

**T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI SERVİS şEFLİĞİ**

**ŞİZOFRENİ, BİPOLAR BOZUKLUK, DEPRESYON HASTALARINDA D VİTAMİNİ
METABOLİZMASININ ARAŞTIRILMASI**

**Sinan ERENKUŞ
J.Tbp.Yzb.**

UZMANLIK TEZİ

**İSTANBUL
2014**

T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI SERVİS şEFLİĞİ

şİZOFRENİ, BİPOLAR BOZUKLUK, DEPRESYON HASTALARINDA D VİTAMİNİ
METABOLİZMASININ ARAşTIRILMASI

Sinan ERENKUş
J.Tbp.Yzb.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Komutanlığı'nın
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Programı
İçin Öngördüğü
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIşMANI
Hakan BALIBEY
Doç.Tbp.Yb.

İSTANBUL
2014

GATA Askeri Tıp Fakóltesi Dekanlığına;

“ Şizofreni, Bipolar Bozukluk, Depresyon Hastalarında D Vitamini Metabolizmasının Araştırılması” konulu bu çalışma, jürimiz tarafından Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Servisi’nde uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İMZA

Tez Danışmanı: Doç. Tbp.Yb. Hakan BALIBEY

Başkan: Prof. Hv. Tbp. Alb. Cengiz BAŞOĞLU

Üye: Prof. Tbp. Kd.Alb. Servet EBRİNÇ

Üye: Doç. Dz. Tbp. Alb. M. Alpay ATEŞ

ONAY:

J. Tbp. Yzb. Sinan ERENKUŞ’ un 11.08.2014 tarihinde savunduğı bu tez Akademi Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görölmüş ve kabul edilmiştir.

Mustafa BAŞBOZKURT
Prof. Tbp. Tuğgeneral
GATA K. Bil. Yrd.
Askeri Tıp Fakóltesi Dekanı

TEŞEKKÜR

“ Şizofreni, Bipolar Bozukluk, Depresyon Hastalarında D Vitamini Metabolizmasının Araştırılması ” konulu uzmanlık tezi GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Servis Şefliği Tarafından 2014 Mart ayında verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yaralandığım, tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren, uzman olarak yetişmemde emeği ve katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr. Mesut ÇETİN, Prof. Dr. Servet EBRİNÇ, Prof. Dr. Cengiz BAŞOĞLU, Doç. Dr. Mehmet Alpay ATEŞ, Doç. Dr. Ayhan ALGÜL, Doç. Dr. Hakan BALIBEY ve Doç. Dr. Recep TÜTÜNCÜ'ye teşekkürlerimi arz ederim.

Uzmanlık eğitimi sırasında yapmış olduğum Nöroloji, Çocuk Psikiyatrisi rotasyonlarında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Asistanlık sırasında sıcak ve dostça bir çalışma ortamı paylaştığım doktor arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşireleri ve yardımcı personeline teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde büyük emeği ve katkıları olan eşim Zehra ERENKUŞ 'a ve Baba olmanın sevinci ve sorumluluğunu yaşatan Kızım Nil Arya ERENKUŞ a teşekkür ederim.

Dr. Sinan ERENKUŞ

ÖZET

“Şizofreni, Bipolar Bozukluk, Depresyon Hastalarında D Vitamini Metabolizmasının Araştırılması Ve Değerlerin Karşılaştırılması”

Psikiyatrik hastalıklar içinde önemli yer tutan; şizofreni, bipolar bozukluk, depresif bozukluk işlev kaybına yol açan hastalık guruplarıdır. Son dönemde yapılan araştırmalar bu hastalıkların etyolojisinin psikodinamik ve psikososyal olarak açıklanamıyacağı fakat nörobiyolojik temellerinin olduğuna dair sonuçlara ulaşılmıştır. Yapılan deneysel ve klinik araştırmalarla birlikte D vitamininin iskelet sistemi gibi kranial sinir sisteminde de reseptörlerinin bulunmasının ardından, psikiyatrik hastalıkların etyolojisinde olası rolünün olduğu düşünülmüştür.

Bu tez çalışmasının ana amacı şizofreni, bipolar bozukluk, depresif bozukluk hastalıklarının D vitamini metabolizması ile ilişkisinin araştırılmasıdır. Bu olgunun araştırılmasında şizofreni tanısı alan 60, bipolar bozukluk tanısı alan 59, depresif bozukluk tanısı alan 54 ve 53 adet sağlıklı olgu değerlendirilmiştir. Bu örneklem grubuna sosyodemografik ve klinik özelliklerin sorgulamak amacıyla yarı-yapılandırılmış bir anket uygulanmıştır. Olguların kontrol kanlarından serum D vitamini, parathormon, fosfor, kalsiyum değerleri değerlendirilmiştir. Bunun yanı sıra klinik değerlendirme için PANNS, Hamilton depresyon ölçeği, Young Mani değerlendirme ölçekleri kullanılmıştır.

Bu çalışmada D vitamini düzeyleri hastalık grubunda sağlıklı olgulara göre anlamlı olarak düşük çıkmıştır.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, Bipolar Bozukluk, Depresif Bozukluk, Dvitamini, Parathormon, Fosfor, Kalsiyum

Yazar: Dr.Sinan ERENKUŞ

Danışman:Doç.Dr.Hakan BALIBEY

SUMMARY

“ Research of Values of Vitamin D Metabolizm on Patients Suffering from Schizophrenia, Bipolar Disorder and Depression”

Schizophrenia, Bipolar disorder and Depression cause loss of functionality and take up a significant space among psychiatric illness. Recent studies have shown that these illnesses have etiology not in psychodynamic or psychosocial, but in neurobiology. Experiments and clinical trials have shown that there are Vitamin D receptors in cranial neurosystems such as the skeletal system, therefore it has occurred to the researchers that Vitamin D plays a role in psychiatric illnesses.

The main goal of this thesis study is to compare the relation between schizophrenia, bipolar disorder and depression with Vitamin D metabolism. To research this concept, 60 patients diagnosed with schizophrenia, 59 patients diagnosed with bipolar disorder, 54 patients diagnosed with depression and 53 healthy individuals have been evaluated. A semi-structured survey has been conducted on the sample group to examine their sociodemographic and clinic features. Blood samples from the subjects have been taken and their Vitamin D, parathyroid hormone, phosphorus and calcium levels were evaluated. In addition, PANNS, Hamilton depression scale and Young-Mania rating Scale have been utilized during this clinical evaluation.

This research shows that the Vitamin D levels of the patients are significantly lower than the healthy test volunteers

Key words: Schizophrenia, Bipolar disorder and Depression, Serum Vitamin D, Parathyroid hormone, Phosphorus, Calcium

Writer: Dr. Sinan ERENKUŞ

Consultant: Assoc. Prof. Dr. Hakan BALIBEY

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. DEPRESİF BOZUKLUK	2
2.1.1. Giriş ve Tarihçe	2
2.1.2. Epidemiyoloji ve Risk Etmenleri	3
2.1.3. Etyoloji	4
2.1.4. Major Depresyon Tanısı	15
2.1.5. Depresyon Alt Tipleri	16
2.1.6. Klinik Seyir	17
2.2. BİPOLAR BOZUKLUK.....	18
2.2.1. Epidemiyoloji ve Risk Etmenleri	19
2.2.2. Etyoloji	20
2.2.3. Bipolar Bozukluk Klinik Şekilleri	23
2.2.4. Bipolar Bozukluk İçin DSM IV-TR Tanı Ölçütleri	24
2.2.4.1. Manik Atak Tanı Ölçütleri	24
2.2.4.2. Hipomanik Atak Tanı Ölçütleri	25
2.2.4.3. Bipolar I Bozukluğu	26
2.2.4.4. Bipolar I Bozukluğu, Tek Manik Hecme Tanı Ölçütleri	26
2.2.4.5. Bipolar I Bozukluğu, En Son Hecme Hipomanik Tanı Ölçütleri	27
2.2.4.6. Bipolar I Bozukluğu, En Son Hecme Manik Tanı Ölçütleri	27
2.2.4.7. Bipolar I Bozukluğu, En Son Hecme Karışık Tanı Ölçütleri	28
2.2.4.8. Bipolar I Bozukluğu, En Son Hecme Depresif Tanı Ölçütleri.....	28
2.2.4.9. Bipolar I Bozukluğu, En Son Hecme Belirlenmemiş Tanı Ölçütleri.....	29
2.2.4.10. Bipolar Bozuklukta Gidiş ve Sonlanış.....	30
2.3. ŞİZOFRENİ.....	31
2.3.1. Giriş ve Tarihçe	31
2.3.2. Epidemiyoloji ve Risk Etmenleri	33

2.3.3. Etiyoloji	33
2.3.4. Stres Yatkınlık Modeli	34
2.3.5. Nörobiyolojik Teoriler	34
2.3.6. Nörodejeneratif Teoriler	34
2.3.7. Nörogelişimsel Teoriler	35
2.3.8. Nörotransmitterlerle İlgili Teoriler	35
2.3.9. Şizofreni Tanısı	36
2.3.10. DSM-IV-TR'ye göre şizofreni tanı ölçütleri	37
2.3.11. Şizofreni Alt Tipleri	38
2.3.12. Klinik Seyir	39
2.4. D VİTAMİNİ	41
2.4.1. D Vitamini Kaynağı ve Sentezi	41
2.4.2. D Vitamini Metabolizması	42
2.4.3. Vitamin D Reseptörleri (VDR)	44
2.4.4. Vitamin D Reseptörleri Gen Polimorfizmi	45
2.4.5. D Vitamini Etkileri	46
2.4.5.1. Kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizmasına etkileri	46
2.4.5.2. D Vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri	47
2.4.5.3. D Vitamini ve Kranial Sistem	48
2.4.5.4. D Vitamininin Efektör Proteinleri	49
2.4.5.5. D Vitamininin Nöronal Sistemdeki Etkileri	49
2.4.5.6. D Vitamini ve Beyin Gelişimi	51
2.4.5.7. Psikiyatrik Hastalıklarda D Vitamini	53
2.4.6. D Vitamini Düzeyleri	55
3. GEREÇ VE YÖNTEM	57
3.1. Etik Kurul Onayı	57
3.2. Çalışma Örneklemi	57
3.2.1. Hasta Grubu İçin Çalışmaya Dahil ve Hariç Olma Kriterleri	57
3.3. Veri Toplama Araçları	58
3.3.1. Biyokimyasal Yöntemler	58

3.3.2. Serum Kalsiyum Düzeylerinin Ölçümü	58
3.3.3. Serum Fosfor Düzeylerinin Ölçümü	58
3.4. Klinik Ölçekler	59
3.4.1. Yarı Yapılandırılmış Görüşme Formu.....	59
3.3.2. Young Mani Derecelendirme Ölçeği.....	59
3.3.3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği.....	59
3.3.4. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği	60
3.3.5. Uygulama	60
3.5. Verilerin Analizi	60
4. BULGULAR.....	62
5. TARTIŞMA	79
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	86
7. KAYNAKLAR.....	87

KISALTMALAR

GATA: Gülhane Askeri Tıp Akademisi

BB: Bipolar Bozukluk

VDR: Vitamin D reseptörü

BOS: Beyin omurilik sıvısı

MAO: Mono amin oksidaz

SSRI: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

GABA: Gamma-aminobütirik-asit

HPA: Hipotalamo-pitüiter-adrenal

ACTH: Adrenokortikotropin hormon

TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon

DSM-IV-TR: Akıl Hastalıklarının Tanı ve İstatistiksel El Kitabı Gözden Geçirilmiş 4. Baskı

NO: Nitrit Oksit

MARRS: Hızlı cevaplı steroid bağlanma reseptör

PTH: Parathormon

NGF: Nöron büyüme faktörü

GDNF: Glial hücre bağımlı nörotrofik faktörü

TABLO DİZİNİ

Tablo 1.1. Özel Popülasyonlarda Şizofreni Yaygınlığı (75).....	33
Tablo 1.2. D vitamini düzeyleri ve açıklamaları	56
Tablo 2.1.1. Yaş ve gelir değişkenlerinin gruplar arası karşılaştırması	62
Tablo 2.1.2. Gelir değişkeninin gruplar arası ikili karşılaştırması	62
Tablo 2.2.1. Hastalığa ilişkin değişkenlerin gruplar arası karşılaştırması.....	63
Tablo 2.2.2. Hastalığa ilişkin değişkenlerin gruplar arası ikili karşılaştırması	64
Tablo 2.3. Nitel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırması	65
Tablo 2.4. Şizofreni hastalarında PANNS puan dağılımları	66
Tablo 2.5. Bipolar hastalarında Young mani ve Hamilton Depresyon Ölçeği puan dağılımları	66
Tablo 2.6. Bipolar bozukluk ve depresif bozukluk hastalarında Hamilton dağılımları	67
Tablo 2.7.1. Vitamin D, kalsiyum, fosfor ve parathormon değerlerinin gruplar arası karşılaştırması.....	67
Tablo 2.7.2. Vitamin D, kalsiyum, fosfor ve parathormon değerleri ikili.....	68
Tablo 3.1. Lityum grubuna göre kan ölçüm karşılaştırması	72
Tablo 3.2.1. PANNS skorları ile kan ölçümleri arasındaki ilişki analizi.....	73
Tablo 3.2.2. Young Mani Ölçeği skorları ile kan ölçümleri arasındaki ilişki	74
Tablo 3.2.3. Hamilton Depresyon Ölçeği skorları ile kan ölçümleri arasındaki ilişki	74
Tablo 4.1. Sayısal kan ölçümleri ile multinomial logit modelleme	75
Tablo 4.2. Nitel kan ölçümleri ile multinomial logit modelleme	77

ŞEKİLLER VE GRAFİK DİZİNİ

Şekil 1.1. D Vitamini Metabolizması	43
Şekil 1.2. VDR domen yapısının şematik görünümü	44
Şekil 1.3. Vitamin D reseptör geninin şematik yapısı ve polimorfik bölgelerin lokalizasyonları	46
Grafik 1.1. D Vitamini ortamala dağılımları	69
Grafik 1.2. Kalsiyum ortamala dağılımları	70
Grafik 1.3. Fosfor ortamala dağılımları.....	71
Grafik 1.4. Parathormon ortamala dağılımları	71
Grafik 1.5. Vitamin D, kalsiyum, fosfor ve parathormon ortalama dağılımları	72

1. GİRİŞ

Bu çalışma, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 26.03.2014 tarih ve 1491-50-14/1539 sayılı kararı ile "Etik İlkelerine Uygun" bulunarak onaylanmış ve çalışmaya başlanmıştır.

D vitamini dört halkadan oluşan bir sterol türevi olup, kemik-mineral metabolizmasında önemli rol alan hormon özellikli yağda eriyen bir vitamindir.

D vitamini mayada ve mantarlarda ergosterolden (provitamin D2) ultraviyole (UV) ışık etkisiyle türemiş ergokalsiferol (Vitamin D2) ile hayvanlarda deri altındaki yağ dokuda 7-dehidrokolesterolden (provitamin D3) UV ışık etkisiyle türemiş kolekalsiferolün (Vitamin D3) ortak adıdır. Vitamin D2 ve D3'ün her ikisi de büyük ölçüde aynı yolla metabolize olur ve eşit biyolojik güce sahiptirler. İnsan vücudunda sadece vitamin D3 sentezlenir (1,2).

Şizofreni etiyolojisi multifaktoriyel olan, hem genetik hem de çevresel faktörlerin önemli derece rol oynadığı bir hastalıktır (3). Majör depresyonun etiyolojisi hakkında günümüze kadar biyolojik, genetik ve psikososyal olmak üzere birçok teori ortaya atılmıştır. Bununla birlikte son dönemlerde depresyon etolojisine yönelik teoriler, psikososyal ve analitik tanımlardan ziyade, nörobiyolojik alanda yapılan çalışmaların etkisiyle belirli nörotransmitterler ile beyindeki yapısal ve kimyasal değişikliklerin üzerine yoğunlaşmıştır. Bipolar bozukluk (BB)'un etiyolojisi bugüne kadar kesin olarak ortaya konamamıştır (4). Hastalığın ortaya çıkmasında genetik etmenler, nörotransmitterler, iyon sistemleri, immünolojik etkenlerin sorumlu olduğu ileri sürülmüştür.

Vücutta birçok dokuda vitamin D reseptörünün (VDR) saptanması, bu vitaminin fonksiyonları hakkında yeni görüşler ortaya koymuştur (5). Şizofreni, bipolar bozukluk ve depresif bozuklukların mekanizması araştırılırken D vitaminin metabolizması da incelenmiştir. Bu hastalıklarda D vitamini düzeylerinin düşüklüğü tespit edilmiştir. Dolayısı ile D vitamini metabolizmasındaki değişikliklerin, bu hastalıklara yol açabilecek mekanizmalardan birisi olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda Şizofreni, Bipolar Bozukluk ve Depresif Bozukluk hastalarında D vitamini metabolizması değişimlerini, bu değişimlerin seçilmiş durumlar ile olan ilişkisini araştırmayı ve klinik verilerle olan ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DEPRESİF BOZUKLUK

2.1.1. Giriş ve Tarihçe

Majör depresyon; depresif duygu durum, anhedoni, değersizlik ve yetersizlik düşünceleri, düşünce akışında yavaşlama, psikomotor alanda inhibisyon ve ajitasyon ile birlikte uyku ve iştah değişiklikleri gibi temel belirtilerle seyreden, sık görülen ve tekrarlayıcı olabilen bir duygu durum bozukluğu olarak tanımlanır.

Tıp literatürlerinde depresyonu ilk tanımlayan antik Yunan hekimi Hipokrat'tır. Hipokrat, bu sendromun belirtilerini tanımlamış ve etiyolojisi ile ilgili açıklamalar geliştirmiştir. Hipokrat, vücutta emosyon ile ilgili dört sıvının olduğunu (kan, sarı safra, kara safra, lenf) ve bunlardan kara safra ve lenf sıvısının mani, melankoli, frenitis ve paranoya gelişimine neden olduğunu ileri sürmüştür. Hipokrat'ın "Eğer üzüntü uzun sürerse artık melankolidir" sözü, o zamanlarda depresyonun bir hastalık olarak ele alındığını göstermektedir. Aristo'nun "Problemata" kitabında ve Galen'in yazılarında da melankoli kavramı kullanılmıştır (6,7).

