığın boylamsal seyri boyunca potansiyel olarak değiştirilebilir bir patofizyolojik sürecin ortaya çıkma potansiyelinin olduğu nöroprogresif bir bozukluk olduğunu ve bu nöroprogresif patofizyolojinin bir kısmının yetersiz kompanse edilmiş metabolik stres ile ilişkili olduğunu göstermektedir (54).

İnterlökin (IL)-1 β , IL-6, tümör nekroz faktörü (TNF)- α gibi proinflamatuvar sitokinlerdir. IL-6 ve IL-8 gibi sitokinlerin ve interferon- γ (IFN γ) gibi T hücresi kaynaklı sitokinlerin üretimini aktive ederler ve C-reaktif protein, haptoglobin ve alfasitglikoprotein gibi akut faz reaktanların serum düzeylerini yükseltirler. Pro-inflamatuvar sitokinlerin infüzyonu belki de depresyonun en iyi deneysel insan modelidir ve yüksek sitokin seviyelerinin hem depresyon hem de mani ile ilişkilendirilmiştir. BDB olanlarda, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, proinflamatuvar moleküller IL-4, TNF-a, IL-2 reseptörü, IL-1b, IL-6, TNF-alfa tip 1 (STNFR1), C-reaktif protein (CRP) IL-RA, CXCL10, CXCL11 ve IL-4'ün serum düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Depresif dönemler sırasında, sTNFR1 ve CXCL10'un serum düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. İmmün sistem aktivasyonu, polimorfonükleer lökositlerin aktivasyonunu tetikler, hücreler yüksek düzey serbest oksijen radikalleri (SOR) ve antioksidan enzimleri üretir. Fazla olan SOR hücre yapısındaki doymamış yağ asitlerine zarar verir. Ek olarak MDB'da katekolamin yıkımı artmasıyla da serbest oksijen radikalleri açığa çıkar. Serbest oksijen radikalleri fosfolipitleri yok etmesiyle nöron yapısına zarar verir(55,56) .

2.3.3.6 Oksidatif Stres ve Mitokondriyal Disfonksiyon

Beyin enerjisi üretimi manide artar ve depresyonda azalır (57). BDB'de prefrontal post-mortem beyin dokusunda mitokondriyal ETC (elektron transfer zinciri)'nin kompleks I'nin aktivitesinde bir azalma olduğunu bildirmiştir. Mitokondriyal işlev bozukluğu açısından, BDB'de mitokondriyal ETC kompleksinden alt birimlerin değiştiğine dair kanıtlar vardır. ETC boyunca üretilen

reaktif oksijen türleri (ROS), antioksidan enzimler tarafından detoksifiye edilir. Mitokondriyal ve sitoplazmik antioksidan sistemler yüksek ROS seviyeleri tarafından bastırıldığında DNA, lipitler (hücre ve organel zarları) ve proteinlerde (reseptörler, transkripsiyon faktörleri ve enzimler) hasar meydana gelebilir (58).

2.3.3.7 Nörotrofinler

Nörotrofin ailesi, nöronal sağkalım ve farklılaşmanın yanı sıra sinaptik iletim ve plastisite de önemli düzenleyicidirler. Nörotrofin ailesinde Nöral Büyüme Faktörü (NGF), glial hücre türevli nörotrofik faktör (GDNF), Beyin Türevli nörotrofik faktör bulunmaktadır. Mani ve Depresif epizodlarda serum BDNF düzeylerinde azalma olduğu, BDNF düzeyi ve semptom şiddeti arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (59).

2.3.3.8 Epigenetik Mekanizmalar

Bipolar bozuklukta BDNF gen promotör bölgesi üzerinde baskılayıcı etkilerle hipokampüsteki histon H3K27 metilasyonunu artırabileceğini gösterilmiştir. Kronik stres epigenetik belirteçler üzerinde etkileri ile hastalığın doğal seyrinde modülasyona neden olabilir (60).

2.4 Retina

2.4.1 Retina Embriyolojisi, Anatomisi

Retina embriyolojik olarak ön beyinden gelişen optik vezikül tarafından oluşturulur (61). Gestasyonun birinci ayında optik vezikül yüzey ektoderme yaklaşır ve lens vezikülü belirginleşir. Eş zamanlı optik vezikülün de kendi içine gömülmesi sonucu ikincil optik vezikül oluşur. İkincil optik vezikülün dış katmanı retina pigment epitelini (RPE), iç katmanı da retinanın nörosensöriyal bölgesini oluşturmaktadır. Arada kalan potansiyel boşluk subretinal alanı oluşturur. (61). Nörosensöriyel tabakada mitoz ile gangliyon hücreler, bipolar hücreler, amakrin hücreler, horizontal hücreler, Müller hücreleri ve fotoreseptör hücrelerinin farklılaşmasına bağlı olarak nörosensöriyel retinanın çok katlı bir yapısı oluşturur. Dördüncü ayda santral retina arter ve veni optik sinir içinde görünür hale gelir ve

ora serrata perifer retinada ince bir çizgi olarak belirir. Santral arter ve venlerin periferiye uzanması 9.aya kadar uzanır. Makula'nın gelişimi ise 5. ayda başlar. Birçok yapının aksine ancak doğumdan sonra 6. ayda tamamlanır (62).

2.4.2 Retina Topografisi ve Makula Anatomisi

Retina topografik olarak makula santral ve periferik retina olarak ikiye ayrılır.

2.4.2.1 Makula

Temporal vasküler arkadlar arasında kalan yaklaşık 5,5-6 mm çapındaki merkezi retina bölgesidir. Umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea makulayı oluşturmaktadır. Makulanın merkezi 1.5 mm'lik kısmında fovea bulunur. Foveola, fovea merkezinde bulunan 350 mikron çapındaki çukur alandır. Görmenin en keskin olduğu alandır. Parafovea, foveayı çevreleyen 0.5 mm genişliğinde alandır (62,63).

2.4.2.2 Periferik Retina

Ekvator ora serrata ile perifovea arasındaki bölgedir. Bu alanda rod hücreleri baskındır. Ekvatorun önemi vorteks venlerinin ekvatorunda olmasıdır (63).

2.4.3 Retinanın Kan Dolaşımı

Retinanın içte kalan 2/3'lük kısmını, interna karotis arterin ilk dalı olan oftalmik arterden kaynaklanan santral retinal arter ve dalları besler. Santral retinal arter oftalmik arterden ayrıldıktan sonra optik sinirin altında seyrederek globa yaklaşık 10-15 mm uzaklıkta, dura ve araknoidi penetre ederek glob içine kadar OS'in merkezinde, santral retinal ven (SRV) ile ilerler. Silioretinal arter genellikle posterior siliyer arterin direkt dalıdır, bazen peripapiller koroidden de çıkabilir. Retinaya genellikle optik diskin temporalinden girer. Retinanın dış katmanlarını, koryokapillaris ile koroidal dolaşım besler. Özellikle fotoreseptör hücreleri, bu damar ağındaki damarlar aracılığıyla beslenir (64).

Retinanın venöz drenajı ise genel olarak arteryel sistemi takip eden venlerin santral retinal vene dökülmesiyle sağlanır (64). Retinal terminal arteriyollerden gelen kan, retinal kapiller yatağı doldurduktan sonra post-kapiller retinal venüller tarafından drene edilir. Retinal venüller, sırasıyla retinal ven dallarına ve son olarak santral retinal vene boşalır (64).

Retinanın belirli bölgelerinde fizyolojik damarsız alanlar mevcuttur; foveal avasküler zon (FAZ), Retinal arteriyollerin etrafı, Ora serratanın etrafındaki yaklaşık 1.5 mm'lik retinal alan (65).

2.4.4 Retinanın Görüntüleme Yöntemleri

2.4.4.1 Renkli Fundus Görüntülemesi

Renkli fundus fotoğrafı, gözün arka kısmının (retina, optik disk, makula, damar yapıları) fotoğraflanması amacıyla çekilen bir görüntüdür. Yansıyan ışık kullanılarak görüntüleme düzlemine yansıtılan 3 boyutlu retinal yarı saydam dokuların 2 boyutlu bir temsilinin elde edildiği süreçtir. Bu fotoğraf, genellikle oftalmoskopi veya fundus kamerası adı verilen özel cihazlar kullanılarak elde edilir. Renkli fundus fotoğrafı ile retina hastalıkları, optik sinir sorunları, diyabetik retinopati, makula dejenerasyonu gibi durumların teşhis edilmesinde kullanılır (66,67).

Bu fotoğraf türü, retinanın çeşitli yapılarını detaylı bir şekilde gösterir ve damar yapılarının kıvrımlılığı, fraktal boyutlar gibi analizler için de kullanılabilir. Renkli olduğu için, retina üzerindeki farklı bölgelerin (örneğin damarlar ve makula) ayırt edilmesini kolaylaştırır. Böylece, uygun tekniklerle, retina dışarıdan görülebilir, bu da retina dokusunu ve dolayısıyla beyin dokusunu noninvaziv olarak görüntüleme için erişilebilir hale getirir (68).

3.YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1 Etik İzin

Çalışmamız Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi (ÇOMÜ) Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21/08/2024 tarih ve 2024-115 sayılı etik kurul kararı ile onaylanmıştır.

3.2 Örneklem Seçimi

Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine 08.2023-02.2024 tarihleri arasında başvuran, 18-45 yaş arası, Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Psikiyatrik Hastalıklar için Tanısal El Kitabı'na (DSM-5) göre majör depresif bozukluk tanısı veya bipolar duygudurum bozukluğu tanısı almış, dâhil etme – dışlama kriterlerine uyan, çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan bireylere çalışmanın amacı ve uygulanışı anlatıldı. Çalışmaya katılmayı kabul edenlerden sözlü ve yazılı onam alındı. BDB tanısı olan kişiler BDB grubuna, MDB tanısı olan kişiler MDB grubuna alındı

SCID-5 (DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Klinisyen Versiyonu) ile değerlendirilip aktif psikopatoloji saptanmayan, 18-45 yaş arası, dahil etme – dışlama kriterlerine uyan, çalışmaya katılmaya onam veren hasta yakınları ise, kontrol grubuna dahil edilerek çalışmanın evreni 3 gruba oluşturuldu.

Çalışma için belirlenen 3 grupta, gruplar arası yaş ve cinsiyet açısından olabildiğince benzer olan, toplam 114 katılımcıya; (katılımcılardan 7si çalışma kriterlerine uymadığı için sonradan çalışmadan çıkarıldı) BDB grubunda 37 kişiye, MDB grubunda 33 kişiye, kontrol grubunda 37 kişiye ulaşıldı.

3.3 Araştırmaya Alım Ölçütleri

- a. Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Psikiyatrik Hastalıklar için Tanısal El Kitabı'na (DSM-5) göre majör depresif bozukluk tanısı veya bipolar bozukluk tanısı almış, dâhil etme – dışlama kriterlerine uyan, çalışmaya onam veren hastalar, vaka grubuna dahil edilmiştir.

- b. SCID-5(DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Klinisyen Versiyonu) ile değerlendirilip aktif psikopatoloji saptanmayan 18-45 yaş arası, dahil etme – dışlama kriterlerine uyan, çalışmaya katılmaya onam veren hasta yakınları ise, kontrol grubuna dahil edilmiştir.

3.4 Araştırmadan Dışlanma Ölçütleri

- a. Başka bir psikiyatrik hastalığı olan kişiler,
- b. Majör cerrahi girişim geçirmiş olan hastalar,
- c. 6 derecede ya da daha büyük kırma kusuru (miyop, hipermetrop), 3 derecede ya da daha büyük astigmatizm, daha önce herhangi bir göz rahatsızlığı geçirmiş olma,
- d. Romatolojik hastalık öyküsü,
- e. Anemi (Hemoglobin değerinin 9 g/dl ve altında olması),
- f. Diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi sistemik hastalıklar,
- g. Endokrin hastalıklar,
- h. Son bir ay içinde enfeksiyon hastalığı geçirmiş olmak,
- i. Son bir ay içinde nöroendokrin veya immün sistem modülatörü ilaç kullanmış olmak,
- j. Son bir hafta içinde non-steroid anti-inflamatuvar ilaç kullanmış olan kişiler

Çalışmaya dahil edilmemiştir

3.5 Veri Toplama Araçları

3.5.1 DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Klinisyen Versiyonu (SCID-5/CV)

Psikiyatrik bozuklukların teşhisinde kullanılan, yapılandırılmış bir klinik görüşme aracıdır (69). Bu araç, DSM-5 tanı kriterlerine dayalı olarak geliştirilmiştir ve bir klinisyenin belirli bir psikiyatrik bozukluğu teşhis ederken sistematik bir şekilde ilerlemesine olanak tanır. SCID-5-CV, DSM-5'te yer alan en yaygın psikiyatrik bozuklukları taramak ve teşhis etmek için kullanılan soruları ve tanı kriterlerini içerir. Bu yapılandırılmış görüşme, psikiyatrik değerlendirme sürecini

standardize eder ve klinisyenin bir hastayı değerlendirirken belirli soruları sormasını sağlar. Bu, tanı koyma sürecinde klinik tutarlılığı artırır (69).

Klinisyen, her bir modülde yer alan soruları belirli bir sırayla sorar ve hastanın yanıtlarına göre değerlendirme yapar. Yanıtlar, DSM-5 kriterlerine uygun olarak puanlanır ve klinisyen, bu puanlamalara göre tanıyı belirler. SCID-5-CV, klinik pratikte ve araştırmalarda geniş bir kullanım alanı bulur. Aynı zamanda, psikiyatrik bozukluklar üzerine yapılan araştırmalarda tanı kriterlerinin standartlaşmasını sağlayarak, farklı çalışmalar arasında kıyaslama yapılmasını kolaylaştırır. Elbir ve arkadaşları (2019) tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.(70)

3.5.2 Sosyodemografik Veri Formu

Katılımcıların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, kaçınıcı sınıf olduğu, doğum yeri, kiminle yaşadığı, kişinin ortalama aylık geliri, kişinin eğitim durumu ve mesleği, medeni durumu, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü), Bipolar Bozukluk tipi için, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, geçirilmiş toplam mani ve/veya depresif epizot sayısı, son epizot sonrası geçen süre, hastaneye yatış sayısı, epizot da psikoz belirtiler olup olmadığı, karma belirti olup olmadığı,), Major Depresif Bozukluk için hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, geçirilmiş toplam mani ve/veya depresif epizot sayısı, son epizot sonrası geçen süre, hastaneye yatış sayısı, epizot da psikoz belirtiler olup olmadığı, karma belirti olup olmadığı, komorbid psikiyatrik hastalık olup olmadığı, halen kullanılmakta olan ilaçlar ve dozları, diğer tıbbi hastalık ve kullandığı ilaç, sigara, alkol, madde kullanımı, test skorları, boy, kilo , vücut-kitle endeksi, laboratuvar sonuçları, kardiovasküler risk skorları verilerinin toplanması için araştırmacı tarafından 22 sorudan oluşan sosyodemografik veri formu oluşturulmuştur.

3.5.3 Hamilton Depresyon Değerlendirme ölçeği (HAM-D)

Dr. Max Hamilton tarafından 1960 yılında geliştirilmiş, depresyonun şiddetini ölçmek için kullanılan bir klinik değerlendirme aracıdır (71). Özellikle majör depresif bozuklukların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılır ve

klirik araştırmalarda depresyon tedavisinin etkinliğini 6lçmek için standart bir araç olarak kabul edilir. HAM-D, başlangıçta 17 madde ile oluşturulmuş, 21 maddelik bir versiyonu da mevcuttur. HAM-D'deki maddelerin toplam puanı depresyonun şiddetini belirler: 0-7: Normal (Depresyon yok), 8-13: Hafif depresyon, 14-18: Orta şiddette depresyon, 19-22: şiddetli depresyon, 23 ve 6zeri: Çok şiddetli depresyon (72). Akdemir ve arkadaşları (2019) tarafından T6rke geçerlilik ve g6venilirlik çalışması yapılmıştır (73).

3.5.4 Hamilton Anksiyete Değerlendirme 6leği (HAM-A)

1959 yılında Dr. Max Hamilton tarafından geliştirilmiş olup, anksiyete bozukluklarının şiddetini değerlendirmede kullanılan klinik bir 6l6m aracıdır (74). Yazıcı ve arkadaşları (1998) tarafından t6rke geçerlilik ve g6venilirlik çalışması yapılmıştır (75). HAM-A, toplamda 14 maddeden oluşur. Her madde, anksiyetenin belirli bir belirtisini değerlendirmek 6zere tasarlanmıştır ve her bir madde 0 (belirti yok) ile 4 (ok şiddetli) arasında puanlanır. HAM-A 6leğindeki toplam puan, anksiyetenin şiddetini belirler: 0-17:Hafif anksiyete, 18-24: Orta şiddette anksiyete, 25-30: şiddetli anksiyete olarak sınıflandırılmıştır (76)

3.5.5 Young Mani Derecelendirme 6leği (YMRS)

1978 yılında Vincent E. Young ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir ve 6zellikle bipolar bozuklukta mani veya hipomani d6nemlerini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılır(77). Karadağ ve Arkadaşları (2002) tarafından T6rke geçerlilik ve g6venirlik çalışması yapılmıştır (78). Toplamda 11 maddeden oluşur. Bu maddeler, maninin farklı semptomlarını değerlendirir ve her bir madde, genellikle 0'dan (belirti yok) 4'e veya 8'e kadar olan bir 6lek 6zerinden puanlanır. 6leğin bazı maddeleri, semptomların şiddetine g6re iki kat daha fazla ağırlıklandırılmıştır. YMRS, belirtilerin şiddetini 6lmek için kullanılır. Puanlama, her maddenin semptom şiddetine g6re yapılır. Toplam puan, maninin şiddetini g6sterir: 0-12: Hafif mani, 13-19: Orta şiddette mani, 20 ve 6zeri: şiddetli mani (79). 6lekte, belirtilerin şiddetine g6re bazı maddeler diğerlerine g6re daha y6ksek puanlanır. 6rneğin, konuşma ve d6ř6nce hızı veya aktivite d6zeyi gibi belirtiler 8 puan 6zerinden değerlendirilebilir (79).

3.6 Araştırmanın Uygulanması

Çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim elemanları ve Göz hastalıkları uzman hekimi tarafından yürütüldü. ÇOMÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Ruh sağlığı ve hastalıkları polikliniğinde muayene olan kişiler değerlendirilirken onam formu alındı. Sosyodemografik veriler, Young-Mani Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Depresyon Ölçeği, Hamilton Anksiyete Ölçeği dolduruldu. Muayene ve incelemelerinde standardizasyon sağlamak açısından işlemler sabah 08:00-12:00 saatleri arasında yapıldı. Kişilerin muayeneleri yapıldıktan sonra, kişinin son 6 ayda yapılan biyokimya tahlilleri değerlendirildi, katılımcılar hastanemiz Göz Hastalıkları polikliniklerine yönlendirilerek işlemleri tamamlandı.

3.6.1 Göz Dibi Görüntülerinin Alınması

Göz hastalıkları Uzman Hekimi tarafından önce görme ve göz tansiyonu açısından hastalar değerlendirildi, biyomikroskopik ve fundus muayenesi uygulanan hastalardan uygun bireyler çalışmaya dahil edildi. Fundus fotoğrafı çekilmeden önce bireylerin her gözüne birer damla tropamid %0.5 damlatılarak (5ml) midriyatik etki için ortalama 30 dakika bekletildi, fundus fotoğrafı fundus flurosein anjiyografi (FFA) cihazıyla standartlaştırılmış, protokole göre, Nikon D5200 kamera ile 4496x3000 piksel (px), 24,1 mega piksel yüksek çözünürlükte, optik diskin merkezde yer aldığı şekilde renkli fundus fotoğrafı çekimi yapılmıştır. Ölçümler sırasında radyo opak madde veya herhangi bir kimyasal kullanılmadı. En doğru değerlerin tespit edilebilmesi için aşağıdaki işlemler yapılmıştır.

3.6.2 Göz Dibi Görüntülerinin Değerlendirilmesi

3.6.2.1 Ön Hazırlık

Retina görüntülerinde damar yapılarının belirgin hale getirilebilmesi için bazı ön işlemler yapılması gerekmektedir. Son hedef; mümkün olduğunca çok damar yapısının vurgulandığı ve arka planın kaldırıldığı ikilik (binary) görüntüler elde etmektir. Bu nedenle bu çalışmada çeşitli görüntü iyileştirme (Image Enhancement) teknikleri kullanılmıştır. Bu teknikler; filtreleme, adaptif histogram eşitleme, eşikleme ve morfolojik iyileştirme işlemleridir (80). Filtreleme işlemleri iki aşamada gerçekleştirilmiştir. İlk aşamada, renkli ve gri seviye görüntüler üzerinde standart görüntü işleme yöntemleri olan medyan ve Gauss filtreleri kullanılmıştır. İkinci aşamadaki filtreleme işlemi ise yapay zekâ temellidir. Görüntüler ikilik görüntüye dönüştürüldükten sonra ortaya çıkan gürültülü piksel öbekleri yapay zekâ yöntemlerinden olan yapay sinir ağları kullanılarak tespit edilmiş ve giderilmiştir.

3.6.2.2 Filtreleme

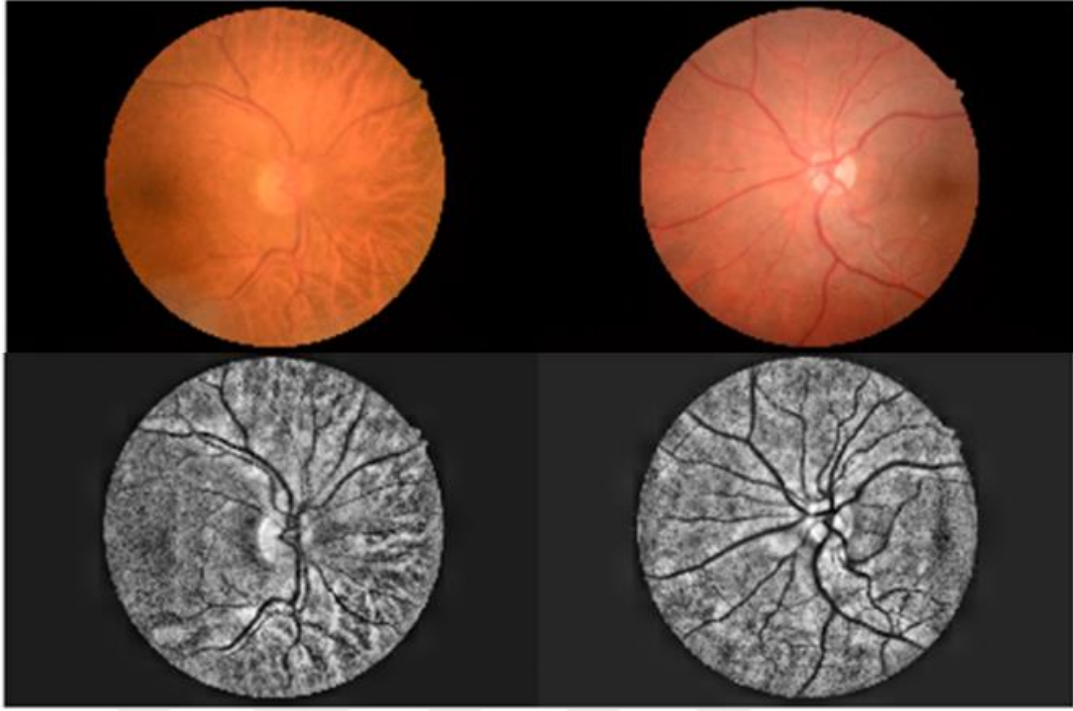
Retina görüntüleri, gözün arka kısmındaki retinayı incelemek için kullanılan tıbbi görüntülerdir. Bu görüntüler, bir kısım hastalıklarını teşhis ve izlemek kullanılabilmektedir. Retina görüntülerinde gürültü, aşırı keskinlik, yüksek frekans ve diğer istenmeyen unsurları gidermek için filtreleme adı verilen bir görüntü işleme tekniği kullanılır. Bu sayede görüntülerdeki önemli ayrıntılar daha net bir şekilde görülebilir ve analizler daha doğru bir şekilde yapılabilir. Bu çalışmada Medyan ve Gauss filtreleri kullanılmıştır. Retina görüntülerinde genellikle, görüntüleme cihazından kaynaklanan veya dış etkenlerden dolayı küçüklü büyüklü piksel öbeklerinden oluşan gürültüler oluşabilir. Medyan filtreleri, bu gürültüyü etkili bir şekilde gidererek, damarların daha net görülmesini sağlar. Bu tip filtrelemede öncelikle çeşitli boyutlardaki matrisler tarafından oluşturulan pencereler belirlenir. Daha sonra bu pencere retina görüntüsünün tüm kanallarında dolaştırılarak eşleştiği piksel parlaklık değerlerinin ortancası bulunur ve merkez pikselin değeri bu ortanca değeri ile değiştirilir (81).

Çalışmamızda pencere matrisi olarak 5x5'lik bir matris belirlenmiş ve sıfır ile doldurma işlemi uygulanmıştır. Medyan filtrelemede pencere [GS1] boyutları çok büyük seçilirse damar ayrıntılarının kaybolması ve segmentasyonda bozulma gibi sonuçlarla karşılaşılabilir.

Gauss filtreleri, yumuşatma filtresi veya bulanıklaştırma filtresi olarak da bilinir. Görüntü işlemede en çok kullanılan filtrelerden biridir ve gürültüyü azaltmak, kenarları yumuşatmak ve görüntüleri bulanıklaştırmak için kullanılır. Gauss filtresi, bir görüntünün her pikselini, komşu piksellerin değerleriyle ağırlıklı bir ortalama olarak hesaplar. Ağırlıklar, pikselin merkezden uzaklığına göre Gauss fonksiyonuna göre belirlenir. Merkeze yakın piksellere daha fazla ağırlık verilirken, uzaktaki piksellere daha az ağırlık verilir. Bu sayede Gauss filtresi, görüntünün genel parlaklık seviyesini korurken, keskin kenarları ve yüksek frekanslı gürültüyü yumuşatarak görüntüyü bulanıklaştırır. Görüntünün bulanıklaştırılması sayesinde damar yapıları arka plandan daha kolay ayrılabilir (82).

