



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**



**DEPRESİF BOZUKLUĞA SAHİP ERGENLERDE  
ENDOTELYAL DİSFONKSİYONUN SAĞLIKLI  
KONTROLLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Rabia ENİŞ**

**ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Merve ÇIKILI UYTUN**

**ANKARA**

**2024**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

DEPRESİF BOZUKLUĞA SAHİP ERGENLERDE  
ENDOTELYAL DİSFONKSİYONUN SAĞLIKLI  
KONTROLLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Rabia ENİŞ

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Doç. Dr. Merve ÇIKILI UYTUN

ANKARA  
2024

## **ETİK BEYAN**

**Ankara Üniversitesi**

**Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,**

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Depresif Ergenlerde Endotelial Disfonksiyonun Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından, 14.12.2023 tarihinde, İ11-771-23 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

**Öğrencinin Adı Soyadı: Rabia Eniş**

**Tarih: 01.10.2024**

**İmza:**

## ÖZGÜNLÜK RAPORU

### Depresif Bozukluğa Sahip Ergenlerde Endotelial Disfonksiyonun Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması

#### ORJİNALLİK RAPORU

|                   |                     |             |                  |
|-------------------|---------------------|-------------|------------------|
| % <b>14</b>       | % <b>10</b>         | % <b>11</b> | % <b>7</b>       |
| BENZERLİK ENDEKSİ | İNTERNET KAYNAKLARI | YAYINLAR    | ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ |

#### BİRİNCİL KAYNAKLAR

|          |                                                        |             |
|----------|--------------------------------------------------------|-------------|
| <b>1</b> | <b>acikbilim.yok.gov.tr</b><br>İnternet Kaynağı        | % <b>3</b>  |
| <b>2</b> | <b>Submitted to Ankara University</b><br>Öğrenci Ödevi | % <b>2</b>  |
| <b>3</b> | <b>acikarsiv.ankara.edu.tr</b><br>İnternet Kaynağı     | % <b>1</b>  |
| <b>4</b> | <b>acikerisim.pau.edu.tr:8080</b><br>İnternet Kaynağı  | <% <b>1</b> |

## KABUL ONAY SAYFASI

### ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

| I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN                                        |                                    |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Adı, Soyadı: Rabia ENİŞ                                         | Sınav tarihi:<br><br>09/ 10 / 2024 |
| Anabilim/Bilim Dalı: Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları |                                    |
| Tez Danışmanı: Doç.Dr. Merve ÇIKILI UYTUN                       |                                    |

| II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER                                                                                          |                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tezin Başlığı: Depresif Bozukluğa Sahip Ergenlerde Endotelial Disfonksiyonun Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması |                                                                                               |
| Tezin Niteliği:                                                                                                      | <input type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi |
| Kaçıncı tez sınavı olduğu:                                                                                           | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3              |

| III. KARAR                                                                          |                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak |                                                                                                |
| <input type="checkbox"/> Kabulüne                                                   | <input type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir. |
| <input type="checkbox"/> Reddine                                                    |                                                                                                |
| <input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine   |                                                                                                |

| IV. AÇIKLAMALAR                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız. |

**Jüri Başkanı**  
**Prof. Dr. Didem Behice ÖZTOP**  
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı

**Jüri Üyesi**  
**Doç. Dr. Merve ÇIKILI UYTUN**  
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı

**Jüri Üyesi**  
**Doç. Dr. Sabide Duygu UYGUN**  
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı

## ÖNSÖZ

Tez sürecim boyunca ihtiyacım olan her anda desteğini hiç esirgemeyen, en yoğun zamanlarında bile içtenlikle yardımcı olan, asistanlık eğitimim süresince kapısını binlerce kez çaldığım, sadece akademik sürecime değil gösterdiği etik ilkeleriyle hekimlik sürecime ve bireysel gelişimime katkı sağlayan, kendisini hem hekim olarak hem de insani ve ahlaki değerleriyle örnek almaya çalıştığım değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Merve Çıkkılı UYTUN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim, bir çocuk psikiyatristi olmanın hayatın her alanında ahlaki ve etik değerlerle ve insanlara yardım etme ilkesiyle gerçekleştiğini öğreten değerli hocam Prof. Dr. Didem Behice ÖZTOP'a,

Birçok kez farklı bakış açılarıyla ufkumu genişleten hem entelektüel bilgi birikimi hem de hekimlik tecrübelerini özveriyle paylaşan, uzmanlık eğitimime sağladığı katkı ve destekler için sonsuz minnettar olduğum kıymetli hocam Doç.Dr. Esra YÜRÜMEZ'e,

Asistanlık eğitimim süresince kıymetli bilgi ve deneyimlerinden çokça yararlandığım, hekimlik sürecime büyük katkıları olan değerli hocam Doç.Dr. Sadettin Burak AÇIKEL'e,

Birlikte çalışma ayrıcalığına sahip olduğum için çok şanslı hissettiğim, desteklerini ve yardımlarını hiç esirgemeyen Doç. Dr. Rahime Duygu TEMELTÜRK ve Doç. Dr. Sabide Duygu UYGUN'a,

Eğitim sürecim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Birim Günay KILIÇ'a, Prof. Dr. Özlem ÖZCAN'a ve Doç. Dr. Özhan YALÇIN'a,

Tezimin biyokimyasal analiz aşamasında kıymetli katkılarıyla yol gösteren Doç.Dr. Özlem DOĞAN 'a ve Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına,

Tez sürecimin her aşamasında gösterdiği büyük emek ve destekleri için Semiha UYAROĞLU'na, beraber çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, eşkıdemim Dr. Berat Merih Yetim'e, kliniğimizin çok değerli psikologları, sosyal hizmetler uzmanımız, hemşirelerimiz ve tüm personelimize,

Verdikleri desteklerle en zayıf anlarımda bile bana kendimi güçlü hissettiren, tüm anılarımı kahve kokusu ve kahkahalarla güzelleştiren, beraber ağlamanın ve gülmenin en güzel versiyonları Dr. Nilüfer Yıldız Kısmet, Dr. Sıla KUTLAR, Dr. Banu Kaymak, Dr. Yağmur Özgür ve Dr. Kübra Dilara Aynıgül'e

Tüm eğitim hayatım boyunca desteklerini hep hissettiğim İrfan Gündoğan ve Ayten Gündoğan'a

Hayatımın her alanında desteklerini esirgemeyen, beni nedenlerden ve nasıllardan bağımsız her koşulda seven ve yürümek istediğim her yolda sadece destekleyerek yanımda yürüyen annem Ayten Eniş ve şu an yanımda olamasa da şefkatli kollarını hep hissettiğim babam Alim Eniş'e , hayattaki en büyük destekçim, iyilikle dolu kalbine hayranlık duyduğum ablam Melek Şule Eniş'e, beni her zaman destekleyeceğinden ve koruyacağından emin olduğum abim Rıdvan Eniş'e, dünyanın en güzel gülümsemeleriyle en stresli anları bile kolaylıkla geçiştirmemi sağlayan Can Uras Eniş'e ve kendisini dünyaya getiren Gözde Münire Eniş'e ve tez sürecim boyunca benimle beraber sabahlayan ailemin en küçük üyesi Bihter'e

Dünya'nın her yerini kattıkları anılarla güzel kılan, yorulduğum her anda kilometrelerce öteden destek veren Talha Can Havadar ve hayatın bana en güzel hediyesi, varlığıyla bile güç bulduğum kardeşim, en iyi arkadaşım ve yol arkadaşım Bahanur Eniş'e, tez yazma sürecimde benimle uykusuz kalan, her yorulduğumda elimden tutan, hayatımın her alanında desteğini hissettiğim Can Özel'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

## İÇİNDEKİLER

|                                                                             |          |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------|
| Etik Beyan                                                                  | i        |
| Özgünlük Raporu                                                             | ii       |
| Kabul Onay Sayfası                                                          | iii      |
| Önsöz                                                                       | iv       |
| İçindekiler                                                                 | vi       |
| Simgeler ve Kısaltmalar                                                     | ix       |
| Şekiller Dizini                                                             | xi       |
| Tablolar Dizini                                                             | xii      |
| <b>1. ÖZET</b>                                                              | <b>1</b> |
| <b>2. ABSTRACT</b>                                                          | <b>2</b> |
| <b>3. GİRİŞ VE AMAÇ</b>                                                     | <b>3</b> |
| <b>4. GENEL BİLGİLER</b>                                                    | <b>5</b> |
| 4.1. Major Depresif Bozukluk                                                | 5        |
| 4.1.1. Tanı ve Sınıflandırma                                                | 5        |
| 4.1.2. Epidemiyoloji                                                        | 8        |
| 4.1.3. Etiyoloji                                                            | 9        |
| 4.1.3.1. Monoamin Hipotezi                                                  | 10       |
| 4.1.3.2. HPA Aks Değişiklikleri                                             | 10       |
| 4.1.3.3. Nöroinflamasyon                                                    | 10       |
| 4.1.3.4. Mikrobiyom-Bağırsak-Beyin Eksen                                    | 11       |
| 4.1.3.5. Nörogenez ve Plastisite                                            | 12       |
| 4.1.3.6. Genetik ve Epigenetik Faktörler                                    | 12       |
| 4.1.3.7. Beyin Görüntüleme Çalışmaları                                      | 13       |
| 4.1.3.8. Çevresel Faktörler                                                 | 14       |
| 4.1.4. Klinik                                                               | 15       |
| 4.1.5. Seyir ve Prognoz                                                     | 16       |
| 4.1.6. Komorbidite                                                          | 17       |
| 4.1.7. Ayırıcı Tanı                                                         | 17       |
| 4.1.8. Tedavi                                                               | 17       |
| 4.2 Depresyon ve KVH İlişkisi ve Buna Aracılık Eden Endotelial Disfonksiyon | 18       |
| 4.2.1. Depresyon ve KVH İlişkisinde Olası Potansiyel Mekanizmalar           | 19       |
| 4.2.1.1. HPA Aks ve Stres İlişkili Mekanizma                                | 19       |
| 4.2.1.2. Otonom Sinir Sistemi İlişkili Mekanizma                            | 20       |
| 4.2.1.3. Enflamasyon İlişkili Yolak                                         | 21       |
|                                                                             | vi       |

|                                                                                                                                                  |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.2.1.4. Endotelyal Disfonksiyon                                                                                                                 | 22        |
| 4.3. Endotelyal Disfonksiyonun Ölçülmesi                                                                                                         | 24        |
| 4.3.1. Akım Aracılı Dilatasyon (Flow Mediated Dilation, FMD)                                                                                     | 24        |
| 4.3.2. Parmak Ucu Pletismografisi (PAT)                                                                                                          | 25        |
| 4.3.3. Biyokimyasal Belirteçler                                                                                                                  | 25        |
| 4.3.3.1. Hücreler Arası Adezyon Molekülü Çözünür Formu-1 (sICAM-1) ve Vasküler Hücre Adezyon Molekülü Çözünür Formu-1 (sVICAM-1)                 | 26        |
| 4.3.3.2. Endocan (Endotelyal Spesifik Molekül- 1, ESM-1)                                                                                         | 27        |
| <b>5. GEREÇ ve YÖNTEM</b>                                                                                                                        | <b>31</b> |
| 5.1. Örneklem Seçimi                                                                                                                             | 31        |
| 5.2. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri                                                                                                         | 31        |
| 5.3. Örneklem Büyüklüğü                                                                                                                          | 33        |
| 5.4. Tanı ve Değerlendirme Süreci                                                                                                                | 33        |
| 5.5. Veri Toplama Yöntemleri                                                                                                                     | 34        |
| 5.5.1. Sosyodemografik Veri Formu                                                                                                                | 34        |
| 5.5.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi–Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli–DSM–5–Türkçe (ÇDŞG–ŞY– DSM–5–T) | 35        |
| 5.5.3. Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş (ÇADÖ-Y)                                                                              | 35        |
| 5.5.4. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)                                                                                          | 35        |
| 5.5.5. Global Değerlendirme Ölçeği (GAS)                                                                                                         | 36        |
| 5.5.6.Hollingshead-Redich Ölçeği                                                                                                                 | 36        |
| 5.6. Biyokimyasal Analiz                                                                                                                         | 36        |
| 5.7. İstatistiksel Analiz                                                                                                                        | 37        |
| <b>6. BULGULAR</b>                                                                                                                               | <b>38</b> |
| 6.1. Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması                                                                                              | 38        |
| 6.2.Antropometrik ve Fizyolojik Ölçümlerin Karşılaştırılması                                                                                     | 41        |
| 6.3. Klinik Özelliklere İlişkin Bulgular ve Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması                                                                  | 42        |
| 6.4. Biyokimyasal Ölçümlerin Karşılaştırılması                                                                                                   | 43        |
| <b>7. TARTIŞMA</b>                                                                                                                               | <b>46</b> |
| 7.1. Sosyodemografik ve Klinik Özellikler                                                                                                        | 46        |
| 7.2. Antropometrik, Fizyolojik Ölçümler ve Lipit Profili                                                                                         | 48        |
| 7.3. Depresyon ve Endotelyal Disfonksiyon İlişkisinin İncelenmesi                                                                                | 49        |
| 7.4. Çalışmanın Güçlü Yanları                                                                                                                    | 53        |
| 7.5. Çalışmanın Kısıtlılıkları                                                                                                                   | 53        |

|                                                                           |           |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>8. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>                                               | <b>55</b> |
| <b>9. KAYNAKÇA</b>                                                        | <b>56</b> |
| <b>10. EKLER</b>                                                          | <b>72</b> |
| <b>Ek-1.</b> Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formları                       | 72        |
| <b>Ek-2.</b> Sosyodemografik Form                                         | 82        |
| <b>Ek-3.</b> Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş (ÇADÖ-Y) | 84        |
| <b>Ek-4.</b> Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D)                            | 86        |
| <b>Ek-5.</b> Global Değerlendirme Ölçeği (GAS)                            | 89        |



## SİMGELER VE KISALTMALAR

|               |                                                             |
|---------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>ACTH</b>   | : Adrenokortikotropik Hormon                                |
| <b>ALL</b>    | : Akut Lenfoblastik Lenfoma                                 |
| <b>BDNF</b>   | : Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör                          |
| <b>BKİ</b>    | : Beden Kitle İndeksi                                       |
| <b>CARDIA</b> | : Koroner Arter Risk Belirleme Çalışması                    |
| <b>CRH</b>    | : Kortikotropin Salgılatıcı Hormon                          |
| <b>CRP</b>    | : C Reaktif Protein                                         |
| <b>ÇADÖ-Y</b> | : Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş       |
| <b>DSM-5</b>  | : Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel El Kitabı-5    |
| <b>EKT</b>    | : Elektrokonvulsif Terapi                                   |
| <b>EMPs</b>   | : Endotelial Mikropartiküller                               |
| <b>ESM</b>    | : Endotelial Hücre Spesifik Molekül                         |
| <b>FGF</b>    | : Fibroblast Büyüme Faktörü                                 |
| <b>FMD</b>    | : Akış Aracılı Dilatasyon                                   |
| <b>GABA</b>   | : Gama Aminobütirik Asit                                    |
| <b>GAS</b>    | : Global Değerlendirme Ölçeği                               |
| <b>HAM-D</b>  | : Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği                  |
| <b>HDL</b>    | : Yüksek Yoğunluklu lipoprotein                             |
| <b>HPA</b>    | : Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal                               |
| <b>HRV</b>    | : Kalp Hızı Değişkenliği                                    |
| <b>ICAM-1</b> | : Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1                         |
| <b>ICD-11</b> | : Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması 11. Revizyon |
| <b>IFN</b>    | : İnterferon                                                |
| <b>IL</b>     | : İnterlökin                                                |
| <b>KAH</b>    | : Koroner Arter Hastalığı                                   |
| <b>KVH</b>    | : Kardiyovasküler Hastalık                                  |
| <b>LDL</b>    | : Düşük yoğunluklu lipoprotein                              |
| <b>MDB</b>    | : Major Depresif Bozukluk                                   |
| <b>MI</b>     | : Miyokard İnfarktüsu                                       |
| <b>MRFIT</b>  | : Çoklu Risk Faktörü Müdahale Çalışması                     |
| <b>MRG</b>    | : Manyetik Rezonans Görüntüleme                             |
| <b>NE</b>     | : Nöroepinefrin                                             |

|                |                                                     |
|----------------|-----------------------------------------------------|
| <b>NICE</b>    | : National Institute for Health and Care Excellence |
| <b>NO</b>      | : Nitrik Oksit                                      |
| <b>OSS</b>     | : Otonom Sinir Sistemi                              |
| <b>PAT</b>     | : Parmak Ucu Pletismografisi                        |
| <b>PSS</b>     | : Periferik Sinir Sistemi                           |
| <b>RHI</b>     | : Reaktif Hiperemi İndeksi                          |
| <b>SES</b>     | : Sosyoekonomik Statü                               |
| <b>TNF</b>     | : Tümör Nekrozis Faktör                             |
| <b>VEGF</b>    | : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü                |
| <b>VICAM-1</b> | : Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1                 |
| <b>WVF</b>     | : Von Willebrand Faktör                             |



## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 4.1. Depresyon semptomları ve gruplandırılması .....                                                                         | 6  |
| Şekil 4.2. MDB DSM-5 tanı kriterleri .....                                                                                         | 8  |
| Şekil 4.3. Depresyonun etiyolojisi .....                                                                                           | 15 |
| Şekil 4.4. Endotelyal disfonksiyon, depresyon, KVH ilişkisi.....                                                                   | 24 |
| Şekil 4.5. Endotelyal disfonksiyon ölçüm yöntemleri .....                                                                          | 26 |
| Şekil 4.6. Endotelyal ölçüm yöntemleri kriterlerine göre endocan, endoglin ve endotelyal mikropartiküllerin karşılaştırılması..... | 26 |
| Şekil 4.7. Endocanın yapısı .....                                                                                                  | 28 |
| Şekil 6.1. MDB ve kontrol grubunun endocan düzeyleri.....                                                                          | 44 |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                                                                                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 6.1.</b> MDB ve kontrol grubunun yaş ortalamaları .....                                                                                                                                                               | 38 |
| <b>Tablo 6.2.</b> MDB ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımları .....                                                                                                                                                           | 38 |
| <b>Tablo 6.3.</b> MDB ve kontrol grubunun anne ve baba yaşları .....                                                                                                                                                           | 39 |
| <b>Tablo 6.4.</b> MDB ve kontrol grubunun anne ve baba eğitim düzeyleri.....                                                                                                                                                   | 39 |
| <b>Tablo 6.5.</b> MDB ve kontrol grubunun sosyoekonomik seviyesi.....                                                                                                                                                          | 40 |
| <b>Tablo 6.6.</b> MDB ve kontrol grubunun anne ve babalarında tıbbi ve psikiyatrik hastalık<br>öyküsü.....                                                                                                                     | 40 |
| <b>Tablo 6.7.</b> MDB ve kontrol grubunda soy geçmişte psikiyatrik ve kardiyovasküler<br>hastalık öyküsü .....                                                                                                                 | 41 |
| <b>Tablo 6.8.</b> MDB ve kontrol grubunun boy, vücut ağırlığı ve BKİ ölçümleri .....                                                                                                                                           | 41 |
| <b>Tablo 6.9.</b> MDB ve kontrol grubunun sistolik, diastolik kan basınçları ve nabız<br>değerleri .....                                                                                                                       | 42 |
| <b>Tablo 6.10.</b> MDB grubu ve kontrol grubu ÇADÖ-Y puanları .....                                                                                                                                                            | 43 |
| <b>Tablo 6.11.</b> MDB grubu ve kontrol grubu HDL, LDL, Trigliserit, Total kolesterol ve<br>Açlık kan glukozu .....                                                                                                            | 43 |
| <b>Tablo 6.12.</b> MDB ve kontrol grubu sICAM-1, sVICAM-1, endocan düzeyleri .....                                                                                                                                             | 44 |
| <b>Tablo 6.13.</b> sICAM-1, sVICAM-1, endocan düzeylerinin birbiriyle ve depresyon<br>şiddeti, depresif atak sayısı, depresif semptom süresi, kendine zarar verme<br>davranışı, intihar girişimi, BKİ ve yaş ile ilişkisi..... | 45 |

## 1. ÖZET

### **Depresif Bozukluğa Sahip Ergenlerde Endotelyal Disfonksiyonun Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması**

**Giriş ve Amaç:** Depresyon ve KVH ilişkisi ve bu ilişkiye aracılık eden potansiyel bir mekanizma olan endotelyal disfonksiyonun MDB tanılı ergenler ve sağlıklı kontrollerde endotelyal disfonksiyon belirteçleri sICAM-1, sVICAM-1 ve endocan düzeyleri karşılaştırılarak araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Kesitsel nitelikte olan bu çalışmada, 13-18 yaş MDB tanılı 20 ergen araştırma grubunu ve herhangi psikiyatrik bozukluğu olmayan 13-18 yaş 20 ergen ise sağlıklı kontrol grubunu oluşturmuştur. Her iki gruptaki çocukların bir psikiyatrist tarafından ruh sağlığı muayeneleri yapılmış, her iki gruba da Revize Edilmiş Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (ÇADÖ-R) doldurtulmuştur. Sosyodemografik form araştırmacı tarafından katılımcılar ve bakımverenlere sorularak doldurulmuş, depresyon şiddeti ve işlevsellik Global Değerlendirme Ölçeği (GAS) ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) kullanılarak değerlendirilmiştir. Katılımcıların boy, kilo, kan basıncı ölçümleri yapılmıştır. Tüm katılımcılardan sabah 09:00-10:30 saatleri arasında alınan periferik venöz kan örneklerinden sICAM-1, sVICAM-1 ve endocan belirteçleri ELISA yöntemi kullanılarak araştırılmıştır.

**Bulgular:** sICAM-1, sVICAM-1 ve endocan düzeyleri gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermemiştir. Depresyon şiddeti, süresi, geçirilen depresif atak sayısı ile sICAM-1, sVICAM-1 ve endocan düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

**Sonuç:** Mevcut çalışma bilindiği kadarıyla ergen popülasyonda depresyon ve endotelyal disfonksiyonu sICAM-1, sVICAM-1 ve endocan düzeyleri ile araştıran ilk çalışmadır ve depresyon ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklamada literatüre katkı sağlamaktadır. Özellikle erişkin dönemdeki kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojik temellerinin çok daha erken dönemlerde başladığı düşünüldüğünde depresyon ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklayacak geniş örneklemli takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Depresyon, KVH, Endotelyal Disfonksiyon, Endocan, sICAM-1, sVICAM-1

## 2. ABSTRACT

### **A Comparative Analysis of Endothelial Dysfunction in Adolescents with Depressive Disorder and Healthy Controls**

**Aim:** The objective of this study was to investigate the relationship between depression and CVD, with a particular focus on endothelial dysfunction as a potential mechanism through which this relationship may be mediated. To this end, we compared the levels of three endothelial dysfunction markers (sICAM-1, sVICAM-1 and endocan) in a group of depressed adolescents and a control group of healthy individuals.

**Materials and Methods:** In this cross-sectional study, the research group consisted of 20 adolescents aged 13-18 years with major depressive disorder (MDD), while the healthy control group comprised 20 adolescents of the same age range who did not have any psychiatric disorder. The children in both groups underwent mental health examinations conducted by an experienced psychiatrist. Additionally, the Revised Child Anxiety and Depression Scale (CADS-R) was completed by both groups. The sociodemographic form was completed by the researcher through direct questioning of the participants and their caregivers. The severity of depression and functioning were evaluated using the Global Assessment Scale (GAS) and the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). Anthropometric measurements, including height, weight and blood pressure, were taken. Venous blood samples were obtained from all participants between 09:00 and 10:30 hours, and analysed for sICAM-1, sVICAM-1 and endocan markers using the ELISA method.

**Results:** The results demonstrated no statistically significant difference in sICAM-1, sVICAM-1 and endocan levels between the two groups. No correlation was found between sICAM-1, sVICAM-1 and endocan levels and depression severity, duration or number of depressive episodes.

**Conclusion:** To the best of our knowledge, this is the first study to investigate depression and endothelial dysfunction in an adolescent population using sICAM-1, sVICAM-1 and endocan levels. This study contributes to the existing literature on the relationship between depression and cardiovascular diseases. Considering that the pathophysiological basis of cardiovascular diseases, especially in adulthood, starts much earlier, follow-up studies with large samples are needed to explain the relationship between depression and cardiovascular diseases.

**Keywords:** Depression, CVD, Endothelial Dysfunction, Endocan, sICAM-1, sVICAM-1

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Depresyon, en yaygın görülen psikiyatrik bozukluklardandır ve küresel hastalık yüküne katkıda bulunan başlıca etkenlerden biridir. Majör depresif bozukluk (MDB) çökkün duygudurum, zevk alamama, değersizlik duyguları ve intihar düşüncesi gibi çeşitli duygusal semptomlarla karakterizedir. Bu belirtilere uyku bozuklukları, iştahta değişiklikler, konsantrasyon güçlükleri, konuşma ve eylemde yavaşlama gibi fizyolojik değişiklikler de eşlik etmektedir. MDB yaşam boyu sürebilmekte ve yaygınlığının %10-%15 arasında olduğu bildirilmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü 2017 verilerine göre Dünya çapında 300 milyondan fazla insan depresyonla yaşamaktadır (2). Çocuk ve ergenlerde ise küresel yaygınlığı giderek artan bir sağlık sorunudur ve yapılan çalışmalarda çocuk ve ergenlerde depresif bozukluğun sıklığının %2,6 olduğu gösterilmiştir (3).

Son dönemlerde yapılmış büyük meta analizler Major Depresif Bozukluk (MDB) tanısı alan bireylerde veriler karıştırıcı değişkenlere göre düzenlense bile kardiyovasküler hastalık (KVH) ve erken ölüm riskinin önemli ölçüde arttığını göstermiştir (2,4). Ayrıca depresyon tanılı hastalarda koroner arter hastalığı (KAH) topluma göre 2-4 kat daha sık görülmektedir ve kardiyak mortalite riski de benzer şekilde daha yüksektir (2).

Depresyon ve KVH ilişkisinde olası potansiyel mekanizmalardan biri endotelial disfonksiyon olarak gösterilmiştir (5–8). Ateroskleroz gelişimi için ayırt edici bir erken olay olan endotel disfonksiyonu (1) vazodilatör, antitrombojenik ve antimitojenik etkileri olan faktörler (temel olarak nitrik oksit, prostasiklin ve endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör) ile vazokonstriktör, protrombojenik ve proliferatif etkileri olan maddeler (anjiyotensin II, endotelin 1, serbest oksijen radikalleri ve tromboksan) arasındaki dengesizlik durumu olarak tanımlanmaktadır (3).

Endotel disfonksiyonu depresyonda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin artmasından sorumlu mekanizmalardan biri olarak düşünülmektedir. Kardiyoloji literatüründe yayınlanan birçok çalışma depresyon ile bozulmuş endotel fonksiyonu arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Rajagopalan ve arkadaşları tedavi almayan küçük bir depresif hasta grubunda, Broadley ve arkadaşları depresyonu tedavi edilen 12 hastada endotelial disfonksiyonu göstermişlerdir. Sherwood ve arkadaşları, koroner kalp hastalığı ve depresif semptomları olan hastaların, depresyonu olmayan hastalara kıyasla endotel fonksiyonunda bozulma sergilediğini

ve antidepresan ilaç alan hastalarda endotelial disfonksiyonun daha az olduğunu göstermiştir (9).

Endotel fonksiyonu/disfonksiyonunu ölçmek için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Koroner arterlerin anjiyografik değerlendirilmesi ve invaziv brakial arter pletismografisi endotel fonksiyonunu ölçen invaziv yöntemlerdir. Brakial arterin akış aracılı dilatasyonu (FMD) ve parmak ucu pletismografisi (PAT) ise endotelial disfonksiyonu ölçmek için geliştirilen ve invaziv olmayan yöntemlerdir (10). Ayrıca endotelial disfonksiyon hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), von Willebrand faktörü (VWF), endocan (Endotelial Spesifik Molekül-1), endoglin gibi biyokimyasal belirteçlerin düzeyiyle de ölçülebilir (3,11).

Endocan (Endotelial Spesifik Molekül-1), birçok dokuda bulunan bir preteoglikandır ve endotel disfonksiyonunu gösteren biyokimyasal belirteçlerden biridir (12). Endocan, hücre yapışması, hücre göçü, çoğalması ve neovaskülarizasyon gibi biyolojik süreçlerin düzenlenmesi için gerekli olan çok çeşitli yollarda rol oynar (13). Ayrıca ateroskleroz sürecinde rol oynayabilecek inflamatuvar ve damar koruyucu etkilere yol açabilir. Serum endocan düzeylerinin, bazı kanserler, sistemik enflamasyon ve KVK dahil olmak üzere farklı durumlar için endotel disfonksiyonunu gösteren yeni bir biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir (12).

Tüm bu bilgiler göz önüne alındığında bu çalışmada, depresyon ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkide aracı bir mekanizma olduğu düşünülen endotelial disfonksiyonun az sayıda çalışma bulunan ergen hastalarda incelenmesi ve depresyon ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin açıklanması, ergenlerde depresyona bağlı kardiyovasküler hastalık riskinin önceden belirlenmesi ve müdahale yöntemlerinin gelişmesine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Hipotezlerimiz:

1- MDB tanılı ergenlerde endotelial disfonksiyon plazma belirteçleri sICAM-1, sVCAM-1 ve endocan düzeylerinin sağlıklı kontrollerden yüksek çıkacağı,

2- Depresyon şiddeti ve endotelial disfonksiyon belirteçleri sICAM-1, sVCAM-1 ve endocan düzeyleri arasında pozitif yönde bir korelasyon olacağı yönündedir.