Depresyon tedavisinde ilk kullanılan ilaç "nepenthes" adlı bir morfin türevi olmuştur. Bu ilacın depresyonun tedavisi amacıyla kullanımına, milattan önceki dönemlerde de rastlandığı bilinmekte ve depresyonun bilinen en eski farmakolojik tedavi yöntemi olduğu düşünülmektedir. Bu dönemde rahiplerin hastaları yüksekte denize atarak tedavi ettikleri inancı da oldukça yaygındır. M.S. 2. yy.'da Soranus ve Epheisos diyet, flebotomi, lavman, kusturma, enerjik masaj, güneşlenme, ısıtma ve alkali kaynak sularının içilmesi gibi tedavi yöntemlerini önermiştir (8). 1621'de

Burton'un "Melankolinin Anatomisi" adlı üç ciltlik eserinde bugünkü bilgilerimize çok yakın tanımlar yapılmış ve hastalığın etiyolojisi sorgulanmıştır (8).

2.1.2. Epidemiyoloji ve Risk Etmenleri

Majör depresyon; tüm toplumlarda ve coğrafi bölgelerde görülebilen, kadınlarda erkeklere göre iki kat daha fazla görülen ruhsal bozukluktur. Başlangıç yaşı ise ortalama 30-35'tir. Yaş ilerledikçe her iki cinsiyette de sıklığı azalmaktadır. Kadınlarda daha sık görülmesi biyolojik ve hormonal farklılıkların yanında, strese karşı artmış duyarlılıkları ve sıklıkla maladaptif savunma mekanizmaları geliştirmelerine bağlanmaktadır. Erkeklerde daha sık görülen madde kullanım bozukluklarının depresif belirtileri maskeleyebileceği de öne sürülmüştür (9). Majör depresyon için yaşam boyu risk kadınlarda %10-25, erkeklerde ise %5-12 olarak saptanmıştır. Erişkinlerde majör depresif bozukluğun toplumdaki nokta prevalansı kadınlarda %5-9, erkeklerde ise %2-3 arasında değişmektedir (10). Majör depresyonun insidansı birinci basamak sağlık hizmetlerine başvuranlarda %10, hastanede yatan hastalarda ise %15 olarak bulunmuştur (11).

Çeşitli çalışmalardan elde edilen bulgular sonucunda majör depresyon için risk faktörleri; ailesel genetik yüklülük, daha önce depresyon geçirmiş olma, depresif kişilik özelliklerinin varlığı, kadın olma, 18-44 yaş arasında olma, işsizlik, dul ya da bekâr olma, düşük eğitim düzeyi, olumsuz yaşam olayları, göç, yakın ilişki azlığı, kronik bedensel hastalıklar ve eşlik eden psikiyatrik bozukluklar olarak sıralanabilir (12,13). Hastalık öncesi ortak kişilik özellikleri tanımlanmaya çalışılmışsa da kendine özgü bir kişilik yapısının varlığı tartışmalıdır. Majör depresyon geçirmeye yatkın olan kişiler genelde kimseyi incitmeyen, aşırı duyarlı, titiz, yakınlarına aşırı bağlı ve bağımlı, mükemmeli arayan, onuruna düşkün, duygularını dışa vurmeyen kişiler olarak kabul edilir. Akiskal ise duygudurum bozukluklarında görülen dört mizaç özelliği tanımlamıştır. Depresif, hipertimik, siklotimik ve öfkeli mizaç olarak adlandırdığı bu kişilik özelliklerinin farklı duygu durum bozukluklarında normal toplumdan daha sık görüldüğünü gösteren birçok sayıda çalışma bulunmaktadır (14).

2.1.3. Etiyoloji

Majör depresyonun etiyojisi hakkında günümüze kadar biyolojik, genetik ve psikososyal olmak üzere birçok teori ortaya atılmıştır. Bununla birlikte son dönemlerde psikososyal ve analitik tanımlardan ziyade teoriler, nörobiyolojik alanda yapılan çalışmaların etkisi sonucunda da belirli nörotransmitterler ile beyindeki yapısal ve kimyasal değişikliklerin üzerine yoğunlaşmıştır. Majör depresyonun nörobiyolojik araştırmaları nörotransmitter sistemleri ile başlamış, bu çalışmaları hipotalamo-hipofizer, adrenal ve tiroid sistemlerindeki değişiklikleri inceleyen çalışmalar takip etmiştir. Son zamanlarda ise ikincil haberci sistemleri ve genetik değişiklikler ortaya konmuştur. Bunun yanı sıra sirkadiyen ritim değişiklikleri, uyku çalışmaları, nöral ağ ve nöroplastisite çalışmaları da ilgi çeken diğer alanlar olmuştur (15).

i. Psikososyal Teoriler

Genel anlamda duygu durum bozukluklarında, ruhsal-toplumsal etkenlerin yeri küçümsenemez. Duygu durum bozukluklarının oluşmasında ve kronikleşmesinde önemli ekonomik sorunlar, aile problemleri, iş yerindeki çatışmalar, iş yitimi, sevgi nesnesinin yitimi, beden sağlığının bozulması gibi birçok fiziksel ya da psikososyal olay önemli rol oynar. Bu yaşam olayları her kişide böyle bir bozukluğu başlatmaz ancak biyolojik ve ruhsal bir yatkınlığın varlığında bu etkenler başlatıcı rol oynarlar (14).

ii. Biyolojik Teoriler

Evlat edinme, ikiz çalışmaları ve aile çalışmalarından elde edilen sonuçlar incelendiğinde, depresyonun genetik geçiş gösterdiği söylenebilir. Depresyon yaklaşık %36 (%31-42) oranında genetik özellik göstermektedir (16). Ancak ailesel geçiş bipolar bozukluktaki kadar belirgin değildir.

Birinci derece akrabalarında majör depresyon öyküsü olanlarda, majör depresyon görülme riski 3 kat artmaktadır. Şu ana kadar hastalık oluşumundan tek başına sorumlu bir gen bulunamamıştır. Bazı genlerin değişik oranlarda rol oynadığı

düşünülmektedir. Bu genlerin başında serotonin taşıyıcı (5-HTT) gen polimorfizmi gelmektedir. 5-HTT gen ekspresyonunun, genin polimorfik bölgesinde kısa allelin bulunması ve genin 2. intronu içindeki VNTR adı verilen tekrar dizilerinin varlığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Uzun allele oranla kısa allele sahip olanlarda, serotonin sistemi daha rijit ve daha az adaptif olduğundan, bu kişiler dış uyaranlara daha anksiyöz yanıt verirler, stresten daha çok etkilenirler ve daha çok depresyon geçirirler. Bunlarda antidepresan ilaçlarla bloke olacak serotonin taşıyıcısı daha az olduğundan ilaçlara yanıt oranları da daha düşük olmaktadır (17,18).

Depresif bozukluklarla ilişkilendirilen diğer genler ise; özellikle sirkadiyen ritimle ilişkili olan clock (saat) geni, dopamin reseptör D1 geni (DRD1), dopamin reseptör D4 geni (DRD4), GABA-A reseptör alfa-5 (GABRA5), glutamat ile ilişkili D-aminoasit oksidaz aktivatör (DAOA) ve noradrenalin taşıyıcı gen (8SLC6A2)'dir. 11p14 kromozomal bölgesine yerleşik olan BDNF genindeki polimorfizmler de depresif bozukluğa yatkınlık oluşturlar (19).

Diğer taraftan kannabinoid reseptör geni (CNR1) gibi bazı genler nörotizm ile ilişkilendirilirken, bazı genler de belirti ve tedavi yanıtı ile ilişkilendirilmektedir. Örneğin, CREB-1 geni suisid ve sitaloprama yanıtla, GRFA-1 geni ise sitalopram ve cinsel işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir (20). Bu çalışmalardan yola çıkılarak, antidepresan ilaçlara verilecek yanıt ve ortaya çıkabilecek olası yan etkiler konusunda o kişiye özel ilacı bulabilmek amacıyla genetik işaretleyicilerin kullanılabileceği ileri sürülmektedir.

iii. Beyin Araştırmaları

Depresif bozuklukta görülen belirtiler ile çeşitli beyin bölgeleri arasında ilişkiler saptanmıştır. Bilişsel bozuklukların dorsolateral prefrontal kortekste dopaminerjik, noradrenerjik informasyonun yetersizliği ve hipokampus aktivitesindeki azalmayla, psikomotor ve mental yorgunluğun prefrontal korteks ile nükleus akkumbensteki yetersiz dopaminerjik ve noradrenerjik enformasyonla, iştah ve kilo sorunlarının da hipotalamusun serotonin tarafından kontrolündeki değişikliklerle ilişkili olduğu değerlendirilmiştir (21).

Depresif bozukluk genel olarak frontal hipometabolik aktivite ve buna eşlik eden bazı limbik yapılardaki hipermetabolizma ile seyreden bir hastalıktır. Depresif bozuklukta, kortiko-limbik döngüdeki disfonksiyon ve çoğu beyin yapısında ortaya çıkan volüm değişiklikleri görüntüleme yöntemleriyle elde edilen ortak bulgulardır. Bu değişikliklere örnek olarak; hipokampus, amigdala ve prefrontal korteks gibi beyin bölgelerinde (emosyonlar, duygudurum ve bellek gibi işlevlerle ilişkili olduğu düşünülen) yapısal (volüm azalması) ve metabolik değişiklikler dikkati çekmektedir. Ancak özellikle işlevsel değişikliklerin değerlendirildiği beyin görüntüleme çalışmalarının sonuçları hala çelişkilidir. Hipokampal hacimde azalma özellikle sağ hemisferde daha belirgin olup tedavisiz epizod sayısı ve süre ile ilişkili olduğu gözükmemektedir. Rekürren depresyonlarda, remisyon sonrası hipokampal hacmin kontrollere göre anlamlı olarak küçük kaldığı da bildirilmektedir. Yine bazal amigdala aktivitesindeki artışın depresyon şiddeti ile bağlantılı olabileceği, depresif hastalarda emosyonel uyaranlara artmış amigdala yanıtının gözlemlendiği belirtilmiştir (22,23).

iv. Nörotransmitterler

1950'li yıllarda monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ve trisiklik antidepressanların psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılmaya başlaması ile birlikte ortaya "Monoamin Hipotezi" atılmış ve depresyonun üç monoaminden (serotonin, noradrenalin, dopamin) bir veya birkaçının sinaptik aralıktaki eksikliği sonucu oluştuğu ifade edilmiştir. Ancak sinaptik aralıktaki monoamin seviyelerinin çok kısa bir sürede artış göstermesine rağmen antidepressan etkinliğin haftalar içinde ortaya çıkması, serotonin ve noradrenalini azaltan bazı ilaçların depresyon tablosuna yol açmaması nedeni ile bu hipotez sorgulanır olmuştur.

Günümüzde ise depresyon oluşumunda ilk basamakta tek bir nörotransmitterin değil, nörotransmitter sistemleri arasındaki dengenin bozulmasının rol oynadığı görüşü hakimdir. Depresyonun nörobiyolojisine yönelik zamanlardaki çalışmalar, aslında nörotransmitter ve reseptör sayısının normal olduğu, ancak postsinaptik reseptörlere sinyal iletiminin yetersizliği nedeni ile yalancı bir eksiklik olabileceği, uzun süreli antidepressan tedavinin hücre içi sinyal iletim yolları ve özgün hedef genlerin ekspresyonunu düzenlediğini ortaya koymaktadır.

Antidepresan tedavi sonrasında bir iki gün içinde artan monoamin düzeylerine rağmen antidepresan etkinliğin haftaları bulan bir süreçten sonra ortaya çıkması, aktive olan otoresptörlerin monoamin nöronlarının ateşleme hızını geciktiriyor olabileceği varsayımı ile açıklanmaya çalışılmıştır. Ancak kimi yazarlar bu gecikmeyi terapötik etki için gerekli olan nöronal adaptasyon sürecine bağlamaktadır. Bu süre antidepresan tedavi sonucunda oluşan nöroplastisite sürecidir. Bu sonuçlar monoamin sistemlerinin depresyon oluşumuna tek başına neden olamayacağını göstermektedir. Son çalışmalar nörotransmitter işlevleri ile ilgili patolojilerin ilk basamakta yer aldığı, bunları takip eden hücresel düzeydeki patolojilerin (örneğin protein kinazlar, cAMP, CREB, BDNF ve G proteini) gen ifadenmesi ve nöral plastisite ile ilgili patolojileri etkileyerek depresyon oluşumuna neden olabileceğini düşündürmektedir (24).

Serotonin; depresyon oluşumunda en fazla sözü edilen nörotransmitterdir. Depresif bozuklukların etyolojisinde genel olarak serotonerjik işlev yetersizliğinden ve özellikle de limbik alanda serotonin azalmasından söz edilmektedir. Hayvan çalışmalarında sosyal izolasyonun beynin serotonin döngüsünü azalttığı saptanmıştır. Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)'nin tedavideki etkinliği de depresyondaki serotonerjik yetersizlik ile ilgili önemli bir kanıttır. Önceleri majör depresyonda saptanan düşük 5-hidroksi-indol-asetik asit (5-HIAA) düzeyleri beyindeki serotonin döngüsünün azlığına bağlanmış olsa da günümüzde bunun daha çok intihar davranışı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (25).

Serotonin; duygudurumun düzenlenmesi, impuls kontrolü, bellek, nöroendokrin işlevler, uyku, iştah ve diüurnal ritmin düzenlenmesi gibi işlevleri vardır. Bu işlevlerdeki bozulmalar intihar gibi impulsif davranışlara, anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik bozukluklara neden olabilmektedir.

Depresyonda, tam tersine serotonerjik işlev artışından söz edenler de vardır. Bu görüşe göre, postsinaptik reseptörlerdeki aşırı duyarlılıkla ilişkili olarak ya da (tianeptin gibi bazı antidepresanların kullanımı sırasında da izlendiği şekilde) serotonin geri alımının artması ile bağlantılı olarak serotonerjik işlevlerdeki olası bir artıştan söz edilmektedir (25).

Triptofan gibi serotonin öncülü maddeler de antidepresan etkinliğe sahiptir. SSRI'lar gibi özgül olarak sinaptik aralıkta serotonin geri alımını engelleme yoluyla bu maddeyi artıran ilaçların, 5HT1A reseptör agonisti buspiron, 5HT2A antagonisti nefazodon gibi sinaptik aralıktan serotonin geri alımını artıran ilaçların antidepresan etkinlik göstermesi, serotoninin depresyon oluşumunda farklı roller oynadığını ve depresyon oluşumunun sadece serotonerjik sistemdeki basit bir eksiklik ya da aşırılık ile açıklanamayacağını göstermektedir. Benzer şekilde uzun süre antidepresan kullanımının adenosin monofosfat sisteminde aktivasyona neden olduğu ve bunun da özgül genleri aktive ederek hipokampus ve serebral kortekste BDNF miktarını artırdığı söylenmektedir (25).

Noradrenalin; Rezerpin gibi noradrenalin salınmasını azaltan ilaçların depresyona yol açması, etyolojide noradrenalin yetersizliğinin rol oynadığını düşündürmektedir. Noradrenerjik nöronlar en fazla lokus sereleus'da bulunmaktadır. Santral noradrenerjik nöronlar retiküler aktive edici sistemin bir parçasıdır. Uyanıklık ve uyarılmayı devam ettirmekle birlikte dikkat, öğrenme, bellek, duygudurum düzenlenmesi, dürtü kontrolü ve motivasyon üzerinde de etkilidirler (25). Depresyonun; hem presinaptik alfa-2 otoresptörlerde, hem de postsinaptik beta reseptörlerdeki upregülasyon ile ilişkili olduğu, antidepresan kullanımı ile bu reseptörlerde oluşan aktivite azalmasının (down-regülasyon) klinik iyileşmeyle eş zamanlı ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (25).

Depresyon tedavisinde kullanılan MAO inhibitörleri noradrenalin yıkımını engelleyerek, mirtazapin ve mianserin gibi ilaçlar presinaptik alfa-2 otoresptörlerini bloke ederek, trisiklikler ve venlafaksin gibi ilaçlar ise sinaptik aralıktan noradrenalin geri alımını bloke edip sinaptik aralıkta noradrenalin seviyesini artırarak antidepresan etki gösterirler (25).

Dopamin; depresyon etyolojisinde rolü olan bir nörotransmitterdir. Depresyonlu hastaların BOS'larında dopaminin majör metaboliti olan homovalinik asit (HVA) düzeyinde düşüklük izlendiği, bunun azalmış dopaminerjik aktivite ile ilişkili olduğu ve daha çok psikomotor retardasyonu olan hastalarda görüldüğü ileri sürülmektedir. İlaç almayan hastalarda dopamin taşıyıcı bağlayıcı ligand azalması ile kaudat ve

putamende dopamin bağlayıcı potansiyel artışı izlenmesi, depresyonu olan hastalarda sinaptik dopamin yetersizliği ile ilişkilendirilmektedir (26).

Depresyonda dopamin aktivitesinde azalma, mezolimbik dopaminerjik yolda işlev bozukluğu ile D1 reseptörlerinin hipoaktivitesinden bahsedilmektedir. Mezolimbik dopamin işlevlerinde dolayısı ile beyin ödül sisteminde meydana gelen bir disfonksiyonun depresyondaki anhedoni, psikomotor yavaşlama, motivasyon eksikliği gibi belirtilere yol açtığı öne sürülmektedir. Depresyonda dopamin terminali üzerinde bulunan ve dopamin salınmasını düzenleyen serotonin 5-HT_{2A,2C} reseptörlerindeki upregülasyon sonucu terminal üzerinde inhibitör baskının arttığı ve dopamin salınımının azaldığı düşünülmektedir (25).

Glutamat; depresyonda plazmada yüksek glutamat düzeyi izlenmektedir. Stresle glukokortikoid artışı, glutamat etkinliğini de artırır. Artan bu etkinlik N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptörlerini uyararak hücre içine kalsiyum girişine ve sonuçta hipokampus nöronlarında dendrit atrofisi, sinapslarda yapısal değişiklikler ve harabiyete neden olur. Bu değişiklikler depresyonla ilişkilendirilmiştir (27). Glutamat eksitator bir nörotransmitterdir. Öğrenme ve bellek gibi kritik bilişsel aktiviteleri destekleyen nöronal ağdaki sinaptik iletişim için temel bir maddedir. Nöral plastisitede rol oynar. Dopamini aktive ederek eksitator etki gösterirken, gamma-aminobütirik-asit (GABA)'nın inhibitör etkisini artırır (25).

Glutamat NMDA reseptörünün antagonize edilmesi yan etkilere neden olduğundan, NMDA'yı dolaylı olarak inhibe eden GluR1,5 reseptör antagonistlerinin (örneğin; ketamin) depresyon tedavisinde olası kullanımları gündemdedir. Glutamat amino-metil-propanoik asit (AMPA) reseptörlerini güçlendirici maddelerin BDNF yapımını uyardığı bu nedenle de depresyon tedavisinde bu reseptörlerin hedef alınabileceği de öne sürülmektedir (28).