3.6.2.3 Adaptif Histogram Eşitleme

Adaptif Histogram Eşitleme (AHE), dijital görüntü işlemede kontrastı artırmak için kullanılan bir tekniktir. Retina görüntüleri genellikle düşük kontrast ve düzensiz aydınlatma içerir, bu yüzden iyileştirilmeleri gerekmektedir. AHE, RGB görüntüyü gri tonlamalı bir görüntüye dönüştürür ve görüntünün kontrastını artırarak damarlar, optik disk ve diğer önemli yapıları daha net hale getirir. Bu da teşhis ve izleme sürecini kolaylaştırır. Görüntü işleme temelinde, damar yapılarını arka plandan belirgin bir şekilde ayırarak başarılı analizler yapılmasını sağlar (83). Bu çalışmada kullanılan adaptif histogramlarla işlenmiş bazı retina görüntüleri Şekil 3.1'de gösterilmiştir. Bu işlem, damar yapılarını belirginleştirerek ayırt edilebilir hale getirmektedir.

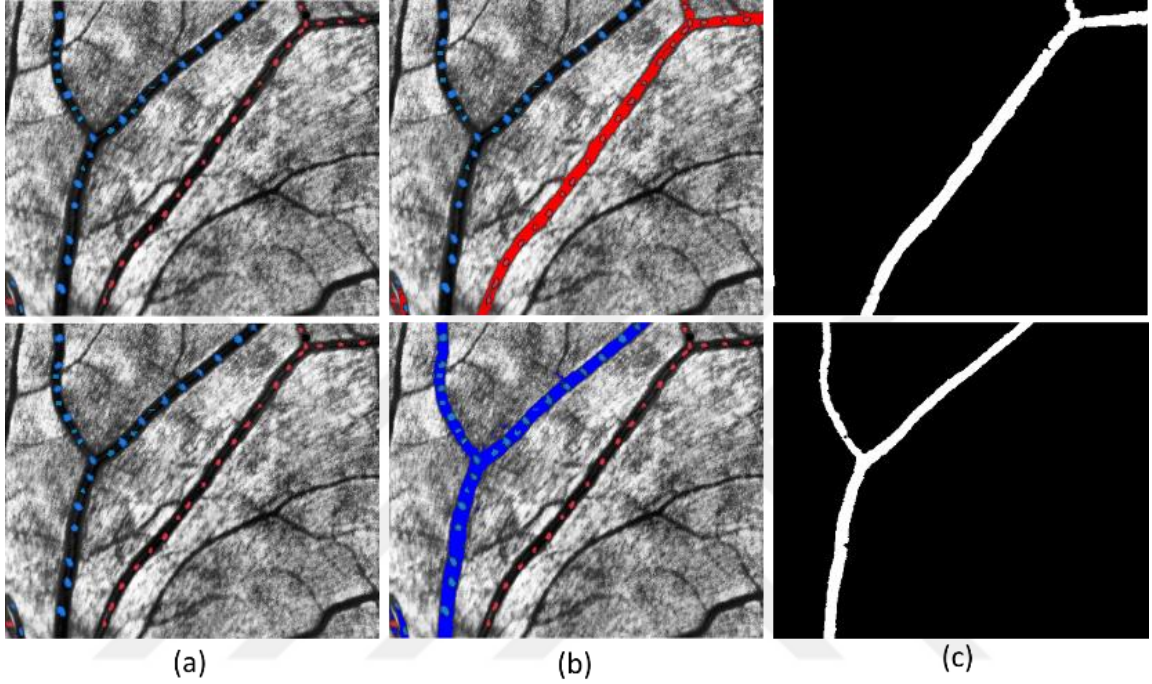


Şekil 3.1: Üst satır: orijinal görüntüler, Alt satır: Adaptif histogramlar

3.6.2.4 Arter ve Venlerin Sınıflandırılması

Bu çalışmada, her bir retinal görüntüdeki damar ağları arter ve ven olarak sınıflandırılmıştır. Sınıflandırma işlemi, uzman hekimler tarafından manuel olarak gerçekleştirilmiştir. Histogram görüntüsünde damar ağları belirginleştirildikten sonra, arter ve venler farklı renklerde kısa aralıklarla çizilen çizgilerle işaretlenmiştir. İşaretlemeler, damar sınırlarını aşmayacak şekilde dikkatlice yapılmış ve ardından koyu siyah damar arka planına sahip tüm çizgiler bir yazılım yardımıyla birleştirilerek damar yapıları ortaya çıkarılmıştır. Bu sayede arter ve venler, damar çapları bozulmadan sınıflandırılabilmiştir. Dönüştürme sırasında oluşan bazı gürültü ve hatalı piksel dönüşümleri morfolojik filtreler ile düzeltilmiştir. Şekil 3.2’de örnek bir retinal görüntü parçasına ait arter ve venlerin sınıflandırma aşamaları gösterilmiştir. Şekilde, ilk satırda arterlerin (kırmızı renk) sınıflandırılması, ikinci satırda ise venlerin (mavi renk) sınıflandırılması ile oluşan görüntü parçaları yer almaktadır. (a) sütununda, uzmanlar tarafından aralıklı çizgilerle belirlenen arter ve venler, (b) sütununda, hazırlanan yazılım tarafından

arter ve venlerin tamamının farklı renklere boyanması ve (c) sütununda, boyanan damarların ikilik görüntülere dönüştürülerek arka plan görüntüsünden ayrılması işlemleri gösterilmiştir.



Şekil 3.2: (a) Aralıklı çizgilerle ayrıştırma, (b) damarların tamamının yazılım tarafından boyanması, (c) damarların arka plandan ayrılması

3.6.2.5 Eşikleme

Eşikleme, dijital görüntü işlemede bir pikselin parlaklık değerine göre siyah veya beyaz olarak sınıflandırılması işlemidir ve görüntü içindeki belirli yapıları vurgulamak için yaygın olarak kullanılır (84). Bu çalışmada eşikleme işlemi, damarları beyaz ve arka planı siyah hale getirerek damar yapılarının ayrıştırılmasında kullanılmıştır. Böylece damarların arter ve ven olarak sınıflandırılmasının yanı sıra, uzunluk, açı, karmaşıklık, yörünge ve çap gibi bilgilerin çıkarılmasına da yardımcı olur.

3.6.2.6 Morfolojik İşlemler

Morfolojik işlemler, dijital görüntü işlemede şekil ve yapıya dayalı analizler yapmak için kullanılan çeşitli tekniklerdir. Bu teknikler sayesinde görüntülerdeki nesnelerin şekilleri, boyutları, konumları ve ilişkileri kolayca analiz edilebilir. Genellikle nesne tanıma ve imge bölütleme işlemlerinde kullanılır (85). Bu çalışmada, damar yapılarının arka plandan ayrılması ve damar geometrilerinin düzeltilmesi amacıyla morfolojik işlemler uygulanmıştır. En yaygın kullanılan morfolojik işlemler arasında aşındırma (erosion), yayma (dilation), açma (opening) ve kapama (closing) işlemleri bulunur. Örneğin, aşındırma işlemi damarların kenar yapılarını düzeltmek ve gürültüleri gidermek için kullanılırken, yayma işlemi damarların iç boşluklarını doldurmak ve kopuklukları gidermek için kullanılabilir.

3.6.2.7 Yapay Sinir Ağları ile Filtreleme

3.6.2.7.1 Yapay Sinir Ağları

Yapay sinir ağları (YSA) öğrenme temelli bir yapay zekâ yöntemidir. Yapay sinir ağları, insan beynindeki nöronların çalışma prensibinden esinlenerek geliştirilen matematiksel modellerdir. Büyük miktarda veriyi analiz ederek, karmaşık ilişkileri öğrenme ve tahminler yapma yeteneğine sahiptirler (86). Dolayısıyla bu çalışmada bağımsız piksel öbeklerinin gürültü mü yoksa bir damar parçası mı olduklarını tahmin etme işlemlerinde kullanılmışlardır.

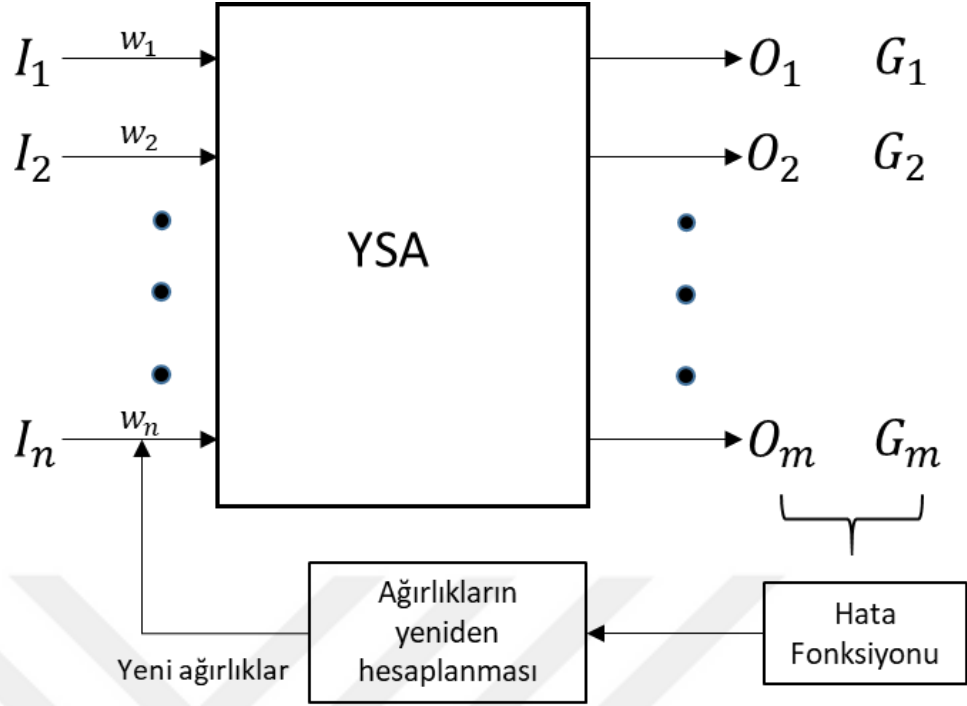
Yapay Sinir Ağları proses elemanları nöron olarak adlandırılır ve bunların arasındaki bağlantılardan oluşur. Bu nöronlar, bir veya daha fazla girdi alır. Bu girdileri nöronlar arasındaki ağırlıklar ile çarparak bir toplam değer oluşturur ve bu toplamı bir aktivasyon fonksiyonuna uygulayarak bir çıktı üretirler. Bu şekilde bir YSA, verilen her bir girdi setine karşılık bir çıktı seti üretir (86). YSA'lar, öğrenme tamamlandıktan sonra problemin çözüm yolunu geneller ve ilk kez karşılaştığı girdiler karşılığında mantıklı çıkışlar üretebilirler. Üç tür öğrenme modeli vardır: denetimli, denetimsiz ve pekiştirmeli öğrenme. Denetimli öğrenmede, YSA'ya hem girdiler hem de beklenen çıktılar verilir. Sistemin görevi, girdileri çıktılarla eşleştirmek ve aralarındaki ilişkiyi çözmektir. YSA ağı eğitmek için denetimli bir öğrenme tekniği ve ağırlıkları güncellemek için geriye yayılma

algoritması kullanır. Denetimsiz öğrenmede sinir ağına beklenen çıktılar verilmez. Sistem girdi ve çıktı ilişkisini kendi kendine öğrenir. Pekiştirmeli öğrenmede, denetimsiz öğrenmede olduğu gibi çıktılar sinir ağına verilmez, ancak hesaplanan çıktının doğru olup olmadığına dair bir sinyal verilir (87). Bu çalışmada denetimli öğrenme yönteminin çok katmanlı ağ mimarisi kullanılmıştır.

Çok katmanlı ağlar, birbirine bağlanmış nöronlardan oluşan katmanlardan meydana gelir. Bu katmanlar genellikle girdi katmanı, gizli katmanlar ve çıktı katmanı olarak adlandırılır (88).

Girdi Katmanı: Ağa verilen verilerin ilk olarak işlendiği katmandır. Her bir nöron, girdi verisinin bir özelliğini temsil eder. *Gizli Katmanlar:* Giriş katmanı ile çıktı katmanı arasında yer alan katmanlardır. Bu katmanlardaki nöronlar, veriler arasındaki karmaşık ilişkileri öğrenir ve belirli temsiller oluşturur. Gizli katman sayısı ve nöron sayısı, ağın karmaşıklığına ve çözülmeye çalışılan problemin doğasına göre değişiklik gösterebilir. *Çıktı Katmanı:* Ağın ürettiği sonucun elde edildiği katmandır. Çıktı katmanındaki nöron sayısı, çözülmeye çalışılan problemin doğasına göre belirlenir (örneğin, sınıflandırma problemlerinde sınıf sayısı kadar nöron olabilir) (88).

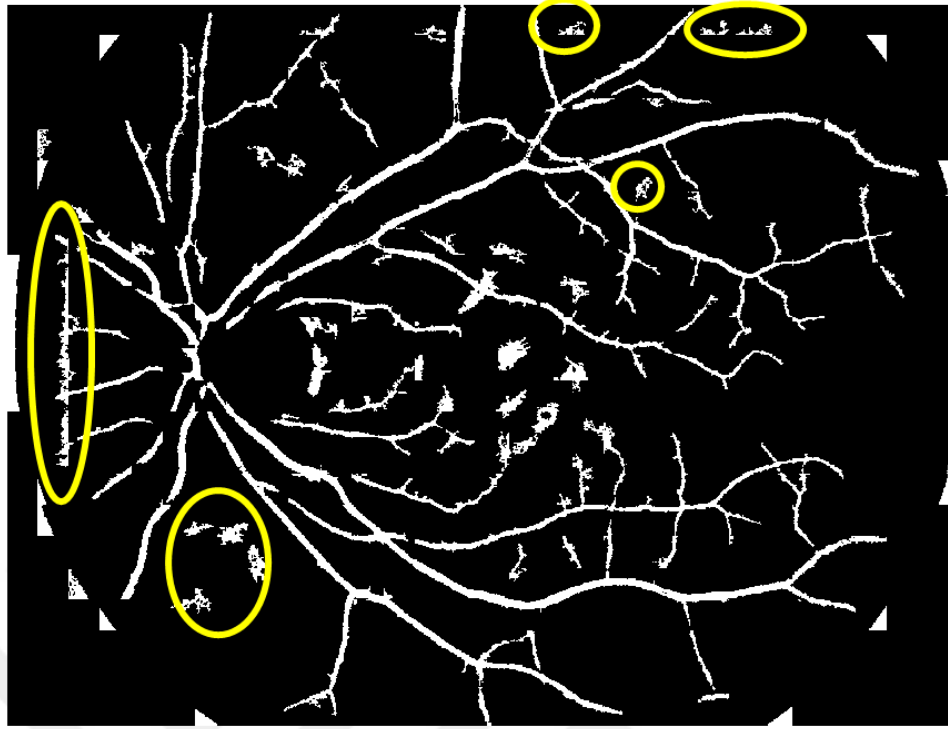
YSA mimarilerinde çoğunlukla kullanılan aktivasyon fonksiyonları; çıktıyı 0 ile 1 arasında bir değere sıkıştıran sigmoid fonksiyonu, çıktıyı -1 ile 1 arasında bir değere sıkıştıran hiperbolik tanjant fonksiyonu ve çıktı, girdinin 0'dan büyük olması durumunda girdinin kendisine, aksi takdirde 0'a eşit olduğu ReLU (Rectified Linear Unit) fonksiyonudur. YSA'da, nöronlar arasındaki bağlantılar, belirli sayısal değerlere sahip ağırlıklarla ($w_1..w_n$ şeklinde ifade edilir) temsil edilir. Bu ağırlıklar, ağın öğrenme sürecinde sürekli olarak güncellenir ve ağın performansını doğrudan etkiler (88). Kullanılan çok katmanlı ağ mimarisi Şekil 3.3'te gösterilmiştir.



Şekil 3.3 Çalışmada kullanılan çok katmanlı ağ yapısı; Şekilde $I_1..I_n$: yapay sinir ağlarının girişlerini, n : girdi sayısını, $w_1..w_n$: ağırlık değerlerini, $O_1..O_m$: yapay sinir ağının çıkışlarını, $G_1..G_m$: gerçek çıkışları temsil etmektedir (18).

3.6.2.7.2 Yapay Sinir Ağı Filtreleme İşlemi

Bir retina görüntüsünün ikilik görüntüye dönüştürülmesi sırasında görüntünün çözünürlüğü, çevresel şartlar, eşik değerin hatalı belirlenmesi ve algoritma hataları gibi sebeplerden dolayı gürültüler oluşmaktadır. Bu irili ufaklı gürültü öbekleri nedeniyle nesne tespit ve tanıma performansı düşmektedir (89). Gürültülü piksel öbeklerinin çember içine alındığı örnek bir dönüştürülmüş retinal görüntü Şekil 3.4'te verilmiştir.



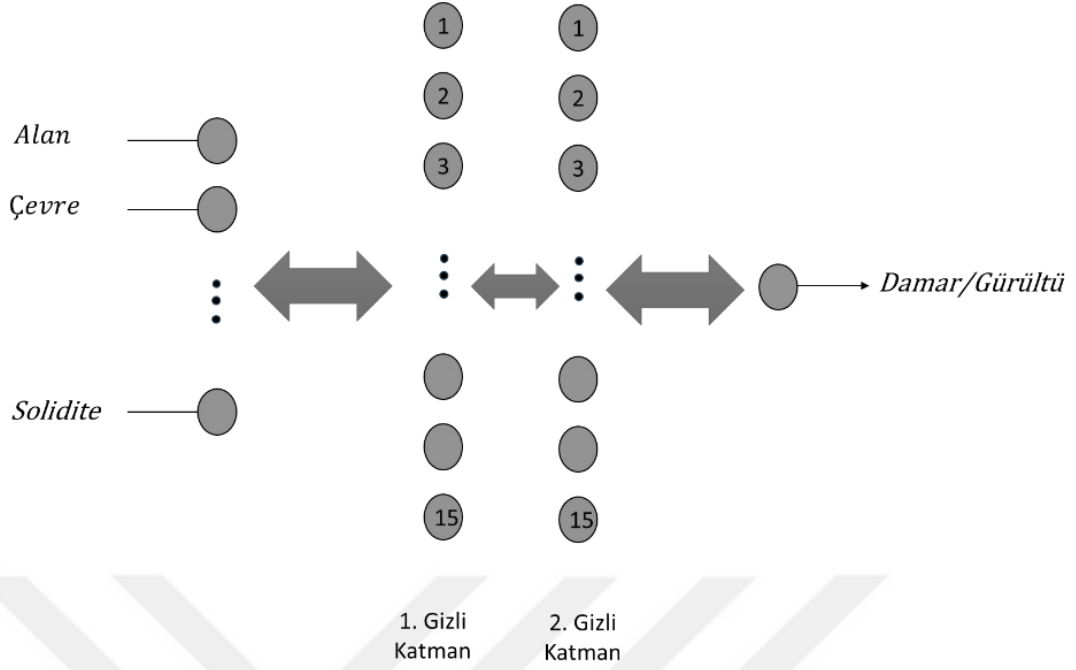
Şekil 3.4 Gürültülerin bulunduğu bir dönüştürülmüş retinal görüntü

Bu tip gürültülerin tespit edilip yok edilebilmesi için yapay sinir ağlarından faydalanılmıştır. Öncelikle ağın eğitimi için retina görüntülerinden veri toplama adımı gerçekleştirilmiştir. Veri toplama amacıyla geliştirilen yazılımda her bir ikilik retina görüntüsü 100x100 boyutlarında parçalara bölünmüş ve elde edilen görüntüler “Damar” ya da “Gürültü” olarak etiketlenmiştir. Bu şekilde etiketlenen görüntü parçalarından örnekler Şekil 3.5’te verilmiştir.



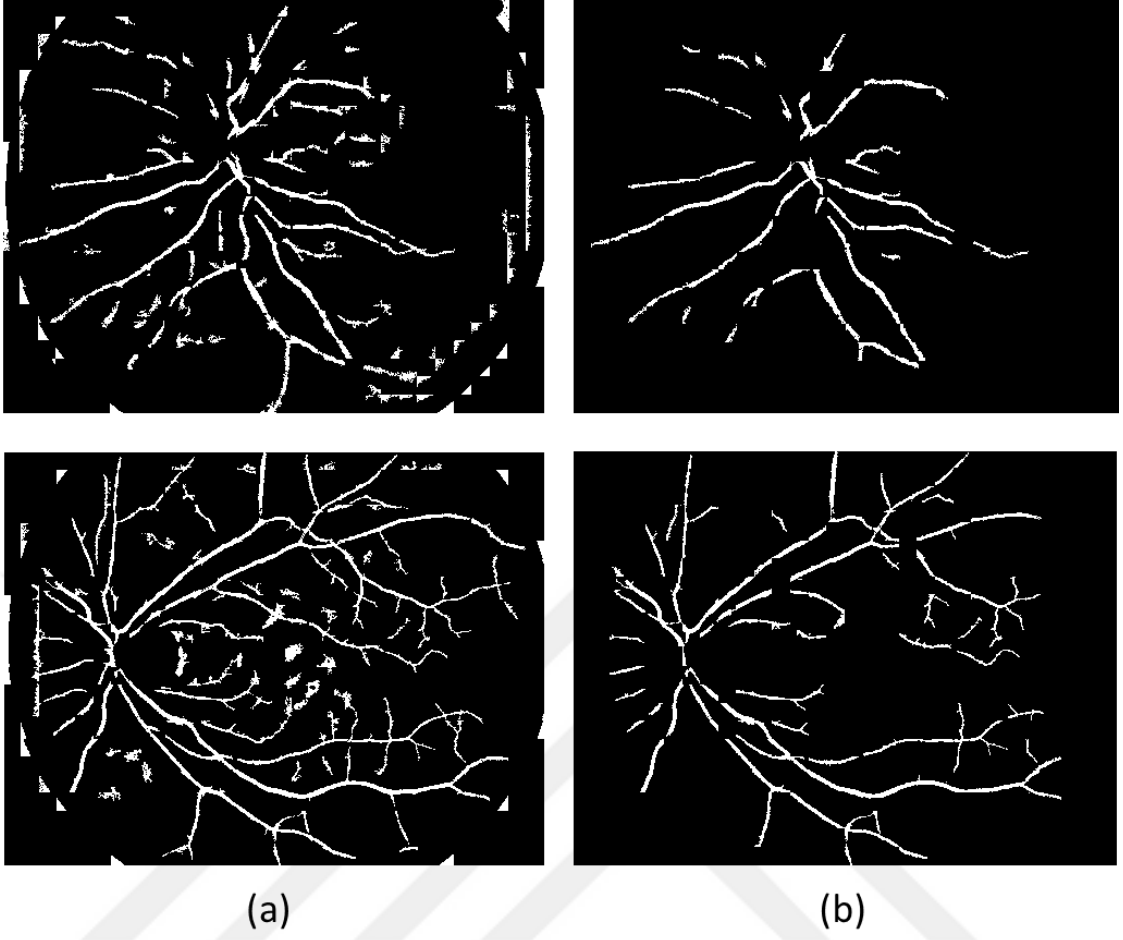
Şekil 3.5 (a) Damar ve (b) Gürültü parçası örnekleri

Tasarlanan YSA'da girdi olarak kullanmak üzere damar ve gürültü parçalarının şekilsel öznitelikleri çıkartılmıştır. Bu öznitelikler; alan, çevre, en uzun aksis uzunluğu, en kısa aksis uzunluğu, dairesellik ve solidite öznitelikleridir. YSA mimarisinde her biri 15'er nörondan oluşan 2 adet gizli katmana sahip bir mimari kullanılmıştır. Aktivasyon fonksiyonu sigmoid fonksiyonudur. Geri yayılım algoritmasında Levenberg-Marquardt (90) optimizasyon yöntemi kullanılmıştır. Eğitim için 500 ve test için 100'er adet Damar ve Gürültü görüntü parçası kullanılmıştır. Tasarlanan ağın yapısı Şekil 3.6'da verilmiştir.



Şekil 3.6 Tasarlanan YSA mimarisi

Gerçek zamanlı çalışma sırasında BDB, MDB ve Kontrol grubu tüm retina görüntüleri sırasıyla 100x100'lük bloklara bölünerek YSA filtresinden geçirilmiş ve YSA filtresinin tahmini doğrultusunda görüntü parçası olduğu gibi bırakılmış ya da gürültü sayılarak yok edilmiştir. Bu şekilde YSA filtresinden geçirilerek temizlenen ikilik görüntülerden örnekler Şekil 3.7'de verilmiştir.