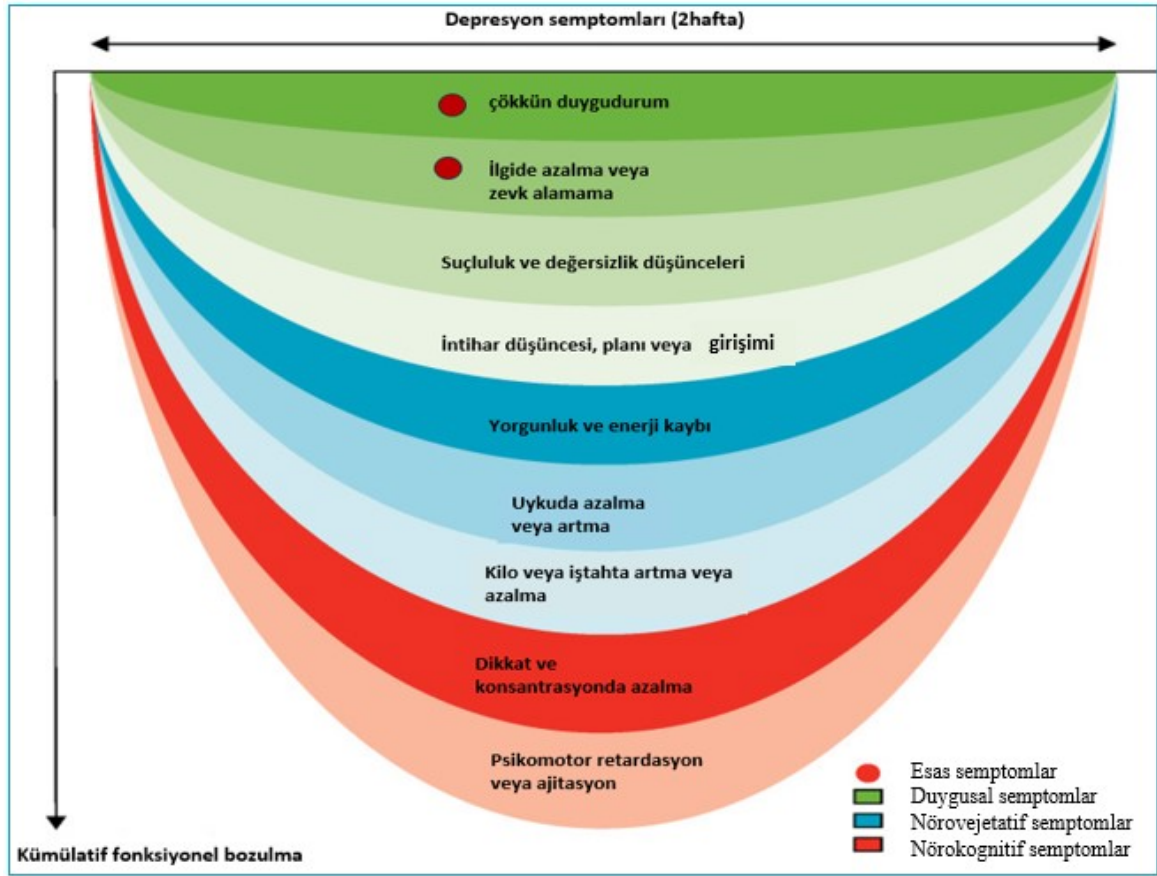
## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Major Depresif Bozukluk

#### 4.1.1. Tanı ve Sınıflandırma

Majör depresif bozukluk (MDB) olumsuz duygu, düşünce ve davranışlarla karakterize; sosyal, mesleki ve eğitimsel işlevsellikte ve yaşam kalitesinde önemli bozulmalara neden olan ve intihar ve ölüm riskinde artışla ilişkili yaygın bir duygudurum bozukluğudur (14). Yetişkin popülasyonda olduğu gibi çocuklarda ve ergenlerde depresif epizodların tanıları psikiyatrik tanımlar için yaygın olarak kullanılan tanı sınıflandırma sistemleri olan Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, Beşinci Baskı (DSM-5) ve Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırması 11. Revizyon (ICD-11) tarafından belirlenmektedir (Şekil 4.2) (14,15). Erişkin depresyonundan farklı olarak çocuklarda somatik yakınmalar, agresyon ve negativist tutum gibi belirtiler olmasına rağmen çocukluk çağı depresyonu için farklı kriterler tanımlanmamıştır. Ancak erişkinlerden farklı olarak çocuklarda depresif ruh hali yerine irritabilitenin, kilo kaybı yerine kilo alımının olmamasının tanı kriterlerini karşılayacağı belirtilmiştir (16).

Bu tanılama sistemlerindeki semptomların hiçbirisi depresyon için patognomik değildir ve diğer tıbbi ve psikiyatrik hastalıklarda da görülebilmektedir. Bu nedenle depresyonun bir bozukluk olarak tanımlanması, bir sendrom oluşturan ve işlevsel bozulmaya neden olan semptomlara dayanmaktadır. Depresyon belirtileri duygusal, nörovejetatif ve nörobilişsel alanlar olarak gruplandırılmaktadır (Şekil 4.1). Anhedoni (zevk alma yeteneğinin azalması), diurnal varyasyon (depresyon belirtilerinin günün belirli dönemlerinde daha kötü olması) ve hasta olmakla ilgili yoğun suçluluk duygusu gibi bazı belirtiler depresif bozukluğa daha özgüdür. Yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı ve uykusuzluk gibi nörovejetatif semptomlar diğer tıbbi hastalıklarda da oldukça yaygındır (17).



Şekil 4.1. Depresyon semptomları ve gruplandırılması (17)

DSM-5'te majör depresif bozukluklar, manik semptomların yalnızca bipolar bozukluklarda görüldüğü temel ayrımıyla bipolar bozukluklardan ayrılmıştır. Majör depresif bozukluk, depresyonun temel şeklidir ve tekrarlayan depresif ataklarla karakterize edilir. Tanı iki hafta veya daha uzun süren tek bir depresyon döneminden sonra konulabilir. Eğer depresyon atakları düzelmez ve uzun sürerse kronik depresyon olarak tanımlanmaktadır. Depresif belirtiler iki ayı aşan herhangi bir düzelme dönemi olmaksızın en az iki yıl boyunca (çoğu günde) mevcutsa, durum kalıcı depresif bozukluk veya distimi olarak adlandırılır (17). Depresif semptomlar, bir sendrom olarak kabul edilmeleri için sayı veya şiddet bakımından yetersiz olduklarında eşik altı depresif semptomlar olarak adlandırılırlar. Bunlar, majör bir depresif epizodun erken göstergeleri olabileceği için önemlidir (17).

A. İki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beş veya daha fazlasının olması ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması; bu belirtilerden en az birinin çökkün duygudurum veya ilgide azalma veya zevk alamama olması.

Not: Belirtiler başka bir sağlık durumuna bağlı olmamalıdır.

1. Kişinin kendisinin ifade ettiği veya başkalarınca gözlenen, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde çökkün duygudurum varlığı (Not: Çocuklarda ve ergenlerde kolay öfkelenen bir duygudurum (irritabilite) olabilir.)

2. Neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde, etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk alamama durumu (öznel anlatıma göre ya da gözlemlerle belirlenir).

3. Kilo vermeye çalışırken (diyet yapmıyorken) çok kilo verme ya da kilo alma (örn. bir ay içerisinde kişinin ağırlığının %5' inden daha çok olan bir değişiklik) ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma. (Not: Çocuklarda beklenen kilo alımını sağlayamama göz önünde bulundurulmalıdır.)

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

5. Neredeyse her gün başkaları tarafından fark edilen psikomotor ajitasyon ya da yavaşlama (başkalarınca gözlenebilir; yalnızca öznel dinginlik sağlayamama ya da yavaşladığı duygusu taşıma olarak değil).

6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da enerji düşüklüğü olması

7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısallabilir) (yalnızca hasta olduğundan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).
8. Neredeyse her gün kişinin kendisinin fark ettiği veya başkaları tarafından fark edilen düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama
9. Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme (intihar) düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.
- A. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.
- B. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojik etkilerine bağlanamaz.
- C. Majör Depresyon döneminin ortaya çıkışı şizoafektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrısall bozukluk ya da şizofreni spektrumu kapsamında ve psikozla giden tanımlanmış ya da tanımlanmamış diğer bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.
- E. Hiçbir zaman bir mani dönemi ya da bir hipomani dönemi geçirilmemiştir.
- Not: Mani benzeri ya da hipomani benzeri dönemler maddenin yol açtığı dönemlerse ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojik etkilerine bağlanabiliyorsa bu dışlama uygulanmaz.

**Şekil 4.2.** MDB DSM-5 tanı kriterleri

#### 4.1.2. Epidemiyoloji

Majör depresif bozukluğun 12 aylık prevalansı ülkeler arasında farklılıklar göstermekle birlikte genel olarak yaklaşık %6'dır. İlk majör depresyon atağının başlaması için en olası dönem ergenliğin ortasından 40'lı yaşların ortasına kadar uzanmakta ancak hastaların neredeyse %40'ı ilk depresyon atağını 20 yaşından önce geçirmektedir ve ortalama başlangıç yaşı 20'li yaşların ortasıdır (17). Yaşam süresi boyunca, depresyon kadınlarda erkeklerden neredeyse iki kat daha fazla görülür ve her iki cinsiyette de yaşamın ikinci ve üçüncü on yıllarında depresyon sıklığı artmaktadır.(17)

Majör depresif bozukluğun yaygınlığı çocuklarda %0.6-1.1 gibi düşük oranlarda bildirilmiş olsa da ergenlerde ve genç yetişkinlerde, özellikle de kadınlarda keskin bir şekilde artmaktadır. Görülme sıklığındaki artış artan sosyal talepler ve stres faktörleri, hormonal değişiklikler ve beyin gelişimi ile açıklanmaktadır. Depresyonun tam yaygınlık oranları, örneklenen yaşa ve depresyonun ne kadar geniş tanımlandığına bağlı olarak değişmektedir (18).

2015 yılında dünyanın her bölgesinden 27 ülkede çocuk ve ergenler üzerinde yapılan 41 nüfus temelli çalışmanın meta-analizi, majör depresif bozukluk için dünya çapında 1 yıllık yaygınlık oranının %1-3 olduğunu göstermiştir. 2022 yılında yüksek gelirli ülkelerde yapılan bir meta-analiz benzer şekilde çocuk ve ergenlerde 1 yıllık depresyon yaygınlık oranını %1-3 olarak bildirmiştir. Bu çalışmalarda depresyon prevalansı oldukça düşük olsa da yaş grubu oldukça heterojendir ve depresyon yaygınlığı ergenlik döneminde artmaktadır (18). 2006 yılında yapılan bir inceleme, 13-18 yaş arası ergenler arasında depresyon yaygınlık oranının %5,6 olduğunu ortaya koymuştur. Shorey ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınladığı meta-analizde ergenlerde depresyonun 1 yıllık yaygınlığı %8 ve yaşam boyu yaygınlığı %13 olarak gösterilmiştir.(19). Ülkemizde 2018 yılında yayınlanan Karaçetin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MDB prevalansı preadölesan dönemde %1,06 olarak gösterilmiştir (20).

#### **4.1.3. Etiyoloji**

MDB'nin patofizyolojisinin anlaşılmasında önemli ölçüde ilerlemeler kaydedilmiştir ancak hiçbir model veya mekanizma hastalığın tüm yönlerini tatmin edici bir şekilde açıklayamamaktadır. Farklı hastalardaki atakların, hatta aynı hastada farklı zamanlarda görülen farklı atakların altında farklı nedenler veya patofizyolojik mekanizmaların olabileceği düşünülmektedir (17).

MDB karmaşık bir psikiyatrik bozukluktur. Hem genetik ve çevresel faktörler hem de moleküler ve hücrel mekanizmalar MDB'nin başlangıcında ve devamlılığında rol oynamaktadır. MDB'nin oluşumundan sorumlu mekanizmalar arasında beyin yapısı ve işlevindeki değişiklikler, enflamasyon, bağırsak-beyin eksen ve hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksı yer almaktadır. Genel olarak, biyolojik yatkınlık ile çevresel risk ve koruyucu faktörlerin birleşimi MDB riskini belirlemektedir (15).

#### **4.1.3.1. Monoamin Hipotezi**

MDB etiyolojisine yönelik tartışmaların çoğuna monoaminerjik nörotransmitterlerdeki (serotonin, noradrenalin ve dopamin gibi) merkezi eksikliklerin MDB'nin oluşumunda en azından kısmen sorumlu olduğunu savunan monoamin hipotezi hakim olmuştur. Bu teori başlangıçta serotonin ve noradrenalin seviyelerini düzenleyen ilaçların ruh halini etkilediğine dair gözlemler üzerine geliştirilmiştir (17). Bununla birlikte, monoamin yollarını modüle eden antidepresanların saatler içinde uygulanması ile MDB üzerindeki klinik etki arasında haftalar sürebilen gecikme ve MDB'li kişilerin tedavi yanıtı ve klinik sunumundaki yüksek değişkenlik, başka mekanizmaların da rol oynadığını düşündürmektedir (21,22).

#### **4.1.3.2. HPA Aks Değişiklikleri**

Hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini uzun yıllardır depresyon araştırmalarının odak noktası olmuştur (23–25). Özellikle, kronik stres HPA ekseninde işlev bozukluğuna yol açabilmekte ve kortizol, adrenokortikotropik hormon, kortikotropin salgılatıcı hormon ve antidiüretik hormon gibi hormonların salgılanmasını arttırmaktadır. Depresyon hastalarının yaklaşık %40-%60'ında hiperkortizolemi, azalmış ritmik salınım ve yüksek kortizol seviyeleri gibi bozulmuş bir HPA aksı bulunmaktadır (22,26).

HPA ekseninin stres kaynaklı düzensizliğinin depresyonla ilişkili olduğu ve altta yatan mekanizmaların kortizol salgısının artması ve glukokortikoid reseptör düzenleyici geri bildiriminin yetersiz inhibisyonu olarak gösterilmiştir (27,28). Ayrıca kortizol seviyelerindeki artışın özellikle melankolik depresyonda, depresyonun şiddetiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (29,30). Tedaviden sonra HPA eksenini normalleşmeyen depresyon hastalarında klinik yanıt ve prognoz daha kötü olmuştur. Bu bulgulara rağmen, önceki çalışmalar glukokortikoid reseptör antagonistleri gibi HPA eksenini düzenleyen tedavilerin depresif hastaların semptomlarını hafifletmediğini göstermiştir (22).

#### **4.1.3.3. Nöroinflamasyon**

İmmün-enflamasyon hipotezi, enflamatuvar yollar ile nöral devreler ve nörotransmitterler arasındaki etkileşimlerin depresyonun patogenezinde ve patofizyolojik süreçlerinde rol

oynadığını öne sürmektedir. Yapılan çalışmalar otoimmün veya enfeksiyöz hastalıkları olan hastaların depresyon geliştirme olasılığının genel nüfusa göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (31). Ayrıca, depresyonu olmayan bireylerin sitokinler veya sitokin indükleyiciler ile tedaviden sonra depresif semptomlar gösterebildiği, antidepresanlar ile bu semptomların hafiflediği gösterilmiştir. Dolaşımdaki sitokinler ve kemokinler, kan beyin bariyerindeki astrositlerin ve endotelial hücrelerin yüzey reseptörlerini düzenleyerek merkezi sinir sistemini aktive edebilir. İmmün enflamatuvar yanıtın; periferik tehlike sinyallerini merkeze ilettiği, sinyalleri güçlendirdiği ve stres/travma/enfeksiyon ile ilişkili depresif davranışın dış fenotipini oluşturduğu gösterilmiştir. Sitokinler ve kemokinler de doğrudan nöronlar üzerinde etkili olabilmekte, plastisitelerini değiştirebilmekte ve depresyon benzeri davranışları oluşturabilmektedir (17,22).

2020 yılında çocuk ve ergenlerde yapılmış 22 çalışmayı inceleyen bir çalışma çocuk ve ergenlerde depresyon ile eş zamanlı enflamasyonun pozitif ilişkili olduğunu, artan enflamatuvar belirteçler ile gelecekteki depresyon ilişkisini göstermiştir (32). Enflamasyonun depresyonun ortaya çıkması ve şiddetlenmesindeki rolü, çocuklukta artan interlekin-6 (IL-6) miktarının yaşamın ilerleyen dönemlerinde depresyon gelişme riskini arttırdığı bulgusu ve ölüm sonrası incelenen depresyon hastalarının beyinlerinde bulunan mikrogial aktivasyon ve nöroinflamasyon kanıtları ile daha da desteklenmektedir (17).

#### **4.1.3.4. Mikrobiyom-Bağırsak-Beyin Eksen**

Birçok çalışma mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin ruh hali, davranış ve beyindeki nöronal iletimin düzenlenmesinde rol oynadığını göstermiştir (33,34). Depresyon ve gastrointestinal hastalıkların komorbiditesinin yaygın olduğu iyi bilinmektedir (35,36). Bazı antidepresanlar, irritabl bağırsak sendromu ve yeme bozukluğu olan hastaların semptomlarını hafifletebilir (37). Bağırsak mikrobiyomu değişikliklerinin, depresif davranışlar ve beyin fonksiyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (38–40).

Depresyon ve mikrobiyata-bağırsak-beyin ekseninde potansiyel mekanizmanın; bağırsak mikrobiyotasının HPA eksen ve nöroendokrin, otonom ve nöroimmün sistemler de dahil olmak üzere çeşitli yollar veya sistemler aracılığıyla beyinle etkileşime girmesi olabileceği düşünülmektedir (41). Son kanıtlar bağırsak mikrobiyotasının serotonin, dopamin, noradrenalin, glutamat ve gama aminobütirik asit (GABA) dahil olmak üzere bağırsak ve

beyindeki nörotransmitter seviyelerini etkileyebileceğini göstermiştir (42). Buna ek olarak, son çalışmalar bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin de bağırsak bariyerini bozabileceğini ve daha yüksek periferik inflamatuvar sitokin seviyelerine sebep olabileceğini göstermiştir. Bu alandaki son araştırmalar önemli ilerlemeler kaydetmiş olsa da probiyotiklerin depresyon tedavisi üzerinde herhangi bir etkisi olup olmadığını ve altta yatan potansiyel mekanizmaların neler olduğunu belirlemek için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır (22).

#### **4.1.3.5. Nöroenez ve Plastisite**

MDB'deki yapısal ve işlevsel beyin farklılıkları, bozulmuş nöroplastisite ve nöroenez de içermektedir. Her zaman tutarlı olmasa da MDB'li kişilerin serumlarında ve beyin omurilik sıvısında Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) daha düşük bulunmuştur. Ayrıca, bazı postmortem çalışmalarda MDB'li kişilerde antidepresan aldıktan sonra başlangıç durumuna veya ilaç almayan kişilere kıyasla hipokampal hacim artışı gibi nöroenez belirteçleri bulunmuştur (15). Depresyon tedavisi gören hastalarda, tedavi görmemiş depresyon hastalarına kıyasla ve hatta depresyonda olmayan kişilere kıyasla önemli ölçüde daha fazla bölünen nöronal progenitor hücre gösterilmiştir. Bu bulgular, antidepresanların yetişkin beyinde nöroenez artırarak işe yarayabileceğini gösteren fare çalışmalarıyla tutarlıdır (17).

#### **4.1.3.6. Genetik ve Epigenetik Faktörler**

İkiz ve evlat edinme çalışmaları, depresyonun orta derecede kalıtsal olduğunu göstermiştir (43). MDB hastalarının birinci derece akrabalarında MDB gelişme riski, birinci derece akrabalarında MDB olmayan kişilere kıyasla üç kat artmaktadır (44). MDB olan bireylerin çocuklarında erken yetişkinlik döneminde MDB gelişme riski %35-40'tır ve bu oran MDB olmayan ebeveynlerin çocuklarında bulunan riskin iki katıdır. MDB'nin tahmini kalıtsallığı ~%37'dir ve bu oran diğer birçok psikiyatrik bozukluğun kalıtsallığından daha düşüktür (45). Ayrıca bu çalışmalarda beden kitle indeksi, koroner arter hastalığı ve diyabetes mellitus gibi kardiyometabolik durumlar ve depresyon arasında paylaşılmış genetik kırılgenlik gösterilmiştir (15). Depresyon patogeneğinde stresli olaylar gibi çevresel faktörlerin rol oynaması ve depresyonun karmaşık doğası sebebiyle depresyondan sorumlu genlerin güvenilir bir şekilde tanımlanması zorlaşmıştır (22).

MDB için genetik riskin bir başka boyutu da gen-çevre etkileşimleridir; MDB ile ilişkili genetik faktörler, bireye özgü çevresel faktörlerden etkilenebilir. Bu çevresel faktörlerden en çok çalışılanları çocukluk çağı travması ve yaşam zorluklarıdır (46). Epigenetik mekanizmalar gen-çevre etkileşimlerine aracılık edebilmektedir. MDB için öne çıkan risk faktörlerine sahip olan kişilerin kanında ve postmortem beyin örneklerinde MDB'nin bazı epigenetik belirteçleri tespit edilmiştir (47–49). Bununla birlikte, epigenom çapında çalışmalar henüz kesin sonuçlara varmak için yeterince büyük örnekleri içermemektedir (15).

#### **4.1.3.7. Beyin Görüntüleme Çalışmaları**

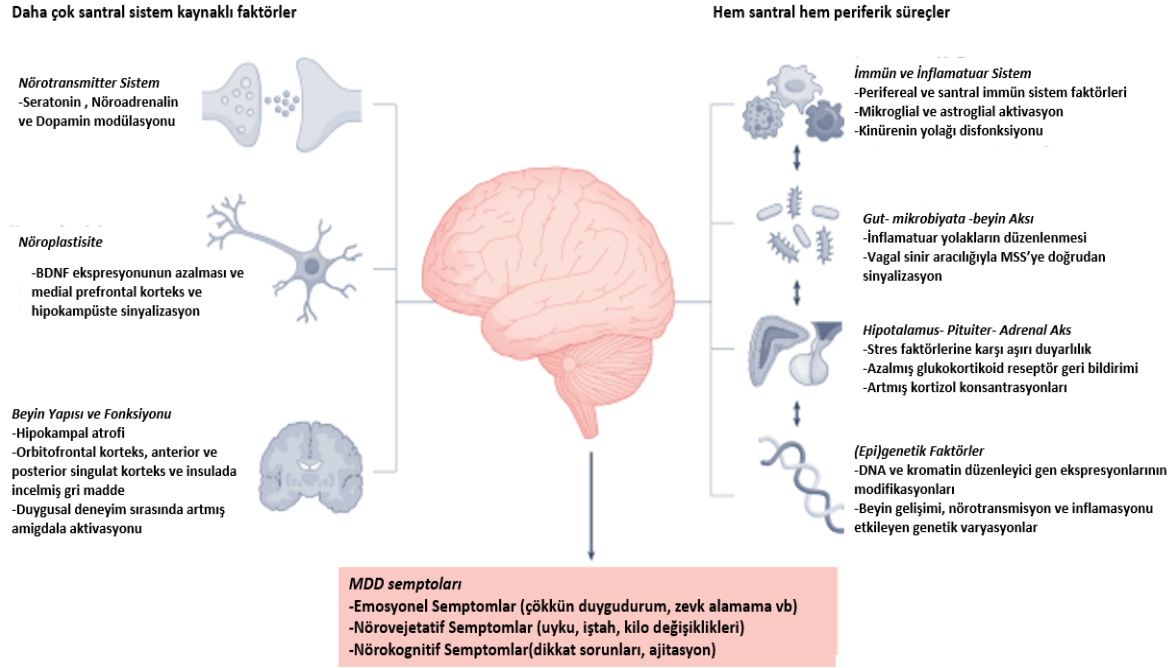
Kesitsel Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) çalışmaları; depresyonda frontal lob, anterior singulat girus, hipokampus, putamen, talamus ve amigdala gibi beyin bölgelerinde gri madde hasarı göstermiştir (50,51). Bazı çalışmalar depresif bozuklukta hipokampal hacmin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu, antidepresan tedavisi veya elektrokonvülsif terapi (EKT) sonrası hipokampal hacmin arttığını göstermiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada da tedaviye dirençli depresyonu olan hastalarda EKT'nin sağ hipokampus, amigdala ve putamen hacmini artırdığı bildirilmiştir (52–54).

Depresif bozukluklarda fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları genel olarak amigdalanın artmış aktivite ve bağlantıya sahip olduğunu, insula ve dorsal lateral prefrontal korteksin depresyonlu bireylerde düşük aktivasyon sergilediğini bulmuştur (55,56).

Fonksiyonel MRG çalışmaları duygusal ve motivasyonel uyaranları tespit eden ve belirginleştiren salience networkün, MDB'li kişilerde sağlıklı kontrollere göre artmış dinlenme durumu bağlantısı ve amigdala, dorsal anterior singulat korteks ve anterior insulanın yüksek aktivasyon sergilediğini göstermiştir. Buna karşın, hedefe yönelik davranışların kontrolü de dahil olmak üzere çeşitli üst düzey bilişsel süreçlerde yer alan frontoparietal ağ MDB'li kişilerde dinlenme halindeyken ve olumsuz uyaranlara (tikinti uyandırmak için tasarlanmış resimlere bakmak gibi) yanıt olarak azalmış bağlantısallık göstermektedir. Çalışmalar ayrıca MDB'li kişilerde default mod ağ için hem azalmış hem de artmış bağlantısallık olduğunu bildirmiştir (15).

#### 4.1.3.8. Çevresel Faktörler

Depresyon ile travmatik olaylara maruz kalma gibi çevresel faktörler arasındaki ilişkiye yönelik birçok araştırma yapılmıştır (57). Stresli yaşam olayları daha çok depresyonun ilk atağı ile ilişkilendirilmiş, kız cinsiyet ve birden çok olumsuz yaşam olayına maruz kalmanın depresyon riskini arttırdığı gösterilmiştir (58). Aile ilişkilerindeki zorluk, akran zorbalığına maruz kalmak, olumsuz tutum ve davranışlar depresyon için önemli risk faktörleri olarak gösterilmiştir (59,60). Yapılan çalışmalar ihmal ve çocuğa karşı olumsuz tutum ve davranışların yalnızca depresyon riskini artırmakla kalmayıp aynı zamanda komorbid durumlara (örneğin madde kullanımı), depresyon için daha erken başlangıç yaşına, daha kronik ve tedaviye dirençli depresyon riskine de sebep olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte kardeş, ebeveyn veya yakın arkadaşın kaybına bağlı yasın depresyon riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yas, ihmal, istismar, aile içi çatışmalar sadece depresyon başlangıcı için değil aynı zamanda depresyonun tekrarı için de risk oluşturmaktadır (61,62). Ebeveynde psikiyatrik hastalık bulunması ergenlerde depresyon riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (63). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar ve klinik araştırmalar, erken çocukluk dönemi travmasını HPA eksenindeki değişiklikler ile özellikle de glukokortikoid reseptör hipofonksiyonu aracılığıyla yaşamın ilerleyen dönemlerindeki depresyonla ilişkilendirmiştir. Çocukluk dönemindeki olumsuzluklara erken maruz kalma, glukokortikoid reseptör genindeki kilit bölgelerin DNA metilasyonuna yol açarak ekspresyonunu azaltmaktadır. Dolayısıyla duygusal ihmale veya cinsel ve fiziksel istismara maruz kalmanın MDB riski, şiddeti ve kronikliği üzerinde etkisi bulunmaktadır (17).



**Şekil 4.3.** Depresyonun etiyolojisi (15)

#### 4.1.4. Klinik

Çocuk ve ergenlerde depresyon için erişkinlerle aynı tanı kriterleri uygulanmasına karşın klinik özellikler yetişkinlerden farklılık gösterebilir. Özellikle iştah ve kilo sorunları, yorgunluk ve uykusuzluk gibi belirli vejetatif semptomlar klinik olarak çocuk ve ergenlerde daha yaygındır (64–66) . Hipersomnia ergenlerde daha az görülürken (67) kas-iskelet sistemi ağrısı veya baş ağrısı gibi açıklanamayan somatik semptomların çocuk ve ergenlerde yaygın olduğu bildirilmiştir (64,68).

Çocuk ve ergenlerde depresyonun klinik özellikleri yaşa göre değişiklik göstermektedir. Bebeklik ve okul öncesi dönemde çocuklar duygularını iyi ifade etme becerisine sahip olmadıklarından depresif belirtiler; ilgisizlik, bakım verenlerden uzaklaşma ve organik bir neden olmaksızın gelişimsel basamaklarda gecikme veya gerileme şeklinde görülebilmektedir (69).

Okul çağında çocuklar, bilişsel olarak çevresel stres faktörlerini (örn. aile içi çatışma, eleştiri, akademik başarısızlık) içselleştirebilir ve düşük öz saygı ve aşırı suçluluk sergileyebilirler. Bu yaş çocuklarda depresyonda somatik şikayetler (baş ağrısı, karın ağrısı),

anksiyete (okul fobisi, aşırı ayrılık kaygısı) ve sinirlilik (öfke nöbetleri ve diğer davranış sorunları) gibi belirtiler ön planda görülebilmektedir (70,71).

Ergenlerde MDB; huzursuzluk, arkadaşlara ve daha önceden keyif alınan etkinliklere karşı ilgi kaybı, içe kapanma, okul başarısında düşme, okula devamsızlık, dikkati toplamada zorluk, psikomotor yavaşlama, aşırı yeme, aşırı uyuma, iştahta azalma, uyku süresinde azalma, yalnızlık, düşük benlik saygısı, özkıyım düşüncesi ve girişimleri gibi belirtilerle görülebilmektedir (72).

#### **4.1.5. Seyir ve Prognoz**

Kliniğe başvuran ergenlerde majör depresif epizodların ortalama süresi yaklaşık 8 ay iken toplum örnekleminde yaklaşık 1-2 aydır. Çoğu çocuk ve ergen ilk depresif dönemden sonra iyileşse de ergenlerde hem klinik hem de toplum örnekleminde yapılan uzunlamasına çalışmalar, nüks olasılığının remisyondan 1-2 yıl sonra %20-60'a kadar ulaştığını ve 5 yıl sonra %70'e çıktığını göstermiştir. Nüksler yaşam boyunca devam edebilmekte ve MDB'li çocuk ve ergenlerin önemli bir kısmında yetişkinlik döneminde de MDB görülebilmektedir. Ayrıca MDB'li çocuk ve ergenlerin %20-40'ında ilerleyen dönemde bipolar bozukluk gelişebileceği gösterilmiştir (73).

Ergenlik döneminde depresyon geçiren hastalarda geçirmeyenlere kıyasla yetişkinlikte depresyon geçirme riski yaklaşık 3 kat daha fazladır. Depresyonun tekrarlama riskini artıran faktörler arasında kadın cinsiyet, ergenlik döneminde birden fazla depresyon dönemi geçirme, ebeveynlerin ruh sağlığının kötü olması, ailede depresyonun tekrarlama öyküsü, devam eden kişiler arası stres, akranlarla zayıf ilişkiler ve eşlik eden bozuklukların varlığı yer almaktadır (18).

MDB tanılı ergenlerde, daha sonraki kaygı bozukluğu (74,75), bipolar bozukluk (76) gibi diğer psikopatolojilerin riski artmıştır. Bununla birlikte MDB'li ergenlerde intihar girişimlerinin (77), alkol, sigara ve uyuşturucu kullanımı (78) ve riskli cinsel davranışların (örneğin, doğum kontrol yöntemlerinin kullanılmaması veya çok sayıda cinsel partner) (79,80) görülme sıklığında artış olduğu bildirilmiştir (18). Ayrıca depresyonla ilişkili olarak kardiyovasküler hastalık ve obezite riskinde artış olduğu gösterilmiştir (81,82). Olumsuz ruhsal ve fiziksel sağlık sonuçlarına ek olarak, gençlerde depresyonun psikososyal işlevsellik üzerinde

depresyonu olmayan gençlere kıyasla daha düşük eğitim başarısı ve yetişkinlikte daha yüksek işsizlik oranları gösterilmiştir (18).

#### **4.1.6. Komorbidite**

MDB'ye diğer psikiyatrik ve tıbbi durumlar sıklıkla eşlik eder. Depresif bozukluğu olan gençlerin %40-90'ında ek psikiyatrik bozukluklar vardır ve %50 kadarında iki veya daha fazla eş tanı bulunur. En sık görülen eş tanımlar anksiyete bozukluklarıdır, bunu yıkıcı bozukluklar, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve ergenlerde madde kullanım bozuklukları takip etmektedir (73).

#### **4.1.7. Ayırıcı Tanı**

Ergenlerde depresyonun ayırıcı tanısını yapmak çok önemlidir. Psikiyatrik bozuklukları taklit eden veya neden olan organik durumların öncelikle ayırt edilmesi gerekir. Ergenler için madde kullanımı, anksiyete bozuklukları, erken başlangıçlı şizofreni dikkatlice dışlanması gereken psikiyatrik durumlardır. Ayrıca somatizasyon bozuklukları, DEHB, karşıt olma karşı gelme bozukluğu, yaygın gelişimsel bozukluk gibi psikiyatrik bozuklukların ayırıcı tanısı da yapılmalıdır (73) (72).

Endokrin bozukluklar (diabetes mellitus, tiroid fonksiyon bozuklukları, addison hastalığı, hiperprolaktinemi, hiperparatiroidi, hipoparatiroidi), kafa travması, Huntington Hastalığı, anemi, temporal lobe epilepsisi, dermatolojik hastalıklar, kollajen ve kas hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları, kanser, sarkoidoz, amiloidoz, porfiriya gibi tıbbi nedenler ve antihipertansifler, kortikostereoidler, antikonvulzanlar , antiaritmikler gibi ilaçlar depresif semptomlara neden olabilir ve depresyon tanısı konulurken ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (72).