GABA; İnhibitör etkili bir nörotransmitter olup beyin 1/3'ünde etkili olduğu, majör depresyonlu hastaların 1/3'ünde GABA düzeyinin düşük olduğu ve tedaviye rağmen 4 yıl süre ile düşük kaldığı gösterilmiştir (29). Yine majör depresyonda dorsomedial/dorsal anterolateral prefrontal korteks ve oksipital kortekste azalmış GABA düzeyleri izlenmiştir (30).

Asetilkolin; Kronik stres kolinerjik sistemin aktivitesini artırır. Majör depresyonda kolinerjik ve adrenerjik sistemler arası denge bozukluğunun olası rolünden söz edilmektedir. MSS'de asetilkolin/dopamin oranının asetilkolin lehine değiştiği durumlarda izlenebilen ya da kolinesteraz inhibitörü olan fizostigminle ilişkili gibi görülen depresif durumlar depresyon oluşumunda bu sistemin rol oynayabileceğini akla düşündürmektedir (8).

v. Nöropeptidler

Nöronlardan salınan peptid yapıda sinyal molekülleridir. Uyarılabilir hücrelerde bir transmitter ya da modülatör olarak görev yaparlar. Depresyon konusunda üzerinde en çok çalışılan nöropeptidler aşağıda özetlenmiştir.

Substans-P; kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ile karşılıklı etkileşim yaparak etki eder. Majör depresyonda BOS'da düzeyi azalırken, antidepresan tedavi ile korteks ve plazmada düzeyinde artış görülür. Nöropeptid Y; nörotransmitterlerle etkileşerek işlev görür. Depresyonda serum düzeyleri artar. Galanin; aşırı galanin depresan etki gösterirken, galanin reseptör antagonistleri antidepresan etki yapar. Vazopressin; supraoptik ve paraventriküler nükleuslarda lokalizasyon gösterir. Hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksenini ve nörotransmitterlerle etkileşerek işlev görür. Majör depresyonda postmortem artış izlenmektedir (31,32).

vi. İmmünolojik Etkenler

Proinflamatuvar sitokinlerin (tümör nekrozis faktör, interlökin-1 ve 6, alfa ve gama interferon), nöromediatör olarak depresif bozukluklarla ilgili davranışsal, nöroendokrin ve nörokimyasal gelişmelerde merkezi kilit rolü oynadıkları ileri sürülmektedir. Sitokinlerin depresyon ya da depresyona benzer belirtilerin oluşmasındaki olası rolleriyle ilişkili teorilerin en çok kabul görenleri arasında; sitokinlerin merkezi sinir sisteminde nörotransmitterlerin metabolizmalarını değiştirmeleri, HPA eksenini aktive ederek kortizol seviyelerini artırmaları, nörotrofik desteği ve nörogenezi azaltmaları ve glutamaterjik aktivite ile oksidatif stresi artırmaları sayılabilir (18,33).

vii. Lipidler

Son yıllarda yapılan araştırmalar majör depresyonda membran lipid anormalliklerinden bahsedilmektedir. Omega-3 esansiyel bir yağ asidi olup, depresyonu olan hastalarda yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş kontrollere oranla düzeyinin düşük ve Omega-6/Omega-3 oranlarının da daha yüksek olduğu saptanmıştır. Omega-3'ün nörotrofinler aracılığı ile nöroplastisite üzerinde etkili olabileceği, kandaki düzeyinin ve diyetteki miktarının azalmasının depresyonun şiddeti ile ilişki gösterdiği ileri sürülmektedir (18).

viii. Nöroendokrin Sistem

Nöroendokrin sistemler nörotransmitterler tarafından kontrol edilirler ve bu nedenle, bu sistemlerdeki anormallikler psikiyatrik hastalıkların altında yatan nörotransmitter değişikliklerini anlamamıza yardımcı olabilir. Psikiyatrik açıdan nöroendokrin sistem üç nedenle önemlidir. Birincisi, bazı peptid hormonlar klasik nörotransmitter gibi işlev görürler. İkincisi, endokrin eksenlerin hormonları kan yoluyla beyine taşınarak geri bildirim oluşturur ve nöronal fonksiyonu etkileyebilir. Üçüncüsü de, bazı psikiyatrik hastalıklar klasik nöroendokrin eksenlerin azalmış ya da artmış aktivitesi ile seyretmektedir (34). Depresyonda en çok adrenal ve tiroid bezi hormonları, büyüme hormonu, prolaktin ve seks steroidleri üzerinde çalışılmıştır. Ancak nöronal plastisite ile ilişkisi açısından daha fazla önem arz eden hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksenini üzerinde daha detaylı durulacaktır.

ix. Stres ve HPA Eksenini

Kronik stresin, serotonin taşıyıcı genin işlevsel genetik varyantı ve stres hormonu olan kortizol disregülasyonu ile birlikte depresyon oluşumunda rolü olduğu düşünülmektedir (35). Endojen ya da ekzojen hiperkortizolemi, insanlarda %50 oranında geri dönüşlü depresif bir durumu indüklemekte olup, bu durum dikkatlerin depresyonda strese karşı verilen endokrin yanıtı düzenleyen HPA eksenine yoğunlaşmasına neden olmuştur (36).

Akut stres durumunda, hipotalamik paraventricüler çekirdekten CRH salınımı artar. Normalde CRH salınımı adrenerjik ve noradrenerjik alfa reseptörler tarafından inhibe edilirken, depresyonda noradrenerjik iletimin azalması ile CRH inhibe edilemez. CRH düzeyindeki artış HPA ekseninin daha fazla çalışmasına neden olur. CRH, lokus sereleus'da noradrenerjik aktiviteyi uyararak uyanıklık ve dikkati artırırken, hipofizde de adrenokortikotropin hormon (ACTH), betaendorfin gibi stresle ilişkili hormonların prekürsörü olan proopiomelanokortin (POMC) salınımını artırmaktadır (18).

ACTH'a bağlı adrenal bezden kortizol salınması, beyine daha çok glukoz ve oksijen gitmesine, dikkat, öğrenme vb. bilişsel işlevlerin akut olarak artmasına neden olur. Kronik stres durumunda ise, HPA ekseninin sürekli uyarımı sonucu kortizol salınımı hem artar hem de uzar. HPA eksenini baskılayamaz ve negatif feedback düzeneği bozulur. Artan kortizol, hipokampal nörojenezi olumsuz etkileyerek hipokampal toksik atrofiye neden olur. Bu durum depresif bozuklukların oluşumu ve özellikle emosyonel belirtilerle ilişkilendirilmiştir (37). Ayrıca intihar etmiş depresif hastalarda BOS'ta CRH salınımında artış ile hipotalamik nükleus, lokus sereleus, prefrontal korteks ve rafe nükleuslarında CRH mRNA ekspresyonlarında artış olduğu bildirilmektedir.

Majör depresyonda CRH uyarımına ACTH ve betaendorfin yanıtının azaldığı, hastaların ortalama %50'sinde deksametazon süpresyon testinde deksametazon verilmesi ile serum kortizol seviyelerinde beklenen baskılanmanın oluşmadığı, bu testin %90 oranında duyarlı ancak %30-50 düzeyinde özgün olduğu ileri sürülmüştür (38). Majör depresyon hastalarında HPA eksenini ve hiperkortizoleminin patofizyolojideki rolü düşünüldüğünde gelecekte antiglukokortikoid tedavilerin hedef alınması beklenmektedir.

x. Hipotalamo-Pitüiter Tiroid Eksenini

Tiroid hormon bozuklukları ile psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişki uzun yıllardan beri bilinmektedir. Hipertiroidizmde; anksiyete, çarpıntı, yorgunluk, depresyon, hipotiroidizmde ise psikomotor yavaşlama, yorgunluk, azalmış libido, depresif mizaç ve intihar eğilimi gibi semptomlarla seyreden klinik tablo majör depresyon ile

benzerlik gösterir. Ayrıca hipotiroidi de sıklıkla bulunan uyku artışı ve kilo alma gibi semptomlar atipik depresyon ile karışabilmektedir (18, 39).

Depresif bozukluklarda, tirotropin uyarıcı hormon (TSH) düzeyinde azalma, serum serbest tiroksin (T4) düzeyinde artma ve tirotropin salgılatıcı hormon (TRH)'a TSH yanıtında baskılanma gibi bulgular yeni çalışmalarda doğrulanmamıştır. 69-87 yaşları arasında yaşlı kişilerde yapılan bir çalışmada depresyon ile serum T4 ve TSH düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamıştır (40). Antidepresan tedaviye iyi yanıt alınması ve iyi prognoz açısından tiroid hormon düzeylerinin normal olması önemlidir. Özellikle subklinik hipotiroidinin antidepresan tedaviye direnç yol açtığını öne süren çalışmalar yanında, TRH verilmesi ile depresyonda düzelme olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (41).

xi. Hipotalamo-Pitüiter-Gonadal Eksen

Testosteronun insanlarda sadece cinsel ve saldırgan davranışlarda değil aynı zamanda bilişsel işlevler ve emosyonel durum üzerinde de etkileri olduğu bilinmektedir. Erkeklerde majör depresyonla testosteron düzeyleri, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), luteinizan hormon (LH) ve follikül uyarıcı hormon (FSH) salınımı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların bulguları çelişkilidir (42,43). Bu nedenle erkeklerde HPG eksenini ile depresyon arasında kesin bir bağlantı olduğunu söylemek güçtür.

Diğer yandan depresyonun kadınlarda 2 kat daha fazla görülmesi ve bu durumun menstrüel siklus ile olan ilişkisi, kadınlardaki depresyonda HPG eksenini ve gonadal steroidlerin rolü üzerinde daha çok durulmasına neden olmuş ve cinsiyetler arasındaki bu fark temelde iki varsayımla açıklanmaya çalışılmıştır. Bunlardan birincisi, puberteden itibaren artan östrojen salınımının nörotransmitter sistemlerinde duyarlılığa neden olduğu, ikincisi ise gonadal steroidlerin salınımında ortaya çıkan sıklık değişikliklerinin bu duyarlılığı artırarak depresyona yatkınlığa neden olduğudur (18).

xii. Hipotalamo-Pitüiter-Growth Hormon Eksen

Depresyonda gerek somatostatin gerekse de büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) nörotransmitterlerle ilişki içindedir. Noradrenalinin neden olduğu büyüme hormonu salınımı azalmıştır ve uyku sırasında beklenen oranda artmamaktadır. Depresyonlu hastalara büyüme hormonunun salınımını uyaran klonidin, insülin, amfetamin, GHRH gibi maddeler verildiğinde de beklenen artışlar olmamaktadır (44).

xiii. Psikodinamik Teoriler

Klasik psikoanalitik görüşe göre depresyonda, kişinin süperegosu katı ve acımasızdır. İlişkilerinde ikili duygular egemendir. Buna göre sevgi ve nefret birlikte bulunur fakat nefret bilinçdışıdır. İçe atılmış olarak kişinin benliğinde yaşatılan sevgi nesnesine karşı güçlü ikili (ambivalan) duygular vardır. Gerçek bir duruma ya da düşüncede olan bir değişime bağlı olarak bireyde bir yitim duygusu olur. Sevddiği kişiyi ya da nesneyi kaybettiği duygusu gelişir ya da gerçekten kaybetmiştir. Bu yitirme duygusu sevgi ve özlemle birlikte bilinçdışı kin ve nefret gibi ikili duyguları uyarır. Katı süperego yüzünden kin ve nefret bireyin kendisine yöneltilir ve böylece benlik saygısı düşer. Kişi kendini değersiz, küçük ve suçlu görür. Yaşam anlamını yitirir. Artık ölümü bile hak etmiştir. Böylece ruhsal anlamda depresyon oluşmuştur (14).

xiv. Bilişsel Teoriler

Beck ve arkadaşları tarafından ortaya atılan bilişsel görüşe göre depresyon, bilişsel nedenlere ikincil olarak gelişir. Çocukluk çağındaki deneyimler ve öğrenmeler sonucu oluşan bazı temel düşünce, inanç ve varsayımlar yapısal düzeyde kişinin şemalarını oluşturur. Bu şemalar gelecekte kişinin kendisi ve yaşadığı dünyaya ilişkin algı ve tutumlarını yönlendirir. Bireyler, kendileri ve dış dünya ile ilgili verileri işlerken bu mekanizmanın çarpık işlemesi depresif şemaları oluşturur. Bu şemaların içeriğinde değersizlik, yetersizlik, başarısızlık, sevilmemeye gibi düşünce ve inançlar mevcuttur. Beck'e göre bu olumsuz şemalar tek başına depresyondan sorumlu değildir. Depresyon, bu şemaların içeriğindeki varsayımları destekleyen yaşam olaylarını takip eder. İşlevsel olmayan bu şemaların harekete geçmesi ile olumsuz

otomatik düşünceler ortaya çıkar ve depresyondaki esas belirtileri oluştururlar. Depresyonda ortaya çıkan bu olumsuz bilgi işleme süreçleri keyfi çıkarsama, seçici soyutlama, aşırı genelleme, olumluyu görmeyip olumsuz abartma, kişiselleştirme ve hep ya da hiç tarzı düşünme gibi düşünceleri kapsar (45).

xv. Davranışçı Teoriler

Davranışçı yaklaşım aslında anksiyete bozukluklarını açıklamada daha önemli olsa da burada Seligman ve arkadaşlarının ortaya attığı “Öğrenilmiş Çaresizlik” görüşünden yola çıkılmıştır. Bu görüşe göre kişilerin çocukluk döneminden beri çeşitli stresli uyarılarla karşılaştığı, bu durumlar karşısında yeterli baş etme stratejileri üretemeyip çaresiz kalmaları sonucu depresyona girdikleri ifade edilmiştir (46).

2.1.4 Majör Depresyon Tanısı

Majör depresyon etolojisinin henüz kesin ve net belirlenememiş olması, patognomik görüntüleme yöntemi, klinik ve laboratuvar bulgularının olmaması nedeniyle majör depresyon tanısı klinik muayene bulgularıyla konmaktadır. Majör depresyon tanısı koymak için çok sayıda farklı tanımlama ve tanı ölçütü geliştirilmiştir. Bunlardan en yaygın olarak kullanılan Akıl Hastalıklarının Tanı ve İstatistiksel El Kitabı Gözden Geçirilmiş 4. Baskı (DSM-IV-TR) ile Hastalıkların ve Bunlarla İlişkili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflandırması 10. Baskı (ICD-10) tanı sistemleridir. Bu tanı ölçütleri birbirleriyle büyük ölçüde uyumludurlar. Klinik uygulamada en sık kullanılan tanı ölçütleri DSM-IV-TR ölçütleridir. Bu ölçütlerden dâhil edilme ölçütleri majör depresyon için en spesifik semptomlar iken dışlama ölçütleri ayırıcı tanının yapılmasına yardımcı olmaktadır. DSM-IV-TR’ye göre majör depresyon tanı ölçütleri aşağıdaki gibi özetlenmiştir.

DSM-IV-TR’ye göre majör depresyon; en az iki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte hemen her gün yaklaşık gün boyu süren depresif duygu durum ya da etkinliklerin çoğuna karşı ilgi ve istek kaybının olduğu bir klinik tablo olarak tanımlanmıştır. Bu iki ana belirtiden en az birinin bulunması haricinde; belirgin kilo kaybı ya da kilo alımı, uykusuzluk ya da aşırı uyku hali, psikomotor ajitasyon ya da retardasyon, yorgunluk ya da enerji kaybı,

değersizlik ya da aşırı suçluluk duyguları, kararsızlık ya da düşünme ve yoğunlaşma yetisinde azalma, yineleyen ölüm düşünceleri ya da planları gibi belirtilerden en az dördünün bulunması gerekmektedir. Bu belirtiler karma epizod tanı ölçütlerini karşılamamalı, klinik olarak belirgin sıkıntıya ve sosyal ya da mesleki işlevselliğin diğer alanlarında bozulmaya yol açmalıdır. Ayrıca bu belirtilerin kötüye kullanılan bir madde ya da tedavi için kullanılan bir ilacın ya da hipotiroidizm gibi genel bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine bağlı olmaması ve yas tablosu ile daha iyi açıklanamaması gerekmektedir (47).

2.1.5. Depresyon Alt Tipleri

DSM-IV-TR’de majör depresyon belirleyicileri; melankolik, atipik, katatonik, postpartum başlangıçlı ve kronik tiplerdir. Psikotik özellik ise şiddet belirleyicileri arasında yer almaktadır.

i. Melankolik tip

Endojen depresyon ölçütleri model alınarak tanımlanmış bir alt tiptir. Hemen hiçbir şeyden zevk almama ya da olumlu uyarılara rağmen geçici bile olsa kendini iyi hissetmeme ile belirlidir. Ağır bir depresif duygu durum ile birlikte hastalarda sabah erken uyanma ve sabahları kendisini daha kötü hissetme tipiktir. Psikomotor retardasyon ya da ajitasyon, iştahsızlık ya da kilo kaybı ve aşırı suçluluk duyguları egemendir. Somatik tedavilere iyi cevap verir (47).

ii. Atipik tip

Klasik atipik özellikler aşırı yemek yeme ve aşırı uyumadır. Daha erken yaşlarda başlar ve psikomotor yavaşlama daha sıktır. Bu kişilerin depresif duygu durumlarında geçici düzelmeler olabilir. Kişiler arası ilişkilerinde reddedilmeye karşı aşırı duyarlıdırlar (47). MAO inhibitörlerine daha iyi yanıt verir.

iii. Katatonik tip

Katatonik belirtiler, psikiyatrik bozukluklar içinde en çok duygu durum bozuklukları ve şizofrenide görülmektedir. Hareketsizlik (katalepsi ya da stupor), amaçsız aşırı motor etkinlik, negativizm ya da mutizm, ekolali ya da ekopraksi, anormal postür alma, grimas ve mannerizm gibi belirtiler görülür. EKT özellikle bu tipte endikedir (47).

iv. Postpartum başlangıçlı tip

Depresyon doğumdan sonraki ilk dört hafta içerisinde ortaya çıkar. Dalgalı seyir, duygu durum labilitesi ve yeni doğan bebekle ilgili sanrılar sık görülen belirtilerdir (47).

v. Kronik tip

Majör depresyon belirtilerinin iki yıl boyunca sürmesi ve bu iki yıl süresince iki aydan daha uzun bir iyilik halinin görülmemesi olarak tanımlanır (47).

vi. Psikotik Özellikli Majör Depresyon

Bu hastalarda sıklıkla duygu durumla uyumlu bazen de uyumlu olmayan hezeyan ve halüsinasyon gibi psikotik belirtiler görülür. Tedaviye antidepresanların yanı sıra antipsikotikler de eklenmelidir. EKT alternatif bir tedavi seçeneğidir (48).