Şekil 3.7 (a) Gürültülü ikilik görüntüler, (b) YSA filtresinden geçirilmiş ikilik görüntüler

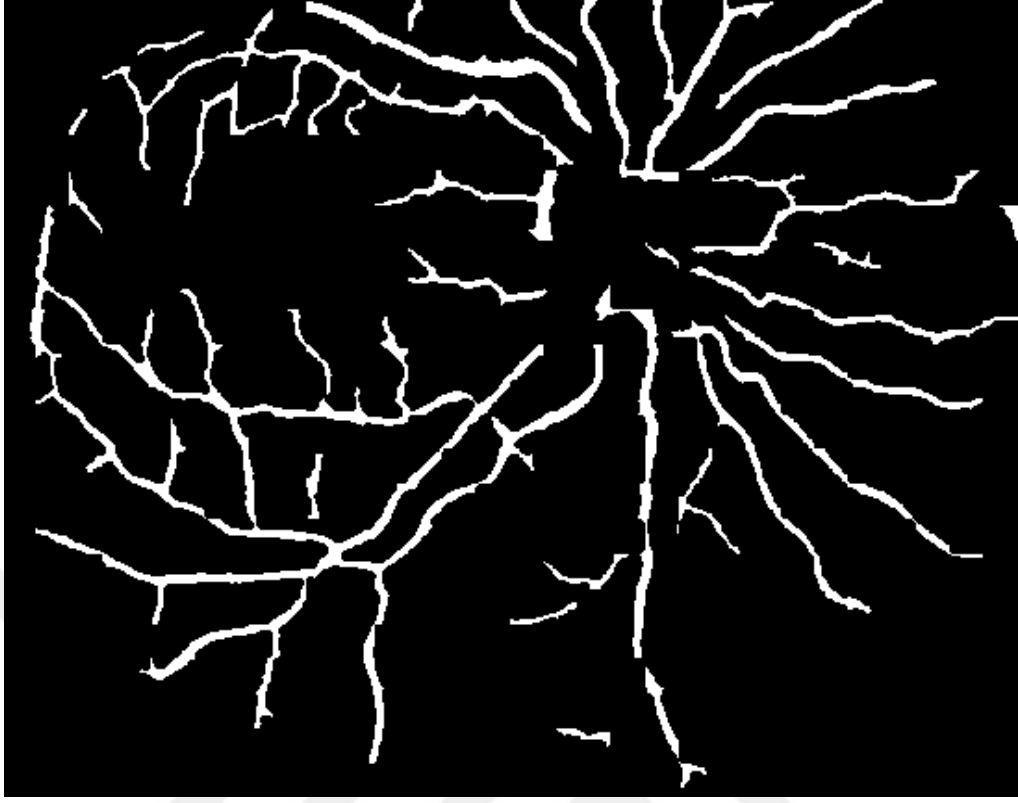
3.6.2.8 Kıvrımlılık (Tortuosity)

Retinal görüntü analizinde kıvrımlılık, retinadaki vasküler damarların karmaşıklığı veya bölünmüşlüğü olarak tanımlanır ve çeşitli retinal patolojilerin değerlendirilmesinde kritik bir parametre olarak kabul edilir. Kıvrımlılık, retinal damarların temel bir geometrik özelliğidir ve farklı retinal hastalıklarda gözlenen başlıca mikrovasküler değişiklikler arasında yer alır (91). Kıvrımlılık, çeşitli ön işlemler sonrasında gerçekleştirilen bölütleme ile damar bölünmesinin ölçülmesi ve yerel değerlerin kombinasyonlarından oluşan bir kıvrımlılık endeksi üretilmesi ile hesaplanabilir (92).

Retinal damarların kıvrımlılığı, vasküler ve nonvasküler hastalıkların erken bir göstergesi olabilir. Bu da onu, erken hastalık tespiti ve komplikasyonların önlenmesi için değerli bir biyobelirteç haline getirir (93). Genellikle birçok retinopatide retinal damar ağında görülen ilk değişikliklerden biridir (91). Kıvrımlılık değerlendirmesi, retina görüntülerinin dijital görüntü analizinden objektif ölçümler sağlayan bilgisayar destekli yöntemlerle otomatikleştirilebilir (94). Bu çalışmada kıvrımlılık ölçümü için damar yolları baştan sona kadar ele alınmış ve damar yapılarının uzunlukları ile dallanan damarların açıları hesaplanmıştır. Bu şekilde, bir damar yolu boyunca damar uzunluğundaki bölünmüş açılı damar sayılarının yoğunluğunu içeren bir formülasyon geliştirilmiştir (18).

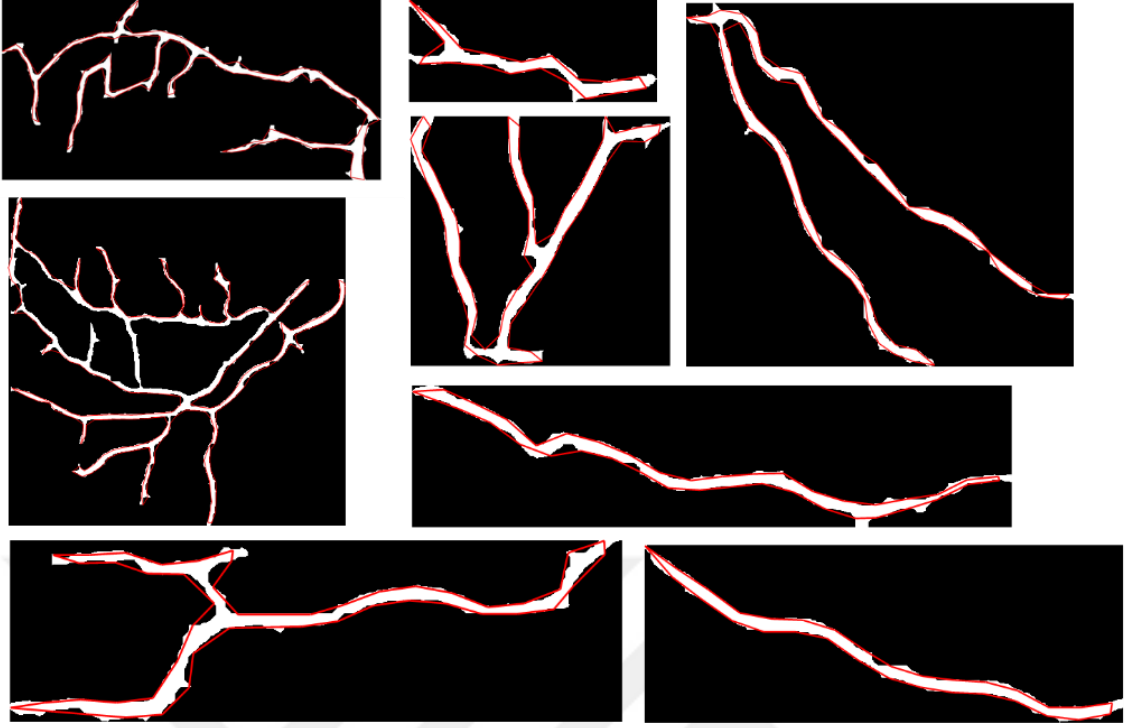
3.6.2.8.1 Bağlı Bileşenler

Bir retina görüntüsünde tüm ön işlemler, eşikleme ve morfolojik işlemler tamamlandığında, ikilik yani siyah beyaz yapıda bir damar yapısı görüntüsü elde edilmektedir. Bu yapıdaki örnek bir görüntü Şekil 3.8'de verilmiştir.



Şekil 3.8: Bölütlenmiş bir retina imgesinin ikilik görüntüsü

Bu görüntüdeki birbirinden bağımsız tüm damar yapıları bağlı bileşenler (BaB) olarak adlandırılmıştır. Bu BaB'ler ayrı ayrı işleme alınarak retina damar yapısının kıvrımlılığı hesaplanacaktır. Şekil 3.2'de verilen retina damar yapısının bazı bağlı bileşenleri Şekil 3.9'de gösterilmiştir.

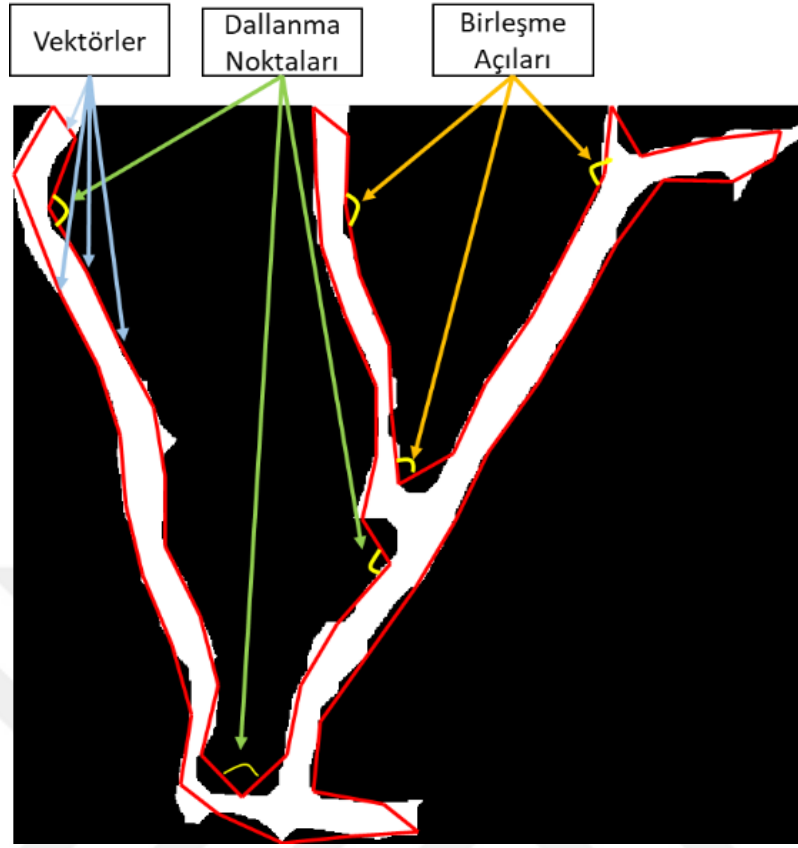


Şekil 3.9: Bir retina damar yapısına ait bazı bağlı bileşen (BaB) görselleri

Şekilde görüldüğü üzere, bazı BaB'lerin düz, bazılarının ise dallanmış ve kıvrımlı yapıda olduğu gözlenmektedir. Kıvrımlılığın hesaplanabilmesi için, dallanma gösteren damarlarda her bir dalın ana gövdeye bağlantı açıları ve bu açıların sayılarının hesaplanması gerekmektedir.

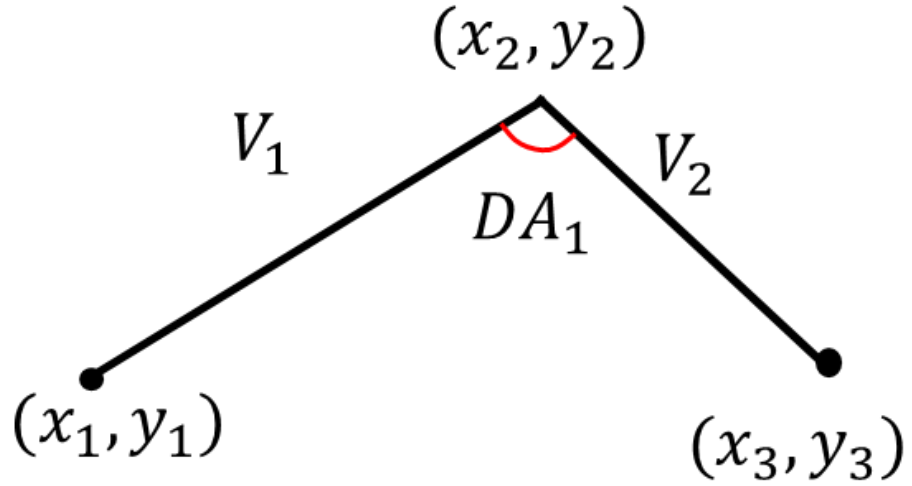
3.6.2.8.2 Açılanma Noktaları, Bölünmüş Damar Segmentlerinin Tanımı

Damar yapılarında bulunan tüm bağlı bileşenlerin (BaB) kenar hatlarına belirli uzunlukta ve yönde vektörler çizilmiştir. Bu vektörlerin uzunlukları BaB boyunca toplanarak o BaB'nin toplam uzunluğu hesaplanabilmektedir. Ayrıca, iki vektörün birleşme noktasına göre, bu noktanın bir olup olmadığı belirlenir ve eğer bir dallanma noktası ise, birleşme açısı hesaplanır. Bir BaB üzerindeki vektörleri, dallanma noktalarını ve birleşme açılarını gösteren görsel Şekil 3.10'da verilmiştir.



Şekil 3.10 Bir BaB üzerindeki vektörler, dallanma noktaları ve birleşme açıları

Vektörlerin uzunlukları, BaB'lerin sınır koordinat verilerini kullanarak hesaplanmıştır. Bu hesaplamada öklid uzaklığı yöntemi uygulanmıştır. Açı hesaplamalarında ise ardışık iki vektörün koordinat bilgileri kullanılmıştır. Hesaplama kullanılan parametreler Şekil 3.11'de gösterilmiştir.



Şekil 3.11 Vektör uzunluğu ve dallanma açıları hesaplamalarında kullanılan parametreler.

Şekilde x ve y değerleri retinal görüntüde vektörlerin uçlarına ait koordinatları V_1 ve V_2 vektörlerin uzunluklarını ve DA_1 ise dallanma açısını temsil etmektedir. Parametrelerin hesaplanışları Eşitlik 1-2'de verilmiştir.

$$V_1 = \sqrt{(x_2 - x_1)^2 + (y_2 - y_1)^2} \quad 1$$

$$DA_1 = \arctan \left(\left| \frac{y_3 - y_2}{x_3 - x_2} - \frac{y_2 - y_1}{x_2 - x_1} \right| / \left(1 + \frac{y_3 - y_2}{x_3 - x_2} * \frac{y_1 - y_2}{x_1 - x_2} \right) \right) \quad 2$$

Hesaplamalar neticesinde $DA_1 > 10^0$ ve $DA_1 < 135^0$ olduğunda dallanmanın bölünmüş damar segmenti olduğunu gösteren bölünmüş açılanma olarak değerlendirilmiştir. Bu açıların alt eşik ve üst eşik olarak seçilmelerinin nedeni 10^0 'den küçük açıların damar kalınlığı nedeniyle tespit edilememesi, 135^0 'den büyük açıların ise yatay bir seyir izleyip dallanmanın düz olmasını sağlamasıdır.

Sonuç olarak bir retina görüntüsünde tespit edilen tüm BaB'larda eşitlik 1-2'de verilen parametreler hesaplandıktan sonra düz damarların ve bölünmüş damar segmentlerinin uzunlukları hesaplanmaktadır. Eğer iki vektör bölünmüş bir açı ile birleşmişse vektör uzunlukları Kesintili Damar Segment Uzunluğu (BDSU) olarak, bölünmüş olmayan (alt ve üst eşik aralığının dışında) düz açı ile birleştirilmişse Kesintisiz Damar Segment Uzunluğu (DDSU) olarak değerlendirilmiştir. Bu durumda bir retina görüntüsündeki damar yapısının kıvrımlılık hesabı Eşitlik 3'de verildiği şekilde gerçekleştirilmiştir.

$$Kıvrımlılık = \frac{\sum_0^i BDSU_i}{\sum_0^i BDSU_i + \sum_0^j DDSU_j} \quad 3$$

Burada i: Kesintili damar segmenti sayısını ve j: Kesintisiz damar segmenti sayısını temsil etmektedir.

3.6.2.9 Fraktal Boyut (Fractal Dimension)

Fraktal boyutlar, farklı ölçeklerde kendine benzerlik gösteren yapıların karmaşıklığını ve yoğunluğunu ölçmek için kullanılan matematiksel bir kavramdır. Bu ölçüt, bir yapının ne kadar kendine benzediğini ve karmaşıklığını belirlemek için kullanılır ve genellikle 1 ile 2 arasında bir değer alır. Yüksek fraktal boyutu, yapının daha karmaşık ve kendine benzer olduğunu gösterir. Kendine benzerlik, bir yapının farklı ölçeklerde incelendiğinde benzer özelliklere ve örüntülere sahip olmasını ifade eder. Diğer bir ifadeyle her parça, bütüne benzer bir şekilde organize olmuştur ve tekrar eden motifler içerir. Retina görüntülerinde fraktal boyutların uygulanması özellikle önemlidir çünkü retinal damar ağı karmaşık bir dallanma sistemidir ve bu sistemin fraktal boyutları, özellikle diabetes mellitus ve retinopati gibi hastalıklarda değerli klinik bilgiler sağlayabilir (95). Fraktal boyutlar, retinal vasküler ağın karmaşıklığını tek bir sayısal değerle özetleyerek, bu ağın daha objektif ve nicel bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanır (96).

Retinadaki damarların kendine benzerlik gösteren dallanma şekilleri, fraktal geometrinin bir özelliğidir ve fraktal boyutları, retinal damar ağlarının

karmaşıklığını analiz etmek için uygun bir araçtır. Fraktal boyutları ölçerek, gözü etkileyen çeşitli sistemik hastalıkların göstergesi olabilecek vasküler yapısal değişiklikler hakkında bilgi edinilebilir (96). Çalışmalar, fraktal boyutların diyabette mikrovasküler komplikasyonları öngörmede biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir (97). Diyabetik retinopatide, retinal damar ağındaki değişiklikler hastalığın erken göstergeleri olarak değerlendirilebilir ve fraktal analiz bu değişiklikleri değerlendirmek için kullanılabilir (97).

3.6.2.9.1 Kutu Sayma (Box Counting) Yöntemi

Bu çalışmada, retinal damar ağlarının fraktal boyutlarını hesaplamak amacıyla kutu sayma yöntemi kullanılmıştır. Kutu sayma yönteminde, görüntü farklı ölçeklerde karelere bölünür ve her karenin içindeki piksel yoğunluğu hesaplanır. Ardından, karelerin kenar uzunluğu ile piksel yoğunluğu arasındaki ilişki fraktal boyutunu belirlemek için kullanılır. Bu ilişki Eşitlik 4'te verilmiştir.

$$D = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{\log N(\varepsilon)}{\log \frac{1}{\varepsilon}} \quad 4$$

D : Fraktal boyut

ε : Karelerin kenar uzunluğu

$N(\varepsilon)$: Kenar uzunluğu ε olan karelerin sayısı

Bu formül, fraktal boyutun, karelerin kenar uzunluğu küçüldükçe piksel yoğunluğunun artma hızı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Fraktal boyutu yüksek olan bir görüntüde, karelerin kenar uzunluğu küçüldükçe piksel yoğunluğu daha hızlı artar. Bu, fraktal görüntülerin ölçekte kendi kendine benzerlik gösterdiğini ifade eder.

Kutu sayma yönteminde, fraktal boyut hesaplamak için farklı kenar uzunlukları için $N(\varepsilon)$ değerleri hesaplanır ve bu değerler yukarıdaki formüle göre D değerini bulmak için kullanılır. Bu işlem, genellikle bir döngü içinde gerçekleştirilir ve her döngüde kenar uzunluğu bir miktar azaltılır.

Fraktal boyut hesaplamalarında kullanılan karelerin kenar uzunluğu seçimi önemlidir. Kenar uzunluğu çok küçükse, piksel yoğunluğu tahminleri güvenilir olmaz. Kenar uzunluğu çok büyükse ise, fraktal boyutun hassasiyeti azalabilir. Genellikle, kenar uzunluğu seçimi, görüntünün çözünürlüğüne ve fraktal boyutunun tahmin edilen hassasiyetine göre yapılmaktadır. Gerçekleştirilen hesaplamalarda her görüntüdeki retinal damar ağında bulunan tüm BaB'ler için fraktal boyut hesaplanmış ve ortalamaları alınmıştır.

3.6.2.10 Retinal Damar Çapları

Retinal damar çapları, çeşitli sistemik ve oküler durumların değerlendirilmesinde önemli bir parametredir. Bu çaplar, sırasıyla ortalama arteriyel ve venüller çapı temsil eden Merkezi Retinal Arter Eşdeğeri (CRAE) ve Merkezi Retinal Ven Eşdeğeri (CRVE) olarak adlandırılır (98). Bu çapların doğru ölçümü, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, hipertansiyon ve diğer sistemik durumların teşhisi için gereklidir(99). Çalışmalar, retinal damar çaplarındaki değişikliklerin sistemik hastalıklarla ilişkili vasküler anormallikleri gösterebileceğini ve ayrıca santral seröz koryoretinopati, primer açık açılı glokom ve diyabetik retinopati gibi durumlarla ilişkilendirilebileceğini göstermiştir (100–103).

Retinal damar çaplarının ölçümü genellikle retinal oksimetre, optik koherans tomografi, bilgisayar destekli görüntü analizi ve retina fotoğrafçılığı gibi çeşitli teknikler kullanılarak gerçekleştirilir (104,105). Bu yöntemler, retinal damar çaplarının hassas ve güvenilir bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanır ve hastalıkların erken teşhisine ve izlenmesine yardımcı olur. Ayrıca, kan basıncı gibi faktörlerin retinal arteriollerin çap yanıtını etkileyebileceği ve damar çapı azaldıkça yanıtın arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (106).

Göz hastalıkları alanında, retinal damar çapları glokom gibi durumlarla ilişkilendirilmiş olup, damar çapındaki değişikliklerin optik nöropatiler ve görme alanı kusurlarıyla bağlantılı olduğu gösterilmiştir (107). Ayrıca, retinal damar

çaplarının multipl skleroz gibi hastalıklarda potansiyel biyobelirteç olarak kullanımı araştırılmış ve bu ölçümlerin geleneksel oftalmik koşulların ötesinde geniş bir uygulama potansiyeline sahip olduğu bulunmuştur (108). Damar çapı varyasyonunun glokom ile ilişkisi, retinal damar çaplarının çeşitli göz hastalıklarında tanısal ve prognostik göstergeler olarak potansiyelini vurgulamaktadır (107).

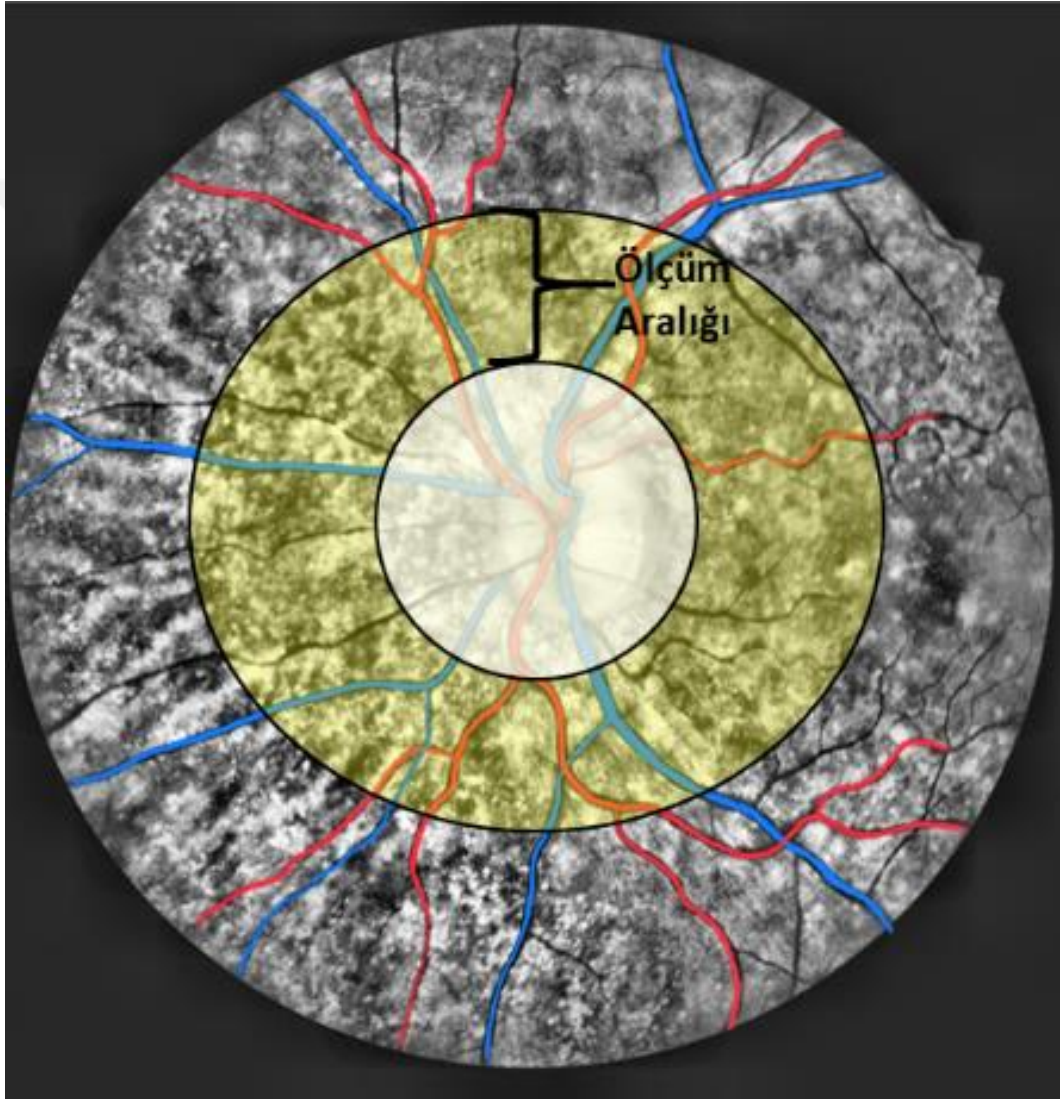
Retinal damar çaplarının değerlendirilmesi, sadece hastalık teşhisi ile sınırlı olmayıp, tedavilerin etkilerinin izlenmesine de uzanır. Araştırmalar, lazer fotokoagülasyon gibi müdahalelerin dal ve maküler ven tıkanıklığı gibi durumlarda retinal damar çapları üzerindeki etkisini incelemiş ve bu ölçümlerin tedavi sonuçlarını değerlendirmedeki rolünü vurgulamıştır (109). Ayrıca, Ginkgo biloba gibi maddelerin oküler kan akışı üzerindeki etkisini retinal damar çaplarını ölçerek araştıran çalışmalar, bu ölçümlerin farklı ajanlara verilen fizyolojik yanıtları değerlendirmedeki çok yönlülüğünü göstermiştir (110).