#### **4.1.8. Tedavi**

Birçok ülkede depresyon için oluşturulan kılavuzlar, çocuk ve ergen depresyonunu da kapsamakta ve depresyon tedavisinde aşamalı bir yaklaşım önermektedir. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) kılavuzları hafif depresyon için destek ve yaşam tarzında

(örneğin uyku, diyet ve ilaç kullanımı) değişiklikleri de içeren bir psikoeğitim verilmesini, 4 haftaya kadar beklemeyi ve kendiliğinden remisyona girmeyen kişilerde toplumsal destek ve müdahaleleri önermektedir. Kişinin günlük rutinine egzersiz ve davranış aktivasyonunun eklenmesi, müdahalenin tüm aşamalarında yardımcı olabilir (18).

NICE kılavuzuna göre orta ila şiddetli depresyonun olması, eşlik eden hastalıkların veya intihar düşüncesinin bulunması kişinin bir uzman tarafından görülmesi gerekliliğini doğurur. Orta şiddette depresyon için öncelikle kanıta dayalı bir psikoterapi veya ilaç ve psikoterapi kombine tedavisi önerilmektedir. Kronik veya şiddetli depresyon için, hastada veya birinci derece akrabalarında bipolar bozukluk varlığı ekarte edildikten sonra ilaç ve psikoterapi kombinasyonu önerilir. Belirtilerde 4-6 hafta içerisinde gerileme olmazsa akran zorbalığı, yetersiz uyku, beraberinde mevcut olan bir psikiyatrik veya tıbbi durumdan kaynaklanan sorunlar (örneğin anksiyete veya DEHB), aile içi çatışmalar, geçmiş veya mevcut travma gibi başka faktörlerin olmadığından emin olmak için yeniden değerlendirilme önerilir. Tedaviye direnç oluşturabilecek bir psikososyal etken bulunamamışsa tek başına psikoterapi alan ergenler için kombine tedavi sağlanmalı, ilaç tedavisi alan ergenler içinse alternatif bir psikoterapi denenmeli veya antidepresanların dozu arttırılmalıdır. Yeterli dozda ilaç ve psikoterapiye yanıt alınamadığı durumlarda başka bir antidepresana geçilmesi önerilmektedir. Bir antidepresan ve psikoterapiyle kombine tedaviye kısmi bir yanıtla karşılaşıldığında, başka bir ilaç eklenerek tedavi güçlendirilebilmektedir (18).

#### **4.2. Depresyon ve KVH İlişkisi ve Buna Aracılık Eden Endotelial Disfonksiyon**

Yapılan araştırmalarda depresyonun hipertansiyon, yüksek kolesterol ve artmış beden kitle indeksi gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız, koroner arter hastalığı (KAH) için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (83).

1990'ların başından bu yana yapılan çalışmalar, hastanede yatan KAH hastalarında MDB prevalansının %17- 27 arasında değiştiğini göstermiştir (84). MDB, KAH olan hastalarda 3-4 kat daha yaygındır. Depresyon hastalarında da KAH riski 2- 4 kat artmaktadır ve kardiyak mortalite riski de benzer şekilde daha yüksektir. Bu durum iki hastalık arasında çift yönlü bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir (1) Son yirmi yılda yayınlanan çok sayıda çalışma depresyon ve KAH arasındaki ilişkiyi doğrulamıştır. Barth ve arkadaşları tarafından yürütülen bir meta-analizde klinik depresyon, KAH tanılı hastalarda mortalite için önemli bir risk faktörü

olarak tanımlanmıştır (85). Orta yaşlı erkeklerde yapılan Çoklu Risk Faktörü Müdahale Çalışması (MRFIT), depresif semptomlar ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm riskinin ve spesifik olarak inme mortalitesinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (86). Birçok çalışma, depresif semptomatolojinin varlığının başlangıçta sağlıklı olan bireyler için gelecekteki koroner olayları öngördüğünü ve kardiyovasküler hastalığı olanların depresif semptom varlığında daha kötü prognoza sahip olduklarını göstermiştir (84,87,88). Baltimore Epidemiyoloji Çalışması'nda depresyon tanısı miyokard infarktüsü (MI) ve inme için risk faktörü olarak gösterilmiştir (84) . Depresyon, miyokard enfarktüsünü takip eden 6 ila 18 ay arasında KVH mortalitesi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiş ve artmış KVH morbiditesi ile ilişkilendirilmiştir (84,89) .

#### **4.2.1. Depresyon ve KVH İlişkisinde Olası Potansiyel Mekanizmalar**

MDB ve KVH arasında komorbidite yüksektir ve çift yönlüdür. Bu hastalıklar arasındaki yüksek komorbidite iyi bilinmesine rağmen altta yatan mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. KVH ve depresyon komorbiditesinde genetik, biyolojik sistemler, psikososyal ve davranışsal faktörlerin yanı sıra merkezi ve otonom sinir sistemleri, nöroendokrin sistem, immün sistem, vasküler ve hematolojik sistemler de rol oynamaktadır. Bu sistemlerdeki spesifik patofizyolojik faktörler arasında sempatik ve parasempatik sistemler arasındaki homeostatik dengesizlik, sempatoadrenal aktivasyon, HPA aks aktivasyonu, pro-inflamatuar bir durumla sonuçlanan immün sistem düzensizliği, trombosit aktivasyonu ve endotel disfonksiyonu yer almaktadır (84).

##### **4.2.1.1. HPA Aks ve Stres İlişkili Mekanizma**

HPA aksı, stres tepkilerinde rol oynayan fizyolojik bir sistemdir. Bir stres etkenine yanıt olarak hipotalamik nöronlar kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) sentezini ve hipotalamo-hipofizer portal sisteme salınımını artırır ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılatır. ACTH ve sempatik sinir sistemi adrenal bezlere kortizol ve katekolamin salgılamaları için sinyal gönderir. Adrenal glukokortikoidler hipofiz, hipokampus ve hipotalamusa geri bildirim sağlayarak HPA sisteminin aktivitesini düzenler (83).

Depresyonda CRH hiperaktivitesi ve deksametozon supresyon testine azalmış kortizol inhibisyonu gösterilmiştir; bu da glukokortikoidlerin depresif bozukluk tanılı hastalarda daha fazla salgılanabileceğini göstermektedir. HPA aksındaki işlev bozukluğu, sempatik sinir sistemindeki işlev bozukluğuna sebep olmaktadır. Depresyon tanılı bireylerde değişmiş katekolamin fonksiyonu belirgindir. HPA aksı ve sempatik sinir sistemi arasındaki etkileşimler depresyonda olumsuz kardiyovasküler olay riskinde rol oynayabilir (83). Depresyonda santral Nöroepinefrin (NE) düzeyleri azalırken periferik NE düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (90). NE ve epinefrin beta adrenarjik reseptör aktivitesi ile kalp hızında ve kasılmasında artışa sebep olabilir ve artmış kalp hızı diğer kardiyak risk faktörleriyle birlikte ani ölüm, kalp yetmezliği, miyokardiyal iskemi ve aritmilerle ilişkilidir (83). Hem kardiyovasküler hastalığı olan hem de olmayan depresyon hastalarında yüksek kalp hızı gösterilmiştir (91,92). Yapılan çalışmalar hem hipertansif hem de normotansif depresyon hastalarında kontrollere göre daha yüksek kalp atım hızları göstermiştir. Ayrıca depresyonun eşlik ettiği KAH hastalarında da depresyon eşlik etmeyenlere göre daha yüksek kalp atım hızı gösterilmiştir (83,93).

Depresyon ve HPA aks işlevindeki değişiklikler ve yüksek sempatik aktivite arasındaki ilişki kardiyovasküler düzensizliğe yol açabildiği gibi ortak bir değişken olan dış kaynaklı stres faktörlerinin varlığı hem ruh halini hem de kardiyovasküler düzenlemeyi etkileyebilir. HPA eksen ve sempatik sinir sistemi arasındaki etkileşimlerin depresyonda olumsuz kardiyovasküler olay riskinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (83).

#### **4.2.1.2. Otonom Sinir Sistemi İlişkili Mekanizma**

Otonom sinir sistemi (OSS), depresyon-enflamasyon-vasküler işlev bozukluğuna aracılık eden düzenleyici bir sistemdir. Otonom sinir sistemini oluşturan sempatik ve parasempatik sistemler fizyolojik homeostazı sürdürmeyi amaçlayan dinamik bir sempatovagal denge içerisinde dirler (3). Sempatik aşırı aktivite ve/veya vagal düşük aktivite ile karakterize edilen OSS homeostazındaki bozulma, depresyonla ilişkili olumsuz kardiyak sonuçlara önemli bir katkıda bulunmaktadır (94,95).

Depresyonla ilişkili otonom sinir sistemi anormallikleri KAH ilerleyişini hızlandırabilir. Bu anormallikler kardiyak otonomik tonu değiştirerek, pıhtılaştırıcı ve enflamatuvar süreçleri başlatarak, mental strese bağlı iskemi eşiğini düşürerek ve QT aralığını uzatarak kardiyak olaylara sebep olabilir (96).

Artmış sempatik ve/ veya azalmış parasempatik ton göstergelerinden biri düşük kalp hızı değişkenliği (HRV)'dir (96). Kalp hızı değişkenliği (HRV) çevresel durumlara optimum adaptasyonu sağlayan iki ardışık kalp atışı arasındaki değişimleri ifade eder. HRV birçok çalışmada MDB ile ilişkilendirilmiştir (96,97).

OSS ile immün sistem arasındaki ilişki immün yanıtın düzenlenmesine de yardımcı olur. Lenfoid organlara giden sempatik uyarılar adreno reseptörler aracılığıyla antienflamatuvar bir etkiye katkıda bulunurken, vagal uyarılar enterik sinir sistemi yoluyla bağırsakta immün yanıtları düzenler (98). Vagus uyarıları retiküloendotelial sistem organlarından asetilkolin salgılanmasını yol açar ve bu salınan asetilkolin  $\alpha_7$ nAChR reseptörlerine sahip makrofajlara bağlanarak antienflamatuvar etki oluşturur (kolinerjik antienflamatuvar yol) (99). Yapılan çalışmalar otonomik disfonksiyon, enflamasyon ve ateroskleroz belirteçlerinin ilişkili olduğunu göstermiştir (100). Örneğin, preklinik aterosklerozun bir belirteci olan intima media kalınlığı depresyona sahip hastalarda artmış C reaktif protein (CRP) ve azalmış HRV ile ilişkilendirilmiştir (101). Benzer şekilde, Ulleryd ve arkadaşları otonomik disfonksiyonun ateroskleroz ile ilişkili olduğu ve enflamasyonun bu ilişkiye aracılık etmede önemli bir rol oynayabileceğini göstermişlerdir (102).

OSS dengesizliği yalnızca enflamatuvar yanıtı değil; aynı zamanda trombosit agregasyonunu, pıhtılaşmayı veya lipoprotein metabolizmasını da etkileyebilmektedir. Sempatik aktivasyon hem pıhtılaşma hem de fibrinoliz yollarında eş zamanlı bir artışa neden olarak hiperkoagülabilité durumuna yol açar. Dolayısıyla eşlik eden hiperkoagülabilité değişiklikleriyle ilişkili sempatik kronik stimülasyon, aterosklerotik lezyon bölgelerinde kademeli fibrin birikimine katkıda bulunabilir ve endotel disfonksiyonu olan hastalarda akut stres yanıtı aterosklerotik plağın yırtılmasını tetikleyebilir. Bu nedenle, OSS homeostazının bozulması majör depresyon ve KVH'ı birbirine bağlayan karmaşık patofizyolojik mekanizmada temel bir rol oynayabilmektedir (3).

#### **4.2.1.3. Enflamasyon İlişkili Yolak**

Psiko-nöro-immünolojideki gelişmeler, majör depresyonun immün fonksiyonu değiştirebileceğini ve immün sistem anormalliklerinin de depresyonun etiyolojisinde rol oynayabileceğini göstermiştir (84). Köhler ve arkadaşlarının yapmış olduğu, depresyon ve enflamasyon arasındaki ilişkiyi araştıran 82 çalışmayı içeren bir meta analizde; interlökin-6

(IL-6), tümör nekrozis faktör-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-10, IL-13, IL-18 ve IL-12 düzeylerinin MDB hastalarında kontrollere kıyasla arttığı gösterilmiştir (103). Yapılan çalışmalar, depresyondaki bireylerde immün sistem hücreleri lökosit, monosit ve nötrofil sayılarında kontrollere kıyasla artış olduğunu (104–106) ve hücre aracılı immün fonksiyonunun bir göstergesi olan doğal öldürücü hücre aktivitesinin depresif hastalarda ortalamanın altında olduğunu göstermiştir (107,108). Depresyonda hümmoral aracılı bağışıklıkta rol oynayan B hücreleri de değişime uğramaktadır (109,110).

İmmün sistemdeki değişiklikler sadece depresyonla ilişkili olmayıp aynı zamanda doğrudan ve dolaylı olarak kardiyovasküler sistemle de bağlantılıdır. İmmün sistem bileşenleri trombositlerin aktivitesini etkileyebilir ve bu da olumsuz kardiyovasküler olaylara yol açabilmektedir. İmmün sistem duygudurumla ilişkili olmanın yanı sıra kardiyovasküler sistemle de çift yönlü bir etkileşim içerisinde. İmmün fonksiyon bozukluğunun hem değişen ruh hali hem de kardiyovasküler düzensizlik için ortak bir patofizyolojik mekanizma olarak hizmet etmesi mümkündür. İmmün fonksiyon bozukluğu ayrıca OSS ve HPA aksını etkileyerek depresyon ve KAH patogeneğinde rol oynayabilir (83). Depresyondaki proinflatuar sitokin yükselmesi fiziksel yaralanma ve/veya enfeksiyondan daha az olsa da sitokinlerin kronik olarak aşırı eksprese edilmesinin kardiyovasküler sistem üzerinde uzun vadeli olumsuz sonuçlara sebep olabileceği ve KAH ve plak oluşumunda rol oynayabileceği gösterilmiştir (84).

#### **4.2.1.4. Endotelyal Disfonksiyon**

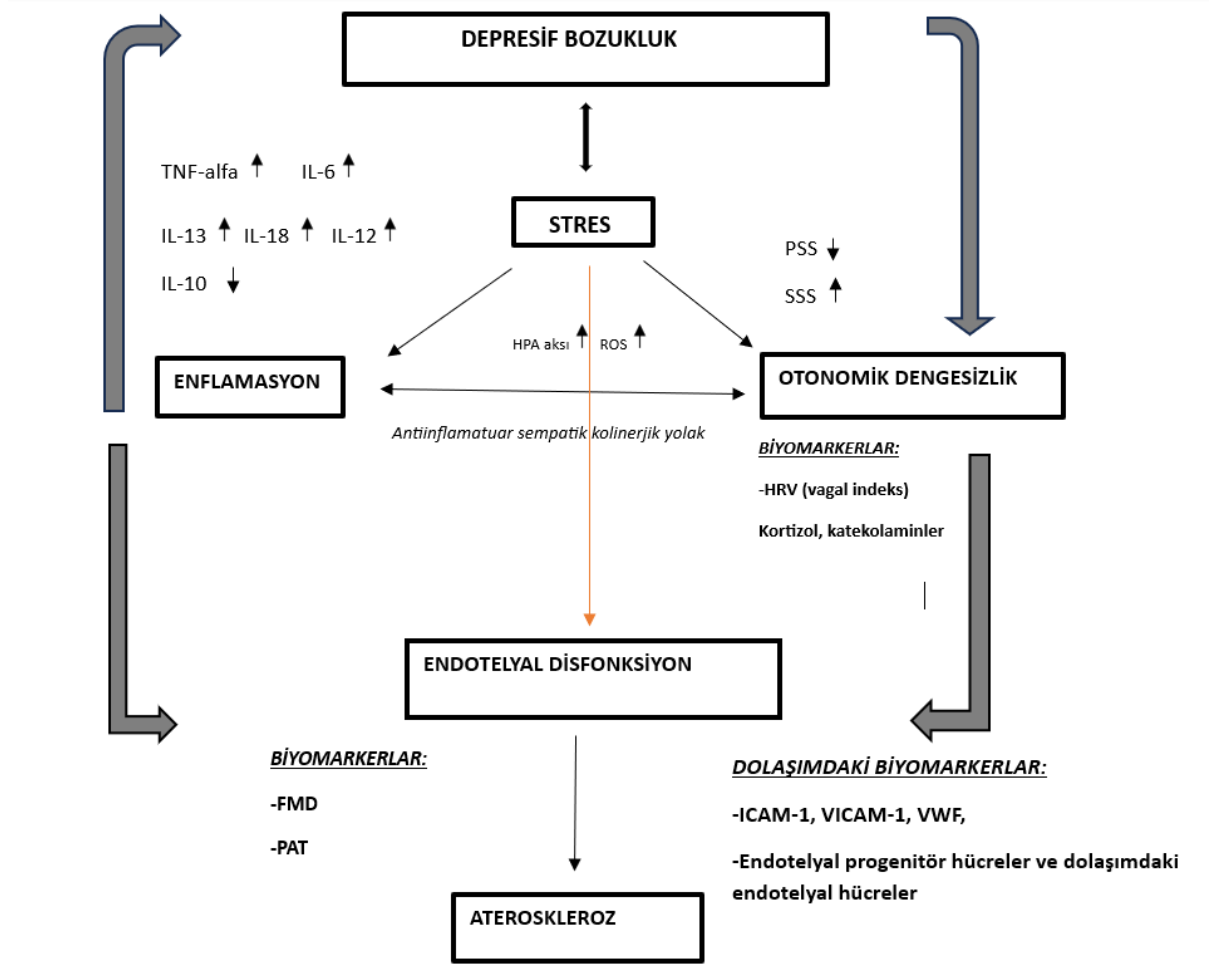
Depresyon ve KVH arasındaki ilişkiyi açıklayan potansiyel mekanizmalardan biri endotelyal disfonksiyondur (2,3,111,112). Endotel disfonksiyonu endotele bağlı vazodilatasyonun bozulduğu, prokoagülan ve proinflatuar bir durumla karakterizedir ve preklinik aterosklerozun bir belirtecidir. Endotelyal disfonksiyon daha yüksek kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir. Bu nedenle depresyon tanılı kişilerde endotel fonksiyonunun değerlendirilmesinin, kardiyovasküler hastalık geliştirme riski daha yüksek olan kişilerin belirlenmesine yardımcı olabileceği düşünülmektedir (2).

Birçok çalışma endotelyal disfonksiyonu depresif bozuklukla ilişkilendirmiş ve depresyonda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin artmasından sorumlu mekanizmalardan biri olarak göstermiştir (9). 2015 yılında Çin’de depresif bozukluk tanılı hastalar, remisyonundaki hastalar ve sağlıklı kontrol grubu incelenerek yapılan bir çalışmada

depresyonun endotelyal fonksiyonla yakından ilişkili olduğu ve depresif semptomlarda azalmanın endotelyal disfonksiyonu da azalttığı gösterilmiştir (7). Kardiyoloji literatüründe yayınlanan önceki çalışmalarda da depresyon ile bozulmuş endotel fonksiyonu arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüştür (9). Rajagopalan ve arkadaşları tarafından genç erişkin kadınlarda endotelyal disfonksiyon ve depresyon ilişkisi incelenmiş ve depresyon, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroza yatkınlık ile ilişkilendirilmiştir (113). Rybakowski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hem unipolar hem de bipolar duygudurum bozukluğu olan hastalarda depresif dönemler sırasında endotel fonksiyonunun bozulduğu gösterilmiştir (9). Yakın zamanda Şahan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da endotelyal disfonksiyonun hem unipolar hem de bipolar depresyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (8).

Depresyon ve KAH'ın komorbid patolojisinin potansiyel bir aracısı olarak enflamasyon üzerine kapsamlı araştırmalar yapılmıştır. Enflamasyonun KAH'ın gelişimi ve prognozundaki rolü kardiyovasküler literatürde kapsamlı bir şekilde tanımlanmıştır. Ateroskleroz, temelde lökosit adezyonu ve proinflamatuvar sitokin ekspresyonu gibi süreçlerin plak destabilizasyonuna ve bunun sonucunda rüptür ve tromboza katkıda bulunduğu enflamatuvar bir hastalıktır. Ayrıca immün sistem ile ruh sağlığı bozuklukları arasında bir bağlantı olduğu (110,114) ve özellikle proinflamatuvar sitokin seviyeleri ile ölçülen immün aktivasyonunun depresif bozukluklarda arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (115). Enflamasyonun depresyon ve KAH ile bağlantısında 'endotel' kilit bir rol oynamaktadır. Ateroskleroz gelişiminin ayırt edici erken aşaması olan endotel disfonksiyonu, düşük dereceli kronik inflamasyon ve KAH arasındaki ilişkide bir "ara fenotip" olarak tanımlanmıştır (1). Birçok araştırma depresyonda endotel işlevinin bozulduğunu öne sürmüş ve endotel disfonksiyonunu KAH bağlamında depresyon için bir belirteç olarak değerlendirmiştir (101,116–118).

Depresif bozukluklarda, oksidatif hasar belirteçlerinin de arttığı gösterilmiştir. Enflamasyonun artan oksidatif strese yol açtığı ve enflamasyon ve oksidatif strese karşı savunmasız olan vasküler endoteli etkilediği gösterilmiştir (8,119). Hem oksidatif stres hem de endotelyal nitrik oksitin (NO) azalması, MDB'de ateroskleroz gelişimine/ilerlemesine yatkınlık yaratan vasküler bir fenotip olarak endotelyal disfonksiyona yol açan önemli bir mekanizmadır (3,84). Aşağıdaki resimde depresyon ve KVH arasındaki ilişkiye aracılık eden mekanizmalar ve bunların birbirleriyle ilişkisi özetlenmiştir.



**Şekil 4.4.** Endotelial disfonksiyon, depresyon, KVH ilişkisi (3)

(PSS : Parasempatik Sinir Sistemi , SSS: Sempatik Sinir Sistemi, ROS: Reaktif Oksijen Radikalleri, HPA: Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal, TNF: Tümör Nekroz Faktör, IL: İnterlökin, HRV: Kalp Hızı Değişkenliği, FMD: Akım Aracılı Dilatasyon, PAT: Parmak Ucu Pletismografisi, ICAM-1 : Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1, VICAM-1: Vasküler Adezyon Molekülü-1)

### 4.3. Endotelial Disfonksiyonun Ölçülmesi

#### 4.3.1. Akım Aracılı Dilatasyon (Flow Mediated Dilation, FMD)

FMD, reaktif hiperemiye yanıt olarak gelişen arter çapındaki değişikliği ölçen ve girişimsel olmayan bir endotel disfonksiyonu değerlendirme aracıdır. FMD, çoğunlukla brakial arterden yapılırsa da bazı çalışmalarda radial ve femoral arterlerden ölçümler de kullanılmıştır. FMD hesaplanırken önce bazal çap ölçülür ve daha sonra manşon sistolik değerlerin üstüne çıkacak şekilde şişirilerek 5 dakika beklenir. Daha sonra manşon gevşetilerek oluşan reaktif

hiperemi dönemindeki çap ölçülür. FMD bazal çap ve hiperemik dönemdeki maksimum çap arasındaki farktır. FMD’de esas yanıt nitrik oksit (NO) aracılı olsa da diğer vazodilatör yollar da katkıda bulunabilir. FMD ile ölçülen periferik endotel fonksiyonunun koroner arter endotel fonksiyonuyla korele olduğu gösterilmiştir. FMD invaziv olmaması sebebiyle yaygın olarak kullanılsa da uygulaması teknik açıdan zordur ve kapsamlı eğitim ve standardizasyon gerektirmektedir (10).

#### **4.3.2. Parmak Ucu Pletismografisi (PAT)**

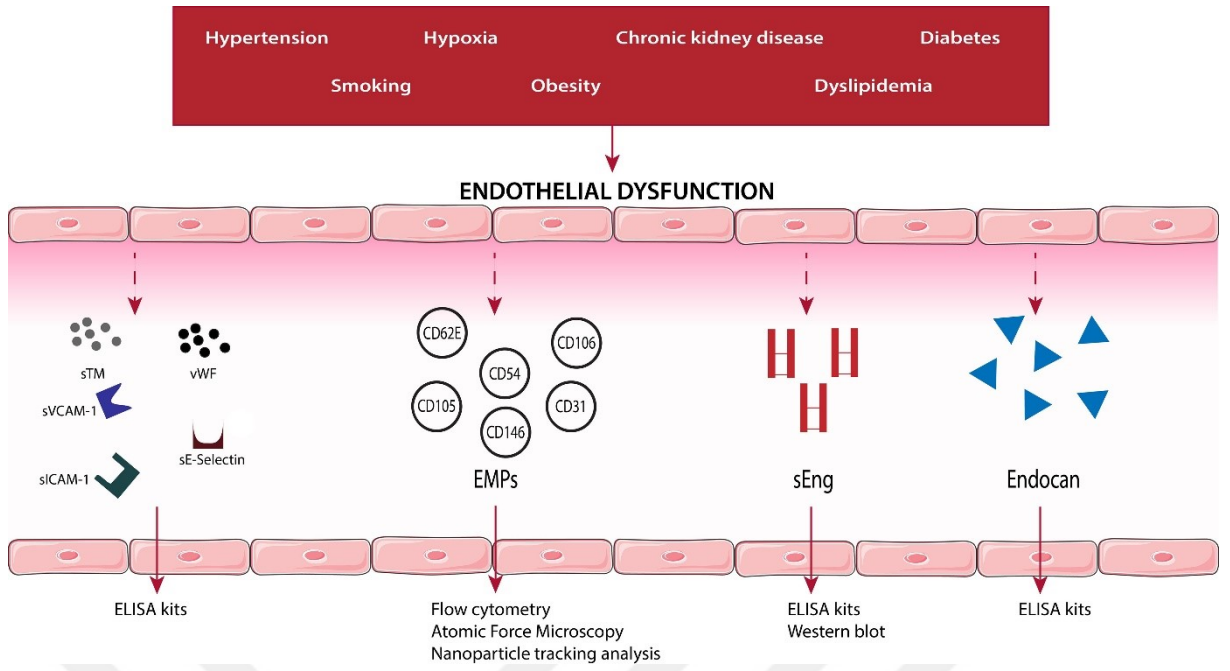
Endotelyal disfonksiyonunu ölçmek için kullanılan invaziv olmayan ve gözlemciden bağımsız bir yöntemdir. FMD’ye benzer şekilde başlangıçtaki dinlenme parametreleri kaydedildikten sonra kan akışı oklüzyonu uygulanır ve reaktif hiperemik dönemde nabız dalgası genliği değerlendirilir. PAT’ta pletismografik eğriler oklüzyon olan ve olmayan her iki elin işaret parmaklarında eşzamanlı olarak kaydedilir. Bu yöntem, vazokonstriksiyonda kontralateral değişiklikleri izlemeye ve sonuç olarak kaydedilen reaktif hiperemi parametrelerini düzeltmeye ve gözlemci hatasını azaltmaya olanak tanır (3).

Endotelyal disfonksiyon koroner arterlerin anjiyografik değerlendirilmesi ve invaziv brakiyal arter pletismografisi gibi invaziv yöntemlerle birlikte de değerlendirilebilir (10).

#### **4.3.3. Biyokimyasal Belirteçler**

Endotel disfonksiyonunu değerlendirmeye yönelik başka bir yaklaşım endotel ilişkili belirteçlerin plazma seviyelerinin ölçümüne dayanmaktadır. Endotel biyobelirteçleri arasında Weibel Palade Cisimcikleri, von Willebrand faktör, çözümlü trombomodulin, dolaşımdaki adezyon molekülleri ICAM-1, VICAM -1 ve E seçtin yer almaktadır. Bu biyobelirteçler periferik kandan ELİSA yöntemiyle ölçülebilmektedir (120). Bununla birlikte endotelyal disfonksiyon için yeni biyobelirteçler araştırılmaya devam edilmektedir. Bu belirteçler arasında Endoglin, Endocan, Endotelyal Mikropartiküller, Endotelyal Progenitör Hücreler ve mikroRNA’lar yer almaktadır (11).

Aşağıdaki resimde endotelyal disfonksiyonu ölçmek için kullanılan biyobelirteçler ve ölçüm yöntemleri özetlenmiştir.



**Şekil 4.5.** Endotelial disfonksiyon ölçüm yöntemleri (11)

Aşağıdaki şekilde endotelial disfonksiyon ölçüm yöntemlerinden EMPs, Endocan ve Endoglin İdeal Endotelial Ölçüm Yöntemi Kriterleri baz alınarak karşılaştırılmıştır (Şekil 5.3).

| Kriter                                                 | Endotelial Mikropartiküler (EMPs) | Endocan | Endoglin   |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------|------------|
| Endotel fonksiyonunu yansıtmama                        | Evet                              | Evet    | Muhtemelen |
| Hastalık durumunu yansıtmama                           | Evet                              | Evet    | Tartışmalı |
| Kardiyovasküler risk sınıflandırmasına katkıda bulunma | Evet                              | Evet    | Evet       |
| Özgüllük                                               | Yüksek                            | Yüksek  | Orta       |
| Tekrarlanabilme                                        | Zayıf                             | Yüksek  | Orta       |
| Uygulayıcıdan bağımsız olma                            | Hayır                             | Evet    | Evet       |
| Ucuz olma                                              | Hayır                             | Evet    | Evet       |
| Tanım üzerine fikir birliği olması                     | Hayır                             | Evet    | Evet       |
| Standardize metot olması                               | Hayır                             | Evet    | Evet       |

**Şekil 4.6.** Endotelial ölçüm yöntemleri kriterlerine göre endocan, endoglin ve endotelial mikropartiküllerin karşılaştırılması (11)

#### 4.3.3.1. Hücreler Arası Adezyon Molekülü Çözünür Formu-1 (sICAM-1) ve Vasküler Hücre Adezyon Molekülü Çözünür Formu-1 (sVCAM-1)

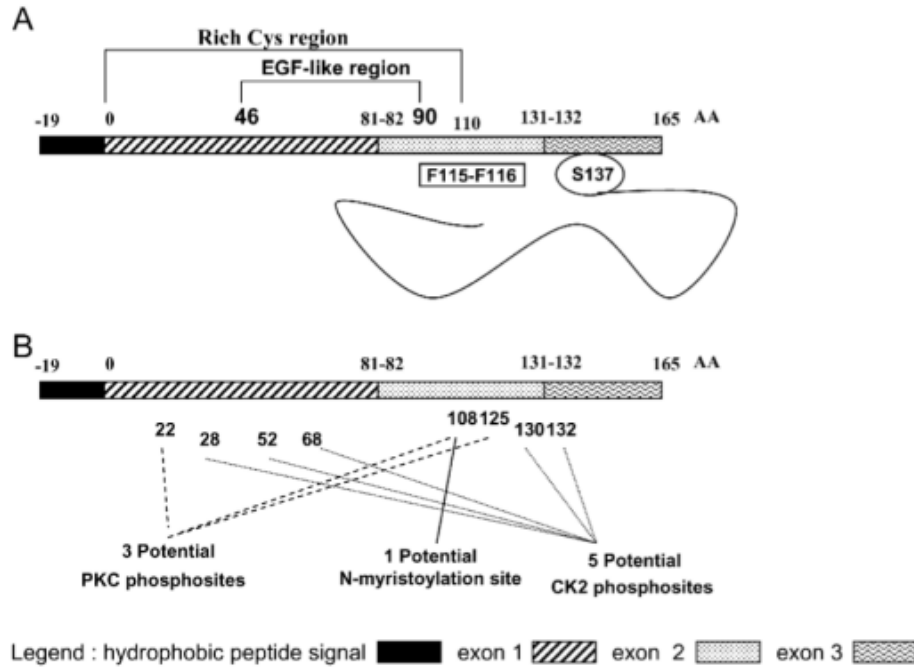
Hücrel adezyon molekülleri, çeşitli enflamatuvar sitokinlere yanıt olarak lökositlerin endotel yüzeyine bağlanmasına ve transmigrasyonuna aracılık ederler. Aterosklerozun

başlamasında önemli rol oynadıkları düşünülmektedir. İntegrinler, selektinler ve immünoglobulin ailesi olmak üzere üç grup hücresel adezyon molekülü tanımlanmıştır (121).