2.1.6. Klinik Seyir

Majör depresyon oldukça sık görülen, iyileşme ve yinelemelerle seyreden, doğru tedavi edilmediği takdirde süregelenleşme eğilimi gösteren ve yeti yitimine yol açan psikiyatrik bir rahatsızlıktır. Majör depresyonda yaşam boyu intihar girişimi insidansı %15-17 olarak belirtilmektedir (49). Buna rağmen majör depresyonu olan bir olgunun birinci basamak sağlık kuruluşlarında tanınma ve tedavi alma olasılığı %38 olarak bildirilmiştir. Bu oran hastaların büyük kısmının tedavisiz kaldığını göstermektedir (50).

Tedavi alan majör depresyon hastaları için de sonuçlar pek iç açıcı gözükmemektedir. Özellikle tedavi hedefi olarak cevap (Hamilton Depresyon Skalasında tedavi öncesine göre %50 veya daha fazla azalma) kriterini alan eski çalışmalarda başarı oranları %60-80 olarak bulunmuştur. Ancak, STAR-D çalışmasında (Depresyon İçin Sıralı Tedavi Alternatifleri Çalışması, son dönemde yapılmış en kapsamlı, randomize, prospektif ve klinik pratiğimizdekine benzer gerçek hastaları içerdği söylenen çalışma) tedavi hedefi olarak remisyon (belirtilerin tümüyle ya da tama yakın kaybolması, Hamilton Depresyon Skalasında 7 ve altı skorlara inilmesi) kriteri esas alınmıştır. Başarı oranları ilk 14 hafta sonunda %28, 1 yıllık tedavi sonunda ise % 67 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte her başarısız tedavi sonrasında remisyon oranları düşmekte, relaps (yineleme-tam iyileşme olmadan ancak tedaviye yanıt verdikten sonra depresif atak gelişmesi) oranları artmakta ve hastalığın yinelemesi için geçen süre de azalmaktadır. STAR-D çalışmasında remisyona giren hastaların 1 yıllık izlem çalışmasında ilk basamakta %50, ikinci basamakta %70 ve üçüncü basamakta ise %90 oranında yineleme görülmektedir (51,52).

2.2. BİPOLAR BOZUKLUK

BB, belli bir düzen olmaksızın tekrarlayan depresif, mani ya da her ikisini de kapsayan karma ataklarla giden ve ataklar arasında kişinin tamamen sağlıklı duygu durumuna (ötimi) dönebildiği kronik seyirli bir duygulanım bozukluğunu tanımlar (53).

Duygu durum bozukluklarına ilişkin gözlemler, insanlık tarihi boyunca, değişik Çağlarda ve toplumlarda, mitolojilerde, eski ve semavi dinlerde yer almıştır. Hipokrat (M.Ö. 460-377) insanın duygu durumu ile beden sıvıları arasında bağlantı kurmuş, hafif kanlı mizaç, ağırkanlı mizaç, kara sevdalı mizaç ve sinirli mizaç olarak birbirinden farklı dört duygu durum tanımlamıştır. Daha sonraları Galenos da etkisini on sekizinci yüzyıla dek sürdürmüş olan “beden sıvıları kuramını ortaya atmıştır. Kurama göre insan bedeni kan, balgam, sarı ve kara safra olmak üzere dört beden sıvısından oluşmuştur. Sıvıların herhangi birinin miktarındaki artma sıvı dengesizliğine yol açarak hastalığa yol açacaktır. Örneğin, depresyon ve melankoli kara safranın aşırılığına bağlıdır. 1840 yılında Esquirol, depresyon ve maninin kronik akıl hastalıklarından farklı olduğunu ortaya koymuştur. Baillarger ve Falret, 1851

yılında, Fransa'da birbirlerinden ayrı olarak, mani ve melankoli klinik tablolarını gösteren birdenbire başlayan hastalıkları, aynı hastalığın iki değişik görünümü olarak kabul etmişlerdir.

1895 yılında Kraepelin, manik-depresif hastalığı tanımlayarak, bu hastalık için üç önemli tanı ölçütü olarak; depresyon ya da öfori tarzında yoğun emosyonel tonus, daha önceki sağlıklı işlevselliğe geri dönebilme özelliği, hastanın yaşamı boyunca tekrarlayan birçok atak yaşaması özelliklerini öne sürmüştür. 1960'lı yıllarda manik ve depresif ataklarla giden bipolar bozukluk ve sadece depresif ya da sadece manik ataklarla giden monopolar bozukluk olmak üzere iki alt gruba bölünmüştür. Daha sonraları sadece depresif epizotlarla giden hastalar unipolar olarak adlandırılmıştır. 1980 yılında DSM III sınıflama sisteminin kullanıma girmesiyle "affektif bozukluklar" tanımı kabul edilmiş ve temel ayırım major depresyon ve BB arasında yapılmıştır. DSM III-R (1987) sınıflandırmasında ise "duygu durum bozuklukları" terimi tercih edilmiştir. 1994'te DSM-IV sınıflandırmasında dört tip bipolar bozukluk; bipolar I, bipolar II, siklotimi ve başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk yer almıştır. 2000 yılında kullanıma giren DSM-IV-TR sınıflandırmasında ek olarak genel tıbbi duruma ya da madde kullanımına bağlı duygu durumu bozukluğu vardır (53,54).

2.2.1. Epidemiyoloji ve Risk Etmenleri

BB; morbidite ve mortalitesi yüksek olan ciddi bir ruhsal hastalıktır. Bipolar I bozukluk, erişkin populasyonun ortalama %0,8'ini, Bipolar II bozukluk %0,5'ini, siklotimi ise %0,4-1'ini etkiler (55-58). BB'nun başlangıcı 15-19 yaşları arasında pik yapar. İlk başlangıç yaşıyla ilk hastaneye yatma yaşı arasında 5 ile 10 yıllık bir süre vardır (59-60). 15 yaş öncesi dönemde bipolar bozukluğun atipik özellikleri ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (ADHD) ile birlikteliği yüzünden tanı konması zordur (54,55). Bipolar II bozukluk, kadınlarda daha fazla görülürken bipolar I bozukluk her iki cinsten eşit oranda görülür. (58). Kadınların erkeklere göre depresif semptomlar geliştirme riskinin daha yüksek olduğu ve bu farkın, hastalığın etiolojisindeki biyolojik faktörlerle ilişkisi üzerinde durulmuştur (57). Hızlı döngülülük ise iki uçlu bozuklukların %5-15'ini kapsamakta ve %70-90'ı kadınlarda ortaya çıkmaktadır. İlk epizodun erkeklerde mani, kadınlarda depresyon olarak ortaya çıkmasının daha sık olduğu bildirilmektedir (58).

BB olan hastaların birinci derece akrabalarında hem iki uçlu bozukluk, hem de diğer duygu durum bozuklukları görülme sıklığı artmıştır (59). Bir çalışmada, iki uçlu bozukluk hastalarının çocuklarında iki uçlu bozukluk riski %13, tek uçlu depresyon riski %15 ve şizoaffectif bozukluk riski %1 olarak bulunmuştur (60). BB'un kişinin evliliğini, mesleki yaşantısını ve yaşamının istisnasız her yönünü etkilediği, şiddetli ve oldukça kalıcı bozukluklara yol açtığı ileri sürülmüştür (61). Coryell ve ark. 6 sene boyunca izledikleri 148 bipolar hastayı normal kontrollerle karşılaştırdıklarında anlamlı olarak farklı bir şekilde eğitimlerini ve mesleki durumlarını iletilemediklerini ve izlemin son senesinde anlamlı oranda daha fazla işsiz kaldıklarını görmüşlerdir. Yaş olarak normal kontrollerle eşleşmiş olmalarına rağmen, evlenme oranları yarı yarıya düşük, evli olanlarda boşanma ve ayrılma oranları iki kat yüksek bulunmuştur. Kişiler arası ilişkiler, cinsel işlevler, eğlenme – dinlenme uğraşları ve hayattan genel tatmin açılarından da kontrollere göre daha kötü durumda oldukları bildirilmiştir. Düşük sosyoekonomik sınıflarda daha sık görülen unipolar depresyonun aksine, bipolar epizotlar, sosyal sınıfla daha az ilgili bulunmuştur (53). Fakat bazı çalışmalarda BB'un yüksek sosyal sınıflarda daha sık görüldüğü de bildirilmektedir (56).

2.2.2. Etiyoloji

BB'un etiyojisi bugüne kadar kesin olarak ortaya konamamıştır (61). Hastalığın ortaya çıkmasında sorumlu olduğu ileri sürülen etkenler şöyledir:

i. Genetik Etkenler:

BB olan hastalarla yapılan aile çalışmaları, hastalığın genetik temelleri olduğunu düşündürmektedir (58). Bipolar I bozukluğu oranı 1. derece akrabalarda kontrollere oranla 8-10 kat artmıştır (59). Moleküler biyoloji çalışmalarında 5,11 ve X kromozomları ile bipolar I bozukluğu arasında bazı ilişkiler bildirilmişse de, belli bir gen ile duygu durum bozuklukları arasında ilişki henüz ortaya konamamıştır (62). X kromozomu üzerinde yerleşmiş olan faktör IX (koagülasyon faktörü) ile BB arasında olası bir bağlantıdan söz edilmiştir (63). Bazı kromozomlardaki (son yıllarda özellikle 18. kromozom) gen konumları üzerindeki çalışmaların umut verici olduğu ve

önümüzdeki birkaç yıl içinde BB'nun genetiğinin çözülebileceği bildirilmektedir (64). Araştırmalar BB'nun klasik Mendel genetik yasalarıyla kalıtsal geçiş göstermediğini, polimorfik ve multifaktöriyel bir kalıtım ile genetik geçiş gösterdiğini ortaya koymaktadır (61).

ii. Nörotransmitter Çalışmaları

Son zamanlarda duygudurum bozukluklarında nörotransmitter etkinliğinin niceliğinden çok reseptörlerin yoğunluğu ve duyarlılığı üzerinde durulmaktadır.

Noradrenerjik sistem: Mani oluşumunda noradrenerjik aktivasyondan ve "Noradrenerjik kolinerjik" sistemler arasındaki dengenin bozukluğundan, kolinerjik yetersizlikten söz edilmektedir (65). Manik hecme sırasında noradrenalinin metaboliti olan 3- metoksi 4-hidroksifenilglolikolün plazmada arttığı bilinmektedir. Sinaptik aralıkta katekolamin miktarını artıran stimulanlar ya da trisiklik antidepresanlar manik nöbetlere neden olabilmektedir (53).

Serotonerjik sistem: Serotonin öncüsü olan L-triptofan, yüksek dozlarda verildiğinde mani benzeri tabloya neden olmaktadır (66). Serotoninin uyku-uyanıklık, yeme, libido, beden ısısı gibi işlevlerde düzenleyici görevleri vardır. Serotonin, adrenalin ve dopamin ile birlikte amaçlı devinimde, saldırgan davranışların bastırılmasında etkin yer almaktadır (64).

Diğer nörotransmitterler: Manide dopaminerjik sistem aktivitesinde uyarılma vardır Dopamin aktivitesinin genel olarak depresyonda düştüğü manide yükseldiği düşünülmektedir (61). Asetilkolinin sinaptik salınımının artmasının depresyon, azalmasının ise mani ile ilgili olduğu düşünülmektedir (53). Gama amino bütirik asit (GABA) gibi aminoasit nörotransmitterlerin ve özellikle vasopressin ve endojen opiyatlar gibi nöroaktif peptidlerin duygudurum bozukluklarının fizyopatolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (61).

iii. İyon Sistemleri

Sodyum düzeyleri için manik epizod sırasında hücre içi sodyum düzeyinin arttığı, iyileşme döneminde ise normale döndüğü gözlenmiştir. Antimanik etkili

antikonvülzanlar ise hızlı sodyum kanallarında inhibisyon yaparak etki gösterirler (53).

Kalsiyumun nöral iletide önemli bir rolü vardır. Kalsiyum kanal blokörlerinin antimanik etkinliğinin olması da, kalsiyumun etyolojideki rolünü desteklemektedir (53).

iv. Nöroendokrin Düzenleme

Hipotalamus nöroendokrin düzenlemenin merkezinde yer alır ve bir çok nörotransmitterden gelen nöronal uyarıyı alır. Mizaç bozukluğuna sebep olarak nöroendokrin eksenin kısmi bozukluğundan bahsetmek mümkünse de bu düzensizliklerin de temelde beyin bozukluğunu yansıttığı olası ihtimali üzerinde daha çok durulmaktadır. Duygudurum bozuklukları ile ilgili majör nöroendokrin eksenler adrenal, tiroid ve büyüme hormonu eksenleridir (61). Depresyonda büyüme hormonu yanıtının azalması, LH salgısında azalma, vazopressin ve kalsitonin salgısında bozukluklar izlenmektedir. BB olgularında tiotropin releasing hormona tiroid stimulan hormon cevabı artmaktadır. Depresyonda TRH'ye TSH yanıtı azalır ve serum T4 düzeyi yükselir, hipertiroideide duyulanım kamçılanırken, hipotiroideide çökkünlük sık görülür. Nöroendokrin dizgenin bozukluklarında en iyi belirlenmiş olan, hipofizden ACTH salgılanmasının artmasıyla birlikte ACTH'ye karşı sürrenal duyarlılığın da artması ve buna bağlı olarak plazma kortizol düzeylerinde yükselme görülmesidir (64).

v. İmmünolojik Etkenlerin Rolü

İmmün sistem tarafından üretilen bazı sitokinler (örneğin; interlökin-1, interlökin-6, tümör nekrozis faktör, interferon alfa, beta, gama vb.) bağışıklık sistemindeki rollerinin yanı sıra nörotransmitter benzeri roller de üstlenirler (53). Yüksek interlökin-1 serum düzeyi ile oluşan "hastalık davranışı sendromu" belirtileri, depresyonun bazı vejetatif belirtilerine benzemektedir. Hastalık davranışı sendromunda depresyon sırasında hücresel bağışıklık sistemi baskılanmaktadır. BB'ta hem depresif hem manik epizotlarda hücresel immünitede artış gözlenmektedir (53).

2.2.3. Bipolar Bozukluk Klinik Şekilleri

Bipolar I bozukluk, geçmişte ya da şimdiki öyküde bir ya da daha fazla manik ya da karışık hecmelerle seyreden dönemler izlenir (tanı için manik hecmenin görülmesi gereklidir). Geçmişte ya da şimdiki öyküde bir major depresif hecme izlenir (tanı için depresif hecmenin görülmesi şart değildir). Manik ya da depresif hecmeler, genel tıbbi durum, ilaç tedavisi, ilaç kötüye kullanımı ya da depresyon tedavisi için kullanılan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkmamıştır ve belirtiler şizofreni ya da sanrısız bozukluk gibi bir psikotik bozuklukla bağlantılı değildir. Bipolar I bozukluğa kadın ve erkeklerde benzer oranlarda rastlanır (67).

Bipolar II bozukluk, geçmişte ya da şu anda bir ya da daha fazla majör depresif epizod izlenmelidir ve en az bir hipomanik hecme bulunmalıdır. Duygudurum hecmeleri, genel tıbbi durum, ilaç tedavisi ya da ilaç kötüye kullanımı, depresyon tedavisi için kullanılan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkmamıştır ve belirtiler şizofreni ya da sanrısız bozukluk gibi bir psikotik bozuklukla bağlantılı değildir. Bu bozukluk, bazen "hipomanik hecmelerle giden tekrarlayıcı major depresif hecme" olarak da isimlendirilir. Bipolar II bozukluk, kadınlarda daha sık izlenir (68).

Bipolar III bozukluk, antidepresan ilaçlara bağlı olarak gelişen hipomanik/manik hecmeler ve depresif hecmelerle karakterize duygu durum bozukluğudur.

BB sıklığı, Amerika Birleşik Devletleri'nde bipolar bozukluğun yaşam boyu yaygınlığı % 1,2 - 2,4 arasında bulunmuştur (68). Akut bipolar manilerin %20 50'sinde psikotik belirtiler eşlik etmektedir (69). Ayrıca BB olan hastalarda yaşam boyu en az bir psikotik belirti görülme sıklığı %58 olarak tespit edilmiş (psikotik belirtiler depresif hecmelerde daha sık görülmektedir) (70). DSM IV sınıflandırmasında (1994); BB'un (manik ya da depresif hecme sırasında) belirleyicileri, alt tipi olarak psikotik özelliğin olması ya da olmaması şeklinde tanımlanmıştır (71). Duygu duruma uygun psikotik özellikler: İçeriği çok değerli, güçlü, bilgili olma, üstün bir kimliği olma ya da ünlü bir kişi ile özel bir ilişkisi olma gibi tipik manik temalarla tümüyle uyumlu sanrılar ya da varsanılar vardır. Duygu duruma uygun olmayan psikotik özellikler:

İçeriğinde manik temalar olmayan sanrı ya da varsanılar vardır. Bunlar arasında kötülük görme sanrıları, düşünce sokulması ve etkilenme (kontrol edilme) sanrıları gibi belirtiler vardır.

2.2.4. Bipolar Bozukluklar İçin DSM IV-TR Tanı Ölçütleri

2.2.4.1 Manik Atak Tanı Ölçütleri

i. En az bir hafta süren (hastaneye yatmayı gerektiriyorsa herhangi bir süre), olağandışı ve sürekli yükselmiş, taşkın ya da iritabl ayrı bir duygu durum döneminin olması.

ii. Duygu durum bozukluğu dönemi sırasında aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha fazlası) (duygudurum sadece iritabl ise dördü) belirgin derecede bulunur.

- a. Benlik saygısında abartılı ölçüde artma ve grandiozite.
- b. Uyku gereksiniminde azalma (örn. Sadece 3 saat uyuduktan sonra kendini dinlenmiş hissederek).
- c. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmayı sürdürmeye zorlama.
- d. Fikir uçuşmaları ya da öznel olarak düşünceler yarışıyor gibi yaşantılama.
- e. Çelinebilirlik (yani dikkat çok kolaylıkla önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana çekilebilir).
- f. Amaca yönelik etkinlikte artış (toplumsal olarak, işte ya da okulda, ya da cinsel olarak) ya da psikomotor ajitasyon.
- g. Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma (sınırsızca alış veriş yapma, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma, aptalca iş yatırımları).

iii. Bu belirtiler bir karışık atak belirtilerini karşılamaz.

iv. Bu duygu durum bozukluğu mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da kendisine ya da başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırmayı gerektirecek şiddettedir veya psikotik özellikler içerir.

v. Bu belirtiler bir maddenin (örneğin ilaç kötüye kullanımı, bir tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel bir tıbbi durumun (örneğin hipertroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir (71).