Bu çalışmada, retinal damar çaplarını temsilen Eşitlik 5'te verilen arteriyel-venöz oranları (Arteriovenous Ratio - AVR) kullanılmıştır . Hem CRAE hem de CRVE arteriyel ve venöz dolaşımın doğrudan ve farklı mikrovasküler modellerini yansıtırken, AVR mikro sirkülasyonun daha genel bir düzenleyici durumunu yansıtan spesifik olmayan bir parametredir (111)

$$AVR = \frac{CRAE}{CRVE} \quad 5$$

Retina üzerindeki arteriyel ve venüller damarların kalınlığını ölçmek için kullanılan parametreler olan CRAE (Merkezi Retinal Arter Eşdeğeri) ve CRVE (Merkezi Retinal Ven Eşdeğeri) hesaplamaları, retinal görüntülerde arteriyel damarların çaplarının ölçülmesi ve bu ölçümlerin Eşitlik 6'da verildiği şekilde hesaplanmasıyla gerçekleştirilir. Bu ölçümlerde, retinal damar ağının tamamı yerine belirli bir aralıktaki arter ve venlerin çap ölçümleri yapılmıştır (112). Bu aralık, optik diskin merkezinden 300 px ila 450 px uzaklıktaki bölgeyi kapsamaktadır. Şekil 3.12'de bu aralık sarı renkte ifade edilmiştir. Retina

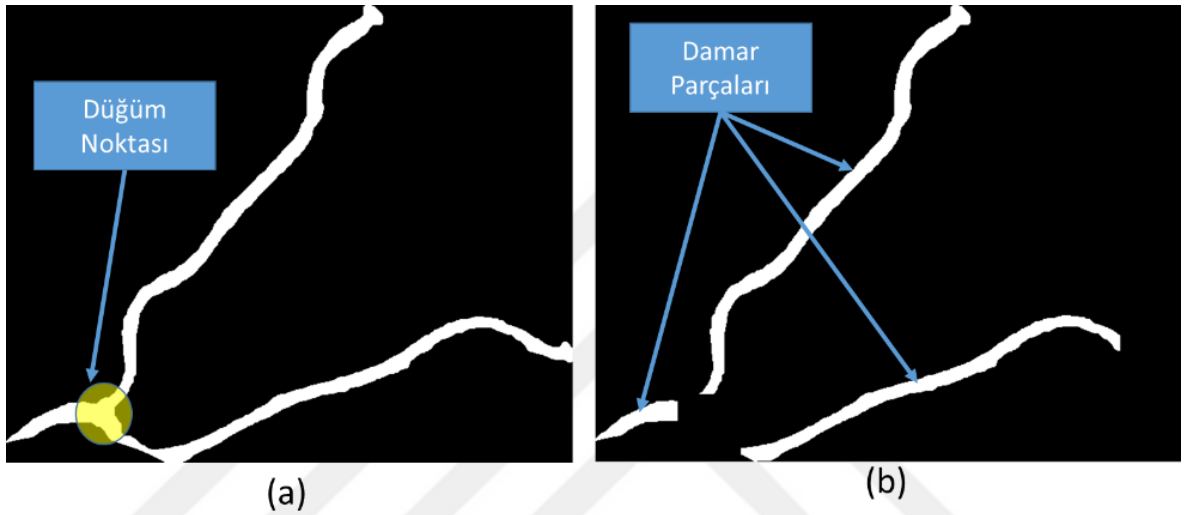
görüntüsündeki kırmızı renkli damarlar arterleri, mavi renkli damarlar ise venleri temsil etmektedir. Hesaplamalar için: Öncelikle, her bir retinal görüntüde sarı alanda kalan tüm bağlı bileşenler (BaB'ler) elde edilmiştir. BaB'ler arter ve ven olarak ayrılmıştır. Her bir BDB'nin düğüm noktaları silinmiş, BaB'nin çeşitli noktalarından piksel bazında çap ölçümleri gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.12: AVR hesabında kullanılan ölçüm aralığı

Çalışmada kullanılan BaB'ler geniş damar yapısında ana dallar ve yan kollar içermektedir. Ana damar ve yan kolların birleşme noktaları olan düğüm

noktalarında damar çapları için herhangi bir bilgi ifade etmeyen ve damar çapı hesaplamalarını bozan geniş alanlar oluşmaktadır. Çalışmada, bu alanlar kaldırılarak çap değerlerinin daha gerçeğe yakın hesaplanması sağlanmıştır (99). Düğüm noktalarının BDB yapısal ağından kaldırılması işlemi Şekil 3.13'te gösterilmiştir.



Şekil 3.13 Bir BDB yapısından düğüm noktasının kaldırılması işlemi (a) düğüm noktasının olduğu görüntü, (b) düğüm noktası kaldırılmış görüntü

Çap ölçümlerinde MATLAB R022b'deki 'bwdist' fonksiyonu kullanılmıştır. Bu fonksiyon, ikilik retinal görüntüde kaydedilen damarın iki ucu arasındaki Öklid mesafesini hesaplamaktadır. Bu programlamalar Sonuç olarak, her bir BDB için CRAE (Merkezi Retinal Arter Eşdeğeri) ve CRVE (Merkezi Retinal Ven Eşdeğeri) eğitimleri Eşitlik 6'da verilme şekliyle gerçekleştirilmiştir. Arter olarak sınıflandırılan damarlar için CRAE, ayrıca sınıflandırılan damarlar için CRVE hesaplanmıştır. Böylece, Eşitlik 6'da sadece CRAE formülü adı verilir.

$$CRAE_i = \sqrt{\frac{1}{\sum_{j=1}^n \frac{1}{C_j^2}}}$$

6

Eşitlikte i : bir retinal görüntüdeki BaB sayısını, n : bir BaB'den yapılan çap ölçümü sayısını, j : ölçülen çapların indislerini ve C : piksel cinsinden arter veya venlerin çap uzunluğunu temsil etmektedir.

Bu şekilde AVR değerleri her bir BDB için ayrı ayrı hesaplandıktan sonra ortalamaları alınarak her bir retinal görüntünün AVR değeri bulunmuştur.

3.6.2.11 Damar Yörüngeleri (Trajectory)

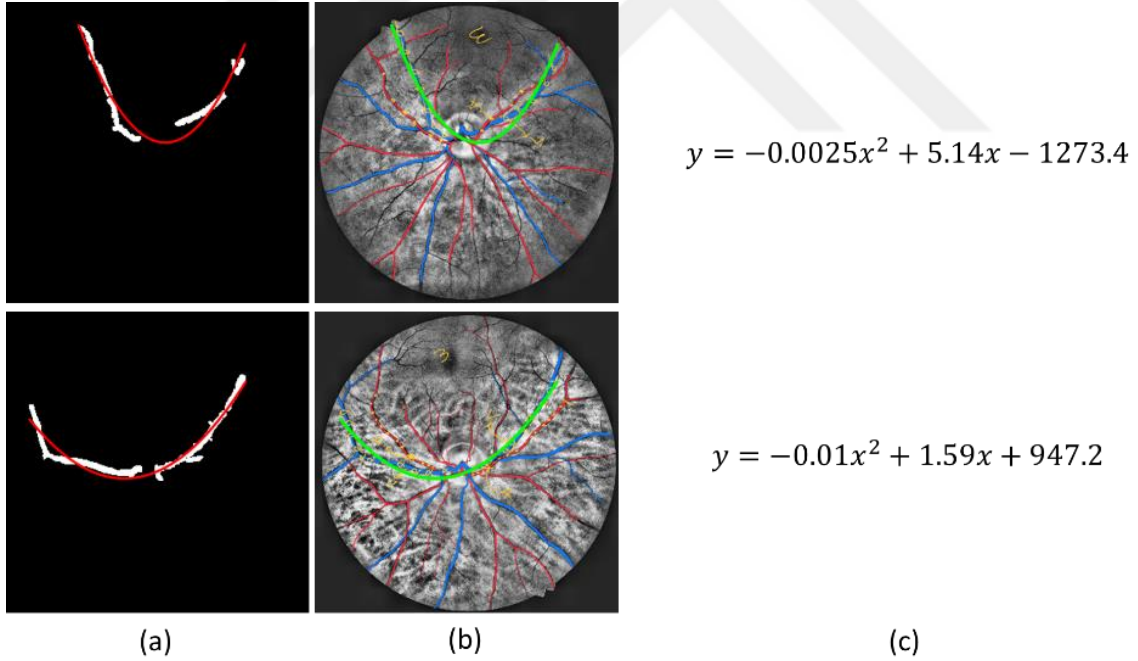
Retina damarının yörüngesi, damarın retina üzerindeki izlediği yolu tanımlar ve başlangıç noktasından bitiş noktasına kadar tüm kıvrımları, bükülmeleri ve dallanmaları içerir. Retinal damar yörüngesi, oküler ve sistemik sağlıkla ilgili çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçleri anlamak amacıyla araştırmacılar tarafından sıklıkla incelenmektedir. Bu yörüngenin analizi, miyopi, diyabetik retinopati ve nörodejeneratif bozukluklar gibi durumlarla ilişkili yapısal değişiklikler hakkında değerli bilgiler sağlar (113,114). Örneğin, miyop gözlerde retinal damar yörüngesinin foveaya doğru kayması, miyop retinal deformasyonla bağlantılı olabilir ve damar yörüngesinin analizi, miyopinin patofizyolojisini anlamada önemli bir araç olabilir. Ayrıca, retinal damar yörüngelerinin incelenmesi, şizofreni ve bipolar bozukluk gibi psikiyatrik durumlar için potansiyel belirteç olarak önerilmiştir ve bilişsel işlevlerle ilişkili olabilir (115).

Retinal damarların yörüngesi, bilişsel performans ve vasküler sağlıkla ilişkili olabileceği için sistemik sağlık ve bilişsel sonuçların değerlendirilmesinde rol oynayabilir. Ayrıca, retinal damar yörüngesi çalışmaları, vasküler oryantasyonu ve anizotropiyi değerlendirmek için yeni kantitatif metriklerin geliştirilmesine katkıda bulunmuş ve diyabetik retinopati gibi hastalıklarda retinal vasküler paternlerin karakterize edilmesine yardımcı olmuştur (116).

Retinal damarların yörünge hesabında çeşitli görüntü işleme yöntemleri kullanılmaktadır. Bunlar arasında en yaygın olanı bölünmüş segment uydurma yöntemidir. Bu yöntemde, damarın retina içindeki yayınımlarını modellemek için

ikinci veya üçüncü dereceden polinomlar oluşturulur ve bu polinomların katsayıları damarın ayırt edici özellikleri olarak kullanılır. Ayrıca, Spline eğrileri ve Hough dönüşümü yöntemleri ile de damar yörüngeleri analiz edilebilir (117,118).

Bu çalışmada, retinal damarlar arter ve ven olarak sınıflandırılmıştır. Bölünmüş segment uydurma aşamasında, Matlab'da curvefitting fonksiyonu kullanılarak, ikinci dereceden polinomlar oluşturularak katsayılar hesaplanmıştır. Sadece makula bölgesini çevreleyen arter ve venler dikkate alınmış ve polinom katsayılarının doğru bir şekilde yorumlanabilmesi için optik disk görüntünün ortasında kalacak şekilde merkez alınmış, makula bölgesi ise görüntünün üst kısmında kalacak şekilde ($\pm 90^\circ$) döndürülmüştür. Şekil 3.14'te, iki seçilmiş görüntü üzerinde gerçekleştirilen damar yörüngelerine bölünmüş segment uydurma işleminin sonuçları gösterilmiştir.



Şekil 3.14 Retinal damar bölünmüş segment uydurma sonuçları (a) ikilik görüntü, (b) renkli görüntü, (c) polinom denklemleri

Şekilde birinci satırda bir vene, ikinci satırda ise bir artere ait uydurulmuş polinom bulunmaktadır. Polinom katsayıları incelendiğinde farklı yapılarıdaki

damarların ikinci dereceden polinom katsayılarının ayırıcı özellik olabileceği gözlenmektedir.

3.7 Finansal Konular

Çalışmaya katılım için katılımcılardan ücret talep edilmemiştir. Çalışmaya katılmak gönüllülük esasına göre olmuştur. Ayrıca katılımcıların sağlık güvencelerine veya hastaneye ek yük getirici bir işlem yapılmamıştır. Katılan bireylere invazif işlem yapılmamıştır. Çalışmamız için yapılmış olan tek ek işlem retina fundus görüntülerinin alınması işlemidir. Bu işlem ücret gerektirmemiştir ve çalışmaya katılan göz hastalıkları uzmanı hekimler tarafından mesai dışında gerçekleştirilmiştir. Tedaviyi yürüten klinisyen tedaviyle ilgili tüm kararlarda bağımsız olarak karar vermiştir. Katılımcı hastalar çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan çıkmak istemişse ya da dışlama kriterlerine uymuşsa çalışmadan dışlanmıştır.

3.8 İstatistik Analiz

İstatistik analizler SPSS 26 (Armonk, New York, USA) yazılımıyla yapılmıştır. Sayısal (sürekli) değişkenler dağılım özellikleri bakımından Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirilmiştir. Gaussian dağılım gösteren değişkenler parametrik testlerle, normal dağılıma uymayan değişkenler non-parametrik testlerle incelenmişlerdir. Sayısal değişkenlerin incelenmesinde ikili grup karşılaştırmalarında t Testi ya da Mann Whitney U Testi kullanıldı. İki den fazla grup karşılaştırmalarında ANOVA ya da Kruskal Wallis Testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunan sonuçlar için daha sonra post-hoc Tukey veya Tamhane testi kullanıldı. Bu iki test arasında seçim Varyansların Heterojenitesi testine göre karar verildi. Varyansın heterojen olduğu durumlarda Tamhane, olmadığı durumlarda Tukey Testi tercih edildi. Kruskal Wallis Testi sonrası post-hoc analizler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Yaş ve diğer olası karıştırıcı faktörlerin etkileri ANCOVA yöntemiyle değerlendirildi. Bu testin

uygulanabilmesi için normal dağılıma uymayan değişkenlere logaritmik transformasyon uygulanarak normal dağılıma uymaları sağlandı. Kategorik değişkenlerin incelenmesinde ki-kare testi uygulandı. Sonuçlar p, ki-kare, F ve Z değerleri olarak raporlandı. Tüm analizlerde çift kuyruklu sonuçlar dikkate alındı. İstatistik anlamlılık sınırı olarak $p<0.05$ olarak belirlendi.



4. BULGULAR

4.1 Katılımcıların Sosyodemografik Verileri

Çalışma gruplarının yaşları BDB grubunda ortalama 32.43 ± 6.55 , MBD grubunda 27.27 ± 7.87 ve kontrol grubunda 28.78 ± 4.97 olarak saptanmıştır ve grupların yaş ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.01$). Post- Hoc analizde gruplar arası yaş farkının BDB ve MBD gruplarından kaynaklandığı bulunmuştur ($p=0.01$).

BDB grubunda katılımcıların %51.40'ı ($n=19$) kadın, MDB grubunda katılımcıların %57.60'ı ($n=19$) kadın, kontrol grubunda katılımcıların %59.50'si ($n=22$) kadındır. Eğitim süresi BDB grubunda ortalama 14.27 ± 2.91 yıl, MDB grubunda ortalama 14.90 ± 2.50 yıl, kontrol grubunda ortalama 14.91 ± 2.24 yıl, medeni duruma bakıldığında BDB grubunda katılımcıların %64.90'ı ($n=24$), MDB grubunda katılımcıların %75.80'i ($n=25$), kontrol grubunda katılımcıların %64.90'ı ($n=24$) bekârdır. Üç grup arasında cinsiyet, eğitim süresi, çalışma durumu ve medeni durum açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

BDB grubunda katılımcıların %81.10'u ($n=30$), MDB grubunda katılımcıların %84.80'i ($n=28$), kontrol grubunda katılımcıların %100'ü ($n=37$) kentsel yaşam alanında yaşamakta ve katılımcıların yaşadığı yer oranında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.02$). Post- Hoc analizde gruplar arası yaşadığı yer farkının kontrol grubu ile BDB ve MBD gruplarından kaynaklandığı bulunmuştur ($p=0.02$).

Çalışma gruplarının hastalık başlangıç yaşı BDB grubunda ortalama değer 23.72 ± 6.10 , MBD grubunda ortalama değer 20.87 ± 6.28 olarak saptanmıştır ve grupların hastalık başlangıç yaşı BDB Grubunda daha yüksek saptanmıştır ($p=0.03$). Hastalık süresine bakıldığında BDB grubunda ortalama değer 8.81 ± 6.42 yıl MBD grubunda ortalama değer 6.39 ± 6.48 yıl olarak saptanmıştır. BDB grubunda hastalık süresi daha yüksektir ($p=0.03$).

Çalışma gruplarının geçirilmiş depresyon epizodu sayısına bakıldığında BDB grubunda ortalama değer 3.32 ± 2.29 , MBD grubunda ortalama değer 3.24

± 2.16 olarak saptanmıştır, gruplar arası anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0.86$). Çalışma gruplarının geçirilmiş mani epizodu sayısına bakıldığında BDB grubunda ortalama değer 2.83 ± 2.08 olarak saptanmıştır.

Çalışma gruplarında herhangi bir dönem yaşanan epizot sırasında psikotik semptom pozitif olup olmadığı incelendiğinde BDB grubunun %67.40'ı ($n=25$), MBD grubunda ortalama değer %3.30'u ($n=1$) pozitif olarak saptanmıştır ve gruplar arası herhangi bir dönem yaşanan epizot sırasında psikotik semptom pozitifliği BDB Grubunda daha yüksek saptanmıştır ($p=0.01$). Çalışma gruplarında suisid öyküsü BDB grubunun %24.30'nda ($n=9$), MBD grubunun %18,20'nde ($n=6$) var saptanmıştır ve gruplar arası anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0.74$).

BDB grubunda katılımcıların %32.20'si ($n=23$), MDB grubunda katılımcıların %51.50'si ($n=17$) kadın, kontrol grubunda katılımcıların %64.90'ı ($n=13$) sigara kullanmaktadır. BDB grubunda katılımcıların %32.40'ı ($n=12$), MDB grubunda katılımcıların %51.50'si ($n=17$), kontrol grubunda katılımcıların %43.20'si ($n=16$) alkol kullanmaktadır. Gruplar arası sigara kullanan ve alkol kullanan kişi sayısı açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Alkol kullanımı olan kişilerin alkol kullanım süresi incelendiğinde BDB grubunda süre 12.76 ± 5.64 yıl, MDB grubunda süre 4.50 ± 3.41 yıl, kontrol grubunda süre 7.44 ± 3.07 yıl saptanmıştır, katılımcıların alkol kullanım süresi oranında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Post- Hoc analizde gruplar arası farkın BDB ile MBD grupları arasında kaynaklandığı bulunmuştur ($p<0.01$).

Tablo 4.1: Çalışmaya Dahil Edilen Grupların Tanımlayıcı Özellikleri

Özellikler	BDB (n=37)	MDB (n=33)	KG (n=37)	F / Z / χ^2	P
Yaş	32.43± 6.55 32.00 (27.50-37.50)	27.27±7.87 24.00 (22.00-32.50)	28.78 ±4.97 29.00 (25.00-31.00)	13,13	0.01*
Cinsiyet E K	18(%48.60) 19(%51.40)	14 (%42.40) 19(%57.60)	15(%41.50) 22(%59.50)	0,53	0.53**
Öğrenim Süresi	14.27±2.91 16.00(12.00-16.00)	14.90±2.50 16.00(16.00-16.00)	14.91±2.24 16.00(16.00-16.00)	0,72	0.69**
Medeni Durum Bekar Evli	24.00(%64.90) 13.00(%31.10)	25.00(%75.80) 8.00 (%24.20)	24.00(%64.90) 13.00(%35.10)	9,69	0.37**
Yaşadığı Yer Kent Kırsal	30.00(%81.10) 6.00(%19.10)	28.00(%84.80) 5.00(%15.20)	37.00(%100) 0	9,86	0.02**
Çalışma Durumu Evet Hayır	23.00(%62.20) 14.00(%37.80)	24.00(%72.70) 9.00(%27.30)	31.00(%83.80) 6.00(%16.20)	15,06	0.10**
Aile Öyküsü Var Yok	6.00(%16.20) 31.00(%83.80)	12.00(%27.30) 21.00(%72.70)	1.00(%2.70) 36.00(%97.30)	25,16	0.01**
Hastalık Başlangıç Yaşı	23.72±6.10 23.00 (18.50-28.00)	20.87±6.28 19.00 (16.50-22.00)	NA	425,50	0.03****
Hastalık Süresi	8.81±6.42 8.00 (3.50-12.50)	6.39±6.48 5,00 (2.00-10.00)	NA	429,00	0.03****
Geçirilmiş Depresyon Dönem Sayısı	3.32±2.29 3.00 (1.50-4.50)	3.24±2.16 3.00 (2.00-4.00)	NA	596,50	0.86****
Geçirilmiş Mani Dönem Sayısı	02.83±02.08 2.00 (1.00-3.00)	NA	NA	NA	NA
Hastaneye Yatış Sayısı	02.89±2.89 2(1.00-4.00)	0.27±0.80 0(0-0.0)	NA	133,00	P<0.01** **

Epizot Dönemi Psikoz Var Yok	25(%67.40) 12(%32.40)	1(%03.00) 32(%97.00)	NA	57,65	<0.01*** *
Suicid Öyküsü Var Yok	9(%24.30) 28(%75.70)	6(%18.20) 27(%81.80)	NA	9,76	0.74****
Sigara Evet Hayır	23(%62.20) 14(%37.80)	17(%51.50) 16(%48.50)	13(%64.90) 24(%35.10)	5,48	0.65**
Alkol kullanımı Evet Hayır	12(%32.40) 25(%67.60)	17(%51.50) 16(%48.50)	16(%43.20) 21(%56.80)	2,63	0.26**
Alkol kullanımı yıl	12.76±05.64 15.00(7.50-17.00)	04.50±03.41 3.50(1.00-7.50)	07.44±03.07 7.50(5.00-10.00)	17,44	P<0.01

*Kruskall-Wallis Testi **Ki-Kare Testi***ANOVA ****Man-Whitney-U Testi

4.2 Katılımcıların Tıbbi Durum Özellikleri

Çalışma gruplarının HAM-A ölçek skoru BDB grubunda ortalama 2.13 ± 2.90 , MBD grubunda ortalama 4.53 ± 2.46 olarak saptanmıştır ve grupların HAM-A ölçek skoru BDB Grubunda daha yüksek saptanmıştır ($p<0.01$). HAM-D ölçek skoru BDB grubunda ortalama 20.10 ± 3.30 , MBD grubunda ortalama 24.00 ± 4.70 olarak saptanmıştır ve grupların HAM-D ölçek skoru MDB Grubunda daha yüksek saptanmıştır ($p<0.01$). YMÖ ölçek skoru BDB grubunda ortalama 1.19 ± 2.45 , MBD grubunda ortalama 0.75 ± 0.87 olarak saptanmıştır ve grupların YMÖ ölçek açısından gruplar arası anlamlı fark yoktur ($p=0.56$).

Çalışma gruplarının BMI'leri BDB grubunda ortalama 26.51 ± 4.88 , MBD grubunda 24.48 ± 4.61 ve kontrol grubunda 23.19 ± 3.18 olarak saptanmıştır ve grupların BMI ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.01$). Post- Hoc Tukey analizinde gruplar arası BMI farkının BDB ve KG gruplarından kaynaklandığı bulunmuştur ($p=0.03$).

Çalışma gruplarının sistolik tansiyon basınçlarına bakıldığında BDB grubunda ortalama 111.89 ± 17.69 mmHg, MBD grubunda ortalama 105.30 ± 12.07 mmHg, kontrol grubunda ortalama 106.62 ± 14.85 mmHg olarak saptanmıştır. Çalışma gruplarının diyastolik tansiyona bakıldığında BDB grubunda ortalama 74.32 ± 11.73 mmHg, MBD grubunda ortalama 71.51 ± 10.50 mmHg kontrol grubunda ortalama 75.40 ± 11.26 mmHg olarak saptanmıştır. Sistolik ve diyastolik tansiyon açısından gruplar arası anlamlı fark yoktur ($p>0.05$).

Tablo 4.2: Katılımcıların Tıbbi Durum Özelliklerinin Karşılaştırılması

Özellikler	BDB (n=37)	MDB (n=33)	KG (n=37)	F / Z / χ^2	p
HAM-A skoru	2.13 $\pm$ 2.90	4.53 $\pm$ 2.46	NA	2,95	P<0.01**
HAM-D skoru	20.10 $\pm$ 3.30	24.00 $\pm$ 4.70	NA	4,05	P<0.01**
YMÖ skoru	1.19 $\pm$ 02.45	0.75 $\pm$ 0.87	NA	0,39	0.69**
BMI	26.51 $\pm$ 4.88	24.48 $\pm$ 4.61	23.19 $\pm$ 3.18	9,61	<0.01
Sistolik Tansiyon	111.89 $\pm$ 17.69	105.30 $\pm$ 12.07	106.62 $\pm$ 14.85	3,33	0.19***
Diyastolik Tansiyon	74.32 $\pm$ 11.73	71.51 $\pm$ 10.50	75.40 $\pm$ 11.26	1,77	0.56***

*Kruskall-Wallis, **Man-Whitney-U, ***ANOVA

4.3 Grupların Retina Görüntü Analizi Sonuçlarının Karşılaştırılması

Karşılaştırmaların sonuçları Tablo 4.3'te gösterilmektedir. Gruplar arası CRAE değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (**$p<0.01$**). Post Hoc Tukey analizinde BDB grubu CRAE değeri hem MBD grubundan hem de kontrol grubundan düşük bulunmuştur (sırasıyla **$p<0.01$** ; **$p=0.03$**). MDB ve kontrol grubu arasında fark yoktur ($p=0.83$). Gruplar arası CRVE değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (**$p<0.01$**). Post Hoc Tukey analizinde BDB grubu CRAE değeri hem MBD grubundan hem de kontrol grubundan düşük bulunmuştur (sırasıyla **$p<0.01$** ; **$p<0.01$**). MDB ve kontrol grubu arasında fark yoktur ($p=0.54$). Gruplar arasında AVR değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.19$).