ICAM-1 ve VCAM-1 immünoglobulinlere benzeyen moleküler yapılara sahiptir. Bu moleküller, lökositler ve trombositler üzerinde ifade edilen integrinler için endotelyal ligandlardır ve dolaşımdaki lökositlerin endotelyal yapışmasını kolaylaştırırlar. ICAM-1 ve VCAM-1'in ekspresyonu enflamatuvar sitokinlere veya okside düşük yoğunluklu lipoproteine (LDL) yanıt olarak artar (120). Bu transmembran proteinler monositlerin ve lenfositlerin bağlanmasında ve yuvarlanmasında, lökositlerin sıkı bağlantıları ve transendotelyal göçünde görev alırlar (121). Çözünür formları (sICAM-1 ve sVCAM-1) kan beyin bariyeri geçirgenliğinde rol oynayarak periferik sitokinlerin merkezi sinir sistemine (MSS) girmesi ve proinflamatuvar immün cevabı arttırarak psikopatolojik değişikliklere neden olabilir (122). sICAM-1 ve sVICAM-1 plazma seviyeleri endotelyal disfonksiyonu göstermede kullanılan yöntemlerden biridir (11). Yapılan patoloji çalışmalarında ICAM-1 ve VCAM-1 aterosklerotik plaklarda tespit edilmiş, ayrıca plazma sICAM-1 ve sVICAM-1 düzeylerinin koroner arter hastalıklarında yüksek olduğu gösterilmiştir (120). Şizofreni, psikotik bozukluklar ve duygudurum bozukluklarında sICAM-1 ve sVCAM-1 seviyelerinde değişiklikler gösterilmiştir (123). Van Agtmaal ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir metaanalizde sICAM-1 ve sVICAM-1 plazma düzeylerinin depresyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (124). Baghai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sICAM-1 seviyelerinin depresif bozuklukta kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (125).

#### **4.3.3.2. Endocan (Endotelyal Spesifik Molekül- 1, ESM-1)**

İnsan endotelyal hücre spesifik molekül (ESM-1) olarak bilinen Endocan ilk kez 1996 yılında insan endotelyal hücrelerinden izole edilmiştir (126). 5. kromozomun uzun kolunda 3 ekson ve araya giren 2 introndan oluşan tek gen tarafından kodlanmaktadır. Primatlar ve memelilerde yüksek derecede korunmuş bir gene sahiptir (127). İlerleyen araştırmalarda molekülün, proteoglikan ailesinin bir üyesi olduğu gösterilmiştir. Proteoglikanlar; ekstraselüler matrikste yer alan, kompleks yapıda makromoleküllerdir ve merkezde değişken yapıda bir kor proteini ve bu proteinle ilişkili olan glikozaminoglikan zincirlerinden oluşurlar (127). Endocan, vasküler endotelden salınan yeni bir proteoglikandır (13).



**Şekil 4.7.** Endocanın yapısı (127)

Diğer proteoglikanların aksine, endocan subendotelyal bazal membranda lokalize değildir, çözünebilir bir yapıdadır ve kan dolaşımında serbest olarak bulunmaktadır (128). Yapılan çalışmalarda endocanın pek çok sistemde rol oynadığı gösterilmiştir. Endocanın, insanlarda vasküler endotelden salgılandığı ve dolaşımda da bulunduğu saptanmıştır. Hücre adezyonu, inflamasyon ve neoplastik süreçlerde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (129).

Endocan molekülü; büyüme faktörleri, kemokinler, ekstraselüler matriks proteinleri gibi pek çok molekülle etkileşim halindedir ve hücre proliferasyonu, migrasyonu, angienez gibi çeşitli hücresel süreçlerde rol alır (127). TNF- $\alpha$ , vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2) gibi moleküller vasküler endotelden endocan salınımını artırır (129). Yapılan çalışmalarda, endocan mRNA düzeyinin IL-1, IL-6, TNF-alfa gibi sitokinlerin salınımı ile de arttığı gösterilmiştir. İnterferon gamanın (IFN-gama) ise TNF-alfa'nın endocan salınımını artırıcı etkisini engellediği gösterilmiştir. Böylece endocan salınımının, enflamatuvar süreçte kontrol altında tutulduğu düşünülmektedir (126). Angienez sürecinde de VEGF ve FGF-2 salınımı sonrası endocan mRNA düzeyinin 4 kat arttığı gösterilmiştir (130).

Endocan; dermatan sülfat yapısı haricinde, kor proteini aracılığı ile de monosit ve lenfosit gibi birçok hücre ile etkileşime girmektedir. Aynı zamanda kor proteini, integrin, CD11a ve

CD18'e de yüksek afinite ile bağlanabilmektedir. Endocan molekülü, lenfositlerin ICAM-1'e bağlanmasını inhibe ederek, lökosit adezyonunu ve aktivasyonunu inhibe etmektedir (131).

Endocanın endotel hasarı ve koroner arter hastalığı ile ilişkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Endocan; VEGF-A'nın reseptörü olan vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü-2 (VEGFR-2) ile etkileşimini arttırarak endotelyal permeabiliteyi arttırmakta, aktifleşen endotele lökosit adezyonu ve migrasyonu artmaktadır. Endocanın, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu arttırdığı ve aterosklerotik plak oluşumunu arttırabildiği gösterilmiştir (12,132). Aterosklerotik damarlarda yapılan immünohistokimyasal incelemelerde de bu damarların yüksek düzeyde endocan eksprese ettikleri gösterilmiştir (133).

Endocan sepsis, malignite, kardiyovasküler hastalıklar, epilepsi gibi birçok hastalıkta bir biyobelirteç olarak araştırılmıştır ancak psikiyatrik bozukluklarda serum endocan düzeyleriyle ilgili çok az çalışma bulunmaktadır (134). Şahan ve arkadaşlarının yakın zamanda erişkinlerle yaptığı çalışmada unipolar ve bipolar depresyonu olan hastalarda endocan düzeyleri araştırılmış ve MDB grubunda sağlıklı kontrollerden belirgin yüksek endocan düzeyleri bulunurken, bipolar depresyonu olan grupta her iki gruptan da yüksek endocan düzeyleri olduğu saptanmıştır (8). Oral ve arkadaşlarının yakın zamanda bipolar bozukluğu olan erişkinlerle yaptıkları bir çalışmada; bipolar bozukluğu olan erişkinlerdeki endocan düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu gösterilmiş, bipolar bozukluk grubunda da atak dönemindeki endocan düzeyleri remisyonundaki hastalardan daha yüksek olarak bulunmuştur (134). Endocanın, bipolar ve unipolar depresyonda endotelyal disfonksiyon için potansiyel bir biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir (8,12,13). Çocuklarda da endotel disfonksiyonunu göstermek için birçok çalışmada endocan düzeyleri kullanılmıştır. Sherief ve arkadaşlarının 2021 yılında Akut Lenfoblastik Lenfoma (ALL) tanılı çocuklarla yaptığı bir çalışmada ALL'li çocuklarda endocan seviyeleri sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve bunun endotelyal disfonksiyon ve erken ateroskleroz gelişme riskinin belirleyicisi olabileceği düşünülmüştür (135). Anlk ve arkadaşlarının 2020 yılında Tip1 Diyabetes Mellitus'a sahip çocuklarla yaptığı bir çalışmada serum endocan ve endoglin düzeyleri sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ve yüksek endocan ve endoglin düzeyleri hastalığın erken evrelerinde meydana gelen endotelyal disfonksiyon için bir belirteç olarak gösterilmiştir (136). Nalbantoğlu ve arkadaşlarının obez çocuklarla yaptıkları bir çalışmada, endocan düzeyleri sağlıklı kontrollerden anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada, endocan düzeyleri ile ateroskleroz gelişiminin erken bir belirtisi olan karotid intima media kalınlığı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (137). Morace ve arkadaşlarının obez çocuklarla

yaptıkları bir çalışmada serum endocan düzeyleri obez çocuklarda yüksek bulunmuş ve endocanın obez çocuklarda endotel disfonksiyonun bir biyobelirteci olarak kullanılabileceği ve gelecekteki kardiyovasküler riski öngörebileceği belirtilmiştir (138).

Tüm bu bilgiler ışığında bu çalışmada MDB tanılı bireylerde morbidite ve mortaliteyi arttıran bir durum olan kardiyovasküler hastalıkların etyopatogenezinde rol oynayan endotelial disfonksiyon; daha önce adolesan grupta araştırılmamış olan serum endocan, sICAM-1 ve sVICAM-1 düzeyleri ile araştırılmıştır. Bu çalışma ile depresyon ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin anlaşılması, depresyona bağlı kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesine yardımcı tanısal ve prognostik biyobelirteçlerin tanımlanmasına katkı sağlanması amaçlanmıştır.



## 5. GEREÇ ve YÖNTEM

### 5.1. Örneklem Seçimi

Çalışma; “Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu” tarafından 14 Aralık 2023 tarihinde onaylanmıştır (Karar No: İ11-771-23). Etik kurul onayının alınmasının ardından Ocak 2024-Ağustos 2024 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları (AÜÇERSAH) polikliniğine başvuran DSM-5 tanı ölçütlerine göre ‘Major Depresif Bozukluk’ (MDB) tanısı konulan ve dahil edilme ölçütlerini karşılayan 13-18 yaş arası 20 ergen ‘MDB grubu’ olarak çalışmaya dahil edilmiştir. AÜÇERSAH polikliniğine başvurmuş ergenler ya da başvuru sahiplerinin yakınları arasından DSM-5 tanı kriterlerine göre herhangi bir psikiyatrik tanı almayan, kontrol grubu için belirlenen dahil edilme ölçütlerini karşılayan, çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra katılmaya gönüllü olan 13-18 yaş arası 20 çocuk ise ‘kontrol grubu’ olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen ergenler ve ebeveynlerine çalışma hakkında bilgi verildikten sonra, çalışmaya katılmayı kabul eden ergen ve ebeveynlerden yazılı onam alınmıştır. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formları Ek-1’de sunulmuştur. Çalışmanın finansal desteği ‘Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü’ tarafından sağlanmıştır.

### 5.2. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

#### **MDB Grubu için Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri**

- 1-DSM-5 tanı kriterlerine göre Major Depresif Bozukluk tanısını karşılamak
- 2-13-18 yaş aralığında olmak
- 3-Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak ve velilerin aydınlatılmış onam vermesi
- 4-Genetik, nörolojik veya kronik herhangi bir tıbbi hastalığın olmaması (hipertansiyon, diyabet, kanser, kemik kırığı, enflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklar)
- 5-Herhangi bir nörolojik, psikiyatrik ve antienflamatuvar ilaç kullanmaması

6-Beden kitle indeksinin (BKİ) normal olması

7-Kronik alkol veya sigara kullanmamak

8-Son 14 günde enfeksiyöz hastalık geçirmemiş olmak

9-Zekanın klinik olarak normal olması

10-Eşlik eden psikiyatrik tanısının olmaması

### **MDB Grubu için Dışlanma Kriterleri**

1-Bakım veren/ebeveynlerin, onam vermelerini engelleyebilecek zihinsel/bedensel engeli olması

2-Katılımcıların yapılacak görüşmelere katılımını engelleyebilecek veya doldurulması istenen ölçekleri dolduramayacak düzeyde veya bakım verenin onam vermesini engelleyecek düzeyde Türkçe bilmemesi

### **Kontrol Grubu için Dahil Edilme Kriterleri**

1-13-18 yaş aralığında olmak

2-Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak ve velilerin aydınlatılmış onam vermesi

3-Genetik, nörolojik veya kronik herhangi bir tıbbi hastalığın olmaması (hipertansiyon, diyabet, kanser, kemik kırığı, enflamatuvar hastalıklar)

4-Herhangi bir nörolojik, psikiyatrik ve antienflamatuvar ilaç kullanmaması

5-Kronik alkol veya sigara kullanmamak

6-Son 14 günde enfeksiyöz hastalık geçirmemiş olmak

7- Beden kitle indeksinin (BKİ) normal olması

8-Psikiyatrik tanısının olmaması

9-Zekanın klinik olarak normal olması

### **Kontrol Grubu için Dışlama Kriterleri**

1-Bakım veren/ebeveynlerin, onam vermelerini engelleyebilecek ve görüşmeye engel teşkil edecek zihinsel/bedensel engeli olması

2-Katılımcıların veya ebeveynlerinin yapılacak görüşmelere katılımını engelleyebilecek veya doldurulması istenen ölçekleri dolduramayacak düzeyde veya onam vermesini engelleyecek düzeyde Türkçe bilmiyor olması

### **5.3. Örneklem Büyüklüğü**

Çalışmada primer değişken olan endocan düzeyleri açısından 2 grup arasında 0,3 ng/ml birimlik farkın (SD=0,2) ve %95 güç ile belirlenmesi için toplam kişi sayısının 22 olması gerektiği hesaplanmıştır. Araştırılması planlanan diğer molekül olan sICAM-1 düzeyleri açısından ise 2 grup arasında 50 birimlik farkın (SD=50) %80 güç ile belirlenmesi için toplam kişi sayısının 28 olması gerektiği hesaplanmıştır. Çalışma için her bir gruba 20 kişi olmak üzere toplam 40 kişi alınması planlanmıştır. Hesaplama G\*Power 3.1.9.2. paket programı kullanılarak yapılmıştır.

### **5.4. Tanı ve Değerlendirme Süreci**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yapılan psikiyatrik ve psikometrik değerlendirmeler sonrasında DSM 5'e göre Major Depresif Bozukluk tanısı konulmuş ve MDB grubu için dahil edilme kriterlerini karşılayan 13-18 yaş arası ergenler ve DSM-5 kriterlerine göre herhangi bir tanı almamış kontrol grubu için dahil edilme kriterlerini karşılayan 13-18 yaş arası ergenler ve ebeveynlerine çalışma hakkında detaylı bilgi verildikten sonra yazılı onamları alınmıştır.

Araştırmacı tarafından ek psikopatolojileri taramak adına tüm katılımcılara 'Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-DSM-5' uygulanmıştır.

Tüm katılımcılara depresyon ve anksiyete skorlarını taramak amacıyla katılımcıların kendilerinin doldurduğu 'Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş)

doldurtulmuştur. Katılımcıların bakım verenleri ve kendileri ile görüşülerek Sosyodemografik Veri Formu araştırmacı tarafından doldurulmuştur. MDB grubu için katılımcılara araştırmacı tarafından Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ve Global İzlem Ölçeği (GAS) uygulanmıştır.

Endotelyal disfonksiyon için olası karıştırıcı faktörler daha önceki çalışmalardan elde edilen bilgilere göre BKİ, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve trigliserit düzeyleri ve açlık kan şekeri düzeyleri olarak belirlenmiştir (2).

Tüm katılımcıların boy, kilo ölçümleri araştırmacı tarafından yapılmış ve BKİ ağırlık (kg) / boy uzunluğunun karesi (m<sup>2</sup>) formülü ile hesaplanmıştır. 3-5 dakika dinlenmeyi takiben manşon üst kolun %80 ini kaplayacak şekilde oturur pozisyonda sağ koldan tansiyon ve kalp hızı ölçümü yapılmıştır. Katılımcılardan 12 saatlik açlık sonrası sabah 09:00-10:30 saatleri arasında 5-10 ml periferik venöz kan örneği biyokimya tüpüne alınmış ve uygun koşullarda Tıbbi Biyokimya Laboratuvarına transferi sağlanmıştır. Endocan, sICAM-1 ve sVICAM-1 için alınan örnekler, 10-15 dakika boyunca 3000xg rölatif santrifüj kuvvetinde santrifüj edildikten sonra plazma örnekleri ayrılarak -80°C’de eppendorf tüplerde biyokimyasal analizin yapılacağı tarihe kadar muhafaza edilmiştir. Hastaların HDL, LDL, total kolesterol, trigliserit ve açlık kan şekeri ölçümleri örneğin alınmasının ardından laboratuvara transferi sağlandıktan hemen sonra ELİSA yöntemiyle çalışılmıştır.

## **5.5. Veri Toplama Yöntemleri**

### **5.5.1. Sosyodemografik Veri Formu**

Sosyodemografik Veri Formu araştırmacılar tarafından katılımcının yaşı, cinsiyeti, ebeveynlerinin yaşı ve mesleği, ailenin ekonomik durumu ve yapısı, ailede bulunan tıbbi ve psikiyatrik hastalıklar ve kalp hastalığı ve katılımcının depresyon süresi, kendine zarar verme davranışı ve intihar girişimi gibi klinik özellikleri sorgulamak açısından oluşturulmuştur. Araştırmacı tarafından katılımcılar ve bakım verenleri ile görüşülerek doldurulmuştur. Form Ek-2 de sunulmuştur.

### **5.5.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-DSM-5-Türkçe (ÇDŞG-ŞY- DSM-5-T)**

Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children Kiddie-SADS Lifetime Version) çocuk ve ergenlerin DSM-3 ve DSM-4 tanı ölçütlerine göre geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacı ile Kaufman ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve 2016 yılında DSM-5 tanı ölçütlerine göre güncellenen yarı yapılandırılmış bir tanı görüşmesidir (139). Görüşme formu 3 kısımdan oluşmaktadır. Görüşmenin yapılandırılmamış olan ilk kısmında çocuğun ve ailesinin sosyodemografik özellikleri, yakınmaları, gelişim öyküsü, tıbbi durumu, evdeki ve okuldaki işlevselliği ile ilgili bilgiler sorgulanır. İkinci kısımda ise hem geçmiş hem de şu andaki (son iki aydaki) 200'den fazla özgül belirtiyi değerlendiren tarama soruları yer alır. Üçüncü kısım DSM-5 tanılarını doğrulamak için yapılan değerlendirme ve gözlem sonuçlarından oluşur. Her bir bilgi kaynağından elde edilen bilgiler ayrı ayrı ve en sonunda klinisyenin gözlemleriyle birlikte birleştirilerek puanlanır. ÇDŞG-ŞY-DSM-5'in Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ünal ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yapılmıştır (140).

### **5.5.3. Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş (ÇADÖ-Y)**

2000 yılında Chorpita ve arkadaşları tarafından çocuk ve ergenlerde anksiyete bozuklukları ve depresyonun DSM-4'e dayalı semptomlarını ölçmek için geliştirilmiştir (141) ve 47 maddeden oluşan 4'lü Likert tipi bir ölçektir. Alt ölçekleri, sosyal anksiyete bozukluğu (7 madde), sosyal fobi (9 madde), yaygın anksiyete bozukluğu (6 madde), panik bozukluk (9 madde), obsesif kompulsif bozukluk (6 madde) ve majör depresif bozukluktur (10 madde). Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği 2017 yılında Görmez ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (142).

### **5.5.4. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)**

Depresyon tanısı almış hastalarda, depresyonun şiddetini ölçmek için Hamilton tarafından 1960 yılında geliştirilmiş, klinisyen tarafından uygulanan 17 maddelik bir ölçektir. Ölçek depresif bireyin son bir hafta içindeki depresif duygudurum, iş ve aktivitelere ilgi, genital

ve gastrointestinal belirtiler, uyku ile ilgili belirtiler, genel somatik belirtiler, intihar, kaygı, retardasyon, ajitasyon ve içgörü ile ilgili belirtilerini likert tipi puanlama ile ölçmektedir. Yapılan derecelendirmenin toplanmasıyla 0 ila 53 arasında değişen ölçek toplam puanı elde edilmektedir ve puandaki artış depresyonun şiddetindeki artışa işaret etmektedir. 0 -7 puan depresyon olmadığını, 8- 15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16- 28 puan arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri puanlar ağır derecede depresyonu göstermektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik güvenirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından 1960 yılında yapılmıştır (143).

#### **5.5.5. Global Değerlendirme Ölçeği (GAS)**

Global Değerlendirme Ölçeği (GAS) 1976 yılında Endicott ve arkadaşları tarafından oluşturulmuştur. Hem hasta hem de sağlıklı popülasyonlarda kullanılabilen ölçeğin puan aralığı 0-100 arasında değişmektedir. Yüksek skorlar fonksiyonelliğin yüksek olduğuna işaret etmektedir. Ölçekten alınan 61- 100 arası skorlar iyi, 31- 60 arası skorlar orta ve 30'dan küçük değerler ise kötü işlevsellikçe işaret etmektedir (144,145).

#### **5.5.6.Hollingshead-Redich Ölçeği**

Ailenin sosyoekonomik ve sosyokültürel düzeyini belirlemek amacıyla belirli bir süre için ulaşılmış en üst düzeyi yansıtan bir ölçüm yapmaktadır. Sosyoekonomik statüyü (SES) belirlerken anne ve babadan en yüksek düzeyde olan esas alınır. Ölçekte üç sosyoekonomik düzey ve beş sınıf yer almaktadır. Üniversite eğitimi almış, meslek sahibi ya da yüksek idari konumdaki aileler “Yüksek SES”; memur, küçük iş adamı ya da vasıflı işçi, lise mezunu aileler “Orta SES”; yarı vasıflı işçi, lise düzeyinin altında, ilkokul düzeyinde eğitilmiş, eğitimsiz aileler “Düşük SES” olarak tanımlanmıştır (146).

### **5.6. Biyokimyasal Analiz**

sICAM-1, sVICAM-1 ve Endocan biyokimyasal analizleri AÜTF Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışmada Human Endotelhelial Cell Spesifik Molecule -1 (Endocan) ELISA Kit (Coon Koon Bio marka) Human Soluble Intercelluler Adhesion Molecule-1

(sICAM-1) ELISA kit (Coon Koon Bio marka) ve Human Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (sVICAM-1) ELISA kiti (Coon Koon Bio marka) kullanılmış ve tüm örnekler ELISA kitlerinde belirtildiği gibi hazırlanmıştır. Analiz anına kadar -80 °C de muhafaza edilen örnekler oda ısısına getirilerek çalışılmış ve her parametre için kitte belirtilen prosedürler izlenmiştir. Numunelerin konsantrasyon hesaplamasında optik dansite ortalaması alınmıştır. 450 nm’de spektrofotometrik olarak ölçümler gerçekleştirilmiştir. sICAM-1, sVICAM-1 ve Endocana özgü standart konsantrasyonları ile kalibrasyon grafikleri çizilerek, elde edilen optik dansiteye göre konsantrasyonlar hesaplanmıştır.

## **5.7. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler SPSS Paket programı 26.0 kullanılarak gerçekleştirilmiştir.  $p < 0,05$  değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için verilerin normal dağılıma uygunluk durumuna göre ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler için ise frekans (yüzde) olarak verilmiştir. Kategorik verilerin analizinde Ki-Kare veya Fisher’ın Exact Testi, sürekli verilerin analizinde grup sayısı ve test varsayımlarının sağlanma durumuna göre Student t testi/Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin birlikte değişimini incelemek amacıyla ise Pearson/Spearman Korelasyon Katsayısından yararlanılmıştır.

## 6. BULGULAR

Çalışmamıza Depresyon grubunda 20 ergen ve kontrol grubunda 20 ergen olmak üzere toplam 40 ergen dahil edilmiştir.

### 6.1. Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması

Çalışmaya katılan MDB grubundaki ergenlerin yaş ortalaması  $15,5 \pm 0,94$  ve kontrol grubundaki ergenlerin yaş ortalaması  $14,8 \pm 1,54$  olarak bulunmuştur. Gruplar arasında yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,09$ ) (Tablo 6.1).

**Tablo 6.1.** MDB ve kontrol grubunun yaş ortalamaları

|           | MDB             | Kontrol         | P    |
|-----------|-----------------|-----------------|------|
|           | N=20            | N=20            |      |
|           | Ort $\pm$ SS    | Ort $\pm$ SS    |      |
| Yaş (Yıl) | $15,5 \pm 0,94$ | $14,8 \pm 1,54$ | 0,09 |

MDB grubunun %80'i (n=16) kadın, %20'si (n=4) erkek; kontrol grubunun da %80'i (n=16) kadın ve %20'si (n=4) erkektir. İki grup istatistiksel olarak cinsiyet dağılımı açısından benzerdir ( $p=1$ ) (Tablo 6.2).

**Tablo 6.2.** MDB ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımları

|          |       | MDB     | Kontrol | P    |
|----------|-------|---------|---------|------|
|          |       | N=20    | N=20    |      |
|          |       | n (%)   | n (%)   |      |
| Cinsiyet | Kız   | 16 (80) | 16 (80) | 1,00 |
|          | Erkek | 4 (20)  | 4 (20)  |      |

MDB grubunda anne yaşı ortalaması  $42,7 \pm 6,71$  ve baba yaşı ortalaması  $46,5 \pm 5,46$ 'dır. Kontrol grubunda anne yaşı ortalaması  $45,6 \pm 5,47$  ve baba yaşı ortalaması  $48,9 \pm 4,77$ 'dir. MDB ve kontrol grubu arasında anne yaşı ( $p=0,15$ ) ve baba yaşı ( $p=0,13$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 6.3).

**Tablo 6.3.** MDB ve kontrol grubunun anne ve baba yaşları

|                 | <b>MDB</b>    | <b>Kontrol</b> |          |
|-----------------|---------------|----------------|----------|
|                 | <b>N=20</b>   | <b>N=20</b>    | <b>P</b> |
|                 | <b>Ort±SS</b> | <b>Ort±SS</b>  |          |
| <b>Anne yaş</b> | 42,7±6,71     | 45,6±5,47      | 0,15     |
| <b>Baba yaş</b> | 46,5±5,46     | 48,9±4,77      | 0,13     |

Depresyon grubunda babaların %20'si ilkokul, %5'i ortaokul, %40'ı lise, %10'u ön lisans ve %25'i lisans/yüksek lisans mezunudur. Kontrol grubunda babaların %5'i ilkokul, %10'u ortaokul, %35'i lise, %5'i ön lisans ve %45'i lisans/yüksek lisans mezunudur. Baba eğitim düzeyi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p=0,16$ ). MDB grubunda annelerin %5'i ilkokul, %30'u ortaokul, %45'i lise, %5'i ön lisans, %15'i lisans/yüksek lisans mezunudur. Kontrol grubunda annelerin %10'u ilkokul, %35'i lise, %15'i ön lisans ve %40'ı lisans/yüksek lisans mezunudur. Anne eğitim düzeyi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p=0,04$ ) (Tablo 6.4).

**Tablo 6.4.** MDB ve kontrol grubunun anne ve baba eğitim düzeyleri

|                            | <b>MDB</b>   | <b>Kontrol</b> |              |
|----------------------------|--------------|----------------|--------------|
|                            | <b>n (%)</b> | <b>n (%)</b>   | <b>P</b>     |
| <b>Anne Eğitim Düzeyi</b>  |              |                |              |
| İlkokul                    | 1 (5)        | 2 (10)         | <b>0,04*</b> |
| Ortaokul                   | 6 (30)       | 0 (0)          |              |
| Lise                       | 9 (45)       | 7 (35)         |              |
| Yüksekokul                 | 1 (5)        | 3 (15)         |              |
| Üniversite / Yüksek Lisans | 3 (15)       | 8 (40)         |              |
| <b>Baba Eğitim Düzeyi</b>  |              |                |              |
| İlkokul                    | 4 (5)        | 1 (5)          | 0,16         |
| Ortaokul                   | 1 (30)       | 2 (10)         |              |
| Lise                       | 8 (45)       | 7 (35)         |              |
| Yüksekokul                 | 2 (5)        | 1 (5)          |              |
| Üniversite/ Yüksek Lisans  | 5 (15)       | 9 (45)         |              |

MDB grubundaki katılımcıların %40'ı ( $n=8$ ) düşük SES'e, %45'i ( $n=9$ ) orta düzeyde SES'e ve %15'i ( $n=3$ ) yüksek düzeyde SES'e sahiptir. Kontrol grubundaki katılımcıların ise %40'ı ( $n=8$ ) düşük SES'e, %35'i ( $n=7$ ) orta düzeyde SES'e ve %25'i ( $n=5$ ) yüksek düzeyde SES'e sahiptir. Sosyoekonomik statü (SES) açısından MDB ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,68$ ). (Tablo 6.5).

**Tablo 6.5.** MDB ve kontrol grubunun sosyoekonomik seviyesi

|                            |            | <b>MDB</b>   | <b>Kontrol</b> | <b>P</b> |
|----------------------------|------------|--------------|----------------|----------|
|                            |            | <b>N=20</b>  | <b>N=20</b>    |          |
|                            |            | <b>n (%)</b> | <b>n (%)</b>   |          |
| <b>Sosyoekonomik Statü</b> | Yüksek SES | 8 (40)       | 8 (40)         | 0,68     |
|                            | Orta SES   | 9 (45)       | 7 (35)         |          |
|                            | Düşük SES  | 3 (15)       | 5 (25)         |          |

MDB grubundaki katılımcıların annelerinin %55'inde (n=11) tıbbi hastalık ve %10'unda (n=2) psikiyatrik hastalık tanısı bulunurken, kontrol grubundaki katılımcıların annelerinin %30'unda (n=6) tıbbi hastalık ve %25'inde (n=5) psikiyatrik hastalık tanısı bulunmaktadır. MDB grubundaki katılımcıların babalarının %30'unda (n=6) herhangi bir tıbbi hastalık ve %15'inde (n=3) herhangi bir psikiyatrik hastalık bulunurken, kontrol grubundaki katılımcıların babalarının %25'inde (n=5) herhangi bir tıbbi hastalık ve %5'inde (n=1) herhangi bir psikiyatrik hastalık bulunmaktadır. MDB ve kontrol grubu arasında annelerde tıbbi hastalık varlığı (p=0,1) ve annelerde psikiyatrik hastalık varlığı (p=0,2) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Her iki grupta babalarda tıbbi hastalık varlığı (p=0,5) ve babalarda psikiyatrik hastalık varlığı (p=0,3) açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 6.6).

**Tablo 6.6.** MDB ve kontrol grubunun anne ve babalarında tıbbi ve psikiyatrik hastalık öyküsü

|                           | MDB<br>n (%) | Kontrol<br>n (%) | P    |
|---------------------------|--------------|------------------|------|
| Anne Tıbbi Hastalık       |              |                  |      |
| Yok                       | 9 (45)       | 14 (70)          | 0,10 |
| Var                       | 11 (55)      | 6 (30)           |      |
| Anne Psikiyatrik Hastalık |              |                  |      |
| Yok                       | 18 (90)      | 15 (75)          | 0,20 |
| Var                       | 2 (10)       | 5 (25)           |      |
| Baba Tıbbi Hastalık       |              |                  |      |
| Yok                       | 14 (70)      | 15 (75)          | 0,50 |
| Var                       | 6 (30)       | 5 (25)           |      |
| Baba Psikiyatrik Hastalık |              |                  |      |
| Yok                       | 17 (85)      | 19 (95)          | 0,30 |
| Var                       | 3 (15)       | 1 (5)            |      |

MDB ve kontrol grubu arasında soy geçmişte psikiyatrik hastalık bulunması (p=1) ve kardiyovasküler hastalık bulunması (p=0,5) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. MDB grubunda katılımcıların %45'i (n=9) soy geçmişlerinde psikiyatrik ve kardiyovasküler hastalık belirtirken; kontrol grubunun %45'i (n=9) soy geçmişlerinde psikiyatrik hastalık ve %40'ı (n=8) soy geçmişlerinde kardiyovasküler hastalık belirtmiştir

(Tablo 6.7). Çalışmamızda MDB grubu (n=1) ve kontrol grubunda (n=1) soy geçmişte depresyon bulunması açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktur (p=1).