2.2.4.2. Hipomanik Atak Tanı Ölçütleri

- i. Olağan depresif olmayan duygu durumdan açıkça farklı, en az dört gün boyunca süren sürekli yükselmiş, taşkın ya da irritabl ayrı bir duygu durum döneminin olması.
- ii. Duygu durum bozukluğu dönemi sırasında, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha fazlası) (duygu durum sadece irritabl ise dördü) belirgin derecede bulunur.
 - a. Benlik saygısında abartılı ölçüde artma ve büyüklük.
 - b. Uyku gereksiniminde azalma (örneğin sadece 3 saat uyuduktan sonra kendini dinlenmiş hissederek).
 - c. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmayı sürdürmeye zorlama.
 - d. Fikir uçuşmaları ya da öznel olarak düşünceler yarışıyor gibi yaşantılama.
 - e. Çelinebilirlik (yani dikkat çok kolaylıkla önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana çekilebilir).
 - f. Amaca yönelik etkinlikte artış (toplumsal olarak, işte ya da okulda, ya da cinsel olarak) ya da psikomotor ajitasyon.
 - g. Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma (sınırsızca alış veriş yapma, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma, aptalca iş yatırımları).
- iii. Atak sırasında kişinin belirtili olmadığı dönemde görülmeyecek düzeyde işlevselliğinde belirgin değişiklik görülür.
- iv. Duygu durum bozukluğu ve işlevsellikteki değişiklik başkaları tarafından gözlenebilir düzeydedir.
- v. Bu atak toplumsal ve mesleki işlevsellikte belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da hastaneye yatırmayı gerektirecek derecede şiddetli değildir ve psikotik özellikler içermez.
- vi. Bu belirtiler bir maddenin (örneğin ilaç kötüye kullanımı, bir tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel bir tıbbi durumun (örneğin hipertroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir (71).

2.2.4.3. Bipolar I Bozukluğu

Bipolar I Bozukluğu için birbirinden ayrı altı tanı ölçütleri seti vardır. Tek manik hecme, en son hecme hipomanik, en son hecme manik, en son hecme karışık, en son hecme depresif ve en son hecme belirlenmemiş. Bipolar I Bozukluğu, tek manik hecme ilk mani hecmesini geçiren kişileri tanımlamak için kullanılır. Geriye kalan tanı ölçütleri setleri, tekrarlayıcı duygudurum hecmeleri olan kişilerde o sıradaki (ya da en son) hecmenin yapısını belirtmek için kullanılır (71).

2.2.4.4. Bipolar I Bozukluğu, Tek Manik Hecme Tanı Ölçütleri

- i. Tek bir manik hecmenin varlığı ve geçmişte major depresif hecmelerin olmaması.
- ii. Not: Rekürrens, ya depresyondan maniyeye bir değişme olması ya da manik belirtiler olmaksızın en az 2 ay süren bir ara dönemin olması olarak tanımlanır.
- iii. Manik hecme, şizoaffectif bozuklukla daha iyi açıklanamaz ve şizofreni, şizofreniform bozukluk, hezeyanlı bozukluk ya da başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk üzerine binmiş değildir. Varsa belirtiniz.

Karışık; Semptomlar karışık hecme için tanı ölçütlerini karşılıyorsa Manik, karışık ya da major depresif hecme için tanı ölçütleri o sırada tam karşılanıyorsa, o sıradaki klinik durumunu ya/ya da özelliklerini belirtiniz:

hafif/orta derecede/psikotik özellikleri olmayan, ağır/psikotik özellikleri olan, ağır katatonik özellikler gösteren, postpartum başlangıçlı manik, karışık ya da major depresif hecme için tanı ölçütleri o sırada tam karşılanmıyorsa bipolar I bozukluğunun o sıradaki klinik durumunu ya da en son hecmenin özelliklerini belirtiniz.

Kısmi remisyonunda, tam remisyonunda, katatonik özellikler gösteren, postpartum başlangıçlı (71).

2.2.4.5. Bipolar I Bozukluğu, En Son Hecme Hipomanik Tanı Ölçütleri

- i. O sırada (ya da son zamanlarda) bir hipomanik hecmecedir.
- ii. Daha önceden, en az bir manik hecme ya da karışık hecme geçirilmiştir.
- iii. Duygu durum belirtileri klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozukluğa neden olur.
- iv. A ve B Tanı Ölçütlerindeki duygu durum hecmeleri şizoaffektif bozuklukla daha iyi açıklanamaz ve şizofreni, şizofreni form bozukluk, hezeyanlı bozukluk ya da başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk üzerine binmiş değildir.

Belirtiniz:

Uzunlamasına gidiş belirleyicileri (hecmeler arasında düzelme olan ve olmayan)

Mevsimsel yapı gösteren (sadece major depresif hecmeler için uygulanır)

Hızlı döngülü (71).

2.2.4.6. Bipolar I Bozukluğu, En Son Hecme Manik Tanı Ölçütleri

- i. O sırada (ya da son zamanlarda) bir manik hecmecedir.
- ii. Daha önceden, en az bir major depresif hecme, manik hecme ya da karışık hecme geçirilmiştir.
- iii. A ve B Tanı Ölçütlerindeki duygudurum hecmeleri şizoaffektif bozuklukla daha iyi açıklanamaz ve şizofreni, şizofreni form bozukluk, hezeyanlı bozukluk ya da başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk üzerine binmiş değildir. Manik hecme için tanı ölçütleri o sırada tam karşılanıyorsa, o sıradaki klinik durumunu ve/ya da özelliklerini belirtiniz:

Hafif/Orta Derecede/Psikotik Özellikleri Olmayan, Ağır/Psikotik Özellikleri Olan Ağır

Katatonik Özellikler Gösteren,

Postpartum Başlangıçlı

Manik hecme için tanı ölçütleri o sırada tam karşılanmıyorsa bipolar I bozukluğunun o sıradaki klinik durumunu ya da en son hecmenin özelliklerini belirtiniz.

Kısmi remisyonda,

Tam remisyonda

Katatonik özellikler gösteren

postpartum başlangıçlı

Belirtiniz:

Uzunlamasına gidiş belirleyicileri (Hecmeler arasında düzelme olan ve olmayan).

Mevsimsel yapı gösteren (sadece major depresif hecme için uygulanır).

Hızlı döngülü (71).

2.2.4.7. Bipolar I Bozukluğu, En Son Hecme Karışık Tanı Ölçütleri

- i. O sırada (ya da son zamanlarda) bir karışık hecmededir.
- ii. Daha önceden en az bir major depresif hecme, manik hecme ya da karışık hecme geçirilmiştir.
- iii. A ve B tanı ölçütlerindeki duygudurum hecmeleri şizoaffektif bozuklukla daha iyi açıklanamaz ve şizofreni, şizofreniform bozukluk, hezeyanlı bozukluk ya da başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk üzerine binmiş değildir. Karışık hecme için tanı ölçütleri o sırada tam karşılanıyorsa, o sıradaki klinik durumunu ya/ya da özelliklerini belirtiniz:

Hafif/Orta Derecede/Psikotik özellikleri olmayan, Ağır/Psikotik özellikleri olan.

Katatonik özellikler gösteren postpartum başlangıçlı.

Karışık hecme için tanı ölçütleri

o sırada tam karşılanmıyorsa Bipolar I bozukluğunun o sıradaki klinik durumunu ya da en son hecmenin özelliklerini belirtiniz:

Kısmi remisyonda, tam remisyonda.

Katatonik özellikler gösteren.

Postpartum başlangıçlı.

Uzunlamasına gidiş belirleyicileri (Hecmeler arasında düzelme olan ve olmayan).

Mevsimsel yapı gösteren (sadece major depresif hecmeler için uygulanır).

Hızlı döngülü (71).

2.2.4.8. Bipolar I Bozukluğu, En Son Hecme Depresif Tanı Ölçütleri

- i. O sırada (ya da son zamanlarda) bir major depresif hecmededir.
- ii. Daha önceden, en az bir manik hecme ya da karışık hecme geçirilmiştir.
- iii. A ve B tanı ölçütlerindeki duygudurum hecmeleri şizoaffektif bozuklukla
- iv. daha iyi açıklanamaz ve şizofreni, şizofreniform bozukluk, hezeyanlı bozukluk ya da

Başka türlü adlandırılamayan psikotik bozukluk üzerine binmiş değildir.

Major depresif hecme için tanı ölçütleri o sırada tam karşılanıyorsa, o sıradaki klinik durumunu ya/ya da özelliklerini belirtiniz:

Hafif/Orta derecede/Psikotik özellikleri olmayan, Ağır/Psikotik özellikleri olan
Kronik/Katatonik özellikler gösteren/Melankolik özellikler gösteren/Atipik özellikler gösteren/Postpartum başlangıçlı

Major depresif hecme için tanı ölçütleri o sırada tam karşılanmıyorsa, bipolar I bozukluğunun o sıradaki klinik durumunu ya/ya da en son major depresif hecmenin özelliklerini belirtiniz:

Kısmi remisyonda, tam remisyonda

Kronik

Katatonik özellikler gösteren

Melankolik özellikler gösteren

Atipik özellikler gösteren postpartum başlangıçlı

Belirtiniz:

Uzunlamasına gidiş belirleyicileri (Hecmeler arasında düzelme olan ve olmayan).

Mevsimsel yapı gösteren (sadece major depresif hecmeler için uygulanır).

Hızlı döngülü (71).

2.2.4.9. Bipolar I Bozukluğu, En Son Hecme Belirlenmemiş Tanı Ölçütleri

- i. O sırada (ya da en son hecmeye) bir manik, bir hipomanik, bir karışık ya da bir major depresif hecmenin tanı ölçütleri, süre dışında karşılanmaktadır.
- ii. Daha önceden en az bir manik hecme ya da karışık hecme geçirilmiştir.
- iii. Bu duygudurum semptomları klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.
- iv. A ve B tanı ölçütlerindeki duygudurum semptomları şizoaftif bozuklukla daha iyi açıklanamaz ve şizofreni, şizofreniform bozukluk, hezeyanlı bozukluk ya da başka türlü adlandırılamayan psikotik bozukluk üzerine binmemiştir.
- v. A ve B tanı ölçütlerindeki duygudurum semptomları bir maddenin (örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel tıbbi bir durumun (örneğin hipertiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Uzunlamasına gidiş belirleyicileri (Hecmeler arasında düzelme olan ve olmayan) Mevsimsel gidiş gösteren (sadece major depresif hecmeler için uygulanır) Hızlı döngülü (71).

2.2.4.10. Bipolar Bozuklukta Gidiş ve Sonlanış

Depresif hecme, genellikle ortalama 2–4 ay sürer. Hastaların bir bölümü sağaltım görmese bile kendiliğinden düzelir. Bipolar bozuklukta kendiliğinden iyileşmelerin ardından ya da iyileşme dönemi olmaksızın manik hecme başlayabilir. Sağaltım görmeyenlerde ölüm ya da sakatlıkla sonuçlanan özkıyım oranı %15'dir. Yaşla beraber yinleme ve süreğenleşme olasılığı artar (64). Manik hecme, genellikle ortalama 4–6 hafta sürer. Hastalar kendilerini ve çevrelerindeki tehlikeli ve zor duruma sokabilen bir hal aldıkları için depresif hecmeye oranla hekime başvuru daha fazladır. Genel olarak hastalığın başlangıcı, atakların yinlemesi, iyileşme dönemleri süre, sıklık ve klinik belirtiler bakımından çok değişkendir (64).

Bipolar bozukluk olumlu gidiş göstergeleri

- Manik hecmelerin baskın olmaması
- Ağır psikotik belirtilerin bulunmaması
- Depresif hecmelerin çok uzun sürmemesi
- Hasta ve ailesinin sağaltıma uyum yapması
- İyilik dönemlerinin uzun olması
- Hastalığın unipolar türden çok bipolar türde olması
- Atakların çevresel koşullara bağlı olmaması
- Aile, iş ve uğraşı koşullarının olumluluğu
- Alkol ve ilaç/madde alışkanlıklarının bulunmaması
- Yaşın çok ilerlemiş olmaması
- Ağır kişilik bozukluğunun bulunmaması (64).

Altındağ ve ark. yaptıkları bir çalışmada bipolar 1 bozukluğu olan hastalarda anksiyete bozukluğu komorbiditesinin yüksek (%27.1) olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmaya göre bipolar 1 bozukluğunda en sık görülen anksiyete bozuklukları obsesif kompulsif bozukluk (%12.8) ve sosyal anksiyete bozukluğu (%12,8)'dur. Ayrıca bu

çalışmada bipolar 1 bozukluğa anksiyete bozukluklarının eşlik etmesinin hastaneye yatış, suisid girişimi ve psikotik semptomları arttırdığı da gösterilmiştir (72). Altındağ ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada ise bipolar 1 bozukluğu olan hastalarda kişilik bozukluğu komorbiditesinin de yüksek (%57) olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmaya göre bipolar 1 bozukluğa C kümesi kişilik bozuklukları (%36), B kümesi kişilik bozuklukları (%17) ve A kümesi kişilik bozuklukları (%17) oranında eşlik eder. Bu gruplar içerisinde de en sık görülen obsesif bozukluk kişilik bozukluğudur (%21) (73).

2.3. ŞİZOFRENİ

2.3.1. Giriş ve Tarihçe

Şizofreni genellikle gençlik yıllarında başlayan, henüz etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, kişinin duygu-düşünce-davranış ve algılarını etkileyen mesleki, kişilerarası ilişkiler ve kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarında bozulmaya yol açan, seyri hastadan hastaya ve süreç içinde değişen, belirgin yeti yitimine yol açan psikiyatrik bir hastalık ve toplum sağlığı sorunudur (74).

Şizofreninin klinik tablosu içinde yer alan pek çok belirti ve bulgunun önceki çağlarda da tanındığına ilişkin birçok yazılı belge vardır. Eski çağ Sanskrit yazılarında ve Hipokrat okuluna bağlı eski Yunan hekimlerinin yazılarında şizofrenik türde belirti gösteren ruh hastalıkları tanımlanmaktadır. 17.yüzyılda Willis, 18. yüzyılda Pinel bu hastalığın klinik görünümünü tanımlamışlardır. 18. yüzyılın başında İngiltere’de John Halsam ve George Man’ın “gençlik çağında başlayan içe kapanma, düşünce ve heyecan bozukluğu ile belirli” bir bozukluk olarak tanımladıkları, ancak adlandıramadıkları iç kökenli (endojen) bozukluğun şizofreni olduğu düşünülmektedir (75,76).

Bilimsel anlamda şizofreniyi ilk olarak Morel tanımlamıştır. Morel (1809-1873) ergenlik döneminde başlayan ve kognitif yıkım ile seyreden bu hastalar için 1860’da ilk kez “dementia precox” terimini kullanmıştır. Hacker 1871’de bizzar davranışlarla karakterize hebefreniyi, Kahlbaum ise 1874’de katatoninin belirtilerini tanımlamışlardır. Alman ruh hekimi Kraepelin, bu iki hastalık tipine paronoid ve basit

tipi eklemiş, bunların büyük olasılıkla metabolik kökenli bir hastalığın farklı görünümüleri olduğunu ileri sürerek dementia precox (erken bunama) adı altında toplamış ve bu terimle bozukluğun erken başlayan bilişsel bozulmayla seyretmesini vurgulamıştır. Kraepelin ayrıca günümüz şizofreni kavramı içinde önemli bir yer tutan pozitif-negatif belirti ayrımının kavramsal çerçevesini hazırlamıştır (77).

İsviçreli Eugen Bleuler, Kraepelinin aksine hastalığın erken yaşta başlamasının ve bunama ile seyretmesinin zorunlu olmadığını, bozukluğun hastanın düşünce, duygu ve davranışları arasındaki bölünmeden kaynaklandığını vurgulamak için zihin bölünmesi anlamına gelen şizofreni terimini kullanmıştır. Bleuler şizofreninin semptomlarını birincil ve ikincil semptomlar olarak ayırmıştır. En önemli temel bulgunun düşünce yapısındaki parçalanma olduğunu belirtmiş ve bunu çağrışımların bozulması (assosiasyon) olarak yorumlamıştır. Assosiasyon bozukluğuna eşlik eden diğer temel belirtileri ambivalans, otizm ve affektte küntleşme olarak tanımlanmıştır. İkincil belirtilerin temel bozukluktan türediğini vurgulamış, varsanılar, sanrılar, katotoni ve motor bozuklukları “ikincil” semptomlar olarak nitelendirmiştir (76).

Bleuler’den sonra şizofreninin klinik tanısına önemli katkılarda bulunan Alman psikiyatr Kurt Schneider, 1930’larda Şizofrenide “Birinci Sıra Semptomlar” olarak kabul edilen Schneiderian semptomları tanımlamıştır. Bunlar; tartışan, yorum yapan, emir veren işitme halüsinasyonları, kendi düşüncelerinin yüksek sesle söylendiğini işitme, bedensel edilgenlik, düşünce çekilmesi, düşünce sokulması, düşünce yayılması, düşünce okunması, hezeyanlı algılama, duygu ve davranışların başkalarının etkisi altında olduğu şeklindeki sanrı ve varsanılardır. Schneiderian bulgular DSM tanı sistemini büyük ölçüde etkilemiştir. Kurt Schneider, bu semptomların sadece şizofreniye özgü olmadığını ancak, şizofreni tanısını koymada değer taşıdıklarını ileri sürmüştür (75).

Psikobiyoloji okulunun kurucusu olan Adolf Meyer, şizofreniyi kişinin geçmişinde yaşadığı toplumsal, psikolojik ve fiziksel stresörlere karşı tepki olarak değerlendirmiş ve bu sendroma “şizofrenik reaksiyon” adını vermiştir. Kişilerarası (interpersonal) psikoanalitik okulun kurucusu olan Harry Stuck Sullivan ise sosyal izolasyonun şizofreninin hem nedeni hem de sonucu olduğunu vurgulamıştır (75).

Freud şizofreniyi, “birincil özseverlik (narsisizm)” dönemine gerileme sonucunda ortaya çıkan bir klinik tablo olarak ele almıştır. Şizofrenide doğuştan yapısal bir yatkınlık, bir ego zayıflığı ve birincil narsisistik duruma kolayca gerileyebilme eğiliminin olduğunu ve böyle bir zeminde çevre ilişkilerinde meydana gelen örselenmelerin bu gerileme eğilimini tetiklediğini ileri sürmüştür (76).