Gruplar arası arteriyel toplam damar uzunluğu değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (**$p=0.03$**). Post Hoc Tukey analizinde kontrol grubu

arteriyel toplam damar uzunluğu değeri MBD grubundan düşük bulunmuştur ($p=0.02$). BDB grubunun MDB ve kontrol grubu ile arasında arteriyel toplam damar uzunluğu açısından fark yoktur (sırasıyla $p=0.60$; $p=0.20$). Gruplar arası arteriyel bölünmüş segment uzunluğu değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$). Post Hoc Tukey analizinde kontrol grubu arteriyel bölünmüş segment uzunluğu değeri hem MBD grubundan hem de BDB grubundan düşük bulunmuştur (sırasıyla $p<0.01$; $p<0.01$). MDB ve BDB grubu arasında fark yoktur ($p=0.98$). Gruplar arasında arteriyel kıvrımlılık indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.01$). Post Hoc ikili karşılaştırma yapıldığında kontrol grubunun MDB grubundan ($p=0.03$) ve BDB grubundan ($p<0.01$) daha düşük arteriyel kıvrımlılık indeksi skoruna sahip olduğu saptanmıştır. Gruplar arasında arteriyel bölünmüş damar sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.01$). Post Hoc ikili karşılaştırma yapıldığında kontrol grubunun MDB grubundan ($p<0.01$) ve BDB grubundan ($p<0.01$) daha düşük arteriyel bölünmüş damar sayısı skoruna sahip olduğu saptanmıştır. Gruplar arasında arteriyel bölünmüş damar açısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.01$). Post Hoc ikili karşılaştırma yapıldığında kontrol grubunun MDB grubundan ($p<0.01$) ve BDB grubundan ($p<0.01$) daha düşük arteriyel bölünmüş damar açısı skoruna sahip olduğu saptanmıştır.

Gruplar arası arteriyel fraktal boyut değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$). Post hoc Tukey analizinde kontrol grubu arteriyel fraktal boyut değeri hem MBD grubundan hem de BDB grubundan düşük bulunmuştur (sırasıyla $p<0.01$; $p=0.03$). BDB grubu ve MDB grubu arasında arteriyel fraktal boyut değeri açısından anlamlı fark yoktur ($p=0.63$).

Gruplar arasında arteriyel yörünge (a) değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.28$).

Gruplar arasında venöz toplam damar uzunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.01$). Post Hoc ikili karşılaştırma yapıldığında BDB grubunun MDB grubundan ($p<0.01$) ve kontrol grubundan ($p<0.01$) daha yüksek venöz toplam damar uzunluğu skoruna sahip olduğu

saptanmıştır. Gruplar arası venöz bölünmüş segment uzunluğu değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$). Post hoc Tukey analizinde kontrol grubu venöz bölünmüş segment uzunluğu değeri hem MBD grubundan hem de BDB grubundan düşük bulunmuştur (sırasıyla $p<0.01$; $p=0.01$). BDB grubu ve MDB grubu arasında venöz bölünmüş segment uzunluğu değerleri arasında anlamlı fark yoktur ($p=0.06$). Gruplar arası venöz kıvrımlılık indeksi değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$). Post Hoc Tukey analizinde kontrol grubu venöz kıvrımlılık indeksi değeri hem MBD grubundan hem de BDB grubundan düşük bulunmuştur (sırasıyla $p<0.01$; $p<0.01$). BDB grubu ve MDB grubu arasında venöz kıvrımlılık indeksi değeri açısından anlamlı fark yoktur ($p:0.90$). Gruplar arası venöz bölünmüş segment sayısı değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$). Post Hoc Tukey analizinde BDB grubunun venöz bölünmüş segment sayısı değeri MDB ve kontrol grubundan yüksektir (sırasıyla $p<0.01$; $p<0.01$). MDB grubunun venöz bölünmüş segment sayısı skoru kontrol grubundan yüksektir ($p=0.02$). Gruplar arası venöz bölünmüş segment açısı değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$). Post Hoc Tukey analizinde BDB grubunun bölünmüş segment açısı değeri MDB ve kontrol grubundan yüksektir (sırasıyla $p<0.01$; $p<0.01$). MDB grubunun bölünmüş segment açısı kontrol grubundan yüksektir ($p=0.02$).

Gruplar arasında venöz fraktal boyut açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.03$). Post Hoc ikili karşılaştırma yapıldığında MDB grubunun Kontrol grubundan ($p<0.01$), BDB grubunun MDB grubundan ($p=0.02$) ve kontrol grubundan ($p<0.01$) daha yüksek venöz fraktal boyut skoruna sahip olduğu saptanmıştır.

Gruplar arasında venöz yörünge (a) değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.43$).

Tablo 4.3: Grupların Retina Damar Görüntüleri Analiz Değerlerinin Karşılaştırılması

	BDB (n=37)	MDB (n=33)	KG (n=37)	F / Z / X ²	p
CRAE	5.09±1.65	6.43±1.91	6.18±1.89	5.488	<0.01*
CRVE	5.88±2.12	8.52±2.41	7.94±2.34	13.40	<0.01*
AVR	0.99±0.49	0.81±0.34	0.85±0.41	1.68	0.19*
Arteriyel Toplam Damar Uzunluğu	16005.12±3403.92	16708.18±2655.50	14791.16±3052.09	3.53	0.03*
Arteriyel Bölünmüş Segment Uzunluğu	12923.48±4272.63	12976.03±2988.43	10040.64±3536.75	7.63	<0.01*
Arteriyel Kıvrımlılık	0.82(0.72-0.93)	0.80(0.68-0.91)	0.67(0.55-0.81)	11.08	<0.01**
Arteriyel Bölünmüş Segment Sayısı*	75.00(64.00-110.00)	81.00(71.00-91.00)	57.00(45.00-83.00)	16.17	<0.01**
Arteriyel Bölünmüş Segment Açısı	73.00(60.00-107.00)	78.00(68.50-90.00)	53.00(41.50-81.50)	17.76	<0.01**
Arteriyel Fraktal Boyut	1.37±0.02	1.38±0.02	1.35±0.03	6.11	0.03*
Arteriyel Yörünge (a)	0.0012(0.0011-0.0017)	0.0015(0.0011-0.0019)	0.0013(0.0011-0.0015)	4.01	0.28**
Venöz Toplam Damar Uzunluğu	13053.00(10718.50-14263.00)	10588.00(9189.50-12456.50)	9885.00(8490.00-10960.00)	4.01	<0.01**
Venöz Bölünmüş Segment Uzunluğu	8751.54±3712.78	7134.90±2373.28	5057.94±2579.17	14.39	<0.01*
Venöz Kıvrımlılık	0.66±0.20	0.64±0.15	0.50±0.21	7.41	<0.01*
Venöz Bölünmüş Segment Sayısı	61.89±20.98	46.18±10.09	36.64±10.51	27.03	<0.01*
Venöz Bölünmüş Segment Açısı	59.13±21.89	44.18±10.05	33.83±10.94	25.07	<0.01*
Venöz Fraktal Boyut	1.34(1.33-1.37)	1.32(1.31-1.34)	1.30(1.28-1.32)	38.14	<0.01**
Venöz Yörünge (a)	0.0015(0.0013-0.0019)	0.0015(0.0011-0.0023)	0.0015(0.0011-0.0017)	1.69	0.43**

*Kruskal-Wallis Testi, **Tek yönlü ANOVA

4.4 BDB Grubu Tıbbi Durum ve Retina Analiz Değerleri Korelasyonu Analizleri

Hamilton Anksiyete ölçeği ile venöz fraktal boyut arasında orta düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($Rho=0.44$, $p<0.01$). Hamilton Anksiyete ölçeği ile venöz toplam damar uzunluğu arasında orta düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($Rho=0.44$, $p=0.01$). Hamilton Anksiyete ölçeği Venöz Bölünmüş Segment Uzunluğu arasında orta düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($Rho=0.44$, $p=0.01$). Hamilton Anksiyete ölçeği ile Venöz Kıvrımlılık arasında orta düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($Rho=0.39$, $p=0.01$). Hamilton Anksiyete ölçeği ile venöz bölünmüş segment sayısı arasında orta düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($Rho=0.46$, $p<0.01$). Hamilton Anksiyete ölçeği ile venöz bölünmüş segment açılanması arasında orta düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($Rho=0.34$, $p<0.01$).

Hamilton depresyon ölçeği ile venöz bölünmüş segment sayısı arasında orta düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($Rho=0.38$, $p=0.04$). Hamilton depresyon ölçeği venöz bölünmüş segment açılanması arasında orta düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($Rho=0.33$, $p=0.03$).

Young mani ölçeği ile venöz yörünge (a) arasında zayıf düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır ($Rho=-0.33$, $p=0.03$). Alkol kullanım süresi ile venöz fraktal boyut arasında yüksek düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($Rho=0.71$, $p<0.01$). Alkol kullanım süresi ile venöz toplam damar uzunluğu arasında yüksek düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($Rho=0.63$, $p=0.02$).

Hastaneye yatış sayısı ile arteriyel bölünmüş segment uzunluğu arasında zayıf düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($Rho=0.33$, $p=0.04$). Geçirilmiş mani sayısı ile arteriyel bölünmüş segment uzunluğu arasında zayıf düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($Rho=0.35$, $p=0.03$). Geçirilmiş depresyon sayısı ile arteriyel yörünge (a) arasında zayıf düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($Rho=0.35$, $p<0.01$).

Tablo 4.4: BB Grubu Tıbbi Durum ve Retina Analiz Değerleri Korelasyonu Analizleri

Hamilton Anksiyete Ölçeği		
	Rho	p*
Venöz Fraktal Boyut	0.44	<0.01
Venöz Toplam Damar Uzunluğu	0.40	0.01
Venöz Bölünmüş Segment Uzunluğu	0.44	<0.01
Venöz Kıvrımlılık	0.39	0.01
Venöz bölünmüş segment sayısı	0.46	<0.01
Venöz bölünmüş segment açılanması	0.46	<0.01
Hamilton Depresyon Ölçeği		
Venöz bölünmüş segment sayısı	0.33	0.04
Venöz bölünmüş segment açılanması	0.34	0.03
Alkol Kullanım Süresi		
Venöz Fraktal Boyut	0.71	<0.01
Venöz Toplam Damar Uzunluğu	0.63	0.02
Hastaneye Yatış Sayısı		
Arteriyel Bölünmüş Segment Uzunluğu	0.33	0.04
Geçirilmiş Mani Sayısı		
Arteriyel Bölünmüş Segment Uzunluğu	0.35	0.03
Geçirilmiş Depresyon Sayısı		
Arteriyel Yörünge (a)	0.35	0.03

*Spearman Korelasyon Analizi, Rho Spearman'ın Rho Korelasyon Katsayısı

4.5 MDB Grubu Tıbbi Durum ve Retina Analiz Değerleri Korelasyonu Analizleri

Hamilton anksiyete ölçeği ile venöz fraktal boyut arasında orta düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır (Rho=0.44, p<0.01). Hamilton anksiyete ölçeği ile venöz toplam damar uzunluğu arasında orta düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır (Rho=0.40, p<0.01). Hamilton anksiyete ölçeği ile venöz bölünmüş segment sayısı arasında zayıf düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır (Rho=0.38, p=0.02). Hamilton anksiyete ölçeği ile venöz kıvrımlılık arasında orta düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır (Rho=0.45, p<0.01). Hamilton anksiyete ölçeği ile venöz bölünmüş segment sayısı arasında orta düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır (Rho=0.46, p=0.03).

Sistolik tansiyon ile venöz yörünge (a) arasında zayıf düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır (Rho=0.38, p=0.02). Sistolik tansiyon ile arteriyel toplam damar uzunluğu arasında zayıf düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır (Rho=0.35, p=0.03).

Alkol kullanım süresi ile venöz fraktal boyut arasında yüksek düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır (Rho=0.70, $p<0.01$). Alevlenme döneminde psikotik dönemler geçirmiş olma ile CRAE arasında yüksek düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır (Rho=-0.38, $p=0.03$). Atak döneminde psikoz ile AVR arasında yüksek düzeyde negatif yönde ilişki saptanmıştır (Rho=-0.37, $p=0.03$). Geçirilmiş depresyon sayısı ile arteriyel yörünge (a) arasında zayıf düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır (Rho=0.34, $p<0.01$). Hastaneye yatış sayısı ile arteriyel bölünmüş segment uzunluğu arasında zayıf düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır (Rho=0.33, $p=0.04$).

Tablo 4.5: MDB Grubu Tıbbi Durum ve Retina Analiz Değerleri Korelasyonu Analizleri		
Hamilton Anksiyete Ölçeği		
	Rho	p*
Venöz Fraktal Boyut	0.44	<0.01
Venöz Toplam Damar Uzunluğu	0.44	<0.01
Venöz Bölünmüş Segment Uzunluğu	0.38	0.02
Venöz Kıvrımlılık	0.45	<0.01
Venöz Bölünmüş Segment Sayısı	0.46	<0.01
Sistolik Tansiyon		
Venöz Yörünge (a)	0.38	0.02
Arteriyel Toplam Damar Uzunluğu	0.35	0.03
Alkol Kullanım Süresi		
Venöz Fraktal Boyut	0.70	<0.01
Atak Döneminde Psikoz		
CRAE	-0.38	0.02
AVR	-0.37	0.02
Geçirilmiş Depresyon Sayısı		
Arteriyel Yörünge (a)	0.34	<0.01
Hastane Yatış Sayısı		
Arteriyel Bölünmüş Segment Uzunluğu	0.33	0.04

*Spearman Korelasyon Analizi, Rho: Spearman'ın Rho Korelasyon Katsayısı

Tablo 4.6 BDB Grubu Retina Analiz Değerleri ve Retina Analiz Değerleri Korelasyonu

	CRAE	CRVE	AVR	ATDU	AEDU	ATI	AEDS	AEDA	VTDU	VEDU	VTI	VEDS	VEDA	AFD	VFD	ATRa
CRVE	-,053															
AVR	,643**	-,757**														
ATDU	-,425**	,190	-,389*													
AEDU	-,140	-,144	,023	,132												
ATI	-,054	,036	-,058	,346*	,137											
AEDS	-,375*	,050	-,262	,780**	,170	,622**										
AEDA	-,381*	,045	-,260	,758**	,194	,646**	,995**									
VTDU	-,146	-,262	,106	-,004	,105	,316	,204	,223								
VEDU	-,237	-,292	,101	,110	-,011	,297	,272	,295	,808**							
VTI	-,195	-,263	,114	,157	-,111	,242	,261	,281	,512**	,901**						
VEDS	-,174	-,215	,081	,071	,101	,394*	,222	,252	,824**	,880**	,719**					
VEDA	-,190	-,233	,089	,077	,090	,344*	,197	,224	,782**	,898**	,774**	,989**				
AFD	-,299	,096	-,219	,927**	,163	,460**	,785**	,765**	,129	,213	,222	,210	,203			
VFD	-,074	-,260	,160	-,018	,120	,317	,158	,174	,927**	,762**	,482**	,807**	,776**	,167		
ATRa	-,091	-,146	,069	,047	-,099	-,007	-,017	-,001	-,110	,040	,201	-,009	,007	,086	-,100	
VTRa	,045	-,058	-,015	-,305	-,265	-,071	-,260	-,262	-,330*	-,318	-,257	-,243	-,251	-,311	-,232	,080

ATDU: Arteriyel Toplam Damar Uzunluğu, AEDU: Arteriyel Bölünmüş Segment Uzunluğu, ATI: Arteriyel Kıvrımlılık, AEDS: Arteriyel Bölünmüş Segment Sayısı, AEDA: Arteriyel Bölünmüş Segment Açısı, AFD: Arteriyel Fraktal Boyut, ATRa: Arteriyel Yörünge (a), VTDU: Venöz Toplam Damar Uzunluğu, VEDU: Venöz Bölünmüş Segment Uzunluğu, VTI: Venöz Kıvrımlılık, VEDS: Venöz Bölünmüş Segment Sayısı, VEDA: Venöz Bölünmüş Segment Açısı, VFD: Venöz Fraktal Boyut, VTRa: Venöz Yörünge (a)

TABLO 4.7 MDB Grubu Retina Analiz Değerleri ve Retina Analiz Değerleri Korelasyonu

	CRAE	CRVE	AVR	ATDU	AEDU	ATI	AEDS	AEDA	VTDU	VEDU	VTI	VEDS	VEDA	AFD	VFD	ATRa
CRVE	-,175															
AVR	,775**	-,717**														
ATDU	-,424*	-,172	-,208													
AEDU	-,105	,213	-,233	,140												
ATI	,206	-,119	,235	-,174	-,205											
AEDS	-,440*	-,023	-,293	,771**	,263	-,080										
AEDA	-,440*	,015	-,313	,741**	,245	-,051	,988**									
VTDU	,144	-,230	,224	-,218	-,204	-,203	-,314	-,346*								
VEDU	,199	,113	,093	-,268	-,044	,086	-,245	-,258	,643**							
VTI	,178	,382*	-,075	-,207	,084	,282	-,117	-,113	,072	,759**						
VEDS	,049	-,107	,103	-,283	-,421*	,174	-,267	-,256	,699**	,569**	,163					
VEDA	,087	-,067	,101	-,219	-,399*	,197	-,224	-,214	,672**	,636**	,263	,981**				
AFD	-,386*	-,298	-,115	,862**	-,003	-,052	,683**	,680**	-,271	-,258	-,167	-,264	-,210			
VFD	,260	-,093	,174	-,315	,034	-,036	-,397*	-,393*	,659**	,457**	,189	,562**	,532**	-,275		
ATRa	,037	,057	-,031	-,005	-,159	-,175	-,149	-,156	,269	,259	,198	,225	,244	-,176	,137	
VTRa	-,280	,298	-,412*	,006	-,025	-,344*	-,123	-,133	,033	,137	,225	-,065	-,059	-,103	-,058	,490**

ATDU: Arteriyel Toplam Damar Uzunluğu, AEDU: Arteriyel Bölünmüş Segment Uzunluğu, ATI: Arteriyel Kıvrımlılık, AEDS: Arteriyel Bölünmüş Segment Sayısı, AEDA: Arteriyel Bölünmüş Segment Açısı, AFD: Arteriyel Fraktal Boyut, ATRa: Arteriyel Yörünge (a) , VTDU: Venöz Toplam Damar Uzunluğu, VEDU: Venöz Bölünmüş Segment Uzunluğu, VTI:Venöz Kıvrımlılık, VEDS: Venöz Bölünmüş Segment Sayısı , VEDA: Venöz Bölünmüş Segment Açısı, VFD: Venöz Fraktal Boyut, VTRa:Venöz Yörünge (a)

TABLO 4.8 Kontrol Grubu Retina Analiz Değerleri ve Retina Analiz Değerleri Korelasyonu

	CRAE	CRVE	AVR	ATDU	AEDU	ATI	AEDS	AEDA	VTDU	VEDU	VTI	VEDS	VEDA	AFD	VFD	ATRa
CRVE	-,039															
AVR	,730**	-,675**														
ATDU	-,500**	-,007	-,281													
AEDU	-,138	-,117	-,021	,030												
ATI	,255	-,055	,303	,092	,130											
AEDS	-,476**	,114	-,343*	,858**	,112	,313										
AEDA	-,454**	,081	-,307	,816**	,126	,414*	,980**									
VTDU	-,135	-,444**	,173	-,076	,238	,045	-,075	-,035								
VEDU	,019	-,224	,130	-,072	,040	,248	,019	,067	,707**							
VTI	,167	-,152	,189	-,085	-,056	,306	,033	,078	,404*	,902**						
VEDS	-,083	-,254	,072	,015	,064	,155	,074	,109	,795**	,827**	,619**					
VEDA	-,018	-,243	,108	-,011	,071	,162	,056	,086	,754**	,810**	,621**	,989**				
AFD	-,462**	-,055	-,235	,905**	-,023	,182	,833**	,827**	,092	,102	,059	,198	,154			
VFD	-,148	-,253	,085	,039	-,005	,237	,106	,178	,739**	,527**	,260	,589**	,526**	,268		
ATRa	,238	,172	,045	-,210	-,111	-,023	-,072	-,105	-,206	-,215	-,131	-,238	-,206	-,259	-,203	
VTRa	-,049	-,168	,052	-,121	-,183	-,067	-,125	-,106	-,255	-,382*	-,333*	-,246	-,269	-,142	-,220	,111

ATDU: Arteriyel Toplam Damar Uzunluğu, AEDU: Arteriyel Bölünmüş Segment Uzunluğu, ATI: Arteriyel Kıvrımlılık, AEDS: Arteriyel Bölünmüş Segment Sayısı, AEDA: Arteriyel Bölünmüş Segment Açısı, AFD: Arteriyel Fraktal Boyut, ATRa: Arteriyel Yörünge (a) , VTDU: Venöz Toplam Damar Uzunluğu, VEDU: Venöz Bölünmüş Segment Uzunluğu, VTI:Venöz Kıvrımlılık, VEDS: Venöz Bölünmüş Segment Sayısı , VEDA: Venöz Bölünmüş Segment Açısı, VFD: Venöz Fraktal Boyut, VTRa:Venöz Yörünge (a)

Tablo 4.9. Santral Retinal Arteriyel Eşdeğerin Belirleyicileri

Model		Standartlaştırılmamış Katsayılar		Standartlaştırılmış Katsayılar	t	p
		B	Std. Hata	Beta		
BDB Grubu	AVR	1.60	0.47	0.47	3.40	0.002
	Arteriyel Toplam Damar Uzunluğu	<0.01	<0.01	-0.31	-2.23	0.033
MDB Grubu	AVR	3.84	.576	0.69	6.66	<0.001
	Arteriyel Fraktal Boyut	-35.27	9.184	-0.40	-3.84	<0.001
Kontrol Grubu	AVR	2.85	.530	0.62	5.37	<0.001
	Arteriyel Toplam Damar Uzunluğu	<0.001	<0.001	-0.30	-2.61	0.013
Doğrusal regresyon analizi. Adjusted R ² = 0.75, F=37.75, p<0.001						
Bağımlı değişken: CRAE; Bağımsız değişkenler AVR, Arteriyel Toplam Damar Uzunluğu, Arteriyel Bölünmüş Segment Uzunluğu, Arteriyel Kıvrımlılık, Arteriyel Bölünmüş Segment Sayısı, Arteriyel Bölünmüş Segment Açısı, Arteriyel Fraktal Boyut, Arteriyel Yörünge (a)						

Tablo 4.10. Arteriol Venül Oranı Belirleyicileri

Model		Standartlaştırılmamış Katsayılar		Standartlaştırılmış Katsayılar	t	p
		B	Std. Hata	Beta		
BDB Grubu	CRAE	0.17	0.04	0.58	4.26	<0.001
MDB Grubu	CRAE	0.16	0.02	0.90	6.66	<0.001
	Arteriyel Fraktal boyut	5.09	2.06	0.32	2.47	0.019
Kontrol Grubu	CRAE	0.15	0.03	0.70	5.74	<0.001
Doğrusal regresyon analizi. Adjusted R ² = 0.75, F=37.75, p<0.001						
Bağımlı değişken: AVR; Bağımsız değişkenler CRAE, Arteriyel Toplam Damar Uzunluğu, Arteriyel Bölünmüş Segment Uzunluğu, Arteriyel Kıvrımlılık, Arteriyel Bölünmüş Segment Sayısı, Arteriyel Bölünmüş Segment Açısı, Arteriyel Fraktal Boyut, Arteriyel Yörünge (a)						

Tablo 4.11. Arteriyel Fraktal Boyut Belirleyicileri

Model		Standartlaştırılmamış Katsayılar		Standartlaştırılmış Katsayılar	T	p
		B	Std. Hata	Beta		
BDB Grubu	Arteriyel Toplam Damar Uzunluğu	<0.01	<0.01	0.88	14.75	<0.001
	Arteriyel Tortuosity	0.03	0.01	0.16	2.61	0.013
MDB Grubu	Arteriyel Toplam Damar Uzunluğu	<0.01	<0.01	0.88	10.61	<0.001
	Arteriyel Yörünge (a)	-7.02	3.188	-0.18	-2.20	0.035
Kontrol Grubu	Arteriyel Toplam Damar Uzunluğu	<0.01	<0.001	0.90	11.93	<0.001
Doğrusal regresyon analizi. Adjusted R ² = 0.75, F=37.75, p<0.001						
Bağımlı değişken: Arteriyel Fraktal Boyut; Bağımsız değişkenler CRAE, AVR, Arteriyel Toplam Damar Uzunluğu, Arteriyel Bölünmüş Segment Uzunluğu, Arteriyel Kıvrımlılık, Arteriyel Bölünmüş Segment Sayısı, Arteriyel Bölünmüş Segment Açısı, Arteriyel Yörünge (a)						

Tablo 4.12. Arteriyel Toplam Damar Uzunluğu

Model		Standartlaştırılmamış Katsayılar		Standartlaştırılmış Katsayılar	t	P
		B	Std. Hata	Beta		
BDB Grubu	Arteriyel Fraktal Boyut	78949.83	10355.09	0.67	7.62	<0.001
	Arteriyel Bölünmüş Segment Sayısı	53.49	11.64	0.43	4.59	<0.001
	Arteriyel Kıvrımlılık	-4016.52	1168.47	-0.19	-3.43	0.002
MDB Grubu	Arteriyel Fraktal Boyut	87269.46	13460.88	0.71	6.48	<0.001
	Arteriyel Bölünmüş Segment Sayısı	42.65	18.08	0.26	2.36	0.025
	Arteriyel Yörünge (a)	945900.93	373082.29	0.20	2.54	0.017
Kontrol Grubu	Arteriyel Fraktal Boyut	65572.96	10798.62	0.64	6.07	<0.001
	Arteriyel Bölünmüş Segment Sayısı	184.84	58.61	1.46	3.15	0.003
	Arteriyel Bölünmüş Segment Açısı	-142.64	56.54	-1.15	-2.52	0.017
Doğrusal regresyon analizi. Adjusted R ² = 0.75, F=37.75, p<0.001						
Bağımlı değişken: Arteriyel Toplam Damar Uzunluğu; Bağımsız değişkenler CRAE, AVR, Arteriyel Fraktal Boyut, Arteriyel Bölünmüş Segment Uzunluğu, Arteriyel Kıvrımlılık, Arteriyel Bölünmüş Segment Sayısı, Arteriyel Bölünmüş Segment Açısı, Arteriyel Yörünge (a)						