**Tablo 6.7.** MDB ve kontrol grubunda soy geçmişte psikiyatrik ve kardiyovasküler hastalık öyküsü

|                                       | MDB<br>n (%) | Kontrol<br>n (%) | P   |
|---------------------------------------|--------------|------------------|-----|
| Soy geçmişte Psikiyatrik Hastalık     |              |                  |     |
| Yok                                   | 11(55)       | 11(55)           | 1   |
| Var                                   | 9 (45)       | 9 (45)           |     |
| Soy geçmişte Kardiyovasküler Hastalık |              |                  |     |
| Yok                                   | 11 (55)      | 12 (60)          | 0,5 |
| Var                                   | 9 (45)       | 8 (40)           |     |

## 6.2. Antropometrik ve Fizyolojik Ölçümlerin Karşılaştırılması

MDB grubundaki katılımcıların ortalama boyu 164,4±9,01 santimetre (cm), ortalama vücut ağırlığı 55,0±7,46 kilogram (kg) ve BKİ 20,2±1,35 kg/m<sup>2</sup> olarak bulunmuştur. Kontrol grubundaki katılımcıların ortalama boyu 161,3±6,32 cm ve ortalama vücut ağırlığı 52,4±4,75 kg'dır. Kontrol grubundaki katılımcıların ortalama BKİ'si 20,1±1,66 kg/m<sup>2</sup> olarak bulunmuştur. Her iki grupta boy (p=0,20), kilo (p=0,20) ve BKİ (p=0,82) açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 6.8).

**Tablo 6.8.** MDB ve kontrol grubunun boy, vücut ağırlığı ve BKİ ölçümleri

|                       | <b>MDB<br/>N=20<br/>Ort±SS</b> | <b>Kontrol<br/>N=20<br/>Ort±SS</b> | <b>p</b> |
|-----------------------|--------------------------------|------------------------------------|----------|
| <b>Boy</b>            | 164,4±9,01                     | 161,3±6,32                         | 0,2      |
| <b>Vücut Ağırlığı</b> | 55,0±7,46                      | 52,4±4,75                          | 0,2      |
| <b>BKİ</b>            | 20,2±1,35                      | 20,1±1,66                          | 0,82     |

Her iki gruptaki katılımcıların diastolik kan basıncı (p=0,5), sistolik kan basıncı (p=0,25) ve nabız değerleri (p=0,92) arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır. MDB grubunda ortalama diastolik kan basıncı 70,1±12,33; ortalama sistolik kan basıncı 106,8±12,83 ve ortalama nabız değeri 83,6±12,19 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun ortalama diastolik kan basıncı değeri 68±6,16; ortalama sistolik kan basıncı değeri 102,8±8,54 ve ortalama nabız değeri 83,2±11,47'dir (Tablo 6.9).

**Tablo 6.9.** MDB ve kontrol grubunun sistolik, diastolik kan basınçları ve nabız değerleri

|                     | <b>MDB</b>    | <b>Kontrol</b> | <b>p</b> |
|---------------------|---------------|----------------|----------|
|                     | <b>N=20</b>   | <b>N=20</b>    |          |
|                     | <b>Ort±SS</b> | <b>Ort±SS</b>  |          |
| <b>Diastolik KB</b> | 70,1±912,33   | 68±12,19       | 0,5      |
| <b>Sistolik KB</b>  | 106,8±12,83   | 102,8±8,54     | 0,25     |
| <b>Nabız</b>        | 83,6±12,19    | 83,2±11,47     | 0,92     |

### 6.3. Klinik Özelliklere İlişkin Bulgular ve Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

MDB grubundaki katılımcıların %15'i (n=3) daha önce olan bir intihar girişimi ve %20'si (n=4) halen devam eden kendine zarar verme davranışı bildirmiştir. Kontrol grubundaki katılımcılar daha önce olan bir intihar girişimi ve halen devam eden bir kendine zarar verme davranışı bildirmemişlerdir (n=0). MDB grubunda katılımcıların %25'i (n=5) soy geçmiş özelliklerinde intihar girişimi bildirirken kontrol grubunda katılımcıların %5'i (n=1) soy geçmişlerinde intihar girişimi bildirmişlerdir. Her iki grup arasında soy geçmişte intihar girişimi olması bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,9).

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği' ne göre yapılan değerlendirmede MDB grubundaki katılımcıların %55'i (n=11) hafif derecede depresyona ve %45'i (n=9) orta derecede depresyona sahiptir. MDB grubundaki katılımcıların işlevsellik düzeyleri GAS ile değerlendirilmiş ve katılımcıların %40'ının (n=8) iyi derecede işlevsellik düzeyine sahip olduğu ve %60'ının (n=12) orta derecede işlevsellik düzeyine sahip olduğu gösterilmiştir.

MDB grubu ve kontrol grubu arasında ÇADÖ-Y ayrılık anksiyetesi alt ölçeği (p<0,001), panik alt ölçeği (p<0,001), sosyal fobi alt ölçeği (p=0,01), obsesyon alt ölçeği (p=0,02), depresyon alt ölçeği (p<0,001), total anksiyete skoru (p<0,001) ve total anksiyete-depresyon skoru (p<0,001) açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. MDB grubunda ayrılık anksiyetesi alt ölçeği ortalama puanı 61,9±13,56; panik alt ölçeği ortalama puanı 70,2±11,59; sosyal fobi alt ölçeği ortalama puanı 58,7±14,58; obsesyon alt ölçeği ortalama puanı 60,1±13,36; depresyon alt ölçeği ortalama puanı 76,6±4,24; total anksiyete ortalama puanı 65,4±13,92 ve total anksiyete-depresyon skoru ortalama puanı 69,1±10,78 olarak bulunmuştur.

Kontrol grubunda ÇADÖ-Y ayrılık anksiyetesi alt ölçeği ortalama puanı 48,6±7,34; panik alt ölçeği ortalama puanı 53,6±9,80; sosyal fobi alt ölçeği ortalama puanı 48,6±9,52; obsesyon alt ölçeği ortalama puanı 50,7±11,69; depresyon alt ölçeği puanı 48,5±9,85; total anksiyete

ortalama puanı  $49,7 \pm 9,69$  ve total anksiyete-depresyon ortalama puanı  $49,5 \pm 9,88$  olarak bulunmuştur (Tablo 6.10).

**Tablo 6.10.** MDB grubu ve kontrol grubu ÇADÖ-Y puanları

|                                   | <b>MDB</b>    | <b>Kontrol</b> | <b>p</b>          |
|-----------------------------------|---------------|----------------|-------------------|
|                                   | <b>N=20</b>   | <b>N=20</b>    |                   |
|                                   | <b>Ort±SS</b> | <b>Ort±SS</b>  |                   |
| <b>ÇADÖ-Y Ayrılma Anksiyetesi</b> | 61,9±13,56    | 48,6±7,34      | <b>&lt;0,001*</b> |
| <b>ÇADÖ-Y Panik</b>               | 70,2±11,59    | 53,6±9,80      | <b>&lt;0,001*</b> |
| <b>ÇADÖ-Y Sosyal Fobi</b>         | 58,7±14,58    | 48,6±9,52      | <b>0,01*</b>      |
| <b>ÇADÖ-Y Obsesyon</b>            | 60,1±13,36    | 50,7±11,69     | <b>0,02*</b>      |
| <b>ÇADÖ-Y Depresyon</b>           | 76,6±4,24     | 48,5±9,85      | <b>&lt;0,001*</b> |
| <b>ÇADÖ-Y Total Anksiyete</b>     | 65,4±13,92    | 49,7±9,69      | <b>&lt;0,001*</b> |
| <b>ÇADÖ-Y Anksiyete-Depresyon</b> | 69,1±10,78    | 49,5±9,88      | <b>&lt;0,001*</b> |

#### 6.4. Biyokimyasal Ölçümlerin Karşılaştırılması

MDB ve kontrol grubunda kardiyak patolojiler açısından risk faktörü olduğu kabul edilen LDL ( $p=0,64$ ); total kolesterol ( $p=0,60$ ); HDL ( $p=0,20$ ); Triglicerit ( $p=0,36$ ) ve açlık kan glukozu ( $p=0,87$ ) ölçümleri yapılmış ve iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. MDB grubunda ortalama HDL düzeyleri  $52,5 \pm 11,41$ ; ortalama LDL düzeyleri  $73,3 \pm 26,08$ ; ortalama Triglicerit düzeyleri  $68,8 \pm 26,86$ ; ortalama total kolesterol düzeyleri  $137,7 \pm 30,63$  ve ortalama açlık kan glukozu düzeyleri  $86,2 \pm 6,37$  olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ise ortalama HDL düzeyleri  $57,4 \pm 12,56$ ; ortalama LDL düzeyleri  $69,5 \pm 25,92$ ; ortalama Triglicerit düzeyleri  $78,8 \pm 40,62$ ; ortalama total kolesterol düzeyleri  $142,6 \pm 28,78$  ve ortalama açlık kan glukozu düzeyleri  $85,9 \pm 6,00$  olarak gösterilmiştir (Tablo 6.11).

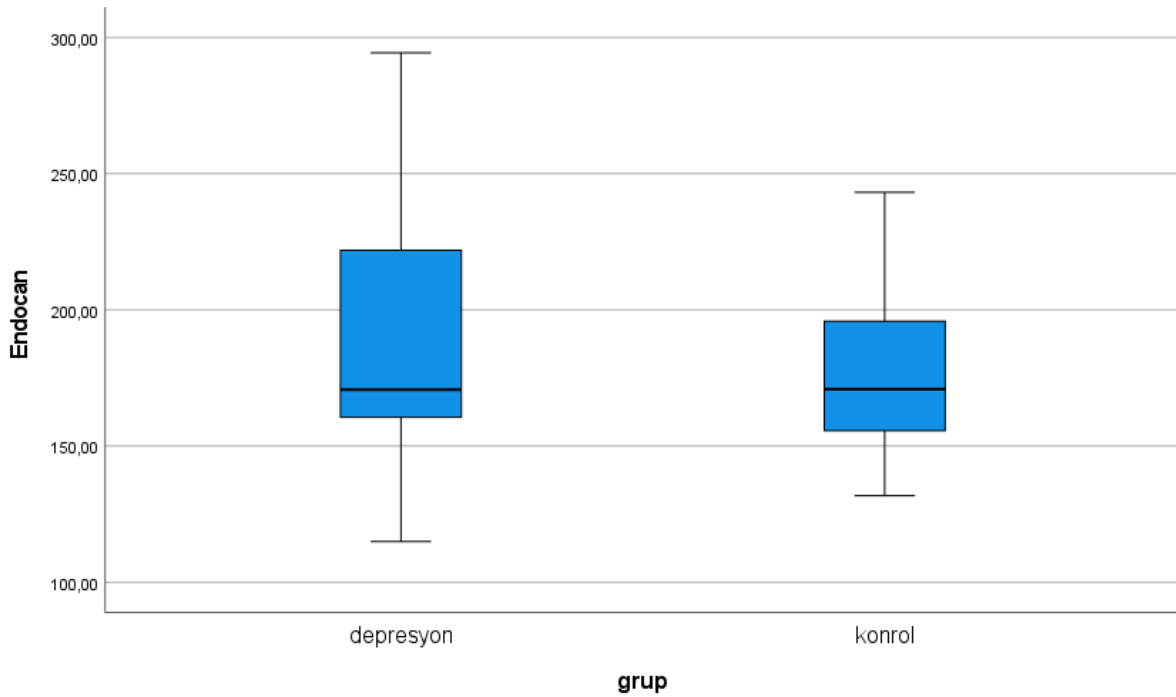
**Tablo 6.11.** MDB grubu ve kontrol grubu HDL, LDL, Triglicerit, Total kolesterol ve Açlık kan glukozu

|                          | <b>MDB</b>    | <b>Kontrol</b> | <b>p</b> |
|--------------------------|---------------|----------------|----------|
|                          | <b>N=20</b>   | <b>N=20</b>    |          |
|                          | <b>Ort±SS</b> | <b>Ort±SS</b>  |          |
| <b>HDL</b>               | 52,5±11,41    | 57,4±12,56     | 0,2      |
| <b>LDL</b>               | 73,3±26,08    | 69,5±25,92     | 0,64     |
| <b>Triglicerit</b>       | 68,8±26,86    | 78,8±40,62     | 0,36     |
| <b>Total Kolesterol</b>  | 137,7±30,63   | 142,6±28,78    | 0,67     |
| <b>Açlık Kan Glukozu</b> | 86,2±6,37     | 85,9±6,00      | 0,6      |

MDB ve kontrol grubu arasında sICAM-1 ( $p=0,96$ ); sVICAM-1 ( $p=0,44$ ) ve endocan ( $p=0,51$ ) düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır. MDB grubunda sICAM-1 ortalama değerleri  $5,87\pm1,40$ ; sVICAM-1 ortalama değerleri  $44,92\pm11,08$  ve endocan ortalama değerleri  $187,98\pm48,98$  olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda sICAM-1 ortalama değerleri  $5,79\pm0,90$ ; sVICAM-1 ortalama değerleri  $42,04\pm10,76$  ve endocan ortalama değerleri  $176,17\pm33,43$ 'tür (Tablo 6.12).

**Tablo 6.12.** MDB ve kontrol grubu sICAM-1, sVICAM-1, endocan düzeyleri

|          | MDB              | Kontrol          | p    |
|----------|------------------|------------------|------|
|          | N=20             | N=20             |      |
|          | Ort $\pm$ SS     | Ort $\pm$ SS     |      |
| sICAM-1  | $5,87\pm1,40$    | $5,79\pm0,90$    | 0,96 |
| sVICAM-1 | $44,92\pm11,08$  | $42,04\pm10,76$  | 0,44 |
| Endocan  | $187,98\pm48,98$ | $176,17\pm33,43$ | 0,51 |



**Şekil 6.1.** MDB ve kontrol grubunun endocan düzeyleri

Yapılan korelasyon analizlerinde sICAM-1 düzeyleri endocan düzeyleri ile korele bulunmuş ( $p=0,03$ ;  $r=0,32$ ); sVICAM-1 ile endocan düzeyleri ( $p=0,12$ ;  $r=0,24$ ) ve sICAM-1 ile sVICAM-1 düzeyleri ( $p=0,57$ ;  $r=0,09$ ) arasında istatistiksel korelasyon gösterilmemiştir. Depresyon şiddeti ve sICAM-1 ( $p=0,82$   $r=0,05$ ); sVICAM-1 ( $p=0,79$ ;  $r=-0,06$ ) ve endocan düzeyleri ( $p=0,31$ ;  $r=-0,23$ ) arasında korelasyon saptanmamıştır. Depresif şikayetlerin süresi ile sICAM-1 ( $p=0,43$ ;  $r=0,18$ ); sVICAM-1 ( $p=0,32$ ;  $r=0,23$ ) ve endocan ( $p=0,74$ ;  $r=0,07$ ) düzeyleri arasında anlamlı korelasyon gösterilmemiştir. Daha önce geçirilen depresif atak sayısı ile

sICAM-1 ( $p=0,61$ ;  $r=0,08$ ); sVICAM-1 ( $p=0,25$   $r=-0,18$ ) ve endocan ( $p= 0,17$ ;  $r=0,21$ ) düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Daha önce intihar girişiminde bulunma ile sICAM-1 ( $p=0,36$ ;  $r=0,14$ ); sVICAM-1 ( $p= 0,27$ ;  $r=0,19$ ) ve endocan ( $p= 0,56$ ;  $r=0,09$ ) düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Katılımcıların işlevselliğinin değerlendirildiği GAS puanları ile sICAM-1 ( $p=0,28$ ;  $r=-0,25$ ); sVICAM-1 ( $p=0,83$ ;  $r=0,05$ ) ve endocan ( $p= 0,91$ ;  $r=-0,02$ ) düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Katılımcılarda kendine zarar verme davranışı bulunması ( $n=4$ ) ile sICAM-1 ( $p=0,27$ ;  $r=0,17$ ); sVICAM-1 ( $p=0,45$ ;  $r=0,12$ ) ve endocan ( $p=0,28$ ;  $r=-0,17$ ) arasında korelasyon gösterilmemiştir. Katılımcıların yaşı ile sICAM-1 ( $p=0,97$ ;  $r=0,00$ ); sVICAM-1 ( $p=0,73$ ;  $r=-0,05$ ) ve endocan ( $p=0,65$ ;  $r=0,07$ ) düzeyleri arasında korelasyon bulunmamaktadır. Katılımcıların BKİ değerleri ile sICAM-1 ( $p=0,36$ ;  $r=0,14$ ); sVICAM-1 ( $p=0,97$ ;  $r=0,00$ ) ve endocan ( $p=0,82$ ;  $r=0,03$ ) düzeyleri arasında korelasyon gösterilmemiştir (Tablo 6.13).

**Tablo 6.13.** sICAM-1, sVICAM-1, endocan düzeylerinin birbiriyle ve depresyon şiddeti, depresif atak sayısı, depresif semptom süresi, kendine zarar verme davranışı, intihar girişimi, BKİ ve yaş ile ilişkisi

|                              |   | sICAM-1 | sVICAM-1 | Endocan      |
|------------------------------|---|---------|----------|--------------|
| sICAM-1                      | r | -       | 0,09     | 0,32         |
|                              | p | -       | 0,57     | <b>0,03*</b> |
| sVICAM-1                     | r | 0,09    | -        | 0,24         |
|                              | p | 0,57    | -        | 0,12         |
| Depresyon şiddeti            | r | 0,05    | -0,06    | -0,23        |
|                              | p | 0,82    | 0,79     | 0,31         |
| Depresif atak sayısı         | r | 0,08    | -0,18    | 0,21         |
|                              | p | 0,61    | 0,25     | 0,17         |
| Depresif semptom süresi      | r | 0,18    | 0,23     | 0,07         |
|                              | p | 0,43    | 0,32     | 0,74         |
| İntihar girişimi             | r | 0,14    | 0,19     | 0,09         |
|                              | p | 0,36    | 0,27     | 0,56         |
| Kendine zarar verme davranış | r | 0,17    | 0,12     | -0,17        |
|                              | p | 0,27    | 0,45     | 0,28         |
| GAS                          | r | -0,25   | 0,05     | -0,02        |
|                              | p | 0,28    | 0,83     | 0,91         |
| Yaş                          | r | 0,00    | -0,05    | 0,07         |
|                              | p | 0,97    | 0,73     | 0,65         |
| BKİ                          | r | 0,14    | 0,00     | 0,03         |
|                              | p | 0,36    | 0,97     | 0,82         |

## 7. TARTIŞMA

Major depresyon, 300 milyondan fazla kişiyi etkileyen ve ergenlerde sıklığı artan bir duygudurum bozukluğudur. Literatürde birçok araştırma depresyonu kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olarak göstermiştir. Ateroskleroz ve depresyon morbidite ve mortaliteyi arttıran faktörler arasında ön sıralarda yer almaktadır (3). Bu çalışmada MDB ve kardiyovasküler hastalık ilişkisi serum sICAM-1, sVICAM-1 ve endocan düzeyleri ile araştırılmıştır ve bildiğimiz kadarıyla ergen popülasyonda MDB ve endotelial disfonksiyon ilişkisini sICAM-1, sVICAM-1 ve endocan düzeyleri ile araştıran ilk çalışma olma niteliği taşımaktadır.

### 7.1. Sosyodemografik ve Klinik Özellikler

MDB ve kontrol grubunda yaş ortalamaları arasında fark olmaması ve cinsiyet dağılımlarının aynı olması, yaş ve cinsiyetin karıştırıcı etkisini azaltmıştır. Hem MDB grubunda hem de kontrol grubunda kız katılımcıların sayısı erkek katılımcıların 4 katıdır. Literatürde MDB için yaşam boyu kadın/erkek oranı 2 kat olarak bildirilse de (17) çocuk ve ergenlerde MDB tanısının özellikle ergenlik döneminde pik yaptığı ve kız ergenlerde bu pikin daha fazla olduğu gösterilmiştir (19). Amerika’da yapılan bir çalışma MDB için yaşam boyu cinsiyet farkı aynı kalırken ergenlik döneminde MDB için cinsiyet farkının arttığını göstermiştir (147). Ergenlik dönemindeki cinsiyet farklılığı pubertal gelişim, artan hormon konsantrasyonları, değişen beden algısı gibi faktörlerle açıklanmaya çalışılsa da depresyondaki cinsiyet farkının mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (147,148). Mevcut çalışmada literatürle uyumlu şekilde kliniğe depresyon nedeniyle başvuran hastaların çoğunluğu kızlardan oluşmaktadır.

Çalışmamızda MDB ve kontrol grubunda sosyoekonomik statü (SES) açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. MDB ve kontrol grubundaki katılımcıların çoğunluğunu orta-yüksek düzeyde SES’e sahip olanlar oluşturmaktadır. Depresyon için düşük sosyoekonomik düzey bir risk faktörü olmasına rağmen (15) çalışmamızda katılımcıların çoğunluğunun orta-yüksek düzeyde SES’e sahip olduğu bulunmuştur. Yapılan çalışmalar sosyoekonomik sıkıntılar, işsizlik gibi stresli yaşam olayları ve depresyon arasında güçlü ilişkiler bulmuş, ayrıca sosyoekonomik düzey ve depresyon arasında çift yönlü bir ilişki

tanımlanmışlardır. Sosyoekonomik düzey depresyon riskine katkıda bulunurken, depresyon tanılı kişilerin azalmış işlevsellik oranları sosyoekonomik düzeyin azalmasına ve artmış işsizlik oranlarına sebep olabilmektedir (15,17). SES depresyon için bir risk faktörü olarak gösterilse de depresyon ve SES arasındaki ilişki kesin değildir. Yüksek SES'e sahip ülkelerde depresyonun daha sık olduğu gösterilmiştir (149). SES ve depresyon arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma bulunmasına rağmen SES için altın standart bir ölçüm yöntemi yoktur ve ölçüm tekniklerindeki çeşitlilik mevcut bulguların aktarılabilirliğini ve karşılaştırılabilirliğini sınırlamaktadır (150). Finlandiya, İspanya, Polonya'yı kapsayan ve 2018 yılında yayınlanan bir Avrupa araştırması SES belirteçlerinden eğitim ve hane gelirini depresyon ile ilişkili bulmazken; Norveç'te yapılan bir çalışma depresyon ve düşük eğitim düzeyleri arasında ilişki göstermiştir. Ayrıca yüksek gelir düzeyi Finlandiya ve Polonya'da daha düşük depresyon olasılığıyla ilişkili bulunurken İspanya verilerinde bu ilişki gösterilememiştir (150,151). Kore'de 2011 yılında aynı ölçüm yöntemleriyle aynı dönemde sosyoekonomik açıdan farklı iki bölgede depresif semptom sıklığı araştırılmış ve çalışmamıza benzer şekilde yüksek SES'e sahip bölgede depresif semptom sıklığı daha yüksek gösterilmiştir (149). Ayrıca çalışmamızda SES bileşenlerinden biri olan anne eğitim düzeyleri MDB grubunda kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur. Yapılan çalışmalar anne eğitiminin çocuğun fiziksel ve ruhsal iyilik halinin güçlü bir yordayıcısı olduğunu göstermektedir (152). 2013 yılında yayınlanan ve genç erişkinlerle yapılan bir çalışma anne eğitim düzeyinin düşük olmasını diğer risk faktörlerinin etkisi çıkarıldıktan sonra bile MDE riski ile ilişkili bulmuştur (153). Mevcut çalışmada SES düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmasa da SES göstergelerinden biri olan anne eğitim düzeyi literatürle uyum olarak MDB grubunda düşük bulunmuştur. Çalışmamızda katılımcıların çoğunluğunun orta-yüksek düzeyde SES'e sahip olmasının, kliniğimizin Ankara'da bir üçüncü basamak sağlık kuruluşu olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Ebeveynlerin psikopatolojiye sahip olması depresyon için risk faktörü olarak gösterilmiştir. 2004 yılında yapılan bir çalışma, annede yaşam boyu anksiyete bozukluğu olmasının çocukta depresyon riskini arttırdığını göstermiştir. Ayrıca ebeveyn ve çocuk arasındaki psikopatolojileri araştıran çalışmalar depresyon tanılı çocukların annelerinde anksiyete bozukluğu, madde kullanım bozukluğu ve intihar girişimi olasılığını daha yüksek göstermiştir (154). Çalışmamızda kontrol grubu ve MDB grubundaki ebeveynlerde psikopatoloji bulunması arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösterilememiştir. Bu durumun, çalışmamızda ebeveyn psikopatolojisinin yapılandırılmış ölçek ve görüşmelerle değil ebeveynin kendi bildirimiyle değerlendirilmesinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür.

Ergenlik döneminde görülen MDB için en önemli risklerden biri aile öyküsüdür (155–159). Aile öyküsünün bulunması yaşam boyu depresyon riskini 3-4 kat arttırmakta ve bu risk kümülatif olarak nesiller boyunca birikmektedir. Hem ebeveyninde hem de ebeveynin bir üst kuşağında depresyon tanısı bulunan bireyler MDB riski açısından en yüksek riske sahip olmaktadır (154). Çalışmamızda, ailesel öyküsünde depresyon bulunması açısından MDB ve kontrol grubunda anlamlı farklılık gösterilmemiştir. Bu durumun örneklem büyüklüğünden kaynaklanıyor olabileceği gibi bu bilginin katılımcı ve ebeveynlere direkt sorularak elde edilmesi nedeniyle hatırlama ve bildirirmedeki olası problemlerden de kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca yapılan çalışmalar MDB tanılı ebeveynlerin çocuklarının sağlık durumuyla ilgili daha az sağlık kuruluşuna başvurduklarını göstermektedir. Potter ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MDB’li ebeveynlerin çocuklarının psikiyatrik semptomlarını daha sık gözden kaçırdıkları ve daha az tedavi arayışında bulundukları gösterilmiştir (160). Çalışmamızın örnekleminin kliniğe başvuran katılımcılar olduğu göz önünde bulundurulduğunda MDB grubu ve kontrol grubunda ebeveyn psikopatolojisinin farklı bulunmaması, psikopatolojiye sahip ebeveynlerin daha az tedavi arayışında bulunmasıyla açıklanabileceği düşünülmüştür.

## **7.2. Antropometrik, Fizyolojik Ölçümler ve Lipit Profili**

Literatürde depresyon ve kan basıncı ilişkisi incelenmiş ve tutarlı sonuçlar gösterilememiştir (161). Bazı takip çalışmaları depresyonu ilerideki hipertansiyon ile ilişkili bulurken (162–164) bazı çalışmalar depresyon ve hipertansiyon arasında ilişki göstermemiştir (165–167). Depresyon ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi incelemeye yönelik çocuk, ergen ve genç erişkinlerle yapılan çalışmalarda da tutarlı bilgiler elde edilememiştir. Genç erişkinlerle 2000 yılında yapılan bir koroner arter risk belirleme çalışması (CARDIA) orta ve yüksek şiddette depresyonla hipertansiyon arasında ilişki göstermiştir (168). Başka bir beş yıllık CARDIA çalışmasının kesitsel verilerinin değerlendirildiği bir araştırmada ise depresif semptomlarla dinlenme kan basıncı arasında ilişki bulunmamıştır (169). Bir çalışma, depresyon için yüksek riske sahip çocuklarda düşük sistolik basıncın ilerideki depresyonu öngördüğünü göstermiştir. Depresyon ve kan basıncı ilişkisi ve bu ilişkiye aracılık eden mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (170). Çalışmamızda MDB ve kontrol grubu arasında kesitsel ölçülen diastolik, sistolik kan basıncı ve kalp hızı değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır; depresyon ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi açıklamak için geniş örneklemli takip çalışmalarının yapılmasına ihtiyaç vardır.

Literatürde birçok çalışma depresyonun metabolik sendrom ve bileşenleriyle birlikte görüldüğünü göstermiş ve bazı çalışmalar depresyon ve metabolik sendrom arasında çift yönlü bir ilişkiyi vurgulamıştır (171–174). Metabolik sendrom; abdominal obezite, hiperglisemi, yüksek kan basıncı ve dislipidemi birlikteliği olarak tanımlanmaktadır (175). Hem depresyon hem de metabolik sendrom kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörü olduğundan son yıllarda depresyon ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiye yönelik çalışmalar artmıştır (176,177). Kesitsel çalışmalar depresyonun metabolik sendrom riskini %34 oranında ve kohort çalışmaları %52 oranında arttırdığını göstermiştir. Metabolik sendromu olan kişilerde de kontrol grubuna kıyasla kesitsel çalışmalarda 1,27 kat ve kohort çalışmalarında 1,49 kat daha yüksek depresyon riski gösterilmiştir (172,177). Çalışmalar sadece depresyon ve metabolik sendromu değil ayrı ayrı metabolik sendrom bileşenleriyle depresyon ilişkisini incelemiştir. Yapılan çalışmalarda en tutarlı bulgular depresyon ile abdominal obezite/BKİ, hipertrigliseridemi ve düşük HDL kolesterolü ile pozitif korelasyondur. Depresyonun hiperglisemi ve hipertansiyon ile ilişkisine dair sonuçlar tutarsızdır (178–180). Çalışmamızda metabolik sendrom bileşenleri LDL, HDL, trigliserit, kan basıncı açısından MDB ve kontrol grubunda arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Depresyon ve metabolik sendrom ilişkisini açıklayan hipotezlerden biri depresyon ve metabolik sendromun HPA aks değişiklikleri, enflamatuvar süreçler, trombosit ve endotel fonksiyonu ve otonom sinir sistemi gibi stres sistemindeki ortak patofizyolojik mekanizmaları paylaşmasıdır. Diğer hipotez ise depresyon ile ilişkili sigara, alkol ve madde kullanımı ve sağlıksız beslenme gibi olumsuz yaşam stili değişiklikleridir (180). Çalışmamızda karıştırıcı faktörleri azaltmak amacıyla BKİ normal olan ve sigara, alkol ve madde kullanımı olmayan katılımcılar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu sebeple çalışmamız, metabolik sendrom bileşenleri ile depresyon arasındaki ilişkiyi değerlendirmek açısından uygun değildir. Metabolik sendrom ve depresyon arasındaki ilişkide ortak patofizyolojik mekanizmalardan birinin endotelial disfonksiyon olduğu düşünüldüğünde bu çalışmada MDB ve kontrol grubunda metabolik sendrom bileşenleri arasında istatistiksel anlamlı fark olmaması depresyonun endotelial disfonksiyon ile ilişkisinin daha az karıştırıcı içerecek şekilde incelenmesine olanak sağlamıştır.

### **7.3. Depresyon ve Endotelial Disfonksiyon İlişkisinin İncelenmesi**

Çalışmamızda MDB grubu ve kontrol grubu arasında endotelial disfonksiyon belirteçleri endocan, sICAM-1 ve sVICAM-1 seviyelerinde istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ayrıca depresyonun süresi, şiddeti ve depresif atak sayısı ile endotelial disfonksiyon

belirteçleri endocan, sICAM-1 ve sVICAM-1 arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir. Literatürde depresyon ve KAH ilişkisinde endotelial disfonksiyon bir aracı mekanizma olarak tanımlanmış ve birçok çalışmada depresyon ile ilişkisi gösterilmiştir (2,3,9,112). Wacławsky ve arkadaşları depresyon ve endotelial disfonksiyonun invaziv olmayan ölçüm araçlarından biri olan FMD arasındaki ilişkiyi 9 çalışmayı dahil ettikleri bir derleme ve meta analiz çalışmasıyla incelemiş ve klinik depresyon tanısı alan katılımcılarda FMD sonuçlarını sağlıklı kontrollerden farklı bulurken; depresif semptom belirten fakat klinik tanı almayan kişiler ve kontrol grubu arasında FMD ölçümlerinde istatistiksel anlamlı farklılık göstermemişlerdir. FMD invaziv olmayan bir yöntem olarak sıkça tercih edilse de gözlemci hatasının daha çok yer aldığı ve standardize edilmesi daha güç bir ölçüm yöntemidir (10). 2015 yılında Çin’de yapılan bir çalışmada depresyonun endotelial disfonksiyon ile ilişkisi periferik arteriyel tonometri ile araştırılmış ve depresyon grubunda reaktif hiperemi indeksi (RHI) kontrol ve remisyon grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuş; buna karşın remisyon grubu ve sağlıklı kontroller arasında RHI değerlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (7). Çalışmamızın bulguları depresif bozukluğu olan bireylerde endotelial disfonksiyonu gösteren bu çalışmalarla benzerlik göstermemektedir. Bu farklılığın çalışmaların erişkin yaş grubunda yapılmasından ve endotelial disfonksiyonu ölçme yöntemi farklılığından da kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Kardiyoloji literatüründe, FMD ve PAT bireysel farklılıklardan dolayı gruplar arası ölçümlerden çok uzunlamasına çalışmalar için daha uygun bir yöntem olarak önerilmiştir (181). Şahan ve arkadaşları 2023 yılında unipolar ve bipolar depresyonlu erişkinlerde endotelial disfonksiyonu endocan düzeyleri ile araştırmışlardır. MDB grubunun endocan düzeyleri sağlıklı kontrollerden ve bipolar bozukluk grubunun endocan düzeyleri sağlıklı kontroller ve MDB grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (8). Çalışmanın sonuçları benzer ölçüm yöntemlerine rağmen mevcut çalışmamızla benzerlik göstermemektedir. Bu farklılık depresyon ve endocan düzeyleri arasındaki ilişkinin farklı yaş gruplarında araştırılmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca Şahan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada katılımcıların bir kısmı antidepressan ilaç almaktadır ve kan glukozu, lipid profili gibi metabolik parametrelerin ölçümü çalışmaya dahil edilmemiştir. Endocan seviyelerinin metabolik parametrelerden etkilenebileceği düşünüldüğünde bu iki durum çalışmada karıştırıcı faktörler olarak yer almaktadır.