2.3.2. Epidemiyoloji ve Risk Etmenleri

Şizofreni tüm toplumlarda ve coğrafi bölgelerde görülmektedir. Sıklık ve yaygınlık oranları dünyanın her yerinde hemen hemen eşittir (78). ABD’de şizofreninin yıllık sıklığı 1000 kişide 0,3-0,6’dır. Yaşam boyu yaygınlığının %1 olduğu belirtilmektedir. Yani, 100 kişiden birinde yaşamın bir döneminde şizofreni gelişme riski bulunmaktadır. ABD’de Ulusal Ruh Sağlığı Kurumunun (NIMH) desteklediği Epidemiyolojik Alan Tarama (ECA) çalışmasında, yaşam boyu yaygınlığının %0.6-1.9 olduğu bildirilmiştir (79,80). Ülkemizde şizofreni epidemiyolojisi ile yapılan çalışmalarda yaşam boyu yaygınlığının %0,5 olduğu ve şizofreni insidansının ülkemiz dışındaki sonuçlar ile uyumlu olduğu bildirilmiştir (81). Çeşitli popülasyonlardaki şizofreni yaygınlığı şekil 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1.1. Özel Popülasyonlarda Şizofreni Yaygınlığı (75)

Popülasyon	Yaygınlık(%)
Genel popülasyon	1,00
Şizofreni hastasının monozigot ikizi	47,0
Şizofreni hastası iki ebeveynin çocuğu	40,0
Şizofreni hastasının dizigot ikizi	12,0
Şizofreni hastası bir ebeveynin çocuğu	12,0
Şizofreni hastasının ikiz olmayan kardeşleri	8,00

2.3.3. Etiyoloji

Şizofreninin nedeni bilinmemektedir. Şizofreni konusunda yapılan çalışmalar da hastalığın çok sayıda etkenin bir araya gelmesiyle oluşan bir bozukluk olduğu

konusunda görüş birliği oluşmuştur. Klinik belirtilerdeki çeşitliliğin yanı sıra, hastalığın başlangıç yaşı, klinik seyri, nöroanatomik bulgular ve farmakolojik tedaviye yanıtlar arasında da farklılıklar görülmektedir. Hastalığın ortaya çıkışı ve gidişindeki bu heterojenlik nedeniyle ortak bir etyolojiden ziyade, farklı beyin işlevlerini etkileyen, farklı beyin yapılarının, nöron tiplerinin, nörotransmitter sistemlerinin etkilendiği çok sayıda bozukluğun var olması olası gözükmemektedir (74). Şizofreninin etyolojisi ile ilgili çeşitli hipotezler öne sürülmüştür:

2.3.4. Stres Yatkınlık Modeli

Biyolojik, psikososyal ve çevresel etkenlerin karşılıklı etkileşimini ifade eden bu modelde; özel bir genetik yatkınlığı bulunan kişi, stresli bir durumla karşılaştığında şizofreni belirtileri geliştirebilir. Bu stres etkenleri mutasyon oluşumuna yol açan veya gen ekspresyonu üzerinden etki eden biyolojik faktörler ya da aile içi sorunlar veya bir yakının kaybı gibi psikososyal faktörler olabilir (82).

2.3.5. Nörobiyolojik Teoriler

Son yıllarda yapılan çalışmalarda şizofreni etyolojisinde limbik sistem, frontal korteks, serebellum ve bazal ganglionları içeren beyin belirli bölgelerindeki patofizyolojik değişiklikler üzerinde durulmaktadır (83,84). Kendi aralarında bağlantıları olan bu alanların birinde meydana gelen işlev bozukluğu diğerlerini de etkileyerek patolojik sürecin başlamasına neden olabilir. Beyin görüntüleme yöntemleri ve postmortem beyin dokularındaki nöropatolojik çalışmalar, şizofreni hastalarının bir bölümünde hatta birçoğunda, limbik sistemin primer bölge olduğu varsayımını desteklemektedir (84,85).

2.3.6. Nörodejeneratif Teoriler

Şizofreni hastalarının önemli bir kısmında, hastalık başladıktan sonra klinik olarak kötüleşme görülmektedir. Hastalık sürecinde beyinde serebral hacimde azalma, ventriküler genişleme gibi fonksiyonel ve yapısal bozuklukların saptanması, hastalığın seyri sırasında nöron fonksiyonlarında progresif kayba yol açan, nörodejeneratif bir sürecin devam ettiğini düşündürmektedir (86).

2.3.7. Nörogelişimsel Teoriler

Nöropatoloji çalışmalarının çoğunda, şizofreni hastalarının beyinlerinde gliozis olmadığı tespit edilmiştir. Gliozis, dejeneratif hastalıklarda görülen bir patolojik bulgudur ve üçüncü trimesterden önce görülmemektedir. Gliozisin olmaması, şizofrenide nörodejeneratif değil, nörogelişimsel bir sürecin rol oynadığının kanıtı olarak yorumlanmaktadır (87).

Nörogelişimsel teorilere göre, şizofreni hastasının DNA'sındaki bir anormallik; prenatal dönem ve erken çocukluk dönemindeki beyin gelişimi ve bağlantı oluşma aşamasında yanlış sinaps bağlantılarının kurulmasına neden olabilmektedir. Bu durum nöron seleksiyonu ve göçünün erken evrelerinde, fetal beyin gelişiminde ortaya çıkan anormalliklerden kaynaklanmaktadır (86,88). Buna göre şizofreni, yaşamın başlangıcından itibaren ortaya çıkan gelişim bozukluğunun bir sonucudur. Bu gelişim bozukluğu ya yanlış nöronların sağ kalmasına yol açan seçim hatasından ya da sağ kalan nöronların beyin doğru bölgelerine göç edememelerinden ve uygun bağlantıları kuramamalarından kaynaklanmaktadır. Sinir sistemi gelişiminin ilerleyen dönemlerinde, bu etkiler sonucu ortaya çıkabilecek sinyal iletimi bozuklukları ve nöron devrelerinin anormallikleri şizofreni belirtilerinin ortaya çıkmasına yol açıyor olabilir (89). İn vivo beyin görüntülemesine dayanan yapısal anormallikler içinde en tutarlı olanı, beyin ventriküllerindeki büyümedir. Gri cevherdeki kayıp, hastalık öncesi erken çocukluk döneminde zayıf sosyal ilişki, eğitim uyumunda yetersizlik ve doğum komplikasyonları ile paralellik göstermektedir. Şizofreni hastalarındaki postmortem çalışmalarda amigdal, hipokampus, parahipokampal girus ve internal pallidum gibi limbik ve temporal yapıların hacimlerinde azalma ve korpus kallozum agenezisi gözlenmiştir (89,90).

2.3.8. Nörotransmitterlerle ilgili teoriler

Şizofreninin patofizyolojisinde dopamin, glutamat, serotonin ve gama amino bütirik asid gibi nörotransmitter sistemlerin rol oynadığı düşünülmektedir (91).

Dopamin: Dopamin hipotezine göre şizofreni; aşırı dopaminerjik aktivitenin sonucu olarak ortaya çıkar. Birçok antipsikotik ilacın etkisini dopamin (D2) reseptörlerini bloke ederek göstermesi, amfetamin gibi dopaminerjik ilaçların şizofreni benzeri

semptomlar ortaya çıkarması ve bu tarz maddelerin şizofreni hastalarına uygulandığında sanrı ve varsaniya yol açması bu hipotezi desteklemektedir (75, 86, 92, 93).

Serotonin, dopamin antagonisti olan ilaçların (klozapin, risperidon, sertindol) psikotik belirtileri azalttığına gösterilmesi ve LSD gibi serotonerjik halüsinogenlerin psikotik belirtilere yol açması dikkatleri serotonin üzerine çekmiştir. Şizofreni hastalarında, kortekste 5-HT_{2A} reseptör sayısında azalma, 5-HT_{1A} reseptör sayısında artma olduğu bildirilmiştir (94).

Noradrenalin, dopaminerjik ve noradrenerjik aktivite arasındaki ilişkinin açık olmamasına karşın, noradrenerjik sistemin dopaminerjik aktiviteyi düzenlediği, şizofreni hastalarının bir kesiminde beyinde ve beyin omirilik sıvısında noradrenalinin yüksek olduğu ve bu yolla dopaminin artışına sebep oldukları bildirilmiştir (75,89,92,93).

GABA, bazı çalışmalar, şizofreni hastalarının hipokampusünde azalmış GABA'erjik nöronların olduğunu, inhibitör GABA'erjik nöron kaybının dopaminerjik ve noradrenerjik nöronlarda hiperaktiviteye yol açtığını ileri sürmektedir (75).

Glutamat: Glutamat antagonisti olan fensiklidinin akut alınmasıyla, şizofreniye benzer bir sendromun ortaya çıkmasından dolayı, şizofreni etyolojisinde glutamatın da etkisi olduğu ileri sürülmektedir (75, 89, 93).

Nitrik oksit, SSS'de önemli bir nöromodülatör olduğu kabul edilen NO, konvansiyonel olmayan nörotransmitter olarak kabul edilmektedir. Son zamanlarda yapılmış olan birçok araştırma ve gözlem şizofreni etyopatogenezinde NO üretimindeki anormalliklerin olduğunu göstermektedir. NO'nin mental rahatsızlıklardaki yeri ilerleyen bölümlerde ayrıntılı anlatılmıştır.

2.3.9. Şizofreni Tanısı

Şizofreni etyolojisinin henüz belirlenememiş olması, patognomik görüntüleme yöntemi ve laboratuvar bulgularının olmaması nedeniyle, şizofreni tanısı klinik muayene bulgularıyla konmaktadır (95,96). Şizofreni tanısı koymak için çok sayıda farklı tanımlama ve tanı ölçütü geliştirilmiştir. Bunlardan en yaygın olarak kullanılanı

Akıl Hastalıklarının Tanı ve İstatiksel El Kitabı Gözden Geçirilmiş 4. Baskı (DSM-IV-TR) ve Hastalıkların ve Bunlarla İlişkili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflandırması 10. Baskı (ICD-10) tanı sistemleridir. Bu tanı ölçütleri birbirleriyle büyük ölçüde uyumludurlar.

Klinik uygulamada en sık kullanılan tanı ölçütleri DSM-IV-TR ölçütleridir. Bu ölçütlerden dahil edilme ölçütleri şizofreni için en özgül semptomlar iken dışlama ölçütleri ayırıcı tanının yapılmasına yardımcı olmaktadır.

2.3.10. DSM-IV-TR'ye göre şizofreni tanı ölçütleri

- i. Karakteristik semptomlar: Bir aylık bir dönem boyunca (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) veya bu sürenin önemli bir kesiminde aşağıdakilerden ikisinin (ya da daha fazlasının) bulunması:
 - a. Sanrılar
 - b. Varsanılar
 - c. Dezorganize konuşma (Örneğin; çağrışımlarda dağınıklık (sık sık konu dışı sapmalar gösterme) ya da enkoherans
 - d. İleri derecede dezorganize ya da katatonik davranış
 - e. Negatif belirtiler, duygusal küntlük, aloji ya da avolasyon (konuşma ve fikir içeriğinin yoksullaşması veya istem yokluğu)

Not: Sanrılar bizar ise ya da varsanılar kişinin davranışları veya düşünceleri hakkında sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki ya da daha fazla sesin bir birbirleriyle konuşmasından oluşuyorsa, A tanı ölçütünden sadece bir belirtinin olması yeterlidir.

ii. Toplumsal/mesleki işlev bozukluğu: Mesleki, kişiler arası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir ya da birden fazlasında, hastalık öncesi döneme göre belirgin bozulma olması (hastalık çocukluk ya da ergenlik döneminde başlamış ise kişiler arası ilişki, akademik veya mesleki alanlarda beklenen düzeye ulaşmakta yetersizlik olması).

iii. Süre, bozukluğa ait belirtiler en az 6 ay süreyle devam etmektedir. Bu 6 aylık süre, en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) A tanı ölçütünü karşılayan semptomları kapsamalıdır. 6 aylık süre prodromal ya da rezidüel

semptomların bulunduğu dönemleri kapsayabilir. Bu bozukluğun belirtileri, prodromal ya da rezidüel dönemlerde, sadece negatif semptomlarla ya da A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla semptomun daha hafif biçimleriyle (örneğin; acayip inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendilerini gösterebilir.

iv. Şizoaffektif bozukluğun ve duygudurum bozukluğunun dışlanması: Şizoaffektif bozukluk ve psikotik özellikler gösteren duygudurum bozukluğu dışlanmıştır. Çünkü ya (1) aktif evre belirtileri ile birlikte aynı zamanda majör depresif, manik ya da karışık ataklar ortaya çıkmamıştır ya da (2) aktif evre belirtileri sırasında duygudurum epizodları ortaya çıkmışsa bile bunların toplam süresi aktif ve rezidüel dönemlerin süresine göre daha kısa olmuştur.

v. Madde kullanımı ve genel tıbbi durumun dışlanması: Bu bozukluk bir maddenin doğrudan fizyolojik etkilerine (örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaca, tedavide kullanılan bir ilaca) ya da genel tıbbi duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.

vi. Yaygın gelişimsel bir bozuklukla olan ilişki: Otistik bozukluk veya diğer bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa ve en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin sanrı ve varsanılar da mevcutsa şizofreni ek tanısı konulabilir (97).

2.3.11. Şizofreni Alt Tipleri

Paranoid tip: DSM-IV-TR paranoid şizofreniyi bir veya daha fazla sanrının ve sıklıkla işitsel varsanıların olduğu ve dezorganize veya katatonik tiplere özgü davranışların bulunmadığı şizofreni tipi olarak tanımlar. Hastalığın ilk epizodu genellikle katatonik ve dezorganize tiplere göre daha ileri yaşlarda ortaya çıkar. Diğer şizofreni tipleri ile karşılaştırıldığında paranoid şizofrenisi olan hastaların mental işlevlerinde, duygusal yanıtlarında ve davranışlarında daha az gerileme görülür (96).

Dezorganize tip: İlkel ve organize olmayan davranışlara gerileme olması ve katatoni belirtilerinin olmayışı ile belirlidir. Genellikle 25 yaşından önce başlar. Dezorganize hastalar genellikle hareketlidir, ancak davranışları amaçsız ve anlamsızdır. Düşünce bozuklukları belirgin olup gerçekte ilişkisi zayıftır. Kişisel görünümleri özensiz ve duygusal yanıtları uygunsuzdur. Uygunsuz veya donuk duygulanım bu hastalarda sık görülür (96,98)

Katatonik tip: Son yıllarda daha seyrek görülmektedir. Klasik belirtisi motor işlevlerde belirgin bozukluktur. Stupor, negativizm, rijidite, eksitasyon, postür almayı içerebilir. Bunlara basmakalıp davranışlar eşlik edebilir. Mutizm sık görülür. Bazen hastalar eksitasyon ve stupor arasında hızlı geçişler gösterebilirler (96,98)

Ayrışmamış tip: Şizofreni A tanı ölçütünü karşılayan belirtileri olduğu halde paranoid, dezorganize veya katatonik tipin tanı ölçütlerin karşılamayan hastaları DSM-IV-TR ayrışmamış tip altında sınıflandırır (96,98).

Rezidüel tip: Şizofreninin sürdüğüne ilişkin kanıtların olmasına karşın belirgin sanrılar, varsanılar, dezorganize konuşma ve ileri derecede dezorganize veya katatonik davranış bulunmamaktadır. Negatif semptomların veya A tanı ölçütünde sıralanan iki veya daha fazla semptomun daha hafif biçiminin (örneğin tuhaf inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar) varlığı ile belirlendiği üzere bu bozukluğun sürdüğüne ilişkin kanıtlar vardır (96,98).

2.3.12. Klinik Seyir

Şizofreni genellikle 18-25 yaşları arasında başlar. Dürtülerin aşırı şiddet kazanması, cinsel ya da saldırgan dürtülere karşı denetim zayıflığı gibi durumlar psikozun başlamasından önce görülebilir. Şizofreninin ilk belirtileri tipik olarak ergenlikte başlar ve günler veya aylar içerisinde yerini hastalığın prodromal belirtilerine bırakırlar. Prodromal dönem, açık psikotik belirtilerin ortaya çıkmasından önce başlar ve bir yıl veya daha fazla sürebilir. Çeşitli stres yaratan durumlar belirtilerin ortaya çıkışında tetikleyici olabilir (95,96).

Şizofreni klasik olarak alevlenme ve remisyonlarla gider. İlk psikotik epizodun ardından hasta giderek iyileşir ve uzun süre görece normal bir işlevsellik düzeyini sürdürebilir. Buna karşın hasta genellikle yeni bir epizod geçirir ve tanı konduktan sonraki ilk 5 yıl içerisindeki hastalık biçimi genellikle hastalığın gidişinin nasıl olacağı hakkında fikir verir. Geçirilen her psikotik epizod hastanın işlevselliğinde daha fazla yıkıma neden olur. Bazen psikotik epizodu depresyon izler. Zaman içerisinde hastalığın pozitif belirtilerinin şiddeti azalma eğilimi gösterir. Ancak sosyal yıkıma neden olan negatif belirtiler ve eksiklik belirtileri şiddetlenebilir (96,99).

Şizofreni, genellikle süregen ve yeti yitimine neden olan bir hastalıktır. Hastaların önemli bir bölümünde belirtilerde alevlenme, yineleyen hastane yatışları, majör duygudurum epizodları ve özkıyım girişimleri ile belirli kötü sonlanışlar görülür. Buna karşın şizofreni her zaman kötüleşme ve yıkım ile sonuçlanmaz (96,99).

Hastalık başlangıcının ani ve renkli pozitif belirtilerle gelişmesi olumlu prognozu düşündürür. Hastalığın ortaya çıkmasında, ağır çevresel stres etmenlerinin yeri fazla ise gidiş ve sonlanış daha iyidir. Katatonik tip şizofreni, basit, hebefrenik ve paranoid tiplerden daha iyi gidiş gösterir. Hastalık öncesi sosyal ve mesleki uyumu iyi olanlarda prognoz ve sonlanış daha iyidir. Aile ortamının düzenli, sağlıklı oluşu, aile ve toplum içinde denge bozukluğu belirtilerinin olmayışı ve ailede duygu dışavurumunun düşük oluşu prognoza olumlu etki yapabilir. Tedaviye erken dönemde başlanması ve düzenli devam etmesi olumlu görünmektedir (92).