Tablo 4.13. Arteriyel Bölünmüş Segment Sayısı Belirleyicileri

Model		Standartlaştırılmamış		Standartlaştırılmış	t	P
		Katsayılar		Katsayılar		
		B	Std. Hata	Beta		
BDB Grubu	Arteriyel Bölünmüş Segment Açısı	0.01	<0.01	0.77	10.29	<0.001
	Arteriyel Kıvrımlılık	0.11	0.04	0.12	3.01	0.005
	Arteriyel Toplam damar uzunluğu	<0.01	<0.01	0.15	2.38	0.023
MDB Grubu	Eğri Damar Açısı (Arter)	0.01	<0.01	0.90	23.59	<0.001
	ToplamDamarUzunluğu (Arter)	<0.01	<0.01	0.13	3.33	0.002
Kontrol Grubu	Arteriyel Bölünmüş Segment Açısı	<0.001	<0.01	0.78	11.74	<0.001
	Arteriyel Toplam damar uzunluğu	<0.01	<0.01	0.22	3.32	0.002
Doğrusal regresyon analizi. Adjusted R ² = 0.75, F=37.75, p<0.001						
Bağımlı değişken: Arteriyel Bölünmüş Segment sayısı; Bağımsız değişkenler Rho=CRAE, AVR, Arteriyel Fraktal Boyut, Arteriyel Toplam damar Uzunluğu, Arteriyel Kıvrımlılık, Arteriyel Kıvrımlılık, Arteriyel Bölünmüş Segment Açısı, Arteriyel Yörünge (a)						

Tablo 4.14. Arteriyel Bölünmüş Segment Açısı Belirleyicileri

Model		Standartlaştırılmamış Katsayılar		Standartlaştırılmış Katsayılar	t	p
		B	Std. Hata	Beta		
BDB Grubu	Arteriyel Bölünmüş Segment Sayısı	0.01	.000	.837	16.96	<0.001
	Arteriyel Kıvrımlılık	0.20	.047	.212	4.30	<0.001
MDB Grubu	Arteriyel Bölünmüş Segment Sayısı	0.01	<0.01	.983	29.71	<0.001
Kontrol Grubu	Arteriyel Bölünmüş Segment Sayısı	0.01	<0.01	0.76	12.70	<0.001
	Arteriyel Kıvrımlılık	0.19	0.04	0.18	4.87	<0.001
	AVR	-0.05	0.02	-0.10	-2.87	0.007
	Arteriyel Fraktal Boyut	0.86	0.34	0.14	2.50	0.018
Doğrusal regresyon analizi. Adjusted R ² = 0.75, F=37.75, p<0.001						
Bağımlı değişken: Arteriyel Bölünmüş Segment Açısı; Bağımsız değişkenler CRAE, AVR, Arteriyel Fraktal Boyut, Arteriyel Toplam damar Uzunluğu, Arteriyel Bölünmüş Segment Uzunluğu, Arteriyel Kıvrımlılık, Arteriyel Bölünmüş Segment Sayısı, Arteriyel Yörünge (a)						

Tablo 4.15. Santral Retinal Venöz Eşdeğeri Belirleyicileri

Model		Standartlaştırılmamış Katsayılar		Standartlaştırılmış Katsayılar	t	P
		B	Std. Hata	Beta		
BDB Grubu	AVR	-3.22	0.49	-0.74	-6.57	<0.001
MDB Grubu	AVR	-4.52	.891	-0.65	-5.07	<0.001
	Venöz Kıvrımlılık	4.15	1.970	0.27	2.11	0.044
Kontrol Grubu	AVR	-3.42	0.68	-0.60	-5.02	<0.001
	Venöz Toplam Damar Uzunluğu	<0.001	<0.001	-0.31	-2.54	0.016
Doğrusal regresyon analizi. Adjusted R ² = 0.75, F=37.75, p<0.001						
Bağımlı değişken: CRVE; Bağımsız değişkenler AVR, Venöz Toplam Damar Uzunluğu, Venöz Bölünmüş Segment Uzunluğu, Venöz Kıvrımlılık, Venöz Bölünmüş Segment Sayısı, Venöz Bölünmüş Segment Açısı, Venöz Fraktal Boyut, Venöz Yörünge (a)						

Tablo 4.18. Arteriol Venül Oranı Belirleyicileri

Model		Standartlaştırılmamış Katsayılar		Standartlaştırılmış Katsayılar	t	p
		B	Std. Hata	Beta		
BDB Grubu	CRVE	-0.17	0.03	-0.74	-6.57	<0.001
MDB Grubu	CRVE	-0.10	0.02	-0.66	-4.88	<0.001
Kontrol Grubu	CRVE	-0.12	0.02	-0.66	-5.22	<0.001
Doğrusal regresyon analizi. Adjusted R ² = 0.75, F=37.75, p<0.001						
Bağımlı değişken: AVR; Bağımsız değişkenler CRVE, Venöz Toplam Damar Uzunluğu, Venöz Bölünmüş Segment Uzunluğu, Venöz Kıvrımlılık, Venöz Bölünmüş Segment Sayısı, Venöz Bölünmüş Segment Açısı, Venöz Fraktal Boyut, Venöz Yörünge (a)						

Tablo 4.17. Venöz Fraktal Boyut Belirleyicileri

Model		Standartlaştırılmamış Katsayılar		Standartlaştırılmış Katsayılar	t	p
		B	Std. Hata	Beta		
BDB Grubu	Venöz Toplam Damar Uzunluğu	<0.01	<0.001	0.93	14.736	<0.001
MDB Grubu	Venöz Toplam Damar Uzunluğu	<0.01	<0.001	0.71	5.632	<0.001
Kontrol Grubu	Venöz Toplam Damar Uzunluğu	<0.01	<0.001	0.86	9.804	<0.001
Doğrusal regresyon analizi. Adjusted R ² = 0.75, F=37.75, p<0.001 Bağımlı değişken: Venöz Fraktal Boyut; Bağımsız değişkenler CRVE, Venöz Toplam Damar Uzunluğu, Venöz Bölünmüş Segment Uzunluğu, Venöz Kıvrımlılık, Venöz Bölünmüş Segment Sayısı, Venöz Bölünmüş Segment Açısı, Venöz Fraktal Boyut, Venöz Yörünge (a)						

Tablo 4.18. Venöz Toplam Damar Uzunluğu Belirleyicileri

Model		Standartlaştırılmamış Katsayılar		Standartlaştırılmış Katsayılar	t	p
		B	Std. Hata	Beta		
BDB Grubu	Venöz Fraktal Boyut	1.33	0.41	0.41	3.22	0.003
	Venöz Bölünmüş Segment Uzunluğu	<0.01	<0.01	1.12	4.14	<0.001
	Venöz Kıvrımlılık	-0.31	0.09	-0.07	-3.47	<0.001
MDB Grubu	Venöz Fraktal Boyut	1.41	0.64	0.33	2.19	0.036
	Venöz Bölünmüş Segment Sayısı	0.01	<0.01	0.54	3.61	0.001
Kontrol Grubu	Venöz Fraktal boyut	1.85	.254	0.62	7.26	<0.001
	Venöz Bölünmüş Segment Sayısı	<0.01	<0.01	0.34	3.94	<0.001
	CRVE	-0.01	<0.01	-0.16	-2.36	0.025
Doğrusal regresyon analizi. Adjusted R ² = 0.75, F=37.75, p<0.001 Bağımlı değişken: Venöz Toplam Damar Uzunluğu; Bağımsız değişkenler CRVE, AVR, Venöz Fraktal Boyut, Venöz Bölünmüş Segment Uzunluğu, Venöz Kıvrımlılık, Venöz Bölünmüş Segment Sayısı, Segment Açısı, Venöz Fraktal Boyut, Venöz Trajectory a						

Tablo 4.19. Venöz Bölünmüş Segment Uzunluğu Belirleyicileri

Model		Standartlaştırılmamış Katsayılar		Standartlaştırılmış Katsayılar	t	p
		B	Std. Hata	Beta		
BDB Grubu	Venöz Kıvrımlılık	0.85	0.06	0.74	15.45	<0.001
	Venöz Toplam Damar Uzunluğu	<0.01	<0.01	0.36	7.62	<0.001
MDB Grubu	Venöz Kıvrımlılık	0.72	0.02	0.77	29.73	<0.001
	Venöz Toplam Damar Uzunluğu	<0.01	<0.01	0.61	23.40	<0.001
Kontrol Grubu	Venöz Kıvrımlılık	0.91	0.04	0.82	21.95	<0.001
	Venöz Toplam Damar Uzunluğu	<0.01	<0.01	0.41	11.05	<0.001
	AVR	-0.06	0.02	-0.12	-3.32	0.002
Doğrusal regresyon analizi. Adjusted R ² = 0.75, F=37.75, p<0.001 Bağımlı değişken: Venöz Bölünmüş Segment Uzunluğu; Bağımsız değişkenler CRVE, AVR, Venöz Fraktal Boyut, Venöz Toplam Damar Uzunluğu, Venöz Bölünmüş Segment Uzunluğu, Venöz Kıvrımlılık, Venöz Bölünmüş Segment Sayısı, Venöz Bölünmüş Segment Açısı, Venöz Fraktal Boyut, Venöz Yörünge (a)						

Tablo 4.20. Venöz Kıvrımlılık İndeksi Belirleyicileri

Model		Standartlaştırılmamış Katsayılar		Standartlaştırılmış Katsayılar	t	p
		B	Std. Hata	Beta		
BDB Grubu	Venöz Bölünmüş Segment Uzunluğu	<0.01	<0.01	1.41	26.28	<0.001
	Venöz Toplam Damar Uzunluğu	<0.01	<0.01	-0.63	-11.70	<0.001
MDB Grubu	Venöz Bölünmüş Segment Uzunluğu	<0.01	<0.01	1.37	33.96	<0.001
	Venöz Toplam Damar Uzunluğu	<0.01	<0.01	-0.89	-22.27	<0.001
	AVR	-0.03	0.01	-0.06	-2.11	0.044
Kontrol Grubu	Venöz Bölünmüş Segment Uzunluğu	<0.01	<0.01	1.24	31.09	<0.001
	Venöz Toplam Damar Uzunluğu	<0.01	<0.01	-0.47	-11.82	<0.001
Doğrusal regresyon analizi. Adjusted R ² = 0.75, F=37.75, p<0.001 Bağımsız değişkenler CRVE, AVR, Venöz Fraktal Boyut, Venöz Toplam Damar Uzunluğu, Venöz Bölünmüş Segment Uzunluğu, Venöz Kıvrımlılık, Venöz Bölünmüş Segment Sayısı, Venöz Bölünmüş Segment Açısı, Venöz Fraktal Boyut, Venöz Yörünge (a)						

Tablo 4.21. Venöz Bölünmüş Segment Sayısı Belirleyicileri

Model		Standartlaştırılmamış Katsayılar		Standartlaştırılmış Katsayılar	t	p
		B	Std. Hata	Beta		
BDB Grubu	Venöz Bölünmüş Segment Açısı	0.87	0.02	0.91	42.94	<0.001
	Venöz Toplam Damar Uzunluğu	<0.01	<0.01	0.12	5.48	<0.001
MDB Grubu	Venöz Bölünmüş Segment Açısı	0,91	0.04	0.91	22.64	<0.001
	Venöz Toplam Damar Uzunluğu	<0.01	<0.01	0.11	2.80	0.009
Kontrol Grubu	Venöz Bölünmüş Segment Açısı	0.86	0.03	0.89	26.14	<0.001
	Venöz Toplam Damar Uzunluğu	<0.01	<0.01	0.14	3.94	<0.001
	AVR	-1.16	0.56	-0.05	-2.07	0.046
Doğrusal regresyon analizi. Adjusted R ² = 0.75, F=37.75, p<0.001 Sayısı; Bağımsız değişkenler CRVE, AVR, Venöz Fraktal Boyut, Venöz Toplam Damar Uzunluğu, Venöz Bölünmüş Segment Uzunluğu, Venöz Kıvrımlılık, Venöz Bölünmüş Segment Açısı, Venöz Fraktal Boyut, Venöz Yörünge (a)						

Tablo 4.22. Venöz Bölünmüş Segment Açısı Belirleyicileri

Model		Standartlaştırılmamış Katsayılar		Standartlaştırılmış Katsayılar	t	p
		B	Std. Hata	Beta		
BDB Grubu	Venöz Bölünmüş Segment Uzunluğu	1.06	0.03	1.01	31.40	<0.001
	Venöz Toplam Damar Uzunluğu	<0.01	<0.01	-0.11	-4.65	<0.001
	Venöz Bölünmüş Segment Uzunluğu	<0.01	<0.01	0.08	2.35	0.025
MDB Grubu	Venöz Bölünmüş Segment Sayısı	0.97	0.03	0.97	33,66	<0.001
	Venöz Kıvrımlılık	4.73	1.85	0.07	2,56	0.016
Kontrol Grubu	Venöz Bölünmüş Segment Sayısı	1.12	0,04	1.07	26.14	<0.001
	Venöz Toplam Damar Uzunluğu	<0.01	<0.01	-0.11	-2.64	0.013
	AVR	1.31	0,64	0.05	2.04	0.050
Bağımlı değişken: Venöz Bölünmüş Segment Açısı, Bağımsız değişkenler CRVE, AVR, Venöz Fraktal Boyut, Venöz Toplam Damar Uzunluğu, Venöz Bölünmüş Segment Uzunluğu, Venöz Kıvrımlılık, Venöz Bölünmüş Segment Sayısı, Venöz Fraktal Boyut, Venöz Yörünge (a) ,						

Tablo 4.23. Venöz Yörünge Belirleyicileri

Model		Standartlaştırılmamış Katsayılar		Standartlaştırılmış Katsayılar	t	p
		B	Std. Hata	Beta		
MDB Grubu	AVR	-0.21	0.09	-0.41	-2.52	0.017
Kontrol Grubu	Venöz Bölünmüş Segment Uzunluğu	<0.01	<0.01	-0.33	-2.09	0.044
Doğrusal regresyon analizi. Adjusted R ² = 0.75, F=37.75, p<0.001 Bağımlı değişken: Venöz yörünge (a), Bağımsız değişkenler CRVE, AVR, Venöz Fraktal Boyut, Venöz Toplam Damar Uzunluğu, Venöz Bölünmüş Segment Uzunluğu, Venöz Kıvrımlılık, Venöz Bölünmüş Segment Sayısı, Venöz Bölünmüş Segment Açısı, Venöz Fraktal Boyut						

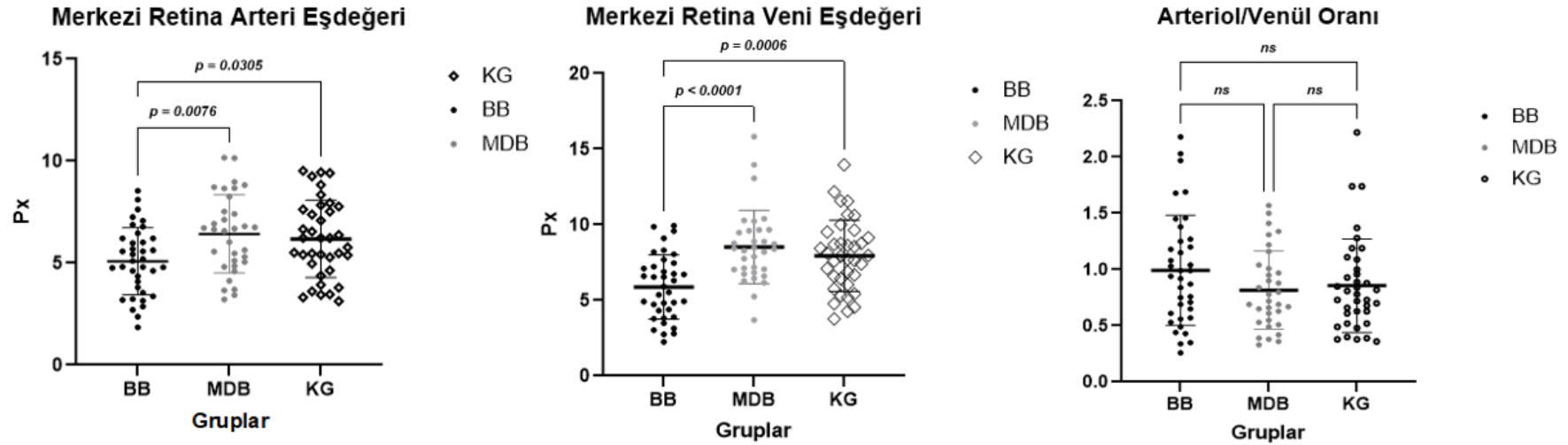
Tablo 4.24. Gruplar arası retinal değerlerin karşılaştırılmalarında yaşı etkileri

	F	p
CRAE	0.06	0.82
CRVE	2.02	0.16
AVR	0.53	0.47
Arteriyel Toplam Damar Uzunluğu	0.65	0.42
Arteriyel Bölünmüş Segment Uzunluğu	<0.01	0.93
Arteriyel Kıvrımlılık	0.67	0.42
Arteriyel Bölünmüş Segment Sayısı*	2.85	0.10
Arteriyel Bölünmüş Segment Açısı	2.34	0.13
Arteriyel Fraktal Boyut	0.62	0.43
Arteriyel Yörünge (a)	1.85	0.18
Venöz Toplam Damar Uzunluğu	<0.01	0.98
Venöz Bölünmüş Segment Uzunluğu	0.16	0.70
Venöz Kıvrımlılık	0.07	0.79
Venöz Bölünmüş Segment Sayısı*	0.06	0.81
Venöz Bölünmüş Segment Açısı	0.11	0.75
Venöz Fraktal Boyut	0.19	0.66
Venöz Yörünge (a)	0.46	0.50

Tablo 4.25. Gruplar arası retinal değerlerin karşılaştırılmasında beden kitle indeksinin etkileri

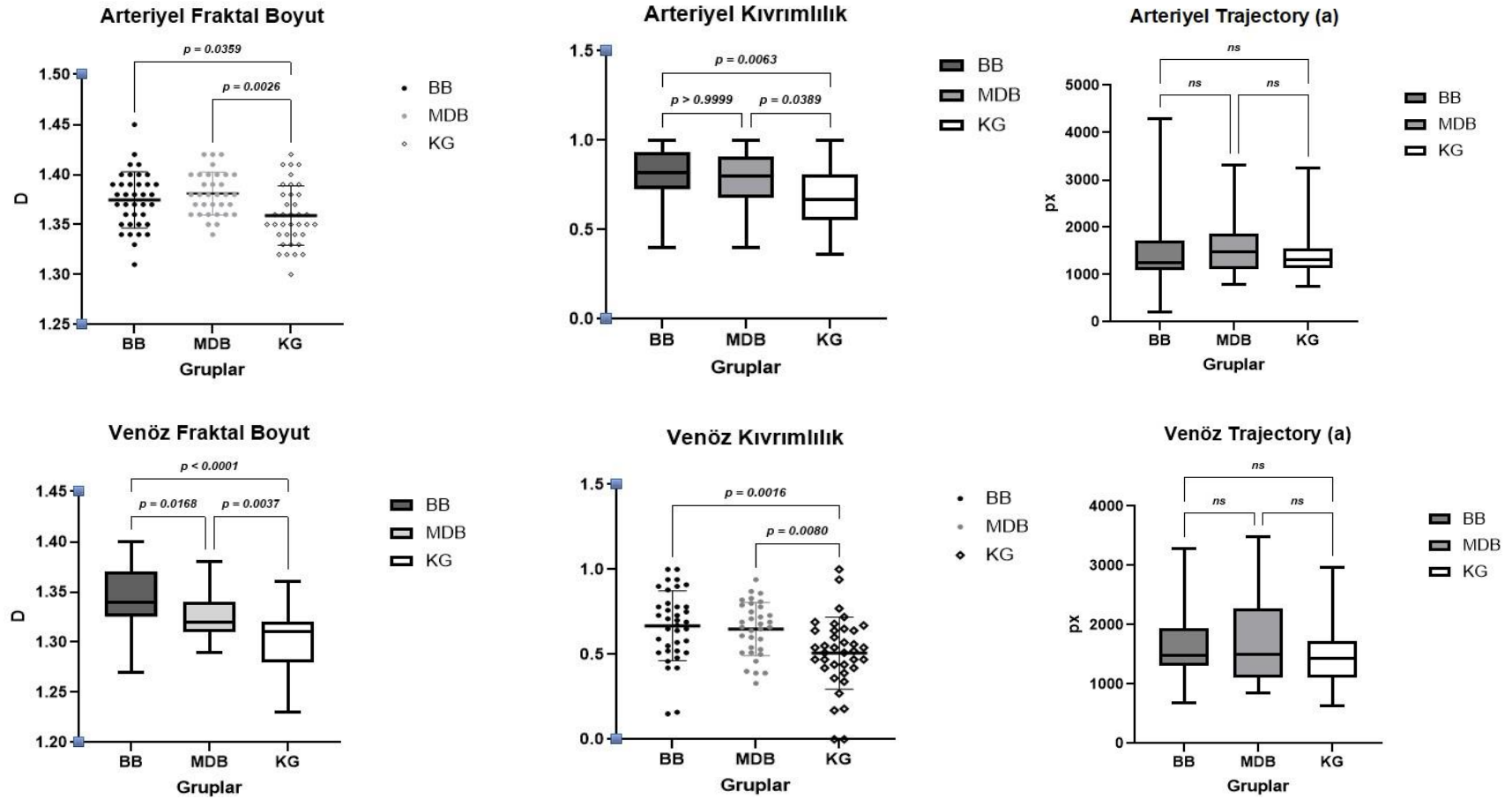
	F	P
CRAE	1.16	0.28
CRVE	0.41	0.52
AVR	0.55	0.46
Arteriyel Toplam Damar Uzunluğu	0.81	0.37
Arteriyel Bölünmüş Segment Uzunluğu	0.22	0.64
Arteriyel Kıvrımlılık	0.23	0.63
Arteriyel Bölünmüş Segment Sayısı*	0.89	0.35
Arteriyel Bölünmüş Segment Açısı	1.16	0.28
Arteriyel Fraktal Boyut	0.57	0.45
Arteriyel Yörünge (a)	1.43	0.24
Venöz Toplam Damar Uzunluğu	<0.01	0.97
Venöz Bölünmüş Segment Uzunluğu	0.28	0.26
Venöz Kıvrımlılık	1.42	0.24
Venöz Bölünmüş Segment Sayısı*	0.97	0.33
Venöz Bölünmüş Segment Açısı	1.00	0.32
Venöz Fraktal Boyut	0.63	0.43
Venöz Yörünge (a)	1.18	0.28

Grafik 4.1. Retina Damar Çapları Değerlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması



Gruplar arası CRAE değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.01$). Post Hoc Tukey analizinde BDB grubu CRAE değeri hem MDB grubundan hem de kontrol grubundan düşük bulunmuştur (sırasıyla $p < 0.01$; $p = 0.03$). MDB ve kontrol grubu arasında fark yoktur ($p = 0.83$). Gruplar arası CRVE değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.01$). Post hoc Tukey analizinde BDB grubu CRVE değeri hem MDB grubundan hem de kontrol grubundan düşük bulunmuştur (sırasıyla $p < 0.01$; $p < 0.01$). MDB ve kontrol grubu arasında fark yoktur ($p = 0.54$). Gruplar arasında AVR değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0.19$). (px:piksel, D: geometrik nesnenin karmaşıklığını ölçen sayı, BDB: Bipolar Bozukluk, MDB: Majör Depresif Bozukluk, KG: Kontrol Grubu)

Grafik 4.2. Kıvrımlılık, Fraktal Boyut, Yörünge değerlerinin Arteriyel ve Venöz Sınıflandırılmasıyla Gruplar Arası Karşılaştırılması



Gruplar arasında arteriyel kıvrımlılık indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.01$). Post hoc ikili karşılaştırma yapıldığında kontrol grubunun MDB grubundan ($p=0.03$) ve BDB grubundan ($p<0.01$) daha düşük arteriyel kıvrımlılık indeksi skoruna sahip olduğu saptanmıştır. Gruplar arası arteriyel fraktal boyut değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$). Post hoc Tukey analizinde kontrol grubu arteriyel fraktal boyut değeri hem MBD grubundan hem de BDB grubundan düşük bulunmuştur (sırasıyla $p<0.01$; $p=0.03$). BDB grubu ve MDB grubu arasında arteriyel fraktal boyut değeri açısından anlamlı fark yoktur ($p=0.63$). Gruplar arasında arteriyel yörünge (a) değeri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.28$).

Gruplar arası venöz kıvrımlılık indeksi değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$). Post hoc Tukey analizinde kontrol grubu venöz kıvrımlılık indeksi değeri hem MBD grubundan hem de BDB grubundan düşük bulunmuştur (sırasıyla $p<0.01$; $p<0.01$). BDB grubu ve MDB grubu arasında venöz kıvrımlılık indeksi değeri açısından anlamlı fark yoktur ($p=0.90$). Gruplar arasında venöz fraktal boyut açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.03$). Post hoc ikili karşılaştırma yapıldığında MDB grubunun Kontrol grubundan ($p<0.01$), BDB grubunun MDB grubundan ($p=0.02$) ve kontrol grubundan ($p<0.01$) daha yüksek venöz fraktal boyut skoruna sahip olduğu saptanmıştır. Gruplar arasında venöz yörünge (a) değeri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.43$).