Literatürde çocuk ve ergenlerde depresif semptomların endotelial disfonksiyonla ilişkisini inceleyen çalışmalar da bulunmaktadır. Tomfohr ve arkadaşları 2008 yılında bir kohort çalışmasında sağlıklı adolesan kızlarda depresif semptomlarla endotelial disfonksiyon ilişkisini PAT yöntemiyle incelemiştir. Katılımcıların PAT değerleri sağlıklı aralıkta bulunsada Beck

Depresyon Envanteri puanlarındaki yükseklik reaktif hiperemi yanıtlarındaki düşüklükle anlamlı ilişkili bulunmuştur. Santral obezite, fiziksel aktivite, alkol ve sigara kullanımının etkileri çıkarıldığında da bu ilişki devam etmiştir. Bu çalışmaya katılan katılımcıların %74'ünün Beck Depresyon Envanteri puanı 10'un altındadır ve sağlıklı genç adolesan kadınlarda hafif depresif semptomların bile endotelial disfonksiyonla ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (182). Ancak çalışmada PAT ölçümleri için gerekli olan endotelden NO salgılayıcı ajan sonrası ölçüm tekrarı yapılmamıştır ve bu çalışmanın bulgularını kısıtlayıcı bir faktördür. Ayrıca araştırmacılar daha sonra Beck Depresyon Envanteri skorları ve endotelial disfonksiyon arasındaki ilişkinin menstrual siklus değişikliklerinden kaynaklanabileceğine dair not yayınlamışlardır (182). 2011 yılında Tomfhor ve arkadaşları orijinal kohort örnekleminin 2,5 yıllık takip verileri ile endotelial disfonksiyon ve depresif semptomlar arasındaki ilişkiye dair bir izlem çalışması sunmuşlardır. Katılımcıların ölçüm muayeneleri sırasında bildirdikleri depresif semptom şiddetleri daha kötü PAT değerleriyle ilişkili bulunsada (yani depresif semptomlar ve endotel disfonksiyonu arasında eş zamanlı ilişki tespit edilse de) depresif semptomların endotel disfonksiyonun 2 yıllık gidişatıyla ilişkisi gösterilememiştir. Ayrıca 6 ay önceki Beck Depresyon Envanteri skorlarının 6 ay sonraki PAT skorlarını öngörmediği yani önceki depresif semptomların mevcut depresif semptomların ötesinde endotelial fonksiyonu öngörmediği gösterilmiştir. (5). İsviçre'de 12-16 yaş sağlıklı kız ve erkek çocuklarda yapılan bir çalışmada kızlarda daha yüksek öfke, anksiyete ve depresyon puanları daha kötü endotelial fonksiyonu gösteren daha düşük PAT puanları ile ilişkili bulunmuştur (183). Yukarıda bahsedilen çalışmalarla mevcut çalışmamız arasında farklılıklar bulunmaktadır. Çocuk ve ergenlerde depresif semptomlar ve endotelial disfonksiyon ilişkisini incelemeyi amaçlayan üç çalışma da klinik örnekleme değil toplum örneklemindeki sağlıklı çocuklarla yapılmıştır. Ayrıca çalışmalarda kullanıcı yanlışlığının daha az olduğu periferik arteriyel tonometri (PAT) kullanılmışsa da çocuk ve ergenlerde periferik arteriyel tonometrinin ölçüm protokolü ve veri analizi konusunda fikir ayrılıkları bulunmaktadır (184). Son olarak yukarıda bahsedilen üç çalışmada da metabolik sendromun çeşitli bileşenlerine yönelik bazı değerlendirmeler yapılmış olsa da birçok açıdan metabolik sendrom bileşenlerinin ve ek psikiyatrik hastalıkların etkisi değerlendirilememiştir. Ölçüm yöntemleri ve örneklem seçimi dışında örneklem büyüklüğümüzün yukarıdaki çalışmalardan daha düşük olması sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Olive ve arkadaşları 2018 yılında yayınlanan 2. sınıfa giden sağlıklı çocukları 16 yaşına kadar izledikleri bir izlem çalışmasında öz bildirim ölçeklerinden elde edilen depresif semptom ve psikososyal stresin varlığıyla PAT ile ölçülen endotelial disfonksiyon arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Bu çalışmada depresyon ve psikososyal stresin eşzamanlı veya ileriye dönük

endotelyal disfonksiyon üzerine anlamlı bir etkisi gösterilmemiştir (6). Bu çalışmanın sonuçları mevcut çalışmamızla benzerlik göstermektedir; ancak çalışmadaki ölçüm yöntemleri ve sağlıklı çocuklarda yapılmış olması çalışmamızdan ayrılan yönleridir.

Çalışmamızda depresyon ve endotelyal disfonksiyon arasındaki ilişki sICAM-1, sVICAM-1 ve endocan değerleriyle incelenmiş; endocan değerleri MDB grubunda daha yüksek olma eğiliminde olmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark gösterilememiştir. Öncelikle elimizdeki kanıtlar depresyon ve endotelyal disfonksiyon ilişkisini açıklamak için yeterli değildir; bu ilişkinin açıklanması için daha büyük örneklemle yapılacak uzun süreli takip çalışmalarına ihtiyaç vardır. Çalışmamızda kesitsel olarak depresyon endotelyal disfonksiyon ile ilişkilendirilmemiş olsa da elimizdeki kanıtlar ilerleyen süreçte depresyonun endotelyal disfonksiyona yol açıp açmayacağını öngörmede yetersizdir. Çalışmamızda her iki grupta da katılımcıların büyük çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktadır. Bu durum depresyonun özellikle ergenlik döneminde kadınlarda daha fazla görülmesiyle açıklanabilir. Aynı zamanda katılımcıların çoğunun ergenlik dönemindeki kadınlardan oluşması endotelyal disfonksiyon üzerine östrojenin koruyucu etkisini öne çıkarmaktadır. Üreme çağına endojen östrojene maruz kalmak kardiyometabolik hastalıklara karşı koruma sağlamakta ve menapozla beraber endojen östrojenin azalması kadınlarda abdominal yağlanmada artış, düşük HDL düzeyleri, yüksek trigliserit düzeyleri ve insülin direncinde artışa ve endotelyal disfonksiyona sebep olmaktadır (185). Postmenapozal kadınlarda yaşlanmadan bağımsız olarak endotelyal disfonksiyonun göstergesi olan karotis intima media kalınlığının arttığı ve FMD değerlerinin bozulduğu gösterilmiştir (186,187). Literatürde östrojene maruz kalma süresinin azalmasının kadınlarda özellikle inme olmak üzere kardiyovasküler hastalık riskini ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm riskini arttırdığı gösterilmiştir (188,189).

Son olarak çalışmamızda klinik örneklem yansıtılsa da katılımcıların depresyon şiddeti hafif-orta şiddettedir ve GAS ile belirlenen işlevsellik düzeyleri iyi-orta düzeydedir. Çalışmamızda depresyon şiddeti ve depresif atak sayısı ile endotelyal disfonksiyon göstergeleri sICAM-1, sVICAM-1 ve endocan düzeyleriyle anlamlı ilişkili bulunmamış olsa da elimizde ağır şiddette depresyon ve kötü işlevsellik düzeyi ve endotel disfonksiyonu ilişkisini inceleyecek yeterli veri bulunmamaktadır.

#### 7.4. Çalışmanın Güçlü Yanları

Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla depresyon tanılı ergenlerde endotelial disfonksiyonun endocan, sICAM-1 ve sVICAM-1 ile değerlendirildiği ilk çalışmadır. Endotelial disfonksiyonun uygulayıcıya bağlı olmayan, yüksek sensitiviteye sahip ve tekrarlanabilirliği yüksek standardize bir yöntem olan endocan düzeyleriyle ölçülmesi çalışmanın güçlü yönlerinden biridir.

Çalışmada endotelial disfonksiyonu etkileyen metabolik sendrom bileşenlerinin değerlendirilmiş olması, katılımcıların herhangi bir ilaç kullanmıyor olması depresyon ile endotelial disfonksiyon ilişkisinin daha az karıştırıcı ile incelenmesine olanak sağlamıştır.

Depresyon tanısının psikiyatrik görüşmelerle psikiyatrist tarafından konulmuş olması ve depresyon şiddetinin klinisyen tarafından yarı yapılandırılmış bir görüşmeyle belirlenmesi çalışmanın diğer güçlü yanlarıdır.

#### 7.5. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Mevcut çalışmanın kesitsel doğası elde edilen bulgular ile sonuçlar arasında nedensellik ilişkisinin kurulmasını mümkün kılmamaktadır. Ayrıca tek merkezli ve nispeten küçük örneklemliler bir çalışma olması, katılımcıların hafif-orta şiddette depresyona ve iyi-orta düzey işlevsellik'e sahip kişilerden oluşması depresyon ve endotelial disfonksiyon ilişkisini tam olarak yansıtmayabilir. Çalışmamızda endotelial fonksiyonu etkilediği bilinen fiziksel aktivite değerlendirilmemiştir. Ayrıca yaşla endotelial disfonksiyon arasında ilişki bulunmamış olsa da 13-18 yaş arası çocukların pubertal gelişimleri birbirinden oldukça farklı olabilir ve çalışmamızda pubertal gelişim açısından katılımcılar muayene edilmemiştir. Görüşmeciler tarafından yapılandırılmış görüşmelerle ek psikopatolojiler dışlanmış olsa da öz bildirim ölçeklerinde anksiyete bozukluğu alt ölçeğinde klinik anlamlı puan alan katılımcılar çalışmadan dışlanmamıştır. Dolayısıyla anksiyete tanısı olmasa bile bildirilen anksiyete semptomlarının endotelial disfonksiyon üzerindeki karıştırıcı etkisi dışlanamamaktadır. Çalışmamızda depresyon ve endotelial disfonksiyon ilişkisinin daha az karıştırıcı faktör eşliğinde incelenebilmesi için sigara ve alkol kullanımı olan ve BKİ'si normal olmayan katılımcılar dahil edilmemiştir. Bu durum çalışmanın güçlü yanlarından biri olsa da depresyonun sigara ve alkol

kullanımı, sağlıksız beslenme gibi yaşam stilleri sebebiyle endotelyal disfonksiyona sebep olduğu hipotezini araştırmamızı kısıtlamıştır.



## 8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kardiyovasküler hastalıklar genellikle yetişkin yaşlarda ortaya çıksa da KVVH'a yol açan patolojik süreçler çok daha erken yaşlarda başlayabilmekte ve çocukluk dönemi psikiyatrik bozukluklarının bu sürece katkıda bulunma potansiyeli bulunmaktadır. (5,6). Vasküler fonksiyonun invaziv olmayan değerlendirme yöntemlerindeki gelişmeler erken psikiyatrik belirtilerin KVVH üzerindeki etkisini daha genç popülasyonda araştırmak için olanak sağlamıştır (6). Mevcut çalışma depresyon ve endotelial disfonksiyon ilişkisini ergenlik döneminde araştıran kısıtlı çalışmalardan biridir ve bildiğimiz kadarıyla Major depresif bozukluğa sahip ergenlerde sICAM-1, sVICAM-1 ve endocan düzeyleriyle depresyon ve endotelial disfonksiyonu inceleyen ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Çalışmamızda 13-18 yaş MDB tanılı ve sağlıklı kontrol grubunda depresyon ve endotelial disfonksiyon belirteçleri sICAM-1, sVICAM-1 ve endocan düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Katılımcılar yaş, SES, anne ve babada tıbbi- psikiyatrik hastalık bulunması, soygeçmiş özelliklerinde psikiyatrik- kardiyovasküler hastalık bulunması bakımından benzer özelliklere sahiptir. Katılımcıların metabolik sendrom bileşenleri diastolik kan basıncı, sistolik kan basıncı, kalp hızı, BKİ ve HDL, LDL, trigliserit, total kolesterol ve açlık kan glukozu ölçümleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Katılımcıların ortalama Hamilton Ölçek Puanları'na göre %55'i hafif %45'i orta şiddette depresyona sahiptir. Depresyon şiddeti, geçirilen depresif atak sayısı ve depresyon süresi ile endocan, sICAM-1, sVICAM-1 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Elde edilen bulgular depresyon ve KVVH arasındaki ilişkinin araştırılmasında literatüre katkı sağlamaktadır. Yetişkin kardiyovasküler hastalıkların patolojik mekanizmasının çok daha erken süreçlerde başladığı düşünüldüğünde depresyon ve KVVH arasındaki ilişkinin aydınlatılmasında çocuk ve ergenlerle yapılacak daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Gelecekte daha büyük örneklemle, birden fazla ölçüm yöntemiyle yapılacak daha kapsamlı izlem çalışmaları depresyon, KVVH ve endotelial disfonksiyon ilişkisinin açıklanmasında yararlı olacaktır.

## 9. KAYNAKÇA

1. Adibfar A, Saleem M, Lancot KL, Herrmann N. Potential Biomarkers for Depression Associated with Coronary Artery Disease: A Critical Review. *Current Molecular Medicine*. 2016 Jan 27 ;16(2):137–64.
2. Waclawovsky AJ, de Brito E, Smith L, Vancampfort D, da Silva AMV, Schuch FB. Endothelial dysfunction in people with depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*. 2021 Sep 1;141:152–9.
3. Tonhajzerova I, Sekaninova N, Olexova LB, Visnovcova Z. Novel Insight into Neuroimmune Regulatory Mechanisms and Biomarkers Linking Major Depression and Vascular Diseases: The Dilemma Continues. *International Journal of Molecular Science* 2020 Apr 1;21(7):1–15.
4. Morris G, Puri BK, Olive L, Carvalho A, Berk M, Walder K, ve ark. Endothelial dysfunction in neuroprogressive disorders-causes and suggested treatments. *BMC Medicine*. 2020 Dec;18(1).
5. Tomfohr LM, Murphy MLM, Miller GE, Puterman E. Multiwave associations between depressive symptoms and endothelial function in adolescent and young adult females. *Psychosomatic Medicine*. 2011;73(6).
6. Olive LS, Abhayaratna WP, Byrne D, Richardson A, Telford RD. Do self-reported stress and depressive symptoms effect endothelial function in healthy youth? The LOOK longitudinal study. *PLoS One*. 2018;13(4).
7. Shi H, Feng G, Wang Z, Zhou C, Zhong G, Hu Y, ve ark. Relationships between Depressive Symptoms and Endothelial Function Among Outpatients of a General Hospital in China. *Med Sci Monit*. 2015 Jun 23; 21:1812–9.
8. Şahan E, Güler EM, Tangılntız A, Kırpınar İ. Endocan: A novel biomarker of endothelial dysfunction in depression? *Journal of Psychiatric Research* . 2023 Sep 1; 165:219–24.
9. Rybakowski JK, Wykretowicz A, Heymann-Szlacheinska A, Wysocki H. Impairment of endothelial function in unipolar and bipolar depression. *Biological Psychiatry*. 2006 Oct 15; 60(8):889–91.
10. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, ve ark. The assessment of endothelial function: From research into clinical practice. *Circulation*. 2012; 126(6).

11. Leite AR, Borges-Canha M, Cardoso R, Neves JS, Castro-Ferreira R, Leite-Moreira A. Novel Biomarkers for Evaluation of Endothelial Dysfunction. *Angiology*. 2020 May 1; 71(5):397–410.
12. Balta S, Balta I, Mikhailidis DP. Endocan: a new marker of endothelial function. *Current Opinion in Cardiology*. 2021 Jul 1; 36(4):462–8.
13. Kali A, Rathan Shetty KS. Endocan: a novel circulating proteoglycan. *Indian Journal of Pharmacology*. 2014 Nov 1; 46(6):579–83.
14. Beck A, LeBlanc JC, Morissette K, Hamel C, Skidmore B, Colquhoun H, ve ark. Screening for depression in children and adolescents: a protocol for a systematic review update. *Syst Rev*. 2021;10(1).
15. Marx W, Penninx BWJH, Solmi M, Furukawa TA, Firth J, Carvalho AF, ve ark. Major depressive disorder. Vol. 9, *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Research; 2023.
16. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* 5th. edn, Arlington VA: American Psychiatric Publishing; 2013
17. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *The Lancet*. 2018 Nov 24;392(10161):2299–312.
18. Thapar A, Eyre O, Patel V, Brent D. Depression in young people. Vol. 400, *The Lancet*. 2022.
19. Shorey S, Ng ED, Wong CHJ. Global prevalence of depression and elevated depressive symptoms among adolescents: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Clinical Psychology*. 2022;61(2).
20. Karacetin G, Arman AR, Fis NP, Demirci E, Ozmen S, Hesapcioglu ST, ve ark. Prevalence of Childhood Affective disorders in Turkey: An epidemiological study. *Jornal of Affective Disorder*. 2018;238.
21. Willner P, Scheel-Krüger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*. 2013 Dec 1;37(10):2331–71.
22. Li Z, Ruan M, Chen J, Fang Y. Major Depressive Disorder: Advances in Neuroscience Research and Translational Applications. Vol. 37, *Neuroscience Bulletin*. 2021.
23. Knorr U, Vinberg M, Kessing L V., Wetterslev J. Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: A systematic review and meta-analysis. Vol. 35, *Psychoneuroendocrinology*. 2010.
24. Harris TO, Borsanyi S, Messari S, Stanford K, Cleary SE, Shiers HM, ve ark. Morning cortisol as a risk factor for subsequent major depressive disorder in adult women. *British Journal of Psychiatry*. 2000;177(DEC.).

25. Goodyer IM, Herbert J, Tamplin A, Altham PME. Recent life events, cortisol, dehydroepiandrosterone and the onset of major depression in high-risk adolescents. *British Journal of Psychiatry*. 2000;177(DEC.).
26. Pearson Murphy BE. Steroids and depression. Vol. 38, *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1991.
27. Gomez RG, Fleming SH, Keller J, Flores B, Kenna H, DeBattista C, ve ark. The Neuropsychological Profile of Psychotic Major Depression and its Relation to Cortisol. *Biological Psychiatry*. 2006;60(5).
28. Keller J, Gomez R, Williams G, Lembke A, Lazzeroni L, Murphy GM, ve ark. HPA axis in major depression: Cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Molecular Psychiatry*. 2017;22(4).
29. Nandam LS, Brazel M, Zhou M, Jhaveri DJ. Cortisol and Major Depressive Disorder—Translating Findings From Humans to Animal Models and Back. Vol. 10, *Frontiers in Psychiatry*. 2020.
30. Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas KR, De Jonge P, Beekman ATF, Penninx BWJH. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Molecular Psychiatry*. 2013;18(6).
31. Jeon SW, Kim YK. Inflammation-induced depression: Its pathophysiology and therapeutic implications. Vol. 313, *Journal of Neuroimmunology*. 2017.
32. Colasanto M, Madigan S, Korczak DJ. Depression and inflammation among children and adolescents: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorder*. 2020 Dec 1;277:940–8.
33. González-Arancibia C, Urrutia-Piñones J, Illanes-González J, Martínez-Pinto J, Sotomayor-Zárate R, Julio-Pieper M, ve ark. Do your gut microbes affect your brain dopamine? Vol. 236, *Psychopharmacology*. 2019.
34. Sandhu K V., Sherwin E, Schellekens H, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. Vol. 179, *Translational Research*. 2017.
35. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Irritable bowel syndrome: A microbiome-gut-brain axis disorder? Vol. 20, *World Journal of Gastroenterology*. 2014.
36. Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: What are the causes and implications? *Gastroenterology*. 2002;122(4).
37. Ruepert L, Quarero AO, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JW. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. Vol. 2011, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011.

38. Marin IA, Goertz JE, Ren T, Rich SS, Onengut-Gumuscu S, Farber E, ve ark. Microbiota alteration is associated with the development of stress-induced despair behavior. *Scientific Reports*. 2017;7.
39. Curtis K, Stewart CJ, Robinson M, Molfese DL, Gosnell SN, Kosten TR, ve ark. Insular resting state functional connectivity is associated with gut microbiota diversity. *European Journal of Neuroscience*. 2019;50(3).
40. Zheng P, Zeng B, Zhou C, Liu M, Fang Z, Xu X, ve ark. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Molecular Psychiatry*. 2016;21(6).
41. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: How the microbiome influences anxiety and depression. Vol. 36, *Trends in Neurosciences*. 2013.
42. Mittal R, Debs LH, Patel AP, Nguyen D, Patel K, O'Connor G, ve ark. Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut–Brain Axis. Vol. 232, *Journal of Cellular Physiology*. 2017.
43. Flint J, Kendler KS. The Genetics of Major Depression. *Neuron*. 2014 Feb 5;81(3):484–503.
44. Rasic D, Hajek T, Alda M, Uher R. Risk of mental illness in offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: A meta-analysis of family high-risk studies. *Schizophrenia Bulletin*. 2014;40(1).
45. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: Review and meta-analysis. Vol. 157, *American Journal of Psychiatry*. 2000.
46. Kendall KM, Van Assche E, Andlauer TFM, Choi KW, Luykx JJ, Schulte EC, ve ark. The genetic basis of major depression. *Psychological Medicine*. 2021;51(13).
47. Han LKM, Aghajani M, Clark SL, Chan RF, Hattab MW, Shabalin AA, ve ark. Epigenetic aging in major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2018;175(8).
48. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, ve ark. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience*. 2009;12(3).
49. Aberg KA, Dean B, Shabalin AA, Chan RF, Han LKM, Zhao M, ve ark. Methylome-wide association findings for major depressive disorder overlap in blood and brain and replicate in independent brain samples. *Molecular Psychiatry*. 2020;25(6).
50. Peng W, Chen Z, Yin L, Jia Z, Gong Q. Essential brain structural alterations in major depressive disorder: A voxel-wise meta-analysis on first episode, medication-naïve patients. *Journal of Affective Disorder*. 2016;199.

51. Eijndhoven P Van, Wingen G Van, Katzenbauer M, Groen W, Tepest R, Fernández G, ve ark. Paralimbic cortical thickness in first-episode depression: Evidence for trait-related differences in mood regulation. *American Journal of Psychiatry*. 2013;170(12).
52. Gryglewski G, Baldinger-Melich P, Seiger R, Godbersen GM, Michenthaler P, Klöbl M, ve ark. Structural changes in amygdala nuclei, hippocampal subfields and cortical thickness following electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: Longitudinal analysis. *British Journal of Psychiatry*. 2019;214(3).
53. Joshi SH, Espinoza RT, Pirnia T, Shi J, Wang Y, Ayers B, et al. Structural plasticity of the hippocampus and amygdala induced by electroconvulsive therapy in major depression. *Biological Psychiatry*. 2016;79(4).
54. Maller JJ, Broadhouse K, Rush AJ, Gordon E, Koslow S, Grieve SM. Increased hippocampal tail volume predicts depression status and remission to anti-depressant medications in major depression. *Molecular Psychiatry*. 2018;23(8).
55. Pizzagalli DA. Depression, stress, and anhedonia: Toward a synthesis and integrated model. Vol. 10, *Annual Review of Clinical Psychology*. 2014.
56. Hamilton JP, Etkin A, Furman DJ, Lemus MG, Johnson RF, Gotlib IH. Functional neuroimaging of major depressive disorder: A meta-analysis and new integration of baseline activation and neural response data. Vol. 169, *American Journal of Psychiatry*. 2012.
57. Pine DS, Cohen P, Johnson JG, Brook JS. Adolescent life events as predictors of adult depression. *Journal of Affective Disorder*. 2002;68(1).
58. Lewinsohn PM, Allen NB, Seeley JR, Gotlib IH. First onset versus recurrence of depression: Differential processes of psychosocial risk. *Journal of Abnormal Psychology*. 1999;108(3).
59. Hawker DSJ, Boulton MJ. Twenty years' research on peer victimization and psychosocial maladjustment: A meta-analytic review of cross-sectional studies. Vol. 41, *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. 2000.
60. Restifo K, Bögels S. Family processes in the development of youth depression: Translating the evidence to treatment. Vol. 29, *Clinical Psychology Review*. 2009.
61. Nanni V, Uher R, Danese A. Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: A meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*. 2012;169(2).
62. Infurna MR, Reichl C, Parzer P, Schimmenti A, Bifulco A, Kaess M. Associations between depression and specific childhood experiences of abuse and neglect: A meta-analysis. Vol. 190, *Journal of Affective Disorders*. 2016.

63. Agerup T, Lydersen S, Wallander J, Sund AM. Maternal and paternal psychosocial risk factors for clinical depression in a Norwegian community sample of adolescents. *Nordic Journal of Psychiatry*. 2015;69(1).
64. Nardi B, Francesconi G, Catena-Dell'Osso M, Bellantuono C. Adolescent depression: Clinical features and therapeutic strategies. *European Review Medical and Pharmacological Sciences*. 2013;17(11).
65. Goodyer I, Cooper PJ. A community study of depression in adolescent girls. II: The clinical features of identified disorder. *British Journal of Psychiatry*. 1993;163(SEPT.).
66. Rice F, Riglin L, Lomax T, Souter E, Potter R, Smith DJ, et al. Adolescent and adult differences in major depression symptom profiles. *Journal of Affective Disorder*. 2019 Jan 15;243:175–81.
67. Kovacs M. Presentation and course of major depressive disorder during childhood and later years of the life span. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1996;35(6).
68. McCAULEY E, CARLSON GA, CALDERON R. The Role of Somatic Complaints in the Diagnosis of Depression in Children and Adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1991;30(4).
69. Jellinek MS, Snyder JB. Depression and suicide in children and adolescents. Vol. 19, *Pediatrics in review / American Academy of Pediatrics*. 1998.
70. MITCHELL J, McCAULEY E, BURKE PM, MOSS SJ. Phenomenology of Depression in Children and Adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1988;27(1).
71. Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, Brent DA, Kaufman J, Dahl RE, ve ark. Childhood and adolescent depression: A review of the past 10 years. Part I. *Journal of the American Academy Child and Adolescent Psychiatry*. 1996;35(11).
72. Özyurt G, Baykara B. Ergenlerde Depresyon Tanısı, Ayırıcı Tanısı, Kliniği. *Türkiye Klinikleri Journal of Child Psychiatry-Special Topics* 2016;2(1).
73. Birmaher B, Brent D. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *Journal of the American Academy Child and Adolescent Psychiatry*. 2007;46(11).
74. Costello EJ, Maughan B. Annual research review: Optimal outcomes of child and adolescent mental illness. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2015;56(3).
75. McLeod GFH, Horwood LJ, Fergusson DM. Adolescent depression, adult mental health and psychosocial outcomes at 30 and 35 years. *Psychological Medicine*. 2016;46(7).

76. Uchida M, Serra G, Zayas L, Kenworthy T, Hughes B, Koster A, ve ark. Can manic switches be predicted in pediatric major depression? A systematic literature review. Vol. 172, *Journal of Affective Disorders*. 2015.
77. Johnson D, Dupuis G, Piche J, Clayborne Z, Colman I. Adult mental health outcomes of adolescent depression: A systematic review. *Depression and Anxiety*. 2018;35(8).
78. Groenman AP, Janssen TWP, Oosterlaan J. Childhood Psychiatric Disorders as Risk Factor for Subsequent Substance Abuse: A Meta-Analysis. Vol. 56, *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2017.
79. Foley JD, Venable PA, Carey MP, Romer D, Brown LK, DiClemente RJ, ve ark. Depressive Symptoms as a Longitudinal Predictor of Sexual Risk Behaviors Among African-American Adolescents. *Health Psychology*. 2019;38(11).
80. Lehrer JA, Shrier LA, Gortmaker S, Buka S. Depressive symptoms as a longitudinal predictor of sexual risk behaviors among US middle and high school students. *Pediatrics*. 2006;118(1).
81. Mannan M, Mamun A, Doi S, Clavarino A. Prospective associations between depression and obesity for adolescent males and females - A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *PLoS One*. 2016;11(6).
82. Goldstein BI, Korczak DJ. Links Between Child and Adolescent Psychiatric Disorders and Cardiovascular Risk. Vol. 36, *Canadian Journal of Cardiology*. 2020.
83. Grippo AJ, Johnson AK. Biological mechanisms in the relationship between depression and heart disease. Vol. 26, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2002.
84. Halaris A. Inflammation-associated co-morbidity between depression and cardiovascular disease. In: *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. 2017.
85. Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: A meta-analysis. Vol. 66, *Psychosomatic Medicine*. 2004.
86. Gump BB, Matthews KA, Eberly LE, Chang YF. Depressive symptoms and mortality in men: Results from the multiple risk factor intervention trial. *Stroke*. 2005;36(1).
87. O'Connor CM, Gurbel PA, Serebruany VL. Depression and ischemic heart disease. *American Heart Journal*. 2000;140(4 SUPPL.).
88. Carney RM, Jaffe AS. Treatment of depression following acute myocardial infarction. Vol. 288, *Journal of the American Medical Association*. 2002.
89. Lespérance F, Frasure-Smith N, Talajic M, Bourassa MG. Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation*. 2002;105(9).

90. Lake CR, Pickar D, Ziegler MG, Lipper S, Slater S, Murphy DL. High plasma norepinephrine levels in patients with major affective disorder. *American Journal of Psychiatry*. 1982;139(10).
91. Forbes LM, Chaney RH. Cardiovascular changes during acute depression. *Psychosomatics*. 1980;21(6).
92. Carney RM, Rich MW, TeVelde A, Saini J, Clark K, Freedland KE. The relationship between heart rate, heart rate variability and depression in patients with coronary artery disease. *J Psychosom Res*. 1988;32(2).
93. Carney RM, Freedland KE, Rich MW, Smith LJ, Jaffe AS. Ventricular tachycardia and psychiatric depression in patients with coronary artery disease. *American Journal of Medicine*. 1993;95(1).
94. Ngampramuan S, Tungtong P, Mukda S, Jariyavilas A, Sakulisariyaporn C. Evaluation of Autonomic Nervous System, Saliva Cortisol Levels, and Cognitive Function in Major Depressive Disorder Patients. *Depression Research and Treatment*. 2018;2018.
95. Shi S, Liang J, Liu T, Yuan X, Ruan B, Sun L, ve ark. Depression increases sympathetic activity and exacerbates myocardial remodeling after myocardial infarction: Evidence from an animal experiment. *PLoS One*. 2014;9(7).
96. Carney RM, Freedland KE, Miller GE, Jaffe AS. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: A review of potential mechanisms. In: *Journal of Psychosomatic Research*. 2002.
97. Mestanikova A, Mestanik M, Ondrejka I, Hrtanek I, Cesnekova D, Jurko A, ve ark. Complex cardiac vagal regulation to mental and physiological stress in adolescent major depression. *Journal of Affective Disorder*. 2019;249.
98. Benarroch EE. Autonomic nervous system and neuroimmune interactions: New insights and clinical implications. *Neurology*. 2019;92(8).
99. Tracey KJ. The inflammatory reflex. Vol. 420, *Nature*. 2002.
100. Kadoya M, Koyama H. Sleep, autonomic nervous function and atherosclerosis. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. 2019.
101. Pizzi C, Manzoli L, Mancini S, Bedetti G, Fontana F, Costa GM. Autonomic nervous system, inflammation and preclinical carotid atherosclerosis in depressed subjects with coronary risk factors. *Atherosclerosis*. 2010;212(1).
102. Ulleryd MA, Prahl U, Börsbo J, Schmidt C, Nilsson S, Bergström G, ve ark. The association between autonomic dysfunction, inflammation and atherosclerosis in men under investigation for carotid plaques. *PLoS One*. 2017;12(4).

103. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, de Andrade NQ, Liu CS, Fernandes BS, ve ark. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2017;135(5).
104. Maes M, Van Der Planken M, Stevens WJ, Peeters D, DeClerck LS, Bridts CH, ve ark. Leukocytosis, monocytosis and neutrophilia: Hallmarks of severe depression. *Journal of Psychiatric Research*. 1992;26(2).
105. Kronfol Z, House JD. Lymphocyte mitogenesis, immunoglobulin and complement levels in depressed patients and normal controls. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1989;80(2).
106. Irwin M, Caldwell C, Smith TL, Brown S, Schuckit MA, Gillin JC. Major Depressive Disorder, Alcoholism, and Reduced Natural Killer Cell Cytotoxicity: Role of Severity of Depressive Symptoms and Alcohol Consumption. *Archives of General Psychiatry*. 1990;47(8).
107. Irwin M, Lacher U, Caldwell C. Depression and reduced natural killer cytotoxicity: A longitudinal study of depressed patients and control subjects. *Psychological Medicine*. 1992;22(4).
108. Bauer ME, Gauer GJ, Luz C, Silveira RO, Nardi NB, von Mühlen CA. Evaluation of immune parameters in depressed patients. *Life Sciences*. 1995;57(7).
109. Schleifer SJ, Keller SE, Meyerson AT, Raskin MJ, Davis KL, Stein M. Lymphocyte Function in Major Depressive Disorder. *Archives of General Psychiatry*. 1984;41(5).
110. Maes M. Evidence for an immune response in major depression: A review and hypothesis. Vol. 19, *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1995.
111. Lopez-Vilchez I, Diaz-Ricart M, Navarro V, Torramade S, Zamorano-Leon J, Lopez-Farre A, ve ark. Endothelial damage in major depression patients is modulated by SSRI treatment, as demonstrated by circulating biomarkers and an in vitro cell model. *Translational Psychiatry*. 2016 Sep 6 ;6(9).
112. Cooper DC, Tomfohr LM, Milic MS, Natarajan L, Bardwell WA, Ziegler MG, et al. Depressed mood and flow-mediated dilation: a systematic review and meta-analysis. *Psychosomatic Medicine* . 2011 Jun ;73(5):360–9.
113. Rajagopalan S, Brook R, Rubenfire M, Pitt E, Young E, Pitt B. Abnormal brachial artery flow-mediated vasodilation in young adults with major depression. *American Journal of Cardiology*. 2001;88(2).
114. von Känel R, Hepp U, Kraemer B, Traber R, Keel M, Mica L, et al. Evidence for low-grade systemic proinflammatory activity in patients with posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research*. 2007;41(9).

115. Konsman JP, Parnet P, Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: Mechanisms and implications. Vol. 25, Trends in Neurosciences. 2002.
116. Blumenthal JA, Sherwood A, Babyak MA, Watkins LL, Smith PJ, Hoffman BM, ve ark. Exercise and pharmacological treatment of depressive symptoms in patients with coronary heart disease: Results from the UPBEAT (understanding the prognostic benefits of exercise and antidepressant therapy) study. Journal of the American College of Cardiology. 2012;60(12).
117. Burg MM, Martens EJ, Collins D, Soufer R. Depression predicts elevated endothelin-1 in patients with coronary artery disease. Psychosomatic Medicine. 2011;73(1).
118. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, Nemeroff CB, Musselman DL, Van Zyl LT, ve ark. Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: The Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) platelet substudy. Circulation. 2003;108(8).
119. Nakahashi T, Fujimura H, Altar CA, Li J, Kambayashi JI, Tandon NN, ve ark. Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain-derived neurotrophic factor. FEBS Lett. 2000;470(2).
120. Constans J, Conri C. Circulating markers of endothelial function in cardiovascular disease. Vol. 368, Clinica Chimica Acta. 2006.
121. Schram MT, Stehouwer CDA. Endothelial dysfunction, cellular adhesion molecules and the metabolic syndrome. In: Hormone and Metabolic Research. 2005.
122. Ivković M, Pantović-Stefanović M, Petronijević N, Dunjić-Kostić B, Velimirović M, Nikolić T, ve ark. Predictive value of sICAM-1 and sVCAM-1 as biomarkers of affective temperaments in healthy young adults. Journal of Affective Disorder. 2017;207.
123. Stefanović MP, Petronijević N, Dunjić-Kostić B, Velimirović M, Nikolić T, Jurišić V, ve ark. Role of sICAM-1 and sVCAM-1 as biomarkers in early and late stages of schizophrenia. Journal of Psychiatric Research. 2016;73.
124. Van Agtmaal MJM, Houben AJHM, Pouwer F, Stehouwer CDA, Schram MT. Association of Microvascular Dysfunction With Late-Life Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2017 Jul 1;74(7):729.
125. Baghai TC, Varallo-Bedarida G, Born C, Häfner S, Schüle C, Eser D, ve ark. Classical Risk Factors and Inflammatory Biomarkers: One of the Missing Biological Links between Cardiovascular Disease and Major Depressive Disorder. International Journal of Molecular Science. 2018 Jun 12;19(6):1740.

126. Lassalle P, Molet S, Janin A, Van der Heyden J, Tavernier J, Fiers W, ve ark. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *Journal of Biological Chemistry*. 1996;271(34).
127. Sarrazin S, Adam E, Lyon M, Depontieu F, Motte V, Landolfi C, ve ark. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2006 Jan;1765(1):25–37.
128. Bechard D, Meignin V, Scherpereel A, Oudin S, Kervoeze G, Bertheau P, ve ark. Characterization of the secreted form of endothelial-cell-specific molecule 1 by specific monoclonal antibodies. *Journal of Vascular Research*. 2000;37(5).
129. Bessa J, Albino-Teixeira A, Reina-Couto M, Sousa T. Endocan: A novel biomarker for risk stratification, prognosis and therapeutic monitoring in human cardiovascular and renal diseases. *Clinica Chimica Acta*. 2020;509.
130. Aitkenhead M, Wang SJ, Nakatsu MN, Mestas J, Heard C, Hughes CCW. Identification of endothelial cell genes expressed in an in vitro model of angiogenesis: Induction of ESM-1,  $\beta$ ig-h3, and NrCAM. *Microvascular Research*. 2002;63(2).
131. Béchard D, Scherpereel A, Hammad H, Gentina T, Tsicopoulos A, Aumercier M, ve ark. Human Endothelial-Cell Specific Molecule-1 Binds Directly to the Integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and Blocks Binding to Intercellular Adhesion Molecule-1. *The Journal of Immunology*. 2001;167(6).
132. Lee HG, Choi HY, Bae JS. Endocan as a potential diagnostic or prognostic biomarker for chronic kidney disease. *Kidney International*. 2014 Jan 1;86(6):1079–81.
133. Lee W, Ku SK, Kim SW, Bae JS. Endocan elicits severe vascular inflammatory responses in vitro and in vivo. *Journal of Cellular Physiology*. 2014;229(5).
134. Oral E, Halici Z, Cinar I, Ozcan E, Kutlu Z. Evaluation of Endothelial Dysfunction in Bipolar Affective Disorders: Serum Endocan and Urotensin-II Levels. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2019 May 1;17(2):211–21.
135. Sherief LM, Abd El-khalek ER, Libda IA, Gaber OA, Kamal NM, Soliman BK, ve ark. Serum endocan and endothelial dysfunction in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors: a tertiary center experience. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2021;12.
136. Anlk A, Çelik E, Çevik Ö, Ünüvar T, Anlk A. The relation of serum endocan and soluble endoglin levels with metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2020;33(8).

137. Nalbantoğlu A, Kızılca Ö, Güzel S, Emeksiz HC, Nalbantoğlu B. Increased Carotid Intima–Media Thickness and Endothelial Cell-Specific Molecule-1 (Endocan) Levels in Obese Children. *Angiology*. 2021;72(7).
138. Morace C, Curatola SL, Mandraffino G, Scuruchi M, Serrano' AE, Tropeano A, ve ark. Serum endocan as a predictive biomarker of cardiovascular risk in obese pediatric patients. *Italian Journal of Pediatrics*. 2023;49(1).
139. Kaufman J, Townsend LD, Kobak K. The Computerized Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (KSADS): Development and Administration Guidelines. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2017;56(10).
140. Ünal F, Öktem F, Çetin Çuhadaoğlu F, Çengel Kültür SE, Akdemir D, Foto Özdemir D, ve ark. Reability and validity of the Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age-children present and lifetime version, DSM-5 November 2016- Turkish adaptation (K-SADS-PL-DSM-5-T) *Türk psikiyatri dergisi*. 2019 ; (30)1
141. Chorpita BF, Yim L, Moffitt C, Umemoto LA, Francis SE. Assessment of symptoms of DSM-IV anxiety and depression in children: A revised child anxiety and depression scale. *Behaviour Research and Therapy*. 2000;38(8).
142. Gormez V, Kılınçaslan A, Orengul AC, Ebesutani C, Kaya I, Ceri V, et al. Psychometric properties of the Turkish version of the Revised Child Anxiety and Depression Scale – Child Version in a clinical sample. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*. 2017;27(1).
143. Akdemir, A., Örsel, S., Dağ, İ., Türkçapar, H., M., İşcan N. Ve Özbay, H. (1996). Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 4(4), 251-259
144. Kuhlman T, Bernstein M, Kloss J, Sincaban V, Harris L. A Team Format for the Global Assessment Scale: Reliability and Validity on an Inpatient Unit. *Journal of Personality Assessment*. 1991;56(2).
145. Köhler O, Horsdal HT, Baandrup L, Mors O, Gasse C. Association between Global Assessment of Functioning scores and indicators of functioning, severity, and prognosis in first-time schizophrenia. *Clinical Epidemiology*. 2016;8.
146. Andreasen NC, Flaum M, Arndt S. The Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH): An Instrument for Assessing Diagnosis and Psychopathology. *Archives of General Psychiatry*. 1992;49(8).
147. Platt JM, Bates L, Jager J, McLaughlin KA, Keyes KM. Is the US Gender Gap in Depression Changing over Time? A Meta-Regression. Vol. 190, *American Journal of Epidemiology*. 2021.

148. Stumper A, Alloy LB. Associations Between Pubertal Stage and Depression: A Systematic Review of the Literature. *Child Psychiatry and Human Development*. 2023;54(2).
149. Jo SJ, Yim HW, Bang MH, Lee MO, Jun TY, Choi JS, ve ark. The association between economic status and depressive symptoms: An individual and community level approach. *Psychiatry Investigation*. 2011;8(3).
150. Freeman A, Tyrovolas S, Koyanagi A, Chatterji S, Leonardi M, Ayuso-Mateos JL, ve ark. The role of socio-economic status in depression: Results from the COURAGE (aging survey in Europe). *BMC Public Health*. 2016;16(1).
151. Domènech-Abella J, Mundó J, Leonardi M, Chatterji S, Tobiasz-Adamczyk B, Koskinen S, ve ark. The association between socioeconomic status and depression among older adults in Finland, Poland and Spain: A comparative cross-sectional study of distinct measures and pathways. *Journal of Affective Disorder*. 2018;241.
152. Morgen CS, Bjørk C, Andersen PK, Mortensen LH, Nybo Andersen AM. Socioeconomic position and the risk of preterm birth - A study within the Danish National Birth Cohort. *International Journal of Epidemiology*. 2008;37(5).
153. Park AL, Fuhrer R, Quesnel-Vallée A. Parents' education and the risk of major depression in early adulthood. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2013;48(11).
154. Elsayed NM, Fields KM, Olvera RL, Williamson DE. The role of familial risk, parental psychopathology, and stress for first-onset depression during adolescence. *Journal of Affective Disorder*. 2019;253.
155. Rueter MA, Scaramella L, Wallace LE, Conger RD. First onset of depressive or anxiety disorders predicted by the longitudinal course of internalizing symptoms and parent-adolescent disagreements. *Archives General Psychiatry*. 1999;56(8).
156. Weissman MM, Wolk S, Goldstein RB, Moreau D, Adams P, Greenwald S, ve ark. Depressed adolescents grown up. *JAMA*. 1999;281(18).
157. Rice F, Harold G, Thapar A. The genetic aetiology of childhood depression: A review. Vol. 43, *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. 2002.
158. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. Vol. 62, *Archives of General Psychiatry*. 2005.
159. Avenevoli S, Swendsen J, He JP, Burstein M, Merikangas KR. Major Depression in the National Comorbidity Survey–Adolescent Supplement: Prevalence, Correlates, and Treatment. *Journal of the American Academy Child and Adolescent Psychiatry*. 2015;54(1).

160. Potter R, Mars B, Eyre O, Legge S, Ford T, Sellers R, ve ark. Missed opportunities: Mental disorder in children of parents with depression. *British Journal of General Practice*. 2012;62(600).
161. Shinn EH, Poston WSC, Kimball KT, St. Jeor ST, Foreyt JP. Blood pressure and symptoms of depression and anxiety: A prospective study. *American Journal of Hypertension*. 2001;14(7 I).
162. Heine B. Approaches to the Etiology and Treatment of Psychosomatic Disorder. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1970;63(12).
163. Kahn HA, Medalie JH, Neufeld HN, Riss E, Goldbourt U. The incidence of hypertension and associated factors: The Israel ischemic heart disease study. *American Heart Journal*. 1972;84(2).
164. Jonas BS, Franks P, Ingram DD. Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Archives of Family Medicine*. 1997;6(1).
165. Goldberg EL, Comstock GW, Graves CG, Goldberg EL, Graves CG. Psychosocial factors and blood pressure. *Psychological Medicine*. 1980;10(2).
166. Vogt T, Pope C, Mullooly J, Hollis J. Mental health status as a predictor of morbidity and mortality: A 15-year follow-up of members of a health maintenance organization. *American Journal of Public Health*. 1994;84(2).
167. Paffenbarger RS, Thorne MC, Wing AL. Chronic disease in former college students. VIII. Characteristics in youth predisposing to hypertension in later years. *American Journal of Epidemiology*. 1968;88(1).
168. Davidson K, Jonas BS, Dixon KE, Markovitz JH. Do depression symptoms predict early hypertension incidence in young adults in the CARDIA study? *Archives of Internal Medicine*. 2000;160(10).
169. Jones-Webb R, Jacobs DR, Flack JM, Liu K. Relationships between depressive symptoms, anxiety, alcohol consumption, and blood pressure: Results from the CARDIA study. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*. 1996;20(3).
170. Thapar A, Hammerton G, Harold G, Thapar A. Depression and blood pressure in high-risk children and adolescents: An investigation using two longitudinal cohorts. *BMJ Open*. 2013;3(9).
171. Vancampfort D, Correll CU, Wampers M, Sienaert P, Mitchell AJ, De Herdt A, ve ark. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive

- disorder: A meta-analysis of prevalences and moderating variables. Vol. 44, *Psychological Medicine*. 2014.
172. Pan A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, Kivimäki M, Rubin RR, ve ark. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care*. 2012;35(5).
  173. Moreira FP, Jansen K, Cardoso T de A, Mondin TC, Magalhães PV da S, Kapczinski F, ve ark. Metabolic syndrome in subjects with bipolar disorder and major depressive disorder in a current depressive episode: Population-based study: Metabolic syndrome in current depressive episode. *Journal of Psychiatric Research*. 2017;92.
  174. Dregan A, Rayner L, Davis KAS, Bakolis I, Arias De La Torre J, Das-Munshi J, ve ark. Associations between Depression, Arterial Stiffness, and Metabolic Syndrome among Adults in the UK Biobank Population Study: A Mediation Analysis. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(6).
  175. Eckel RH, Alberti KGMM, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Vol. 375, *The Lancet*. 2010.
  176. Vaccarino V, McClure C, Johnson BD, Sheps DS, Bittner V, Rutledge T, ve ark. Depression, the metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Psychosomatic Medicine*. 2008;70(1).
  177. Zhang M, Chen J, Yin Z, Wang L, Peng L. The association between depression and metabolic syndrome and its components: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Translational Psychiatry*. 2021;11(1).
  178. Pulkki-Råback L, Elovainio M, Kivimäki M, Mattsson N, Raitakari OT, Puttonen S, ve ark. Depressive Symptoms and the Metabolic Syndrome in Childhood and Adulthood: A Prospective Cohort Study. *Health Psychology*. 2009;28(1).
  179. Gaysina D, Pierce M, Richards M, Hotopf M, Kuh D, Hardy R. Association between adolescent emotional problems and metabolic syndrome: The modifying effect of C-reactive protein gene (CRP) polymorphisms. *Brain Behavior and Immunity*. 2011;25(4).
  180. Marazziti D, Rutigliano G, Baroni S, Landi P, Dell’Osso L. Metabolic syndrome and major depression. Vol. 19, *CNS Spectrums*. 2014.
  181. Barthelme J, Nägele MP, Ludovici V, Ruschitzka F, Sudano I, Flammer AJ. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease and Flammer syndrome-similarities and differences. Vol. 8, *EPMA Journal*. 2017.
  182. Tomfohr LM, Martin TM, Miller GE. Symptoms of depression and impaired endothelial function in healthy adolescent women. *Journal of Behavioral Medicine*. 2008;31(2).

183. Osika W, Montgomery SM, Dangardt F, Währborg P, Gan LM, Tideman E, ve ark. Anger, depression and anxiety associated with endothelial function in childhood and adolescence. *Archives of Disease Childhood*. 2011;96(1).
184. Bruyndonckx L, Radtke T, Eser P, Vrints CJ, Ramet J, Wilhelm M, ve ark. Methodological considerations and practical recommendations for the application of peripheral arterial tonometry in children and adolescents. Vol. 168, *International Journal of Cardiology*. 2013.
185. Nappi RE, Chedraui P, Lambrinoudaki I, Simoncini T. Menopause: a cardiometabolic transition. Vol. 10, *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2022.
186. Moreau KL, Hildreth KL, Meditz AL, Deane KD, Kohrt WM. Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(12).
187. El Khoudary SR, Wildman RP, Matthews K, Thurston RC, Bromberger JT, Sutton-Tyrrell K. Progression rates of carotid intima-media thickness and adventitial diameter during the menopausal transition. *Menopause*. 2013;20(1).
188. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JSE, Fauser BCJM, Chowdhury R, ve ark. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiology*. 2016;1(7).
189. Mishra SR, Chung HF, Waller M, Mishra GD. Duration of estrogen exposure during reproductive years, age at menarche and age at menopause, and risk of cardiovascular disease events, all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2021;128(5).

## 10. EKLER

### Ek-1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formları

#### VELİ İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

(Major Depresif Bozukluğa Sahip Ergenlerin Velileri İçindir.)

**Araştırmanın Adı:** Depresif Bozukluğa Sahip Ergenlerde Endotelial Disfonksiyonun Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması

**Sorumlu Araştırmacılar:** Doç. Dr. Merve Çıkkılı Uytun Araş. Gör. Dr. Rabia Eniş

**Araştırmanın Yürütüleceği Yerler:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı

Sayın Veli,

Bu bilgilendirilmiş olur formu bu araştırmaya katılıp katılmama kararı verebilmeniz amacıyla size bilgi vermek üzere hazırlanmıştır. Aynı zamanda araştırma grubumuzun bir üyesi de size sözel olarak bilgi verecektir. Bu çalışmaya katılmış ya da katılmamış olmak eğer varsa herhangi bir yerde devam etmekte olan tedaviniz veya takiplerinizi konusunda hiçbir olumsuz etki yaratmayacaktır.

Depresyon kişinin uyku, iştah gibi biyolojik döngülerini ve günlük hayatını etkileyen, bilişsel işlevlerde bozulmaya sebep olabilen bir psikiyatrik hastalıktır. Ergenlerde sık görülen psikiyatrik bozukluklardan biridir. Yapılan çalışmalarda depresyona sahip bireylerde kalp ve damar hastalıklarının daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Bu araştırma depresyon ve kalp ve damar hastalıkları arasındaki karmaşık ilişkiyi anlamak ve depresyonlu hastalarda kalp ve damar hastalığı riskini daha erken belirlemek için bir kan belirteci saptamak adına planlanmıştır. Çalışmamızda 13-18 yaş aralığında 20 depresyon tanılı ergen ve 20 sağlıklı ergende kan Endocan, sICAM ve sVICAM düzeylerinin karşılaştırılması planlanmaktadır. Bu moleküller damar duvarının hasarlanmasını önleyen damar koruyucu sistemde ve enflamasyon sistemde görev almaktadır Siz bu çalışmada depresyon tanısı konulmuş grubun velilerini oluşturmaktasınız.

Sizinle ve çocuğunuzla psikiyatrik görüşme yapılmasının ardından çocuğunuza doldurması için ölçekler verilecek ve bu formların doldurulması yaklaşık 10-15 dakika kadar sürecektir. Araştırmanın 6 ay içinde tamamlanması öngörülmektedir. Araştırmadan elde edilecek bulguların, bu hastalıkların aydınlatılmasına ve tedavi uygulamalarının iyileştirilmesine yardımcı olacağı düşünülmektedir. Bu amaçla bu çalışmaya sizin ve çocuğunuzun da gönüllü olarak katılmanızı teklif ediyoruz.

Çalışmaya katılmasına onay alınan tüm çocuklardan kan alınması planlanmaktadır. Doktor, hemşire veya sağlık personeli tarafından steril koşullarda vakumlu enjektör aracılığı ile

bir kereye mahsus 10cc (5 çay kaşığı) kadar kan alınması planlanmaktadır, bu işlem hafif düzeyde ağrılı olabilir ancak steril koşullarda uygulanacak olması sebebi ile bulaşıcı hastalık riski taşımayacaktır. Çocuğunuzdan alınan kanın biyokimyasal analizleri, hastanemiz biyokimya laboratuvarında yapılacaktır. Elde edilen bilgiler sadece bilimsel amaçlı kullanılacaktır. Olası riskler kan alımı sırasında çocuğunuzun uyumu ile oluşabilecek risklerdir. Oluşacak herhangi rahatsızlık durumunda velinin veya çocuğun isteği doğrultusunda çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Bunlar dışında bu çalışmanın çocuğunuzun ruhsal/bedensel sağlığını tehlikeye atacak hiçbir özelliği bulunmamaktadır.

Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda çocuğunuza yapılacak muayene, laboratuvar tetkiki vs. gibi işlemler ücretsiz olup sizden veya bağlı bulunduğunuz sigorta kurumundan hiçbir ücret talep edilmeyecektir. Size ve bağlı olduğunuz sosyal güvenlik kurumuna herhangi bir külfeti yoktur. Ayrıca araştırmaya katılmanız için size de bir ödeme yapılmayacaktır

Çalışma kapsamında çocuğunuza verilecek herhangi bir ilaç bulunmamaktadır. Çalışmanın özelliği gereği herhangi bir ilaç tedavisi almakta olan çocuklar çalışmaya baştan dâhil edilmeyecektir ve çalışma için hiç bir çocuğun ilacı kesilmeyecektir. Bu çalışmaya gönüllü olarak katılmaktasınız. Eğer istemezseniz bu çalışmaya katılmayabilirsiniz, kabul ettikten sonra da istediğiniz herhangi bir anda mazeret göstermeksizin araştırmadan çıkabilirsiniz. Araştırmacı da sizin araştırmaya uyum sağlayamamanız veya benzeri nedenlerle sizi araştırma dışı bırakabilir. Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz, çalışmadan çıkmaya karar vermeniz ya da araştırmacılar tarafından çalışmadan çıkarılmanız, çocuğunuza uygulanması gereken tedavileri değiştirmeyecektir.

Bu çalışmaya katıldığınız takdirde kaydedeceğimiz çocuğunuza ait veriler gizlilik kurallarına uygun olarak saklanacak ve sonuçlar yayınlandığında çocuğunuzun kimlik bilgileri gizli tutulacaktır. Bu araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, tıbbi kayıtlarınız Sağlık Bakanlığı ve Etik Kurul yetkili personeli gibi sağlık otoriteleri tarafından, çalışmanın doğru yürütülüp yürütülmediğini kontrol etmek amacıyla incelenebilir. Ancak, çocuğunuzun ismi gizli tutulacak ve hastane dışında açıklanmayacaktır. Bu çalışmaya katılarak çocuğunuzun kişisel bilgilerinin bu şartlar altında kullanılmasına izin vermektediresiniz.

Eğer çalışma ile ilgili daha detaylı bilgi almak isterseniz veya çalışma süresince aklınıza takılan bir soru olursa çalışmanın koordinatörü olan Doç. Dr.Merve Çıkılı Uytun'a ve araştırmacı olan Dr. Rabia Eniş'e danışabilirsiniz.

## ONAM FORMU

Ben.....;

“ Depresif Bozukluğa Sahip Ergenlerde Endotelial Disfonksiyonun Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması ” konulu çalışma bana sözlü olarak da açıklandı. Çalışma ile ilgili tüm sorularıma tatmin edici yanıtlar aldım. Bu çalışmaya katılmayı ve çocuğumun bu çalışmaya katılmasını kendi rızamla gönüllü olarak kabul ediyorum.

☐ Çocuğumdan/Benden alınmış kan örneğinin ileride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.

☐ Çocuğumdan/Benden alınmış kan örneğinin sadece bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.

☐ Çocuğumdan/Benden alınmış kan örneğinin hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum (Bu kutuyu seçmem durumunda, bu çalışmaya katılmayacağımı anlıyorum.).

GÖNÜLLÜ’NÜN YASAL SORUMLUSU (ANNE-BABA) ADI SOYADI:

İMZASI:

TLF:

ARAŞTIRMACI ADI SOYADI:

İMZASI:

TLF:

## VELİ İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

(Sağlıklı Çocukların Velileri İçindir.)

**Araştırmanın Adı:** Depresif Bozukluğa Sahip Ergenlerde Endotelial Disfonksiyonun Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması

**Sorumlu Araştırmacılar:** Doç. Dr. Merve Çıkılı Uytun Araş. Gör. Dr. Rabia Eniş

**Araştırmanın Yürütüleceği Yerler:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı

Sayın Veli,

Bu bilgilendirilmiş olur formu bu araştırmaya katılıp katılmama kararı verebilmeniz amacıyla size bilgi vermek üzere hazırlanmıştır. Aynı zamanda araştırma grubumuzun bir üyesi de size sözel olarak bilgi verecektir. Bu çalışmaya katılmış ya da katılmamış olmak eğer varsa herhangi bir yerde devam etmekte olan tedaviniz veya takiplerinizi konusunda hiçbir olumsuz etki yaratmayacaktır.

Depresyon kişinin uyku, iştah gibi biyolojik döngülerini ve günlük hayatını etkileyen, bilişsel işlevlerde bozulmaya sebep olabilen bir psikiyatrik hastalıktır. Ergenlerde sık görülen psikiyatrik bozukluklardan biridir. Yapılan çalışmalarda depresyona sahip bireylerde kalp ve damar hastalıklarının daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Bu araştırma depresyon ve kalp ve damar hastalıkları arasındaki karmaşık ilişkiyi anlamak ve depresyonlu hastalarda kalp ve damar hastalığı riskini daha erken belirlemek için bir kan belirteci saptamak adına planlanmıştır. Çalışmamızda 13-18 yaş aralığında 20 depresyon tanılı ergen ve 20 sağlıklı ergende kan Endocan, sICAM ve sVICAM düzeylerinin karşılaştırılması planlanmaktadır. Bu moleküller damar duvarının hasarlanmasını önleyen damar koruyucu sistemde ve enflamasyon sistemde görev almaktadır. Siz bu çalışmada sağlıklı ergen grubun velilerini oluşturmaktasınız.

Sizinle ve çocuğunuzla psikiyatrik görüşme yapılmasının ardından çocuğunuza doldurması için ölçekler verilecek ve bu formların doldurulması yaklaşık 10-15 dakika kadar sürecektir. Araştırmanın 6 ay içinde tamamlanması öngörülmektedir. Araştırmadan elde edilecek bulguların, bu hastalıkların aydınlatılmasına ve tedavi uygulamalarının

iyileştirilmesine yardımcı olacağı düşünülmektedir. Bu amaçla bu çalışmaya sizin ve çocuğunuzun da gönüllü olarak katılmanızı teklif ediyoruz

Çalışmaya katılmasına onay alınan tüm çocuklardan kan alınması planlanmaktadır. Doktor, hemşire veya sağlık personeli tarafından steril koşullarda vakumlu enjektör aracılığı ile bir kereye mahsus 10cc (5 çay kaşığı) kadar kan alınması planlanmaktadır, bu işlem hafif düzeyde ağrılı olabilir ancak steril koşullarda uygulanacak olması sebebi ile bulaşıcı hastalık riski taşımayacaktır. Çocuğunuzdan alınan kanın biyokimyasal analizleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında yapılacaktır. Elde edilen bilgiler sadece bilimsel amaçlı kullanılacaktır. Olası riskler kan alımı sırasında çocuğunuzun uyumu ile oluşabilecek risklerdir. Oluşacak herhangi rahatsızlık durumunda velinin veya çocuğun isteği doğrultusunda çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Bunlar dışında bu çalışmanın çocuğunuzun ruhsal/bedensel sağlığını tehlikeye atacak hiçbir özelliği bulunmamaktadır.

Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda çocuğunuza yapılacak muayene, laboratuvar tetkiki vs. gibi işlemler ücretsiz olup sizden veya bağlı bulunduğunuz sigorta kurumundan hiçbir ücret talep edilmeyecektir. Size ve bağlı olduğunuz sosyal güvenlik kurumuna herhangi bir külfeti yoktur. Ayrıca araştırmaya katılmanız için size de bir ödeme yapılmayacaktır.

Çalışma kapsamında çocuğunuza verilecek herhangi bir ilaç bulunmamaktadır. Çalışmanın özelliği gereği herhangi bir ilaç tedavisi almakta olan çocuklar çalışmaya baştan dâhil edilmeyecektir ve çalışma için hiç bir çocuğun ilacı kesilmeyecektir. Bu çalışmaya gönüllü olarak katılmaktasınız. Eğer istemezseniz bu çalışmaya katılmayabilirsiniz, kabul ettikten sonra da istediğiniz herhangi bir anda mazeret göstermeksizin araştırmadan çıkabilirsiniz. Araştırmacı da sizin araştırmaya uyum sağlayamamanız veya benzeri nedenlerle sizi araştırma dışı bırakabilir. Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz, çalışmadan çıkmaya karar vermeniz ya da araştırmacılar tarafından çalışmadan çıkarılmanız, çocuğunuza uygulanması gereken tedavileri değiştirmeyecektir.

Bu çalışmaya katıldığınız takdirde kaydedeceğimiz çocuğunuza ait veriler gizlilik kurallarına uygun olarak saklanacak ve sonuçlar yayınlandığında çocuğunuzun kimlik bilgileri gizli tutulacaktır. Bu araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, tıbbi kayıtlarınız Sağlık Bakanlığı ve Etik Kurul yetkili personeli gibi sağlık otoriteleri tarafından, çalışmanın doğru yürütülüp yürütülmediğini kontrol etmek amacıyla incelenebilir. Ancak, çocuğunuzun ismi gizli tutulacak

ve hastane dışında açıklanmayacaktır. Bu çalışmaya katılarak çocuğunuzun kişisel bilgilerinin bu şartlar altında kullanılmasına izin vermektedir.