Hastalığın erken yaşta başlaması ve gelişmesi, olumsuz prognoz göstergesidir. Hastalık öncesi kişiliğin şizoid ya da şizotipal oluşu, belirtilerin sinsi ve yavaş ortaya çıkışı, kötü prognoz olasılığını artırmaktadır. Negatif belirtilerin baskın olduğu hastalar tedaviden daha az yararlanmakta ve prognoz daha kötü olmaktadır. Ailede kalıtsal yüklülük varlığında ise kronikleşme olasılığı yüksektir. Aile ortamının bozuk oluşu, aile ve toplum içinde denge bozukluğu belirtilerinin ve duygu dışavurumunun yüksek oluşu, prognoza olumsuz etki yapabilir (100).

Şizofrenide iyileşme oranları %10-60 arasında bildirilmektedir. Tüm hastaların %20-30'unun az çok normal bir yaşam sürdürebildiği tahmin edilmektedir. Hastaların yaklaşık yarısında ise şizofreniye bağlı belirgin yıkım oluşur. Ayrıca şizofreni özkıyım, fiziksel hastalık ve erken ölüm riskinin artmasına da yol açar. Hastalarda ortalama yaşam süresi 10 yıl kadar kısalmıştır (96).

2.4. D VİTAMİNİ

D vitamini dört halkadan oluşan bir sterol türevi olup, kemik-mineral metabolizmasında önemli rol alan hormon özellikli yağda eriyen bir vitamindir. Vücutta bir çok dokuda vitamin D reseptörünün (VDR) saptanması bu vitaminin fonksiyonları hakkında yeni görüşler ortaya koymuştur (101).

D vitamini mayada ve mantarlarda ergosterolden (provitamin D2) ultraviyole (UV) ışık etkisiyle türemiş ergokalsiferol (Vitamin D2) ile hayvanlarda deri altındaki yağ dokuda 7-dehidrokolesterolden (provitamin D3) UV ışık etkisiyle türemiş kolekalsiferolün (Vitamin D3) ortak adıdır. Vitamin D2 ve Vitamin D3'ün her ikisi de büyük ölçüde aynı yolla metabolize olup ve eşit biyolojik güce sahiptirler. İnsan vücudunda sadece vitamin D3 sentezlenir (101,102).

2.4.1. D vitamini kaynağı ve sentezi

Vitamin D'nin deride sentezlenen kolekalsiferol (vitamin D3) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (vitamin D2) olmak üzere iki kaynağı vardır. Diyetle alınan vitamin D2 ve vitamin D3, ince bağırsakta misellere katılırlar ve proksimal ince bağırsaktan emilirler. Emilen vitamin D2 ve vitamin D3 spesifik bir globüline bağlı olarak kanla karaciğere taşınırlar (103). Somon balığı, uskumru, ton balığı, sardalya gibi yağlı balık türleri, yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi D vitamini yönünden zengindir. Ancak hiçbir gıda maddesi günlük D vitamini karşılayacak kadar D vitamini içermez (101,108). Anne sütü de D vitamini açısından fakirdir ve yaklaşık olarak 10-60 U/L D vitamini içerir (104).

Normal koşullarda insan vücudunda bulunan D vitaminin %90-95'i güneş ışınların etkisi ile sentez edilir. Bu nedenle D vitamini sentezinde temel kaynak güneş ışığıdır. Bu sentez fonksiyonuna, ülkenin bulunduğu enlem, mevsimler, güneş ışınlarının yeryüzüne geldiği açı (Zenith açısı), deri pigmentasyonu, hava kirliliği düzeyi, deriye sürülen koruyucu kremler, giyinme tipi gibi faktörler etki eder (105).

Güneş ışınlarında bulunan ultraviyole B (290-310 nm dalga boyunda) etkisi ile deriden D vitamini sentez edilir. 7-dehidrokolesterol ultraviyole B (UVB) ışınları etkisi

ile deride önce previtamin D'ye daha sonra vücut ısı ile hızla D vitaminine dönüşür. Aynı zamanda bu dalga boyundaki güneş ışınları D vitaminini parçalayarak inaktif ürünlere dönüştürür. Bu mekanizma güneşlenmenin neden D vitamini toksisitesine yol açmadığını açıklar (106). Güneşlenmeye bağlı deriden optimal vitamin D sentezi yapılabilmesi için güneş ışınlarının atmosfere ulaşma açısı önemli olduğu kadar, güneşlenme süresi ve güneşe maruz kalan deri yüzeyinin boyutları da önemlidir. Deriden D vitamini sentezi için sınır değer olarak cm² başına 18-20 mJ UVB ışını gerekmektedir (107). Deriden vitamin D₃ sentezini etkileyen faktörlerden bir diğeri ise melanin pigmentidir. Melanin doğal bir filtre olup özellikle vitamin D₃ sentezlettiren 290-310 nm dalga boyundaki UV ışınlarını absorbe eder. Deri pigmenti melanin pro vitamin D₃ ' le güneş ışığı için yarışmaya girer. Bu nedenle koyu derililerin aynı miktarda vitamin D sentezi için daha uzun süre güneşe maruz kalmaları gerekmektedir (101,108).

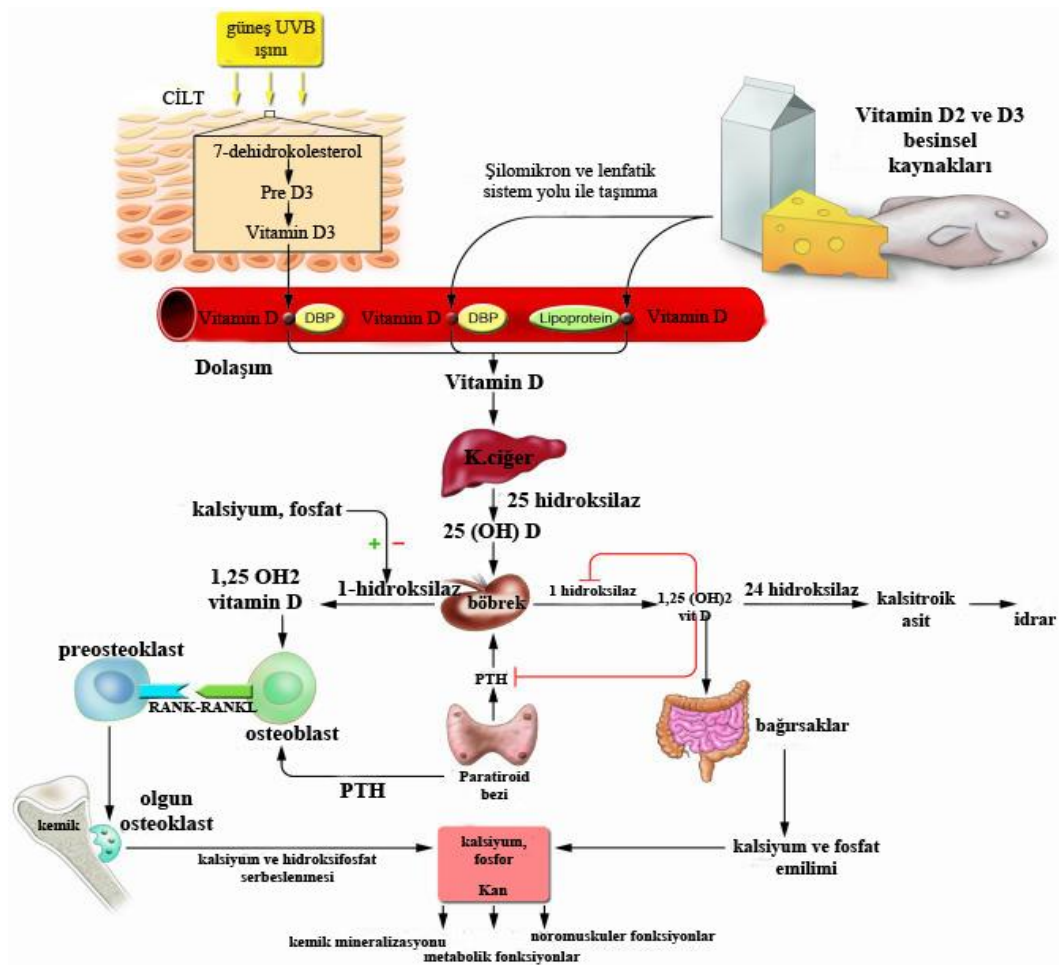
2.4.2. D vitamini metabolizması

Deride yapılan veya diyetle alınan vitamin D₂ ve vitamin D₃ biyolojik olarak aktif değildir. Dolaşımdaki D vitamini vitamin D bağlayıcı protein ile karaciğere taşınmakta ve karaciğerdeki 25-alfa-hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksivitamin D'ye [25(OH)D] dönüşmektedir. 25-alfa-hidroksilaz enzimi multifonksiyonel bir enzim olup, duodenum, adrenal bez, akciğer dokusu ve makrofajlarda da eksprese olmaktadır. 25-hidroksilasyonun %90'ı karaciğerde %10'u diğer dokularda gerçekleşir. Dolaşımdaki D vitamininin en büyük kısmını 25(OH) D vitamini olup, kas ve yağ dokusunda depolanmış vitamin D ile bir denge halindedir. 25(OH) D vitamininin yarı ömrü yaklaşık olarak 20 gündür. Bu nedenledir ki vücuttaki D vitamini durumu hakkında bilgi veren en iyi parametredir. Ancak D vitaminin aktif formuna dönebilmesi için böbreklerde 1 alfa hidroksilaz ile 1,25 dihidroksivitamin D'ye [1,25(OH)₂D] dönüştürülmesi gerekmektedir. 1,25(OH)₂D vitamini ise aktif D vitaminidir. Böbrekte özellikle proksimal tübülüs hücreleri, 1-alfahidroksilaz enzimi açısından zengindir. Ayrıca meme dokusu, prostat, kolon ve makrofajlarda 25-hidroksivitamin D'nin, 1,25-dihidroksi vitamin D'ye dönüştürebildiği gösterilmiştir. 1 alfa hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde anahtar enzimdir (106,109-111). 1 alfa hidroksilaz enzim aktivitesinin düzenlenmesinde parathormon (PTH), kalsiyum, fosfor ve fibroblast growth factor- 23 (FGF- 23) rol oynar.

- PTH D vitamini düzeyini arttırmaktadır.
- Serum kalsiyum düzeyi düştüğünde D vitamini sentezi artmaktadır.
- Serum fosfor düzeyi düştüğünde D vitamini düzeyi artmaktadır.
- FGF- 23 D vitamini sentezini azaltmaktadır. FGF-23 kemikten salgılanmakta, böbrek ve ince barsak hücrelerinde sodyum – fosfat (Na-PO₄) kotransportuna neden olmaktadır. FGF-23 1,25(OH)₂D yapımını baskılamakta ve 24 hidroksilaz enzimini aktive ederek 1,25(OH)₂D'yi inaktif formuna dönüştürmektedir (101,108).

D vitamininin katabolize olma yolu hem karaciğer ve hem böbrekte bulunan 24 hidroksilasyondur. 24,25 (OH)₂ D vitamin daha polardır ve hızlı olarak böbrekten atılır. 1,25(OH)₂D 24-hidroksilasyonla “calcitroik aside” dönüşür ve safra yolu ile atılır. Ayrıca 1,25(OH)₂D vitamini 24 hidroksilaz enziminin salınımını arttırmakta böylece 1,25(OH)₂D vitamini inaktif formuna çevrilmekte ve safraya atılmasını sağlamaktadır (112).

Şekil 1.1. D vitamini metabolizması

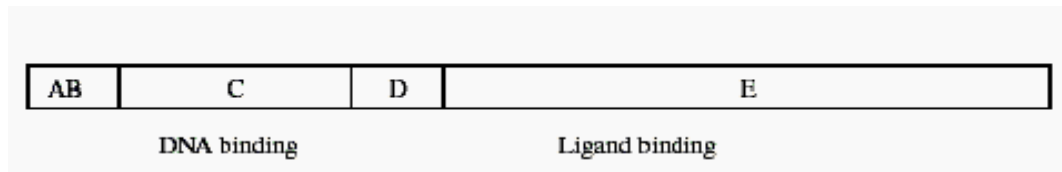


2.4.3. Vitamin D reseptörleri (VDR)

Vitamin D'nin tüm formları serumda vitamin D bağlayıcı proteine bağlanarak taşınır ve total vitamin D'nin %1-3'ü serbest formdadır. Aktif vitamin D' ye ait reseptörler hipofiz, overler, deri, mide, pankreas, timus, meme, böbrek, paratiroid bezleri, periferik lökositler gibi bir çok dokuda tanımlanmıştır (113,114).

VDR steroid reseptör ailesinin bir üyesidir (115). VDR geni 12q13-14 kromozomunda lokalize 427 aminoasitten oluşan yaklaşık 50 kD'luk molekül ağırlıklı bir proteindir. 8 intron ve 9 eksondan oluşur. Fakat bazı kaynaklar 11 eksondan oluştuğunu belirtir. Bunun nedeni 5' ucunda bulunan I. Eksonun IA, IB ve IC olarak isimlendirilmesinden kaynaklanır (116). VDR, amino ucunda 20 aminoasit uzunluğunda A/B domeni (Ekson I), C domeni denilen 20-90 arasında aminoasitten oluşan bir DNA bağlanma domeni (Ekson II-III), 90-130 aminoasit arası bir bağlayıcı bölge, 130-423 aminoasit arası bir ligand bağlanma bölgesi (Ekson IV-IX) içeren bir yapıya sahiptir (114,118). Her reseptörde aktif vitamin D'nin bağlandığı bir bölge ve reseptörün DNA'ya bağlanmasını sağlayan iki parmak gibi çıkıntı yapan bölge ve bunları kararlı halde tutan birer çinko atomu bulunmaktadır (zinc finger) (114).

Şekil 1.2. VDR domen yapısının şematik görünümü



D vitamini etkisinin ortaya çıkması aktif vitamin D-reseptör etkileşimi ve sonrasındaki bir dizi reaksiyon sonucunda gerçekleşmektedir. Aktif vitamin D hedef hücre membranını kat eder ve hücre içinde ilgili nükleer reseptörle etkileşime girer ve böylece retinoik asit X reseptörü (RXR) ile bağlanır. Sonuçta, nükleusta "1-25(OH)₂D-VDR-RXR" birimlerinden oluşan bir kompleks oluşur. Sonra bu kompleks kromatinine bağlanır. Böylece, aktif vitamin D'nin bağlı olduğu kompleks, DNA üzerinde bulunan vitamin D cevap elemanı (VDRE=Vitamin D responsive element)

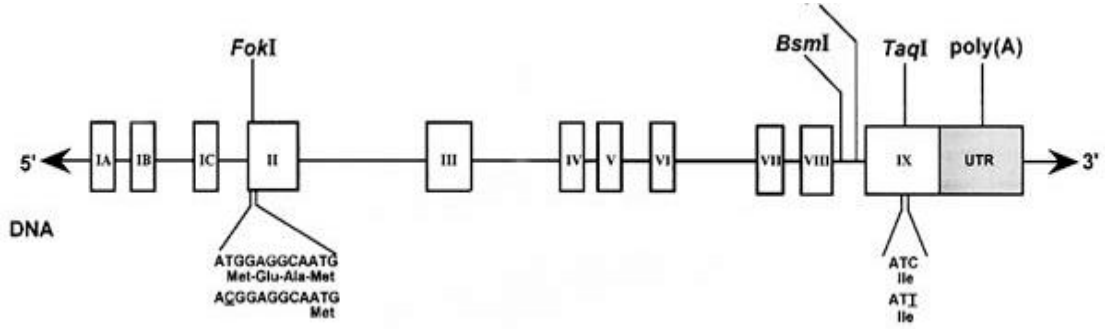
olarak bilinen bölgeye bağlanarak hedef dokuda hormon etkisinin son aşaması da gerçekleşir (114,117).

2.4.4. Vitamin D reseptör gen polimorfizmi

Bir gen veya kromozomun bir toplumda iki veya daha fazla, sık rastlanan alellerinin varlığına polimorfizm denir. Alel sayısı arttıkça toplumda o gen için polimorfizm artar (113). Nükleer reseptörler arasındaki heterodimerizasyon çeşitli fonksiyonlara sahip değişik kompleksler oluşturur. Bu da hormonal uyarı sonucunda oluşan farklı transkripsiyon cevaplarının sayısını arttırır. Polimorfizmler belirli hastalıklara olan genetik eğilimlerin aydınlatılmasında önemli rol alırlar (117). VDR molekülünün fonksiyonunda veya yapısında meydana gelen küçük değişikliklerin hücre ve doku homeostazının düzenlenmesinde değişikliklere neden olabileceği bildirilmektedir (113,117). VDR geni üzerindeki çalışmalarda birçok polimorfizm tariflenmiştir. Fakat üzerinde sıklıkla çalışılanlar *Fok I*, *Bsm*, *Apa* ve *Taq* polimorfizmleridir (Şekil-13). Bu bölgelere adını veren restriksiyon enzimleri ile yapılan polimorfizm analizleridir (118).

Fok I polimorfizmi ekson 2'de *Apa* ve *Bsm* ekson 8 ve 9 arasındaki intron bölgesinde, *Taq* polimorfizmi ekson 9 bölgesinde yer almaktadır (113,118). *Fok I* polimorfizmi Vitamin D reseptör geninin "translation initiation" bölgesinde T-C nükleotid değişimi (ATG/ACG) sonucu VDR proteininin fonksiyonunu olası değiştirebilen bir yapısal değişikliğe neden olur ve 3 aminoasit daha uzun bir VDR proteini ile sonuçlanır. 3 aminoasit daha uzun VDR proteinine "f" aleli, kısa olanını ise "F" aleli olarak belirtilir (113,119). VDR'nin daha uzun alleli olan f, transfekte hücre sistemlerinde vitamin D aracılığı ile transaktivasyonda daha az etkin olabileceği bildirilmiştir (120). *Taq* polimorfizmi VDR geninin 3' ucunda kodon 352'de (ATC/ATT) C-T nükleotid değişimine neden olur. Her ikisi de (ATC/ATT) izölösini kodlar. Sessiz bir kodon değişikliği olduğundan VDR fonksiyonunu değiştirmeyeceği düşünülmektedir (118,121). *Bsm* ve *Apa* bölgeleri vitamin D reseptör geninin bir intronunda lokalizedir. İntronik dizideki değişimler protein ekspresyonunu etkileyebileceği düşünülmektedir. Literatürde bu polimorfizmler ile hastalıklar arasında ilişki hakkında birçok çalışma mevcuttur (122).