(px:piksel, D : geometrik nesnenin karmaşıklığını ölçen sayı, BDB: Bipolar Bozukluk, MDB: Majör Depresif Bozukluk, KG: Kontrol Grubu)

5. TARTIŞMA

Retina fundus fotoğrafları, göz dibinin görüntülenmesi için kullanılan temel bir yöntemidir. Çalışmamızda bipolar bozukluk ve majör depresif bozukluk hastalarında, fundus fotoğraflarında damarın kıvrımlılık, çap, fraktal boyut, yörüngesi metrikleri, yapay zekâ ve otonomik analiz sistemlerinin kullanılmasıyla değerlendirilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, retina fundus görüntülerini kullanarak bipolar bozukluk hastalarını, majör depresif bozukluk hastalarını ve sağlıklı gönüllüleri sınıflandırarak 4 farklı metrik ve 17 parametreyle inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızda çeşitli parametrelerden elde edilen geniş bir veri seti oluşturmamız analizlerimizi daha güvenilir hale getirmiştir ve istatistiksel gücü artırmıştır. Karıştırıcı etmenler, değişkenler arası yanlış yorumlamalara neden olabilir. Çalışmamızda karıştırıcı etmen olabilecek cinsiyet, eğitim süresi, çalışma durumu ve medeni durum, sigara kullanan kişi sayısı ve alkol kullanan kişi sayısı açısından üç grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bir diğer karıştırıcı faktör olan yaş ortalamasında, bipolar bozukluk (BDB), majör depresif bozukluk (MDB) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır. Vücut kitle endeksinde, majör depresif bozukluk (MDB) ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır. Yaş'ın ve Vücut kitle endeksinin olası karıştırıcı faktörlerin etkileri ANCOVA yöntemiyle değerlendirilmiştir (tablo 4.24, tablo 4.25). Çalışmamızda BDB grubu, MDB grubu ve sağlıklı kontrol grubu (KG) arasında ölçümler değerlendirildiğinde BDB grubunda ve MDB grubunda, sağlıklı kontrollere kıyasla hem arteriyel hem venöz damarlarda, artmış fraktal boyut ve artmış kıvrımlılık değerleri bulunmuştur. Arteriyel ve venöz damar çapları değerlendirildiğinde hem MDB grubuna hem KG grubuna kıyasla BDB grubunda daha düşük değerler bulunmuş, MDB ve KG arasındaki değerlerde anlamlı fark bulunmamıştır. BDB ve MDB arasında venöz fraktal boyut değerlendirildiğinde; MDB grubuna kıyasla, BDB grubunda daha yüksek değer saptanmıştır.

Fraktal boyut, bir yapının karmaşıklığını ve kendine benzerlik derecesini ölçen, genellikle tam sayı olmayan bir boyut kavramıdır. Vasküler yapının fraktal boyutunun büyük olması, damar ağının daha karmaşık ve dallanmış bir yapıya sahip olduğunu ifade eder (119). Düşük fraktal boyutu; daha şiddetli diyabetik

retinopati (120), demans (121) ve nörodejeneratif hastalıklar (122) ile ilişkilendiren çalışmalar vardır. Bununla birlikte genç, tip 1 diyabetli bireylerde yapılan çalışmada, katılımcıların hiçbirinde retinopati olmamasına rağmen tip1 diyabet grubunda, kontrol grubuna kıyasla artmış fraktal boyut bulunmuştur. Bu sonuç, artmış fraktal boyut ve retinopati ilişkisinin muhtemelen proliferatif değişikliklerin bir sonucu olmadığını göstermektedir. Daha da önemlisi, retinal fraktal boyutun, proliferatif yeni damarların başlamasından önce bile, diyabette erken retinal mikrovasküler hasarın hassas bir göstergesi olabileceği hipotezini kuvvetlendirmiştir (123). Çalışmamızda retinopatisi olmayan, genç bireyler dahil edilmiştir. Kontrol grubuna kıyasla, BDB grubunda ve MDB grubunda yüksek venöz ve arteriyel fraktal boyut değerleri tespit edilmiştir. Bu sonuç BDB ve MDB de artmış fraktal boyutun mikrovasküler hasarın hassas bir göstergesi olabileceğini göstermiştir. Ayrıca BDB ve MDB grubunda fraktal boyut incelemelerinin genç katılımcılarla yapılmasının önemini de göstermiştir.

Yörünge damarın başlangıç noktasından bitiş noktasına kadar retina üzerindeki izlediği yolu tanımlar. Yörünge hesaplamaları polinom formülleri ile yapılır. Polinom denklemi $y = ax^2 + bx + c$ kabul edilirse, 'a' katsayısının yüksek olması, damarların daha geniş bir alanda veya daha dik bir şekilde hareket etmesini ifade eder (124). Çalışmamızda BDB'li bireyler, MDB'li bireyler ve kontrol grubunda damar yörüngeleri gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. Appaji ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, şizofreni ve bipolar bozuklukta retinal arteriyel yörünge değeri, kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha düşük, retinal venöz yörünge ise anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (124). Yörünge ölçümlerinde refraksiyon kusurları, aksiyel uzunluk ve göz içi basıncı dahil olmak üzere birçok oftalmolojik parametre değerleri etkilemektedir. Çalışmamıza refraksiyon kusurları olmayan, aksiyel uzunluk ve göz içi basıncı normal olan bireyleri dahil edilmiştir. Bu durum damar yörüngelerin de istatistiksel fark saptanmamasında önemli bir yer tutuyor olabilir. Bu durum, retinal yapıların yörünge değerleri ile BDB ve MDB arasında anlamlı bir ilişkiyi anlamak ve genelledebilmek için takip çalışmalarının yapılmasının gerekliliğini göstermektedir. İlerde yapılan çalışmalar damar

yörüngesi ve psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkiyi daha açık anlamamızı sağlayacaktır.

Çalışmamızın sonuçlarında, bipolar bozuklukta ve majör depresif bozuklukta HAM-A ölçek skorlarıyla venöz fraktal boyut sonuçları arasında ilişki saptanmıştır. Duygudurum bozukluklarında, kaygı bozukluğunun semptomları olan uyku sorunları, irritabilite, konsantrasyon güçlüğü ve somatik semptomlar sık görülür. Duygudurum bozukluklarında görülen benzer biyolojik mekanizmalar, kronik stres dolaylı veya doğrudan bazı vasküler bozukluklara neden olabilir veya bu bozuklukların riskini artırabilir (3,125). Bunun temel mekanizmaları kronik streste artan proinflamatuvar sitokinler, mikrogial hücrelerin aktivasyonu, kan beyin bariyerinde (KBB) geçirgenliğin artması, anti inflamatuvar mekanizmaların baskılanması, oksidatif durum dengesizse hücresel işlev bozukluğuna neden olma potansiyelinden kaynaklanabilir (4,126). Ayrıca kronik streste HPA eksen disfonksiyonu, stres sırasında artan kortizol seviyelerinin düzenlenmesini zorlaştırır. MDB ve BDB hastalarında, frontal korteks, amigdala ve hipokampusta azalan glukokortikoid reseptör (GR) ifadesi ve FKBP5'in artan ekspresyonu, GR direnciyle ilişkilidir. FKBP5, kortizolün GR'ye bağlanma yeteneğini azaltarak negatif geri beslemeyi bozar ve GR direncini artırır, bu da stres ve inflamasyonu şiddetlendirir (127). Artan inflamasyon ile mani ve depresif epizodlarda serum beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerinde azalma olduğu, BDNF düzeyi ve semptom şiddeti arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (59). Yusifova ve arkadaşlarının yaptığı bipolar bozuklukta retinal fundus görüntüleme çalışmasında kontrol grubuna kıyasla, BDB grubunun BDNF düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmadan daha düşük tespit edilmiştir (128).

Kıvrımlılık damarların izlediği yolun, başlangıç ve bitiş noktaları arasındaki en kısa mesafeye göre ne kadar eğri ve dolambaçlı olduğunu gösteren bir özelliktir. Kıvrımlılığın artması, damarların daha kıvrımlı hale geldiğini ve normalden daha dolambaçlı bir yol izlediğini ifade eder (16). Çalışmamızda BDB grubunda, arteriyel kıvrımlılık, venöz kıvrımlılık, MDB ve KG gruplarına kıyasla yüksek bulunmuştur. Sonuçlar, bipolar bozuklukta, retinal vasküler yapıların değerlendirilmesi retinal vasküler kıvrımlılıktaki bozukluklar (115) ve fraktal

boyuttaki anormallikler (129) literatürle uyumludur. MDB grubunda arteriyel kıvrımlılık, venöz kıvrımlılık, KG grubuna kıyasla yüksek bulunmuştur. Damar çapı, damarın aynı kesitte karşılıklı kenarları arasındaki mesafeyi tanımlayan bir ölçüdür. Arteriyel ve venüller çapı temsil eden değerler Merkezi Retinal Arter Eşdeğeri (CRAE) ve Merkezi Retinal Ven Eşdeğeri (CRVE) olarak adlandırılır (99). MDB ve KG grupları arasındaki karşılaştırmada CRAE ve CRVE değerleri damar çapları arasında anlamlı fark olmadığını göstermiştir. Yakın tarihli yapılan 11 makale belirlenen meta analiz çalışmasında bipolar bozukluk, majör depresif bozukluk ve şizofrenide retinal mikrovasküler CRAE ve CRVE ölçümlerini değerlendirilmiştir. MDB grubuyla, kontrol grubu karşılaştırılmasında anlamlı farklı tespit edilmemiştir. Şizofrenide ve BDB'de zayıf retinal mikrovasküler değerlerin (düşük CRAE, yüksek CRVE) olduğu ve zayıf retinal mikrovasküler değerlerin kognitif işlev bozuklukları ile ilişkili olduğunu tespit etmiştir. Daha kötü retina kalibresi (düşük CRAE, yüksek CRVE) psikiyatrik hastalık yükü ölçümleri ile ilişkisini tespit etmiştir (130). Kuzey İrlanda'da 2021 yılında >55 yaş, MDB'li bireylerde yapılan kohort çalışmasında mikrovasküler azalmış retinal arterioller kıvrımlılık, MDB ve bilişsel bozukluk ile ilişkilendirilmiştir (14). Literatür incelendiğinde MDB'li bireylerde yapılan retinal mikrovasküler yapıları inceleyen çalışmalarda çap metriklerinin değerlendirildiği farklı ilişkilendirilmelerinin kurulduğu görülmektedir. MDB'de retinal mikrovasküler yapıları inceleyen çalışmalarda kıvrımlılık ve fraktal boyut ile ilgili kısıtlı çalışmanın olduğu görüldü. MDB'de travma, zorlu yaşamsal olaylar gibi çevresel faktörler, aile dinamikleri ve ekonomik zorluklar gibi sosyal faktörler, duygudurum bozuklukları ve/veya şizofreni spektrumunda tanısı alacak kişilerin prodromal dönemde MDB tanısı alması MDB tanı grubunda heterojenite oluşturabilmektedir.

Çalışmamızın sonuçları bipolar bozuklukta ve majör depresif bozuklukta vasküler yapıda anormallikler olduğunu göstermektedir. Bu anormalliklerin nedeni damar yapısını koruyan, damar anatomisinde sürekliliği sağlayan etmenlerde bozulmalarla ilgili olabilir. Retina vasküler yapısında bozulmalar serebral vasküler sistemin etkinliğinde bozulmaların göstergesi olabilir. Yapılan bir çalışmada vasküler yapıların fraktal boyutuna dayalı retinal damar yoğunluğu, karmaşık nöro kognitif süreçlerle ve beyin kortikal incilmesi ile ilişkilendirilmiştir

(131). Bipolar bozuklukta, majör depresif bozuklukta, şizofreni hastalığında da retinal vasküler anormallikler, bilişsel işlev bozukluğu ile daha önceki çalışmalarla ilişkilendirilmiştir (115,130,132). Sağlıklı kişilerde bilişsel performans ile vasküler sistemin bütünlüğü de ilişkili bulunmuştur (133). Beyin ve retina merkezi sinir sisteminin bir parçasıdır. Retina vasküler sağlığı, serebral dolaşımı yansıtır. Kan-beyin bariyeri (KBB) ve kan-retina bariyeri (KRB) gelişiminde ve fizyolojisinde benzerlikler vardır, her iki yapı da belirli bir mikro çevre oluşturmakta ve merkezi sinir sistemini immünolojik olarak ayrıcalıklı bir bölge olmasına katkı sağlamaktadır. Ayrıca KBB ve KRB, yüksek enerji kullanımı olan nöronal yapılarda metabolizmayı sürdürmek için yeterli oksijen ve besin iletimini kompleks damarlanmayla sağlarlar (134). BDB'li ve MDB'li bireylerde, kan beyin bariyerinde geçirgenlik bozulur, damarların yapısal değişiklikleri, mikropeteşiler veya mikrovasküler hasar, gap geçirgenliğini artırarak işlev bozukluğuna katkıda bulunabilir (135). Ayrıca retinal vasküler fraktal boyut ve kıvrımlılıktaki anormallikler, altta yatan serebral mikrovasküler sirkülasyonda bozulmanın göstergesi olabilir beyaz cevher de hipointensite ile sonuçlanabilir (136).

Vasküler yapıdaki bozulmanın bir nedeni de endotelyal fonksiyondaki bozulma olabilir. Endotel disfonksiyonu, damar duvarını oluşturan endotel hücrelerinin yapısal ve işlevsel bütünlüğünün bozulduğu bir durumdur. İnflamasyonla proinflamatuvar sitokinler artar, lökositler damar duvarına adheze olur ve migrasyon başlar. Damar duvarında hücrel infiltrasyon meydana gelir. İnflamasyona bağlı SOR birikimi, endotel hücrelerini doğrudan zarar vererek ve NO biyoyararlanımını azaltarak damar yapısının bozulmasını şiddetlendirir, lipid peroksidasyonu, endotelyal hücre apoptozisi olur. Enerji metabolizmasıyla ilgili sorunlar ve toksik bileşiklerin düzeyinde artma lipidler, proteinler gibi bileşenler üzerinde zararlı etkiler oluşturarak yıpranmalarına ve zarar görmelerine neden olabilir (4,6). KBB, beyni endotel hasarına karşı korur. Son çalışmalar, beyin yapılarının bir zamanlar düşünüldüğü gibi periferik immünolojik yanıttan muaf olmadığını ve sitokinlerin MSS'ye girebildiğini göstermiştir (137). MSS'deki mikrogliya da makrofajlar gibi davranarak enflamatuvar yanıta katkıda bulunur. Tüm bunlar akut bir enfeksiyonda nöronal hasarı önlemeye hizmet edebilse de duygudurum bozuklukları gibi kronik veya tekrarlayan durumlarda, homeostazın

bozulması yoluyla nöronal hasara neden olabilirler (126). Sonuç olarak, nöronal fonksiyonlar bozulur, sinaptogenez etkilenir, dendritik kayıplar meydana gelebilir ve apoptotik evreler başlar ve bu da nöron ölümü ile sonuçlanır (3). Bu kanıtlar duygudurum bozukluklarının etiopatogenezinin yanı sıra zengin metabolik ve vasküler komorbiditeyi açıklayabilir ve hastalık seyrindeki varyasyona neden olabilir.

6. SINIRLILIKLAR ve GÜÇLÜ YANLAR

Çalışmanın sonuçları yorumlanırken aşağıdaki sınırlılıkların göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Çalışmamıza katılan örneklem grubu Temmuz 2023-Şubat 2024 tarihleri arasında Çanakkale 18 Mart üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinden toplanmış olup; şehrimizin nüfus yoğunluğunun az olması nedeniyle görece küçük bir örneklem grubu ile çalışma yapılmıştır. Çalışmamızın kesitsel olması da diğer bir kısıtlılıktır. Katılımcıların çeşitli ilaç kullanımlarının olması, antipsikotik dozu ile retinal arterioller kıvrımlılık arasında bir ilişki olmamasına rağmen, ilaçların kafa karıştırıcı etkileri mevcut çalışma tasarımı ile kesin olarak göz ardı ettirmez. İlaç tedavisi görmeyen hastaların incelenmesi gelecekteki çalışmalarda göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışma popülasyonunun 45 yaş altında, beyaz katılımcılardan oluşması, katılımcıların klinik durumlarından bağımsız çalışmaya alınması sonuçlarımızın genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Araştırmamızın kesitsel niteliği nedeniyle katılımcıların retina damar yapısındaki uzunlamasına değişimler izlenememiştir.

Bu çalışmanın en güçlü yanı, retina görüntülerinin kantitatif otomatik görüntü işleme teknikleri ile işlenmiş olmasıdır. Tüm retinal vasküler yapılar, tarafsız otomatik makine öğrenimi algoritmaları ve yapay sinir ağları yaklaşımları ile incelenmiştir. Bu şekilde öznel ölçüm ile oluşabilecek hata payları azaltılmıştır. Damarlardaki yapısal değişimler 4 farklı metrikle, 17 parametreyle değerlendirilmiştir. Bu sayede sistemi çok daha kapsamlı, gerçekçi bir şekilde modelleme, parametreler arasındaki etkileşimleri incelemek için fırsat

sağlamıştır. Ayrıca, ilgilenilen alan sınırlandırılmamış ve damarlar retina boyunca tüm alanda değerlendirilmiştir. Çalışmamıza katılan kişilerin kardiyovasküler risk faktörleri kontrol edilmiştir ve katılımcı hastalar gençtir. Çalışmamızda karıştırıcı faktörlerin etkisini azaltmak için vasküler yapıyı etkileyen sistemik hastalığı, enfeksiyon hastalığı veya göz hastalığı tanısı olan bireyleri çalışmaya dahil edilmedi. Takip çalışmalarının yapılması retina damar yapısındaki uzunlamasına değişimleri saptamaya yardımcı olabilir. Bu çalışmalar bulgularımızın tekrarlanabilirliğini kontrol ederek sonuçların genellenebilirliğini ve güvenilirliğini artıracaktır.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bipolar bozukluk olan yetişkinlerde KVH riski beş kat daha fazladır ve duygudurum bozukluğu olmayan yetişkinlere göre KVH daha erken ortaya çıkar (138,139). BDB’de, KVH’ye bağlı ölüm insidansı genel popülasyondan iki kat daha yüksektir(139). MDB ve BDB olan hastalardaki, fiziksel aktivitede azalma, sağlıksız beslenme, alkol, tütün ve madde kullanımı ve geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerine neden olabilen ilaçların kullanımı dahil olmak üzere bir dizi faktör bu ilişkiyi kısmen açıklayabilir. Bununla birlikte, ağırlıklı olarak tedavi edilmemiş temsili nüfus örneklerinden elde edilen bulgular, BDB veya MDB olan kişiler arasında artmış KVH riskinin muhtemelen bu faktörlerle açıklanabilecek olanın ötesinde olduğunu göstermektedir (9). BDB’de ve MDB’de, KVH komorbiditesinin sonuçları çok önemlidir ve toplum için ciddi yük oluşturmaktadır. (9,140). Çalışmamız da retina fundus mikrovasküler sisteminin retina görüntüleri, makine öğrenmesi ve yapay sinir ağları gibi otomatik görüntü işleme teknikleri ile incelendi. Fundus fotoğrafları ile retinal mikrovasküler anormalliklerin incelenmesi, serebral vasküler durumun değerlendirilmesi için şu anda mevcut en iyi non-invaziv tekniktir. Vasküler risk faktörü olmayan bipolar bozukluğu olan hastalar ve majör depresif bozukluk hastaları sağlıklı kontrollere kıyasla anormal vasküler dallanma göstermiştir. Mikrovasküler anormallikleri değerlendirmek, psikiyatrik hastalıklarda KVH belirlenmesi için fırsat sağlayabilir.

Ayrıca retina mikrovasküler muayenesi, advers serebrovasküler olaylar ve kognitif gerileme için risk altındaki bireyleri belirlemek için potansiyel bir tarama aracı olarak hizmet edebilir. Bu çalışmanın bulguları, BDB’de ve MDB’de retinal vasküler anormalliklerin daha sistematik bir şekilde incelenmesi için güçlü bir gerekçe sunmaktadır. Beyin damar ağıyla yakından ilişkili olması ve kolay erişilebilir olması sebebiyle retinal vasküler ağ prognostik belirteç olarak kullanılabilecek bir ölçüm olabilir. İleri çalışmalarla takip çalışmaları yapılarak retinal vasküler ağın prognozun ön görülebilmesi amacıyla incelenmesi yararlı olabilir.



8. KAYNAKLAR

1. Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, Saha TD, Ruan WJ, Stohl M, vd. Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 01 Nisan 2018 [a.yer 18 Ağustos 2024];75(4):336-46. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29450462/>
2. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. Şubat 2022;9(2):137-50.
3. Fakhoury M. Role of Immunity and Inflammation in the Pathophysiology of Neurodegenerative Diseases. *Neurodegener Dis* [Internet]. 06 Mayıs 2015 [a.yer 23 Kasım 2024];15(2):63-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25591815/>
4. Sena CM, Leandro A, Azul L, Seiça R, Perry G. Vascular oxidative stress: Impact and therapeutic approaches. *Front Physiol*. 01 Aralık 2018;9:392107.
5. Demidchik V. Mechanisms of oxidative stress in plants: From classical chemistry to cell biology. *Environ Exp Bot*. 01 Ocak 2015;109:212-28.
6. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J* [Internet]. 01 Nisan 2012 [a.yer 23 Kasım 2024];33(7):829-37. Erişim adresi: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr304>
7. Hou J, Yuan Y, Chen P, Lu K, Tang Z, Liu Q, vd. Pathological Roles of Oxidative Stress in Cardiac Microvascular Injury. *Curr Probl Cardiol*. 01 Ocak 2023;48(1):101399.
8. Bilici M, Efe H, Köroğlu MA, Uydu HA, Bekaroğlu M, Değer O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *J Affect Disord*. 01 Nisan 2001;64(1):43-51.
9. Goldstein BI. Bipolar Disorder and the Vascular System: Mechanisms and New Prevention Opportunities. *Can J Cardiol* [Internet]. 01 Aralık 2017 [a.yer 25 Kasım 2024];33(12):1565-76. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29173599/>
10. Dalby RB, Eskildsen SF, Videbech P, Rosenberg R, Østergaard L. Cerebral hemodynamics and capillary dysfunction in late-onset major depressive disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging*. Kasım 2021;317:111383.
11. Krüger S, Alda M, Young LT, Goldapple K, Parikh S, Mayberg HS. Risk and Resilience Markers in Bipolar Disorder: Brain Responses to Emotional Challenge in Bipolar Patients and Their Healthy Siblings. *American Journal of Psychiatry*. Şubat 2006;163(2):257-64.
12. Koppula BR, Morton KA, Al-Dulaimi R, Fine GC, Damme NM, Brown RKJ. SPECT/CT in the Evaluation of Suspected Skeletal Pathology. *Tomography*. 11 Ekim 2021;7(4):581-605.

13. Altun IK, Turedi N, Aras N, Atagun MI. Psychopharmacological Signatures in the Retina in Schizophrenia and Bipolar Disorder: An Optic Coherence Tomography Study. *Psychiatr Danub* [Internet]. 2020 [a.yer 27 Kasım 2024];32(3-4):351-8. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33370732/>
14. O'Neill RA, Maxwell AP, Kee F, Young I, Hogg RE, Cruise S, vd. Association of reduced retinal arteriolar tortuosity with depression in older participants from the Northern Ireland Cohort for the Longitudinal Study of Ageing. *BMC Geriatr* [Internet]. 01 Aralık 2021 [a.yer 24 Kasım 2024];21(1). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33446119/>
15. Jinnouchi H, Kitamura A, Yamagishi K, Kiyama M, Imano H, Okada T, vd. Retinal Vascular Changes and Prospective Risk of Disabling Dementia: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Atheroscler Thromb* [Internet]. 2017 [a.yer 21 Kasım 2024];24(7):687-95. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27904027/>
16. Cheung CYL, Zheng Y, Hsu W, Lee ML, Lau QP, Mitchell P, vd. Retinal Vascular Tortuosity, Blood Pressure, and Cardiovascular Risk Factors. *Ophthalmology*. 01 Mayıs 2011;118(5):812-8.
17. Shi XH, Dong L, Zhang RH, Zhou DJ, Ling SG, Shao L, vd. Relationships between quantitative retinal microvascular characteristics and cognitive function based on automated artificial intelligence measurements. *Front Cell Dev Biol*. 21 Haziran 2023;11.
18. Atagun MI, Sonugur G, Yusifova A, Celik I, Ugurlu N. Machine learning algorithms revealed distorted retinal vascular branching in individuals with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 15 Ekim 2022;315:35-41.
19. Mio M, Kennedy KG, Dimick M, Sultan A, Fiksenbaum L, Selkirk B, vd. Neurostructural correlates of retinal microvascular caliber in adolescent bipolar disorder. *JCPP Advances* [Internet]. 01 Aralık 2021 [a.yer 23 Kasım 2024];1(4):e12029. Erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10242848/>
20. Boudriot E, Schworm B, Slapakova L, Hanken K, Jäger I, Stephan M, vd. Optical coherence tomography reveals retinal thinning in schizophrenia spectrum disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 01 Nisan 2023 [a.yer 21 Kasım 2024];273(3):575-88. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35930031/>
21. Xiao X, Zhong D, Liu H, Fan R, Jiang C, Zheng Z, vd. Role of optical coherence tomography in depression detection: a protocol of systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 09 Temmuz 2023;13(7):e065549.
22. First MB. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition, and clinical utility. *Journal of Nervous and Mental Disease* [Internet]. Eylül 2013 [a.yer 18 Ağustos 2024];201(9):727-8.