Eğer çalışma ile ilgili daha detaylı bilgi almak isterseniz veya çalışma süresince aklınıza takılan bir soru olursa çalışmanın koordinatörü olan Doç. Dr.Merve Çıkılı Uytun'a ve araştırmacı olan Dr. Rabia Eniş'e danışabilirsiniz.

#### ONAM FORMU

Ben.....;

“ Depresif Bozukluğa Sahip Ergenlerde Endotelial Disfonksiyonun Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması ” konulu çalışma bana sözlü olarak da açıklandı. Çalışma ile ilgili tüm sorularıma tatmin edici yanıtlar aldım. Bu çalışmaya katılmayı ve çocuğumun bu çalışmaya katılmasını kendi rızamla gönüllü olarak kabul ediyorum.

☐ Çocuğumdan/Benden alınmış kan örneğinin ileride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.

☐ Çocuğumdan/Benden alınmış kan örneğinin sadece bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.

☐ Çocuğumdan/Benden alınmış kan örneğinin hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum (Bu kutuyu seçmem durumunda, bu çalışmaya katılmayacağımı anlıyorum.).

GÖNÜLLÜ'NÜN YASAL SORUMLUSU (ANNE-BABA) ADI SOYADI:

İMZASI:

TLF:

ARAŞTIRMACI ADI SOYADI:

İMZASI:

TLF:

**Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Sağlıklı Ergen için)**

**Araştırmanın Adı:** Depresif Bozukluğa Sahip Ergenlerde Endotelial Disfonksiyonun Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması

**Sorumlu Araştırmacılar:** Doç. Dr. Merve Çıkılı Uytun Araş. Gör. Dr. Rabia Eniş

**Araştırmanın Yürütüleceği Yerler:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı

Sayın katılımcı,

Bu bilgilendirilmiş olur formu bu araştırmaya katılıp katılmama kararı verebilmeniz amacıyla size bilgi vermek üzere hazırlanmıştır. Aynı zamanda araştırma grubumuzun bir üyesi de size sözel olarak bilgi verecektir. Bu çalışmaya katılmış ya da katılmamış olmak eğer varsa herhangi bir yerde devam etmekte olan tedaviniz veya takiplerinizi konusunda hiçbir olumsuz etki yaratmayacaktır.

Depresyon kişinin uyku, iştah gibi biyolojik döngülerini ve günlük hayatını etkileyen, bilişsel işlevlerde bozulmaya sebep olabilen bir psikiyatrik hastalıktır. Ergenlerde sık görülen psikiyatrik bozukluklardan biridir. Yapılan çalışmalarda depresyona sahip bireylerde kalp ve damar hastalıklarının daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Bu araştırma depresyon ve kalp ve damar hastalıkları arasındaki karmaşık ilişkiyi anlamak ve depresyonlu hastalarda kalp ve damar hastalığı riskini daha erken belirlemek için bir kan belirteci saptamak adına planlanmıştır. Çalışmamızda 13-18 yaş aralığında 20 depresyon tanılı ergen ve 20 sağlıklı ergende kan Endocan, sICAM ve sVICAM düzeylerinin karşılaştırılması planlanmaktadır. Bu moleküller damar duvarının hasarlanmasını önleyen damar koruyucu sistemde ve enflamasyon sistemde görev almaktadır Siz bu çalışmada sağlıklı ergen grubunu oluşturmaktasınız.

Sizinle psikiyatrik görüşme yapılmasının ardından doldurmanız için ölçekler verilecek ve bu formların doldurulması yaklaşık 10-15 dakika kadar sürecektir. Araştırmanın 6 ay içinde tamamlanması öngörülmektedir. Çalışmaya katılmaya onay vermeniz durumunda sizden kan alınması planlanmaktadır. Doktor, hemşire veya sağlık personeli tarafından steril koşullarda vakumlu enjektör aracılığı ile bir kereye mahsus 10cc (5 çay kaşığı) kadar kan alınması planlanmaktadır, bu işlem hafif düzeyde ağrılı olabilir ancak steril koşullarda uygulanacak olması sebebi ile bulaşıcı hastalık riski taşımayacaktır. Sizden alınan kanın biyokimyasal

analizleri, hastanemiz biyokimya laboratuvarında yapılacaktır. Elde edilen bilgiler sadece bilimsel amaçlı kullanılacaktır. Oluşacak herhangi rahatsızlık durumunda isteğiniz doğrultusunda çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Bunlar dışında bu çalışmanın sizin ruhsal/bedensel sağlığını tehlikeye atacak hiçbir özelliği bulunmamaktadır.

Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda size yapılacak muayene, laboratuvar tetkiki vs. gibi işlemler ücretsiz olup sizden veya bağlı bulunduğunuz sigorta kurumundan hiçbir ücret talep edilmeyecektir. Size ve bağlı olduğunuz sosyal güvenlik kurumuna herhangi bir külfeti yoktur. Ayrıca araştırmaya katılmanız için size de bir ödeme yapılmayacaktır

Bu çalışmaya katıldığınız takdirde kaydedeceğimiz size ait veriler gizlilik kurallarına uygun olarak saklanacak ve sonuçlar yayınlandığında bilgileriniz gizli tutulacaktır. Bu araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, tıbbi kayıtlarınız Sağlık Bakanlığı ve Etik Kurul yetkili personeli gibi sağlık otoriteleri tarafından, çalışmanın doğru yürütülüp yürütülmediğini kontrol etmek amacıyla incelenebilir. Ancak, kişisel bilgileriniz gizli tutulacak ve hastane dışında açıklanmayacaktır. Bu çalışmaya katılarak kişisel bilgilerinizin bu şartlar altında kullanılmasına izin vermektedirsiniz. Bu çalışma için size herhangi yeni bir ilaç uygulanmayacak, çalışmanın doğası gereği ilaç kullanan kişiler çalışmaya dahil edilmeyecek ve çalışma için herhangi bir çocuğun ilaç tedavisi kesilmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada mazaret bildirmeksizin araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum tedavinizi hiçbir şekilde etkilemeyecektir. Araştırmacı da tanımlanan tıbbi kriterlere uymadığınızın fark edilmesi halinde sizi çalışma dışı bırakabilir.

Bu çalışma ile ilgili olabilecek sorular ile ilgili olarak Dr. Rabia Eniş ile telefonda irtibata geçilebilir.

**(Katılımcının Beyanı)**

Araştırmacı tarafından Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı Bu araştırmaya katılmam halinde bilgilerimin gizliliğine özen gösterileceğine inanıyorum Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir sorumluluğum yoktur. Bana ya da ebeveynime bir ödeme yapılmayacaktır. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim, çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan ayrılabilirim. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntısıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi çalışmaya katılmayı kendi rızamla kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı Soyadı:

Doktor Adı Soyadı: Dr. Rabia ENİŞ

Tarih:

İmzası

İmzası

**Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Major Depresyona Sahip Ergen için)**

**Araştırmanın Adı:** Depresif Bozukluğa Sahip Ergenlerde Endotelial Disfonksiyonun Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması

**Sorumlu Araştırmacılar:** Doç. Dr. Merve Çıkkılı Uytun Araş. Gör. Dr. Rabia Eniş

**Araştırmanın Yürütüleceği Yerler:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı

Sayın katılımcı,

Bu bilgilendirilmiş olur formu bu araştırmaya katılıp katılmama kararı verebilmeniz amacıyla size bilgi vermek üzere hazırlanmıştır. Aynı zamanda araştırma grubumuzun bir üyesi de size sözel olarak bilgi verecektir. Bu çalışmaya katılmış ya da katılmamış olmak eğer varsa herhangi bir yerde devam etmekte olan tedaviniz veya takiplerinizi konusunda hiçbir olumsuz etki yaratmayacaktır.

Depresyon kişinin uyku, iştah gibi biyolojik döngülerini ve günlük hayatını etkileyen, bilişsel işlevlerde bozulmaya sebep olabilen bir psikiyatrik hastalıktır. Ergenlerde sık görülen psikiyatrik bozukluklardan biridir. Yapılan çalışmalarda depresyona sahip bireylerde kalp ve damar hastalıklarının daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Bu araştırma depresyon ve kalp ve damar hastalıkları arasındaki karmaşık ilişkiyi anlamak ve depresyonlu hastalarda kalp ve damar hastalığı riskini daha erken belirlemek için bir kan belirteci saptamak adına planlanmıştır. Çalışmamızda 13-18 yaş aralığında 20 depresyon tanılı ergen ve 20 sağlıklı ergende kan Endocan, sICAM ve sVCAM düzeylerinin karşılaştırılması planlanmaktadır. Bu moleküller damar duvarının hasarlanmasını önleyen damar koruyucu sistemde ve enflamasyon sistemde görev almaktadır Siz bu çalışmada depresif bozukluğa sahip ergen grubunu oluşturmaktasınız.

Sizinle psikiyatrik görüşme yapılmasının ardından doldurmanız için ölçekler verilecek ve bu formların doldurulması yaklaşık 10-15 dakika kadar sürecektir. Araştırmanın 6 ay içinde tamamlanması öngörülmektedir. Çalışmaya katılmaya onay vermeniz durumunda sizden kan alınması planlanmaktadır. Doktor, hemşire veya sağlık personeli tarafından steril koşullarda vakumlu enjektör aracılığı ile bir kereye mahsus 10cc (5 çay kaşığı) kadar kan alınması planlanmaktadır, bu işlem hafif düzeyde ağrılı olabilir ancak steril koşullarda uygulanacak olması sebebi ile bulaşıcı hastalık riski taşımayacaktır. Sizden alınan kanın biyokimyasal

analizleri, hastanemiz biyokimya laboratuvarında yapılacaktır. Elde edilen bilgiler sadece bilimsel amaçlı kullanılacaktır. Oluşacak herhangi rahatsızlık durumunda isteğiniz doğrultusunda çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Bunlar dışında bu çalışmanın sizin ruhsal/bedensel sağlığını tehlikeye atacak hiçbir özelliği bulunmamaktadır.

Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda size yapılacak muayene, laboratuvar tetkiki vs. gibi işlemler ücretsiz olup sizden veya bağlı bulunduğunuz sigorta kurumundan hiçbir ücret talep edilmeyecektir. Size ve bağlı olduğunuz sosyal güvenlik kurumuna herhangi bir külfeti yoktur. Ayrıca araştırmaya katılmanız için size de bir ödeme yapılmayacaktır

Bu çalışmaya katıldığınız takdirde kaydedeceğimiz size ait veriler gizlilik kurallarına uygun olarak saklanacak ve sonuçlar yayınlandığında bilgileriniz gizli tutulacaktır. Bu araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, tıbbi kayıtlarınız Sağlık Bakanlığı ve Etik Kurul yetkili personeli gibi sağlık otoriteleri tarafından, çalışmanın doğru yürütülüp yürütülmediğini kontrol etmek amacıyla incelenebilir. Ancak, kişisel bilgileriniz gizli tutulacak ve hastane dışında açıklanmayacaktır. Bu çalışmaya katılarak kişisel bilgilerinizin bu şartlar altında kullanılmasına izin vermektedir. Bu çalışma için size herhangi yeni bir ilaç uygulanmayacak, çalışmanın doğası gereği ilaç kullanan kişiler çalışmaya dahil edilmeyecek ve çalışma için herhangi bir çocuğun ilaç tedavisi kesilmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada mazaret bildirmeksizin araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum tedavinizi hiçbir şekilde etkilemeyecektir. Araştırmacı da tanımlanan tıbbi kriterlere uymadığınızın fark edilmesi halinde sizi çalışma dışı bırakabilir.

Bu çalışma ile ilgili olabilecek sorular ile ilgili olarak Dr. Rabia Eniş ile telefonundan irtibata geçilebilir.

**(Katılımcının Beyanı)**

Araştırmacı tarafından Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı Bu araştırmaya katılmam halinde bilgilerimin gizliliğine özen gösterileceğine inanıyorum Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir sorumluluğum yoktur. Bana ya da ebeveynime bir ödeme yapılmayacaktır. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim, çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan ayrılabilirim. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntısıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi çalışmaya katılmayı kendi rızamla kabul ediyorum.

Tarih:

Gönüllünün Adı Soyadı:

İmzası:

Doktor Adı Soyadı: Dr. Rabia ENİŞ

İmzası:

## Ek-2. Sosyodemografik Form

### SOSYODEMOGRAFIK BİLGİ FORMU

**Adı Soyadı:** \_\_\_\_\_ **Tarih:** \_\_\_\_\_

**Protokol No:** \_\_\_\_\_

**Cinsiyeti:** 1. Kadın 2. Erkek

**Boy:** \_\_\_\_\_

**Kilo:** \_\_\_\_\_

**BMI:** \_\_\_\_\_

**Diastolik TA :** \_\_\_\_\_

**Sistolik TA:** \_\_\_\_\_

**Kalp Hızı:** \_\_\_\_\_

**Doğum Tarihi:** \_\_\_\_\_ **Yaşı:** \_\_\_\_\_

**Okuduğu Sınıf:** \_\_\_\_\_

**Kardeş Sayısı (katılımcının kendisi dahil):** \_\_\_\_\_

**Kaçıncı kardeş olduğu:** \_\_\_\_\_

**Daha önce çocuk psikiyatri başvurusu:** Yok ( ) Var ( ) Var ise nedeni .....

**Eşlik eden tıbbi hastalık:** Yok ( ) Var ( ) Var ise ne .....

**Katılımcının Annesi;** 0. Sağ 1. Ölmüş

**Yaş:** \_\_\_\_\_

**Eğitim Düzeyi:** 1. İlkokul ( ) 2. Ortaokul ( ) 3. Lise ( ) 4. Ön lisans ( ) 5. Lisans/ Yüksek lisans ( )

**Mesleği:** 0. Çalışmıyor 1. İşçi 2. Memur 3. Serbest Meslek 4. Emekli

**Tıbbi hastalık:** 0. Yok 1. Var Var ise ne .....

**Psikiyatrik hastalık:** 0. Yok 1. Var Var ise ne .....

**Katılımcının Babası;** 0. Sağ 1. Ölmüş

**Yaş:** \_\_\_\_\_

**Eğitim Düzeyi:** 1. İlkokul ( ) 2. Ortaokul ( ) 3. Lise ( ) 4. Ön lisans ( ) 5. Lisans/ Yüksek lisans ( )

**Mesleği:** 0. Çalışmıyor 1. İşçi 2. Memur 3. Serbest Meslek 4. Emekli

**Tıbbi hastalık:** 0. Yok 1. Var Var ise ne .....

**Psikiyatrik hastalık:** 0. Yok 1. Var Var ise ne .....

**Anne ve Babasının Akrabalık Durumu:** 0. Yok 1. Var Varsa akrabalık derecesi .....

**Aile durumu:** 1. A-B evli 2. A-B ayrı ( )

**Yaşadığı yer:** 1. Köy ( ) 2. İlçe ( ) 3. Şehir ( )

**Ailenin aylık gelir miktarı:** 1. 8000 TL altı 2. 8000-15000 TL arasında 3. 15000-30000 TL arasında 4. 30000 TL üstünde

**Ailede psikiyatrik hastalığı olan var mı?**

0. Yok ( )

1. Var ( ) Hangi akrabanız?.....

Hastalığın adı nedir? .....

İlaçla tedavi alıyor mu? Hayır ( ) Evet ( ) ise ilacın adı.....

**Ailede kalp hastalığı var mı ?**

0.Yok ( )

1.Var ( ) Hangi akrabanız ?.....

Hastalığın adı nedir? .....

**Şikayetler ne zamandır var ?.....**

**Daha önce geçirilen depresif atak sayısı ?.....**

**Daha önce antidepresan kullanımı oldu mu ?**

0.Hayır ( )

1.Evet ( ) ..... Ne kadar süre kullandınız?..... En son ne zaman kullandınız?.....

**Daha önce intihar girişimi oldu mu ?**

0.Hayır ( )

1. Evet ( ) Evet ise kaç kez intihar girişimi oldu?.....

**Ailede intihar öyküsü var mı?**

0.Hayır ( )

1.Evet ( ) Varsa hangi akrabanız?.....

**Çocukta şu an kendine zarar verme davranışı var mı ?**

0. Hayır ( ) 1.Evet ( )

### Ek-3. Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş (ÇADÖ-Y)

#### ÇADÖ-Y (Çocuk Formu)

#### Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş (ÇADÖ-Y)

Adı ve Soyadı:

Yaş:

Cinsiyet:

Eğitimi ( sınıfı):

Aşağıda insanların kendini nasıl hissettiklerini tanımlayan ifadeler bulunmaktadır. Her ifadeyi dikkatlice okuyun ve sizin için doğru olana seçeneğe karar verin (" Asla doğru değil ise 0'ı, Bazen doğru ise 1'i, Sık Sık doğru ise 2'yi, Her Zaman doğru ise 3'ü işaretleyin).

|     |                                                                                                                                                       | ASLA | BAZEN | SIK SIK | HER ZAMAN |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------|---------|-----------|
| 1.  | Bazı konularda endişe/kaygı duyarım                                                                                                                   | (0)  | (1)   | (2)     | (3)       |
| 2.  | Kendimi üzgün veya boşlukta hissederim                                                                                                                | (0)  | (1)   | (2)     | (3)       |
| 3.  | Bir sorunun olduğunda midemde tuhaf bir his olur                                                                                                      | (0)  | (1)   | (2)     | (3)       |
| 4.  | Bir işte başarısız olduğumu veya işi iyi yapmadığımı düşündüğüm zaman endişelenirim/kaygılanırım                                                      | (0)  | (1)   | (2)     | (3)       |
| 5.  | Evde yalnız kalmaktan korkarım                                                                                                                        | (0)  | (1)   | (2)     | (3)       |
| 6.  | Hiçbir şeyden eskisi kadar zevk almıyorum                                                                                                             | (0)  | (1)   | (2)     | (3)       |
| 7.  | Sınava gireceğim zaman korkarım/ endişelenirim                                                                                                        | (0)  | (1)   | (2)     | (3)       |
| 8.  | Birinin bana kızgın olduğunu düşündüğümde endişelenirim                                                                                               | (0)  | (1)   | (2)     | (3)       |
| 9.  | Ailemden uzakta olmak beni endişelendirir                                                                                                             | (0)  | (1)   | (2)     | (3)       |
| 10. | Aklımdaki kötü ya da aptalca düşünceler veya görüntüler beni rahatsız eder                                                                            | (0)  | (1)   | (2)     | (3)       |
| 11. | Uyku sorunun var                                                                                                                                      | (0)  | (1)   | (2)     | (3)       |
| 12. | Okulda başarısız olacağımdan korkarım/ endişelenirim                                                                                                  | (0)  | (1)   | (2)     | (3)       |
| 13. | Ailemden birinin başına çok kötü bir şey geleceğinden endişelenirim                                                                                   | (0)  | (1)   | (2)     | (3)       |
| 14. | Hiçbir neden yokken aniden sanki nefes alamıyorum gibi hissederim                                                                                     | (0)  | (1)   | (2)     | (3)       |
| 15. | İştahım ile ilgili sorunlarım var                                                                                                                     | (0)  | (1)   | (2)     | (3)       |
| 16. | Yaptığım şeyleri tam veya doğru yapıp yapmadığımı tekrar tekrar kontrol ederim (lambaların kapatıldığından, kapının kilitlendiğinden emin olmak gibi) | (0)  | (1)   | (2)     | (3)       |
| 17. | Kendi başıma uyumam gerekirse bundan korkarım                                                                                                         | (0)  | (1)   | (2)     | (3)       |
| 18. | Sabahları gergin veya endişeli hissettiğimden okula gitmek istemem                                                                                    | (0)  | (1)   | (2)     | (3)       |
| 19. | Hiçbir şey için enerjim yok                                                                                                                           | (0)  | (1)   | (2)     | (3)       |
| 20. | Aptalca görüldüğümde endişelenirim                                                                                                                    | (0)  | (1)   | (2)     | (3)       |
| 21. | Kendimi çok yorgun hissederim                                                                                                                         | (0)  | (1)   | (2)     | (3)       |
| 22. | Başıma kötü şeyler geleceğinden endişe ederim                                                                                                         | (0)  | (1)   | (2)     | (3)       |
| 23. | Kötü ve saçma düşünceleri kafamdan atamıyorum                                                                                                         | (0)  | (1)   | (2)     | (3)       |
| 24. | Bir sorunun olduğunda kalbim çok hızlı atar                                                                                                           | (0)  | (1)   | (2)     | (3)       |
| 25. | Rahat bir şekilde düşünemem                                                                                                                           | (0)  | (1)   | (2)     | (3)       |
| 26. | Hiçbir nedeni yokken aniden titreme ve ürperme hissederim                                                                                             | (0)  | (1)   | (2)     | (3)       |
| 27. | Başıma kötü bir şey geleceğinden endişe ediyorum                                                                                                      | (0)  | (1)   | (2)     | (3)       |
| 28. | Bir sorunun olduğunda titrediğimi hissederim                                                                                                          | (0)  | (1)   | (2)     | (3)       |
| 29. | Kendimi değersiz hissediyorum                                                                                                                         | (0)  | (1)   | (2)     | (3)       |
| 30. | Yanlış yapmaktan kaygılanırım/endişe ederim                                                                                                           | (0)  | (1)   | (2)     | (3)       |
| 31. | Kötü şeylerin olmasını engellemek için özel bazı düşünceleri (sayılar, kelimeler gibi) aklımdan geçirmem gerekir                                      | (0)  | (1)   | (2)     | (3)       |
| 32. | Diğer insanların benim hakkında ne düşündükleri beni endişelendirir                                                                                   | (0)  | (1)   | (2)     | (3)       |
| 33. | Kalabalık yerlerde (alışveriş merkezi, sinema, otobüsler, yoğun oyun alanları gibi) bulunmaktan korkarım                                              | (0)  | (1)   | (2)     | (3)       |
| 34. | Hiçbir nedeni yokken birden yoğun korku duyarım                                                                                                       | (0)  | (1)   | (2)     | (3)       |

ÇADÖ-Y (Çocuk Formu)

|     |                                                                                                                                     |     |     |     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|
| 35. | Gelecek hakkında endişelenirim                                                                                                      | (0) | (1) | (2) | (3) |
| 36. | Hiçbir nedeni yokken aniden başım döner ve bayılacak gibi olurum                                                                    | (0) | (1) | (2) | (3) |
| 37. | Ölüm hakkında düşünürüm                                                                                                             | (0) | (1) | (2) | (3) |
| 38. | Sınıfımın önünde konuşma yapmak beni korkutur                                                                                       | (0) | (1) | (2) | (3) |
| 39. | Kalbim sebepsiz yere aniden çok hızlı çarpmaya başlar                                                                               | (0) | (1) | (2) | (3) |
| 40. | Hareket etmek istemiyor gibi hissedirim                                                                                             | (0) | (1) | (2) | (3) |
| 41. | Ortada korkulacak bir şey yokken aniden korkutucu bir his yaşamaktan endişelenirim                                                  | (0) | (1) | (2) | (3) |
| 42. | Aynı şeyi tekrar tekrar yapmak zorunda hissedirim (ellerimi yıkamak, temizlik yapmak veya bir şeyleri belli bir sıraya koymak gibi) | (0) | (1) | (2) | (3) |
| 43. | İnsanların önünde aptal durumuna düşmekten korkarım                                                                                 | (0) | (1) | (2) | (3) |
| 44. | Kötü şeylerin olmasını engellemek için bazı şeyleri "tam olması gereken biçimde" yapmak zorunda hissedirim                          | (0) | (1) | (2) | (3) |
| 45. | Geceleri yatağa gittiğimde endişelenirim                                                                                            | (0) | (1) | (2) | (3) |
| 46. | Gece evden uzakta kalmaktan (başkasının evinde uyumak gibi) korkarım                                                                | (0) | (1) | (2) | (3) |
| 47. | Kendimi huzursuz hissedirim                                                                                                         | (0) | (1) | (2) | (3) |

#### **Ek-4. Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D)**

##### **1) Depresif ruh hali (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)**

0- Yok

1- Yalnızca soruları cevaplarken anlaşıyor.

2- Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.

3- Hastada bunların bulunduğu yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşıyor.

4- Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu konuşma sırasında sözlü ve sözsüz olarak belirtiyor.

##### **2) Suçluluk duyguları**

0- Yok

1- Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.

2- Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.

3- Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.

4- Kendisini suçlayan ya da itham eden sesler işitiyor ve/ veya kendisini tehdit eden görsel halüsinasyonlar görüyor.

##### **3) İntihar**

0- Yok

1- Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.

2- Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor.

3- İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor.

4- İntihar girişiminde bulunmuş. (Herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir.)

##### **4) Uykuya dalamamak**

0- Bu konuda zorluk çekmiyor.

1- Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor.

2- Her gece uyuma güçlüğü çekiyor, gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor

##### **5) Gece yarısı uyanmak**

0- Herhangi bir sorunu yok.

1- Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi.

2- Gece yarısı uyanıyor. (Herhangi bir neden olmaksızın yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir.)

##### **6) Sabah erken uyanmak**

0- Herhangi bir sorunu yok.

1- Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya d alıyor.

2- Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

##### **7) Çalışma ve aktiviteler**

0- Herhangi bir sorunu yok.

1- Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlarındaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.

2- Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlarındaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor. (İşinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor.)

3- Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. (Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.)

4- Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. (Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.)

**8) Reterdasyon (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)**

0- Düşünceleri ve konuşması normal.

1- Görüşme sırasında hafif reterdasyon hissediliyor.

2- Görüşme sırasında açıkça reterdasyon hissediliyor.

3- Görüşmeyi yapabilmek çok zor.

4- Tam stuporda

**9) Ajitasyon**

0- Yok

1- Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.

2- Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısıırıyor

**10) Psikik anksiyete**

0- Herhangi bir sorunu yok.

1- Subjektif gerilim ve iritabilite.

2- Küçük şeylerden kaygı duyuyor.

3- Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.

4- Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

**11) Somatik anksiyete**

0- Yok

1- Hafif

2- Ilımlı

3- Şiddetli

4- Çok şiddetli

**Anksiyeteye eşlik eden fiziksel belirtiler:**

Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme

Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı

Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma, terleme.

**12) Somatik semptomlar- Gastrointestinal**

0- Yok

1- İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.

2- Personel zorlamasa yemek yemiyor. Bağırsak ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

**13) Somatik semptomlar- Genel**

0- Yok

1- Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.

2- Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.

**14) Genital semptomlar (Libido kaybı, menstrüel bozukluklar vb.)**

0- Yok

1- Hafif

2- Şiddetli

**15) Hipokondriaklık**

0- Yok

1- Kuruntulu.

2- Aklını sağlık konularına takmış durumda.

3- Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.

4- Hipokondriak delüzyonlar.

**16) Zayıflama (A ya da B'yi işaretleyiniz)**

A-Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

0- Kilo kaybı yok.

1- Önceki hastalığına bağlı olarak kilo kaybı.

2- Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B-Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde

0- Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama.

1- Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama.

**17) Durumu hakkında görüşü**

0- Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.

1- Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, aşırı çalışmaya, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.

2- Hasta olduğunu kabul etmiyor.

## Ek-5. Global Değerlendirme Ölçeği (GAS)

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

### GLOBAL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (GAS)

Mental sağlık-hastalık'ın varsayımsal sürekliliği üzerinde psikolojik, toplumsal ve mesleki işlevselliği göz önünde bulundurunuz. Fiziksel (ya da çevresel) kısıtlamalara bağlı işlevsellik bozulmalarını bu kapsam içinde değerlendirmeyiniz.

| Kod    | (Not: Uygun düştüğünde ara kodları da kullanınız, örn. 45, 68, 72.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 91-100 | <b>Çok çeşitli etkinlik alanlarında üst düzeyde işlevsellik, yaşam sorunları hiçbir zaman denetim dışı kalmıyor gibi görünmektedir, birçok olumlu niteliği olduğu için başkalarınca aranan biridir. Herhangi bir semptomu yoktur.</b>                                                                                                                                                                                                                                       |
| 81-90  | <b>Hiç belirti olmaması ya da çok az belirti olması (örn. sınavdan önce hafif bir anksiyete duyma), tüm alanlarda işlevselliğin iyi olması , çok çeşitli etkinliklerle ilgilenme ve bunlara katılma, toplumsal yönden etkindir, genellikle yaşamı doyumludur, günlük sorunlar ya da kaygılardan öte sorun ya da kaygıların olmaması (örn. aile bireyleriyle ara sıra olan tartışmalar).</b>                                                                                 |
| 71-80  | <b>Semptomlar varsa bile bunlar gelip geçicidir ve psikososyal stres kaynaklarına verilen beklenir tepkilerdir (örn. aile tartışmasından sonra düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırmada zorluk çekme); toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte hafif bir bozulma olmasından daha ileri bir durum yoktur (örn. geçici olarak okulda geri kalma)</b>                                                                                                   |
| 61-70  | <b>Birtakım hafif semptomlar (örn. depresif duygudurum ve hafif insomnia) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte birtakım zorlukların olması (örn. ara sıra okuldan kaçmalar ya da ev içinde hırsızlık yapma), ancak genelde oldukça iyi bir biçimde işlevselliğini sürdürür, anlamlı kişiler arası ilişkileri vardır.</b>                                                                                                                                   |
| 51-60  | <b>Orta derecede semptomlar (örn. donuk duygulanım ve çevresel konuşma, ara sıra gelen panik atakları) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte orta derecede bir zorluğu vardır (örn. az sayıda arkadaşı vardır, çalışma arkadaşları ile çatışmaları vardır).</b>                                                                                                                                                                                             |
| 41-50  | <b>Ağır semptomlar (örn. intihar düşünceleri, ağır obsesyonel törensel davranışlar, sık sık mağazalardan mal çalma) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte ciddi bir bozukluk vardır (örn. hiç arkadaşı yoktur, işini koruyamaz).</b>                                                                                                                                                                                                                        |
| 31-40  | <b>Gerçeği değerlendirmede ya da iletişimde bazı bozukluklar vardır (örn. konuşması kimi zaman mantıksız, çapraşık ya da konuşulan konuyla ilgisizdir) YA DA iş/okul, aile ilişkileri, yargılama, düşünme ya da duygudurum gibi birçok alanda temel birtakım bozukluklar vardır (örn. depresif bir kişi arkadaşlarından kaçır, ailesini ihmal eder ve çalışmaz; çocuk yaşta olan bir kişi kendinden daha küçükleri döver, evde hep karşı gelir ve okulda başarısızdır).</b> |
| 21-30  | <b>Davranışları hezeyanlar ve varsanılardan oldukça etkilenir YA DA iletişim ya da yargıda ciddi bir bozukluk vardır (örn. bazen enkoherandır, ileri derecede uygunsuz bir biçimde davranır, intihar düşünceleriyle uğraşır durur) YA DA hemen tüm alanlarda işlevselliği kötüdür (örn. bütün gün yataktan çıkmaz; işi, evi ya da arkadaşları yoktur).</b>                                                                                                                  |
| 20-11  | <b>Kendisini ya da başkalarını yaralayacak olma tehlikesi zaman zaman vardır (örn. açıkça ölüm beklentisi olmadan intihar girişimleri; sıklıkla şiddete başvurur; manik eksitasyon) YA DA ara sıra kişisel bakımın en temel gereklerini bile yerine getiremez (örn. dışkı sürer) YA DA iletişimde ileri derecede bir bozukluk vardır (örn. ileri derecede enkoherandır ya da mutizm içindedir ).</b>                                                                        |
| 1-10   | <b>Kendisini ya da başkalarını ağır bir biçimde yaralayacak olma tehlikesi sürekli vardır (örn. yineleyen şiddet gösterileri) YA DA kişisel bakımın en temel gereklerini sürekli olarak yerine getiremez YA DA açıkça ölüm beklentisi içinde ciddi intihar eylemi.</b>                                                                                                                                                                                                      |
| 0      | Bilgi yetersiz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|  |             |
|--|-------------|
|  | <b>PUAN</b> |
|--|-------------|