23. Moreno-Agostino D, Wu YT, Daskalopoulou C, Hasan MT, Huisman M, Prina M. Global trends in the prevalence and incidence of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* [Internet]. 15 Şubat 2021 [a.yer 27 Kasım 2024];281:235-43. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33338841/>
24. Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Chatterji S, Lee S, Üstün TB. The WHO World Mental Health (WMH) Surveys. *Psychiatrie (Stuttg)* [Internet]. 01 Ocak 2009 [a.yer 18 Ağustos 2024];6(1):5. Erişim adresi: </pmc/articles/PMC2995950/>
25. Psychological Association A. APA CLINICAL PRACTICE GUIDELINE for the Treatment of Depression Across Three Age Cohorts GUIDELINE DEVELOPMENT PANEL FOR THE TREATMENT OF DEPRESSIVE DISORDERS APPROVED BY APA COUNCIL OF REPRESENTATIVES. 2019 [a.yer 18 Ağustos 2024]; Erişim adresi: <https://www.apa.org/depression-guideline>
26. Dodge KA, Prinstein MJ, Evans AC, Ahuvia IL, Alvarez K, Beidas RS, vd. American Psychologist Population Mental Health Science: Guiding Principles and Initial Agenda. [a.yer 18 Ağustos 2024]; Erişim adresi: <https://dx.doi.org/10.1037/amp0001334>
27. Preventing suicide A global imperative. 2014 [a.yer 18 Ağustos 2024]; Erişim adresi: www.who.int
28. Probert-Lindström S, Berge J, Westrin Å, Öjehagen A, Skogman Pavulans K. Long-term risk factors for suicide in suicide attempters examined at a medical emergency in patient unit: results from a 32-year follow-up study. *BMJ Open*. 31 Ekim 2020;10(10):e038794.
29. Thomson W. Long term follow up of suicide in a clinically depressed community sample. *J Affect Disord*. Haziran 2012;139(1):52-5.
30. Hunt GE, Malhi GS, Lai HMX, Cleary M. Prevalence of comorbid substance use in major depressive disorder in community and clinical settings, 1990–2019: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. Nisan 2020;266:288-304.
31. Cleare A, Pariante CM, Young AH, Anderson IM, Christmas D, Cowen PJ, vd. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* [Internet]. 05 Mayıs 2015 [a.yer 18 Ağustos 2024];29(5):459-525. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25969470/>
32. Braund TA, Tillman G, Palmer DM, Gordon E, Rush AJ, Harris AWF. Antidepressant side effects and their impact on treatment outcome in people with major depressive disorder: an iSPOT-D report. *Transl Psychiatry* [Internet]. 01 Aralık 2021 [a.yer 18 Ağustos 2024];11(1). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34349116/>

33. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *The Lancet*. Nisan 2016;387(10027):1561-72.
34. Kendall T, Morriss R, Mayo-Wilson E, Marcus E, Mavranetzouli I, Braidwood R, vd. Assessment and management of bipolar disorder: summary of updated NICE guidance. *BMJ* [Internet]. 25 Eylül 2014 [a.yer 19 Ağustos 2024];349. Erişim adresi: <https://www.bmj.com/content/349/bmj.g5673>
35. He H, Hu C, Ren Z, Bai L, Gao F, Lyu J. Trends in the incidence and DALYs of bipolar disorder at global, regional, and national levels: Results from the global burden of Disease Study 2017. *J Psychiatr Res*. 01 Haziran 2020;125:96-105.
36. Lölch M, Holtzman JN, Rago CM, Vázquez GH. [Neuroprogression and cognition in Bipolar Disorders: A systematic review of cognitive performance in euthymic patients]. *Vertex*. 2015;26(122):265-75.
37. Bakunina N, Pariante CM, Zunszain PA. Immune mechanisms linked to depression via oxidative stress and neuroprogression. *Immunology*. 20 Mart 2015;144(3):365-73.
38. Waddington JL, Lane A, Scully PJ, Larkin C, O'Callaghan E. NEURODEVELOPMENTAL AND NEUROPROGRESSIVE PROCESSES IN SCHIZOPHRENIA. *Psychiatric Clinics of North America*. Mart 1998;21(1):123-49.
39. Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman ME, Getz GE, Mills NP, Ret J, vd. Ventricular and Periventricular Structural Volumes in First- Versus Multiple-Episode Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry*. 01 Kasım 2002;159(11):1841-7.
40. RajMohan V, Mohandas E. The limbic system. *Indian J Psychiatry*. 2007;49(2):132.
41. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *American Journal of Psychiatry*. 01 Ağustos 1992;149(8):999-1010.
42. Post RM. Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicity, and tolerance phenomena. *Neurosci Biobehav Rev*. Ocak 2007;31(6):858-73.
43. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, vd. Allostatic load in bipolar disorder: Implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev*. Ocak 2008;32(4):675-92.
44. Wadee AA, Kuschke RH, Wood LA, Berk M, Ichim L, Maes M. Serological observations in patients suffering from acute manic episodes. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* [Internet]. 01 Haziran 2002 [a.yer 27 Kasım 2024];17(4):175-9. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hup.390>
45. Moylan S, Maes M, Wray NR, Berk M. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications.

Mol Psychiatry [Internet]. Mayıs 2013 [a.yer 27 Kasım 2024];18(5):595-606. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22525486/>

46. Webster MJ, Knable MB, O'Grady J, Orthmann J, Weickert CS. Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations in subjects with schizophrenia and mood disorders. *Mol Psychiatry*. 01 Ekim 2002;7(9):985-94.
47. Rees JN, Florang VR, Anderson DG, Doorn JA. Lipid Peroxidation Products Inhibit Dopamine Catabolism Yielding Aberrant Levels of a Reactive Intermediate. *Chem Res Toxicol*. 15 Ekim 2007;20(10):1536-42.
48. Maker HS, Weiss C, Silides DJ, Cohen G. Coupling of Dopamine Oxidation (Monoamine Oxidase Activity) to Glutathione Oxidation Via the Generation of Hydrogen Peroxide in Rat Brain Homogenates. *J Neurochem*. 05 Şubat 1981;36(2):589-93.
49. Berman SB, Hastings TG. Dopamine oxidation alters mitochondrial respiration and induces permeability transition in brain mitochondria: implications for Parkinson's disease. *J Neurochem* [Internet]. 1999 [a.yer 24 Kasım 2024];73(3):1127-37. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10461904/>
50. Berk M, Ng F, Dean O, Dodd S, Bush AI. Glutathione: a novel treatment target in psychiatry. *Trends Pharmacol Sci*. Temmuz 2008;29(7):346-51.
51. Frye MA, Watzl J, Banakar S, O'Neill J, Mintz J, Davanzo P, vd. Increased Anterior Cingulate/Medial Prefrontal Cortical Glutamate and Creatine in Bipolar Depression. *Neuropsychopharmacology*. 11 Aralık 2007;32(12):2490-9.
52. Lesch K, Beckmann H. Zur Serotonin-Hypothese der Depression*. *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie*. 09 Kasım 1990;58(11):427-38.
53. Djavadian R. Serotonin and neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus of adult mammals. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2004;64(2):189-200.
54. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, vd. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: Focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev*. Ocak 2011;35(3):804-17.
55. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M, Mascarenhas M, Escosteguy Vargas A, vd. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. Ağustos 2009;116(3):214-7.
56. Munkholm K, Vinberg M, Vedel Kessing L. Cytokines in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. Ocak 2013;144(1-2):16-27.
57. Baxter LR. Cerebral Metabolic Rates for Glucose in Mood Disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 01 Mayıs 1985;42(5):441.

58. Scaini G, Rezin GT, Carvalho AF, Streck EL, Berk M, Quevedo J. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: Evidence, pathophysiology and translational implications. *Neurosci Biobehav Rev*. Eylül 2016;68:694-713.
59. Cunha ABM, Frey BN, Andreazza AC, Goi JD, Rosa AR, Gonçalves CA, vd. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci Lett*. Mayıs 2006;398(3):215-9.
60. Tsankova NM, Berton O, Renthal W, Kumar A, Neve RL, Nestler EJ. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci*. 26 Nisan 2006;9(4):519-25.
61. Edward DP, Kaufman LM. Anatomy, development, and physiology of the visual system. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2003 [a.yer 19 Ağustos 2024];50(1):1-23. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12713101/>
62. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, Ostmo SR, Paul Chan R V., Berrocal A, vd. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology*. 01 Ekim 2021;128(10):e51-68.
63. Optik Sinir Anatomisi, Fiziyojisi ve Histolojisi. | Current Retina Journal / Güncel Retina Dergisi | EBSCOhost [Internet]. [a.yer 19 Ağustos 2024]. Erişim adresi: <https://openurl.ebsco.com/EPDB%3Agcd%3A2%3A2390370/detailv2?sid=ebsco%3Aplnk%3Ascholar&id=ebsco%3Agcd%3A159587568&crl=c>
64. Kanski JJ. Clinical ophthalmology: a systematic approach. Elsevier Brasil; 2007.
65. Gregory-Evans K. A review of diseases of the retina for neurologists. *Handb Clin Neurol*. 01 Ocak 2021;178:1-11.
66. Cuspidi C, Sala C. Retinal wall-to-lumen ratio: a new marker of endothelial function? *J Hypertens* [Internet]. 2011 [a.yer 20 Ağustos 2024];29(1):33-5. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21160362/>
67. Abramoff MD, Garvin MK, Sonka M. Retinal Imaging and Image Analysis. *IEEE Rev Biomed Eng* [Internet]. 01 Ocak 2010 [a.yer 20 Ağustos 2024];3:169. Erişim adresi: </pmc/articles/PMC3131209/>
68. Bernardes R, Serranho P, Lobo C. Digital Ocular Fundus Imaging: A Review. *Ophthalmologica*. 2011;226(4):161-81.
69. First MB, Williams JBW, Karg RS, Spitzer RL. User's guide for the SCID-5-CV Structured Clinical Interview for DSM-5® disorders: Clinical version. American Psychiatric Publishing, Inc.; 2016.

70. Elbir M, Alp Topbaş Ö, Bayad S, Kocabaş T, Topak OZ, Çetin Ş, vd. DSM-5 bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin klinisyen versiyonunun türkçeye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. Turk Psikiyatri Derg. 2019;30(1):51-6.
71. HAMILTON M. A RATING SCALE FOR DEPRESSION. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 01 Şubat 1960 [a.yer 09 Kasım 2024];23(1):56. Erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC495331/>
72. Williams JBW. A Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale. Arch Gen Psychiatry [Internet]. 01 Ağustos 1988 [a.yer 09 Kasım 2024];45(8):742-7. Erişim adresi: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/494356>
73. Akdemir A, ÖRSEL DS, DAĞ İ, TÜRKÇAPAR MH, İŞCAN N, ÖZBAY H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği-güvenirliliği ve klinikte kullanımı. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi. 1996;4(4):251-9.
74. Hamilton MAX. The assessment of anxiety states by rating. British journal of medical psychology. 1959;
75. YAZICI MK, DEMİR B, TANRIVERDİ N, KARAAĞAOĞLU E, YOLAÇ P. Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi. 1998;9(2):114-7.
76. Bruss GS, Gruenberg AM, Goldstein RD, Barber JP. Hamilton anxiety rating scale interview guide: Joint interview and test-retest methods for interrater reliability. Psychiatry Res. 01 Ağustos 1994;53(2):191-202.
77. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. Young mania rating scale. J Affect Disord. 2000;
78. Karadağ F, Oral T, Yalçın FA, Erten E. [Reliability and validity of Turkish translation of Young Mania Rating Scale]. Turk Psikiyatri Derg [Internet]. 01 Ocak 2002 [a.yer 09 Kasım 2024];13(2):107-14. Erişim adresi: <https://europepmc.org/article/med/12794663>
79. Mohammadi Z, Pourshahbaz A, Poshtmashhadi M, Dolatshahi B, Barati F, Zarei M. Psychometric properties of the young mania rating scale as a mania severity measure in patients with bipolar I disorder. Practice in Clinical Psychology. 2018;6(3):175-82.
80. Salvatelli A, Bizai G, Barbosa G, Drozdowicz B, Delrieux C. A comparative analysis of pre-processing techniques in colour retinal images. J Phys Conf Ser. 01 Kasım 2007;90(1).
81. Subbuthai P, Muruganand S. Restoration of retina images using extended median filter algorithm. SPIN. 24 Nisan 2015;131-8.
82. Patil P, Jagtap S. Multi-modal biometric system using finger knuckle image and retina image with template security using PolyU and DRIVE database. International Journal of Information Technology (Singapore) [Internet]. 01 Aralık 2020 [a.yer 09 Kasım 2024];

2024];12(4):1043-50. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s41870-020-00501-0>

83. Anilet Bala A, Aruna Priya P, Maik V. Retinal image enhancement using adaptive histogram equalization tuned with nonsimilar grouping curvelet. *Int J Imaging Syst Technol* [Internet]. 01 Haziran 2021 [a.yer 09 Kasım 2024];31(2):1050-64. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ima.22504>
84. Ullah H, Jan Z, Qureshi R, Shams B, Zulfiqar S, Bhutto A. Automated Localization of Optic Disc in Colour Fundus Images. 2013;
85. Kurilová V, Pavlovičová J, Oravec M, Rakár R, Marček I. Retinal blood vessels extraction using morphological operations. 2015 22nd International Conference on Systems, Signals and Image Processing - Proceedings of IWSSIP 2015. 30 Ekim 2015;265-8.
86. Gökçe B, Sonugür G. Recognition of dynamic objects from UGVs using Interconnected Neural network-based Computer Vision system. *Automatika*. 2022;63(2):244-58.
87. Ia G. Deep learning/Ian Goodfellow, Yoshua Bengio and Aaron Courville. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press; 2016.
88. Tamim N, Elshrkawey M, Azim GA, Nassar H. Retinal Blood Vessel Segmentation Using Hybrid Features and Multi-Layer Perceptron Neural Networks. *Symmetry* 2020, Vol 12, Page 894 [Internet]. 01 Haziran 2020 [a.yer 09 Kasım 2024];12(6):894. Erişim adresi: <https://www.mdpi.com/2073-8994/12/6/894/htm>
89. Pires Dias JM, Oliveira CM, Da Silva Cruz LA. Retinal image quality assessment using generic image quality indicators. *Information Fusion*. 01 Eylül 2014;19(1):73-90.
90. Levenberg K. A method for the solution of certain non-linear problems in least squares. *Q Appl Math*. 01 Temmuz 1944;2(2):164-8.
91. Grisan E, Foracchia M, Ruggeri A. A Novel Method for the Automatic Grading of Retinal Vessel Tortuosity. *IEEE Trans Med Imaging*. Mart 2008;27(3):310-9.
92. Handayani A, Nafia TD, Mengko TR. Quantification of Global Tortuosity in Retinal Blood Vessels. *Int J Adv Sci Eng Inf Technol*. 31 Ağustos 2018;8(4):1358.
93. Abdalla M, Hunter A, Al-Diri B. Quantifying retinal blood vessels' tortuosity — Review. İçinde: 2015 Science and Information Conference (SAI). IEEE; 2015. s. 687-93.
94. Ramírez N, Ralló M, Millan MS. Retinal Vessel Local Tortuosity under a Macula-to-Optic Disc Central-Framing Change. *Diagnostics*. 08 Mart 2023;13(6):1030.
95. Broe R, Rasmussen ML, Frydkjaer-Olsen U, Olsen BS, Mortensen HB, Peto T, vd. Retinal vascular fractals predict long-term microvascular complications in type 1 diabetes

- mellitus: the Danish Cohort of Pediatric Diabetes 1987 (DCPD1987). *Diabetologia*. 01 Ekim 2014;57(10):2215-21.
96. Akhter N, Rajput Y, Tharewal S, Kale K V, Manza R. Fractals for complexity analysis of diabetic retinopathy in retinal vasculature images. *Int J Res Eng Technol*. 2014;3(03).
 97. Lim SW, Cheung N, Wang JJ, Donaghue KC, Liew G, Islam FMA, vd. Retinal Vascular Fractal Dimension and Risk of Early Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 01 Kasım 2009;32(11):2081-3.
 98. Tanabe Y, Kawasaki R, Wang JJ, Wong TY, Mitchell P, Daimon M, vd. Angiotensin-converting enzyme gene and retinal arteriolar narrowing: The Funagata Study. *J Hum Hypertens*. 16 Aralık 2009;23(12):788-93.
 99. Abbadi N El, Saadi E Al. Blood vessel diameter measurement on retinal image. *Journal of Computer Science*. 2014;10(5):879-83.
 100. Hao H, Kumar DK, Aliahmad B. Measured vessel length in retinal vessel diameter measurement. İçinde: 5th ISSNIP-IEEE Biosignals and Biorobotics Conference (2014): Biosignals and Robotics for Better and Safer Living (BRC). IEEE; 2014. s. 1-5.
 101. Altunel O, Arifoglu HB. EVALUATION OF RETINAL VESSEL DIAMETERS IN EYES WITH ACTIVE CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY. *Retina*. Nisan 2021;41(4):861-6.
 102. Leszczynska A, Ramm L, Spoerl E, Pillunat LE, Terai N. The short-term effect of acupuncture on different ocular blood flow parameters in patients with primary open-angle glaucoma: a randomized, clinical study. *Clinical Ophthalmology*. Temmuz 2018;Volume 12:1285-91.
 103. Pemp B, Cherecheanu A, Garhofer G, Schmetterer L. Calculation of central retinal artery diameters from non-invasive ocular haemodynamic measurements in type 1 diabetes patients. *Acta Ophthalmol*. 07 Ağustos 2013;91(5).
 104. Blondal R, Sturludottir MK, Hardarson SH, Halldorsson GH, Stefánsson E. Reliability of vessel diameter measurements with a retinal oximeter. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 16 Eylül 2011;249(9):1311-7.
 105. Ouyang Y, Shao Q, Scharf D, Jousen AM, Heussen FM. Retinal vessel diameter measurements by spectral domain optical coherence tomography. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 17 Nisan 2015;253(4):499-509.
 106. Jeppesen P, Sanyal-Hajari J, Bek T. Increased Blood Pressure Induces a Diameter Response of Retinal Arterioles that Increases with Decreasing Arteriolar Diameter. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 01 Ocak 2007;48(1):328.
 107. Vlachokosta AA, Asvestas PA, Matsopoulos GK, Uzunoglu N, Zeyen TG. Preliminary Study on the Association of Vessel Diameter Variation and Glaucoma. İçinde: 2007 29th

Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE; 2007. s. 888-91.

108. Drobnjak Nes D, Berg-Hansen P, de Rodez Benavent SA, Høgestøl EA, Beyer MK, Rinker DA, vd. Exploring Retinal Blood Vessel Diameters as Biomarkers in Multiple Sclerosis. *J Clin Med*. 31 Mayıs 2022;11(11):3109.
109. Maár N. Effect of Laser Photocoagulation on the Retinal Vessel Diameter in Branch and Macular Vein Occlusion. *Archives of Ophthalmology*. 01 Temmuz 2004;122(7):987.
110. Wimpissinger B, Berisha F, Garhoefer G, Polak K, Schmetterer L. Influence of Ginkgo biloba on ocular blood flow. *Acta Ophthalmol Scand*. 27 Haziran 2007;85(4):445-9.
111. Hanssen H, Streese L, Vilser W. Retinal vessel diameters and function in cardiovascular risk and disease. *Prog Retin Eye Res*. 01 Kasım 2022;91:101095.
112. Knudtson MD, Lee KE, Hubbard LD, Wong TY, Klein R, Klein BEK. Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters. *Curr Eye Res [Internet]*. 01 Eylül 2003 [a.yer 09 Kasım 2024];27(3):143-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14562179/>
113. Asano S, Yamashita T, Asaoka R, Fujino Y, Murata H, Terasaki H, vd. Retinal vessel shift and its association with axial length elongation in a prospective observation in Japanese junior high school students. *PLoS One*. 22 Nisan 2021;16(4):e0250233.
114. Omoto T, Murata H, Fujino Y, Matsuura M, Fujishiro T, Hirasawa K, vd. Relationship Between Macular Ganglion Cell Thickness and Ocular Elongation as Measured by Axial Length and Retinal Artery Position. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 11 Eylül 2020;61(11):16.
115. Appaji A, Nagendra B, Chako DM, Padmanabha A, Jacob A, Hiremath C V., vd. Retinal vascular tortuosity in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*. Ekim 2019;212:26-32.
116. Ma Y, Ohr MP, Pan X, Roberts CJ. Quantifying the pattern of retinal vascular orientation in diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Sci Rep*. 04 Ağustos 2021;11(1):15826.
117. Zana F, Klein JC. A multimodal registration algorithm of eye fundus images using vessels detection and Hough transform. *IEEE Trans Med Imaging*. Mayıs 1999;18(5):419-28.
118. Oloumi F, Rangayyan RM. Detection of the temporal arcade in fundus images of the retina using the hough transform. İçinde: 2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE; 2009. s. 3585-8.
119. Liew G, Wang JJ, Cheung N, Zhang YP, Hsu W, Lee ML, vd. The Retinal Vasculature as a Fractal: Methodology, Reliability, and Relationship to Blood Pressure. *Ophthalmology*. 01 Kasım 2008;115(11):1951-1956.e1.

120. Huang F, Dashtbozorg B, Zhang J, Bekkers E, Abbasi-Sureshjani S, Berendschot TTJM, vd. Reliability of Using Retinal Vascular Fractal Dimension as a Biomarker in the Diabetic Retinopathy Detection. *J Ophthalmol* [Internet]. 01 Ocak 2016 [a.yer 23 Kasım 2024];2016(1):6259047. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2016/6259047>
121. Cheung CYL, Ong S, Ikram MK, Ong YT, Chen CP, Venketasubramanian N, vd. Retinal Vascular Fractal Dimension Is Associated with Cognitive Dysfunction. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 01 Ocak 2014;23(1):43-50.
122. Lemmens S, Devulder A, Van Keer K, Bierkens J, De Boever P, Stalmans I. Systematic Review on Fractal Dimension of the Retinal Vasculature in Neurodegeneration and Stroke: Assessment of a Potential Biomarker. *Front Neurosci*. 28 Ocak 2020;14:512265.
123. Cheung N, Donaghue KC, Liew G, Rogers SL, Wang JJ, Lim SW, vd. Quantitative Assessment of Early Diabetic Retinopathy Using Fractal Analysis. *Diabetes Care* [Internet]. 01 Ocak 2009 [a.yer 27 Kasım 2024];32(1):106-10. Erişim adresi: <https://dx.doi.org/10.2337/dc08-1233>
124. Appaji A, Nagendra B, Chako DM, Padmanabha A, Jacob A, Hiremath C V., vd. Examination of retinal vascular trajectory in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 11 Aralık 2019;73(12):738-44.
125. Comorbidity of Anxiety and Unipolar Mood Disorders. 08 Ekim 2013 [a.yer 24 Kasım 2024];113-48. Erişim adresi: <https://www.taylorfrancis.com/chapters/edit/10.4324/9780203825266-13/comorbidity-anxiety-unipolar-mood-disorders-susan-mineka-david-watson-lee-anna-clark>
126. Oral E, Halici Z, Cinar I, Ozcan E, Kutlu Z. Evaluation of Endothelial Dysfunction in Bipolar Affective Disorders: Serum Endocan and Urotensin-II Levels. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 31 Mayıs 2019;17(2):211-21.
127. Häusl AS, Brix LM, Hartmann J, Pöhlmann ML, Lopez JP, Menegaz D, vd. The co-chaperone Fkbp5 shapes the acute stress response in the paraventricular nucleus of the hypothalamus of male mice. *Mol Psychiatry* [Internet]. 01 Temmuz 2021 [a.yer 24 Kasım 2024];26(7):3060-76. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33649453/>
128. Yusifova A, Atagün Mİ, Uğurlu N, Malekghasemi S, Şenat A, Demirlek C, vd. Retinal fundus imaging in bipolar disorder: A pilot study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 28 Ocak 2020;74(1):85-6.
129. Appaji A, Nagendra B, Chako DM, Padmanabha A, Hiremath C V., Jacob A, vd. Retinal vascular abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder: A window to the brain. *Bipolar Disord*. 08 Kasım 2019;21(7):634-41.

130. Kennedy KG, Mio M, Goldstein BI, Brambilla P, Delvecchio G. Systematic review and meta-analysis of retinal microvascular caliber in bipolar disorder, major depressive disorder, and schizophrenia. *J Affect Disord.* Haziran 2023;331:342-51.
131. Wei X, Iao WC, Zhang Y, Lin Z, Lin H. Retinal Microvasculature Causally Affects the Brain Cortical Structure: A Mendelian Randomization Study. *Ophthalmology Science.* 01 Kasım 2024;4(6):100465.
132. Sadykov E, Hosak L, Stepanov A, Zapletalova J, Studnicka J. Retinal microvascular abnormalities in major depression. *Biomedical Papers.* 2024;168(2):147-55.
133. Dumitrascu OM, Qureshi TA. Retinal Vascular Imaging in Vascular Cognitive Impairment: Current and Future Perspectives. *J Exp Neurosci.* 20 Ocak 2018;12.
134. Segarra M, Aburto MR, Cop F, Llaó-Cid C, Härtl R, Damm M, vd. Endothelial Dab1 signaling orchestrates neuro-glia-vessel communication in the central nervous system. *Science* (1979) [Internet]. 24 Ağustos 2018 [a.yer 23 Kasım 2024];361(6404). Erişim adresi: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aao2861>
135. Sanches ES, Simões D, Baptista FI, Silva AP. Neurovascular dysfunction in psychiatric disorders: Underlying mechanisms and therapeutic approaches. *Eur J Clin Invest.* 23 Eylül 2024;
136. Korann V, Suhas S, Appaji A, Nagendra B, Padmanabha A, Jacob A, vd. Association between retinal vascular measures and brain white matter lesions in schizophrenia. *Asian J Psychiatr.* Nisan 2022;70:103042.
137. Banks WA, Kastin AJ, Broadwell RD. Passage of cytokines across the blood-brain barrier. *Neuroimmunomodulation* [Internet]. 1995 [a.yer 23 Kasım 2024];2(4):241-8. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8963753/>
138. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Equally increased risk for metabolic syndrome in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second-generation antipsychotics. *Bipolar Disord* [Internet]. 2008 [a.yer 25 Kasım 2024];10(7):788-97. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19032710/>
139. Weiner M, Warren L, Fiedorowicz JG. Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry* [Internet]. 01 Şubat 2011 [a.yer 25 Kasım 2024];23(1):40-7. Erişim adresi: <https://europepmc.org/articles/PMC3190964>
140. Frasure-Smith N, Lespérance F. Reflections on Depression as a Cardiac Risk Factor. *Psychosom Med.* Mayıs 2005;67:S19-25.