Şekil 1.3. Vitamin D reseptör geninin şematik yapısı ve polimorfik bölgelerin lokalizasyonları



2.4.5. D vitamini etkileri

2.4.5.1. Kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizmasına etkileri

D vitamini olmadan diyetle alınan kalsiyumun sadece %10-15'i, fosforun %60'ı emilmektedir. Aktif D vitaminin (1,25(OH)₂ D vitamini) VDR ile etkileşimiyle kalsiyum emilimi %30-40'a, fosfor emilimi %80'e çıkmaktadır (109). Organizmada 25(OH)D vitamin düzeyi kritik bir düzeyin altına indiğinde ve/veya bağırsaktan kalsiyum emilimi yetersiz olduğunda PTH düzeyi artmakta ve böylece kalsiyumun böbrekte tübüler geri emilimi artmaktadır. Böbrekte 1 alfa hidroksilaz enzimi aktive olarak 1,25(OH)₂ D vitamini düzeyini arttırmakta, bu durumda D vitaminin kemiklerden kalsiyum mobilize edici etkisi görülmektedir. Vücutta kalsiyum dengesi çok önemli olduğundan PTH ve aktif D vitamini ortak etkisiyle kemiklerden kalsiyum mobilize edilerek serum kalsiyum düzeyi normal sınırlarda tutulmaya çalışılmaktadır. Nutrisyonel rikets D vitamini ve kalsiyum yetersizliği sonucu organizmanın kalsiyum dengesini barsaktan emilim yerine kemiklerden kalsiyum mobilizasyonu ile sağlamasıdır (108,109). PTH normal veya düşük serum fosfor düzeyi ile sonuçlanan fosfatüriye sebep olurken kemikte preosteoklastları olgun osteoklastlara dönüştüren osteoblastları da aktive eder. Kemikte bir denge sağlanmaya çalışılır. Osteoklastlar kemikte mineralize kollajen matriksi çözündürür, osteopeni ve osteoporoza sebep olur ve kırık oluşma riskini artırır. D vitamini, PTH ve kalsiyum dengesinde D vitaminin yeterliliği, PTH

yükselmesine neden olmayacak 25(OH)D vitamini (eşik değeri) düzeyidir. Çocuklarda D vitamini yeterliliği için tanımlanmış bir eşit değeri bulunmamakla birlikte, serum 25(OH)D vitamini düzeyinin 27,5 nmol/L (11 ng/ml)'nin altında olması D vitamini yetersizliği olarak kabul edilir (107). İskelet kaslarında D vitamini reseptörleri mevcuttur. D vitamini yetersizliğinde kas güçsüzlüğü, kronik yorgunluk görülür ve maksimum kas fonksiyonu için D vitaminine ihtiyaç duyulmaktadır (106,123).

2.4.5.2. D vitaminin iskelet sistemi dışı etkileri

Beyin, prostat, meme, kolon ve immün hücrelerde VDR vardır. D vitaminin aktif formu olan 1,25 (OH)₂ D vitaminine yanıt vermektedirler (106,124). Ayrıca bazı doku ve hücrelerde 25(OH)D vitaminini 1,25 (OH)₂ D vitaminiye dönüştüren 1-alfa hidroksilaz enzimi eksprese edilmektedir (103,106). 1,25(OH)₂ D vitamini direk veya indirek olarak hücre proliferasyonunun ayarlanması, farklılaşması, apoptosiz ve anjiyogenezisten sorumlu 200'den fazla geni kontrol etmektedir. Normal hücre ve kanser hücrelerinin proliferasyonunu engeller ve onların diferansiyasyonunu indükler (106,125). 1,25(OH)₂ D vitamini güçlü bir immunmodulatördür. Monosit ve makrofajların lipopolisakkarit veya mikobakteriyum tuberkulozise maruziyeti VDR ve 1 alfa hidroksilaz geninin regülasyonunu artırır. Artmış 1,25(OH)₂ D üretimi mikobakterium tuberkulozis ve diğer infeksiyöz ajanları ortadan kaldırma özelliği olan kathepsidin peptidinin sentezinin artmasına neden olur (126). 1,25 (OH)₂ D vitamini renin sentezini inhibe eder, insulin üretimini artırır ve myokard kontraktilitesini artırır (127).

25(OH)D vitamini düzeyi düşük olanlarda kolon, prostat ve meme kanserleri riskinde artış ve bu kanserlere bağlı mortaliteler de yüksektir (128,129). Yüksek D vitamini alanlarda meme kanseri riski %50 azalmaktadır (130). Güneş ışınına çok maruz kalan çocuklar ve genç erişkinlerde non-Hodgkin Lenfoma riski %40 azalmış ve malign melanoma gelişenlerde bu hastalıklarda ölüm riski güneş ışınına az maruz kalanlar ile karşılaştırıldığında azalmış olarak saptanmış (131,132). D vitamini düzeyi düşük olanlarda otoimmün hastalıklar, osteoartrit, romatoid artrit, multipl skleroz, diabet sıklığı artmıştır (133-138). Hipertansif hastalarda yapılan bir çalışmada 3 ay boyunca haftada 3 defa UV B ışına maruz kalanlarda serum 25(OH)D vitamin düzeyinin yaklaşık %80 arttırdığı ve kan basıncının normalleştirdiği gözlenmiştir

(137). D vitamin yetersizliğinde şizofreni ve depresyon insidansında artma gözlemlenmiştir (138,139). İntrauterin ve hayatın erken dönemlerinde D vitamin yetersizliğini önlemek ve D vitamini reseptörünün transkripsiyonel aktivitesini doyumak, yaşamın geç döneminde mental fonksiyonların idamesinde ve beyin gelişiminde önemli rol aldığı düşünülmektedir (140). Küçük şehirlerde yaşayan ve gebeliği sırasında D vitamini yetersizliği olan kadınların çocuklarında hışıltılı hastalık riskinde artış vardır (141).

2.4.5.3. D vitamini ve Kranial sistem

Vitamin D nin endokrin sistemdeki etkileri iyi bir şekilde tanımlanmıştır,son zamanlarda vitamin D nin psikiyatrik hastalıklar üzerinde de etkileri tanımlanmaktadır, bu endokrin rolünün üzerine proliferasyon , diferasyon, immünmodulasyon rolü vardır, özellikle vitamin D nin beyin gelişimi ve fonksiyonel yaşamında sağlık ve hastalığında önemli role sahiptir.

Vitamin D nin 2 ana kaynağı vardır, vitamin D2 :bitkisel orjinli, vitamin D3: hayvan orjinli , vitamin D3 ayrıca epidermiste ultraviyole ile fotokimyasal olarak 7-dehidrokolestereiden üretilir ,vitamin D2 ve D3 ikiside aktif element değildir, iki ayrı hidroksilaz basamağı ile aktive edilmesi gerekmektedir (25 hidroksilaz karaciğerde, 1 α hidroksilaz böbrekte)(142). 1,25 hidroksi vitamin D3 ün beyindeki rolü ratlarda ilk olarak hipofizdeki yüksek oranda kalsitriol reseptörlerinin keşfedilmesi ile başlamıştır (143) ve sonra önbeyin, arkabeyin ve spinal kordda kesfedilmiştir.(144)

Vitamin D metabolitlerinin sağlıklı bireylerde serebrospinal sıvıda bulunması vitamin d nin rolünü ima etmektedir(145). Başlangıç varsayımı 1,25 hidroksivitamin D3 ün kranial sinir sisteminde pasif ve aktif olarak kan beyin bariyerinden geçtiği şeklindedir,(146,147) bu varsayımda 25 hidroksilaz ve 1 α hidroksilaz aktivitesinin beyinde bulunmasının keşfi önemlidir,(148, 149, 150) bu bulgular vitamin D3 un parakrin etkileri olabileceğini göstermiştir. 25 OH D3 ve 24 Hidroksilazın glial hücre ekspresyonunu CYP24A1 in inaktive kalsitriol düzeyi belirler(151).

Rodent modelinde plazma 25 OH D seviyesi vitamin D3 diet değişimi ile değiştirilmiş ve anlaşılmışki kranial sinir sistemi kalsitriol seviyesi plazma 25OHD ile

korele ancak plasma Kalsitriol ile korele değildir(152), bu data kranial sinir sistemi de Kalsitriol üretiminin olduğunu göstermektedir, 25 hidroksilaz ve 1 α hidroksilaz ın üretimi için 1,25 Dihidroksivitamin D3 lazımdır.24 hidroksilaz düşük 25 hidroksivitamin D3 ve 1,25 OH D3 e ihtiyac duymaktadır.bu şekilde kranial sinir sisteminde vitamin D üretimini dengeli hale getirmektedir.(153)

2.4.5.4. D Vitaminin Effektör Proteinleri

- a. VDR (Vitamin D reseptör):**Kalsitriol nükleer etkisini vitamin D reseptör aracılığıyla gerçekleştirir, VDR nin keşfi ile beyin ve spinal kordda bu hormonun sinir sisitemindeki önemli rolü keşfedildi, önce ratlarda sonra insanlarda VDR nin kranial sinir sistemindeki topografisi ve dağılımı bulundu.(143,144).VDR hem nöronlar hem de glial hücrelerde ,beynin farklı bölgelerinde saptanmıştır, saptandığı bölgeler 1-Korteks, 2-Derin gri cevher(thalamus, basal ganglia, hypothalamus,amygdala), 3-Serebellum, 4-Spinal kord, 5- Ventrikul sistemi(154,155), VDR ayrıca Schwann hücreleri nöronları ve Periferel nöronlarda keşfedildi.(156,157,158)
- b. Non Genomic Effektor Yolakları (MARRS):**1,25 hidroksivitamin D3 ün VDR üzerindeki etkilerine ek olarak vitamin D ayrıca membranla ilgili hızlı cevaplı steroid bağlanma reseptör (MARRS) ile ilgilidir (159). MARRS reseptörünün hücresel gelişim, immun sistem(MHC1), DNA ve gen ekspresyonunda önemli role sahip olduğu düşünülmektedir (160). Vitamin D3 eksikliğinde MARRS ın insan beynindeki etkileri tam olarak yeterli seviyede açığa çıkarılamamıştır

2.4.5.5. D Vitamininin Nöronal Sistemdeki Etkileri:

a. Nörotrofik Durum

Nöronal differasyon, Maturasyon ve gelişimde vitamin D nin önemli rolü bulunmuştur,ilk kanıt nöron büyüme faktörü (NGF) nin 1,25 dihidroksivitamin D3 tarafından stimulasyonu olmuştur(161,162), sonraki kanıtlar dihidroksivitamin D3 un glial hücre bağımlı nörotrofik faktörü(GDNF)(164) ve Nörotrofin 3 u arttırması(161-

165), Nörotrofin 4 u ise azaltmasıdır(165), ayrıca 1,25 OH D3 düşük afiniteli NGF Nörotrofik reseptörü(p75) regule etmektedir.(166)

Ratlarda embriyonic hippocampal hücrelerde yapılan geniş bir çalışmada NGF ekspresyonu ile vitamin D3 arasında ilişki olduğu gözlenmiştir(167), vitamin D3 depresivasyonu ile NGF nin hem neonatallerde ve ergenlerde azalma yaptığı bulunmuştur (168, 169, 170). Vitamin D ile NGF arasındaki ilişki ayrıca önbeyindeki kolinerjik nöronlarla ve GDNF ile ilişkilidir, bu ilişki bazal gangliondaki dopaminerjik nöronlarıda kapsamaktadır (171).

b. Nörotransmisyon

Vitamin D nin nöronal büyüme ve yaşam sürdürme etkilerine ek olarak vitamin D ve metabolitleri çeşitli nörotransmitterlerin sentezinde önemli role sahiptir, örn: Asetilkolin, Katekolamin, Serotonin, Dopamin(173-179). Uzun dönemli çalışmalarda vitamin D nin nöronal etkilerinin uzun etki süreli ve genetik geçişli olabileceği değerlendirilmiştir. Bir çalışmada neonatal dönemde ratlar D vitamini tedavisine maruz bırakılmışlar ve dopamin seviyelerinde aynı zamanda ve ergenliklerinde yüksek seviyeler bulunmuş ancak bu çalışmanın gözden geçirilmesi gerekese de genetik kodlamanın(Metabolik İmprinting) rolünü göstermesi açısından önemlidir(180, 181, 182). Metabolik İmprinting erken fetal dönemdeki gelişim ve dış etkenlere maruziyetlerin erişkin dönem gelişiminide etkilediğini göstermektedir.(183)

c. Nöroproteksiyon

Vitamin D nöroprotektive rolüne ait çok sayıda kanıt vardır, vitamin D ve metabolitleri nöronal hasar ve nörotoksisiteyi hayvanlarda azaltmıştır, bu rolünü 1- Serebral kanamayı GDNF salgılama ile azaltması(184), 2- NGF yi azaltarak diyabetik ratlarda mekanik hiperaljeziden korur(185), 3- Kalsiyuma bağlı Nörotoksisiteyi I tipi voltaj duyarlı Ca²⁺ kanallarını kapatarak azaltır(186), 4- 6 Hidroksi dopamin kaynaklı serbest oksijen ve radikal hasarını dopamin seviyesini etkileyerek önler(187,188), 5- Ratlarda mesensefelondaki dopaminerjik nöronları glutamatın oksidatif stresinden korur(189,190), bu deneysel çalışmalar ile vitamin D nin nöroprotektif etkisini muhtelif mekanizmalar ile sağladığı anlamaktayız ancak bu kapsamdaki etkilerinin spesifitesi

açık olarak belli değildir, örnek olarak D vitamini hipervitaminozu oluşturulan rodent modelinde kalsiyum bağımlı proteinlerde değişimin, parvalbumin gibi, özellikle kaudat nükleus ve putamende olduğu, kortex ve hipokampusta olmadığı anlaşılmaktadır(194), benzer bulgular D vitamininin etkilediği INOS downregulasyonunda saptanmıştır(193), bu bulgular insan beyninin hastalık ve sağlığında D vitamini etkilerinin değerlendirilmesi gerektiğini belirtmektedir, D vitaminin protektif etkisi yanında nöroinflamtuvar ve nörodejeneratif sorunlarının patogenezinde rol oynamaktadır. Örnek olarak multilp skleroz, parkinson ve motor nöron hastalıkları düşünülebilir (192-196).

d. Nöroplastisite

Vitamin D nin beyin nöroplastisitesinde kesin rolü vardır, gen ve proteomic araştırmalarda vitamin D yoksun bırakma ile beyin gelişiminde ve diferansiasyonda önemli role sahip olduğu anlaşılmaktadır, özellikle vitamin D eksikliğinin bazı genlerde transcript profilinde saptanmıştır örnek: 1- Cytoskeletal yapılanma, 2- Mitokondirial fonksiyon, 3- Snaptik plastisite, 4- Hücrel proliferasyon ve büyüme(169, 191, 197, 200).

Vitamin D ve VDR sistemi gen yolakları ile çok önemli kritik fonksiyonlarda rol oynadığını gösterilmiştir. Örnek olarak; nöronal gelişim, axonal gelişim, dentritic spin morfogenez, aktin filament ve microtubule reorganizasyonunda ve integrin kontrollü adhezyonda, verilen geniş vitamin D verilebilir. Bu vitamin D nin nöronal gelişim üzerine etkileri özellikle gestasyonel dönemde beyin fonksiyonları ve nörodejenerasyonda önemli bir özellik olduğunu gösteriyor, akılda kalan daha ileri yaşlarda yapılan vitamin D takviyesinin nörodejeneratif hastalıklarda etkin olamayacağını düşündürüyor ancak bu konuda çalışılması ve geniş araştırmalar yapılması gereklidir (201).

2.4.5.6 D Vitamini ve Beyin Gelişimi

Verilen belgeler ile vitamin D nin sinir sistemindeki yaygın etkisine şaşılmaktadır, embriyonik ratların beyinlerinde VDR ekspresyonunun ilk saptanması 12.gestasyon günüdür ve özellikle nöroepitelium ve subventricular bölgede etkinliği

artarak devam eder(154,202), embryonic rat beyin gelişiminde önemli rolü bulunmaktadır(168,202). Rodent modelleri vitamin D nin eksikliğinin embriyogenez, neonatal dönem ve uzun dönemli etkilerinin gösterme açısından önemlidir, bazı deneysel çalışmalar vitamin D eksiklik modeli, VDR ve 1 α hidroksilaz modellerini deneylemiştir.

a. Vitamin D eksikliğinde gelişim modeli

Eyles ve arkadaşları, D vitamini eksiklik modelinde rat annede gebelik süresinde vitamin D eksikliği oluşturmuşlar, vitamin D azlığına bağlı infertilite saptanmış ve doğan ratlarda göze çarpan özellikte beyinde morfolojik değişimler saptanmıştır; beyin total alanında genişleme, serebral hemispheric uzunlukta artma, kortikal tabakada incelme, lateral ventrikülde genişleme saptanmıştır.(168)

Mikroskobik olarak vitamin D deprivasyonu olan yavru ratlarda normal nöronal diferasyona göre yüksek sayıda hücresel proliferasyon, yüksek oranda mitosis ve azalmış apoptozis saptanmıştır(197). Bu deneysel datada D vitamin eksikliği ile NTR P75 azalması olur, bu azalma ile apoptoz ve hücresel siklusun kontrolu bozulmuş olur, erişkin yaşamda bu ratlarda kanıtlanmış olarak değişmiş öğrenme ve bellek, hasar görmüş dikkat işlemleri, değişmiş spontan hareketler, NMDA antagonistlerine değişmiş duyarlılık, antidopaminerjik ajanlara değişmiş duyarlılık saptanmıştır, çocuk ratlarda etkileşim erken beyin gelişimini etkilemektedir(204-208).

NMDA antagonistlerine aşırı duyarlılık, beyinde lateral ventrikül hacminde artma gibi bulgular Şizofrenide bulunan özellikler olması nedeniyle D vitamininin psikiyatrik hastalıklar ile ilişkisini düşündürür(209).

b. VDR modeli

VDR modeli D vitamin modelinden farklı fenotip saptanmıştır, farelerde VDR de ablasyon yapılması sonrasında doğumda normal olmasına karşın gelişim ile beraber büyümede retardasyon, hipokalsemi, hiperparatiroidizm, rickets, osteomalazi , alopesi saptanmıştır(210,211). Bu farelerde anormal thalamik kalsifikasyonlar (212),

yemek neophobia (215), ilerlemiş ikincil cohear dejenerasyona bağlı duyma kaybı (216), vestibuler disfonksiyon (217) ve working memory de sorun saptanmıştır.

c. 1 α hidroksilaz modeli

VDR modeline benzerdir, benzer şekilde retardasyon, hipokalsemi, hipofosfatemi, hipertiroidi,rickets saptanmıştır. Ratlarda normal gruba göre anlamlı farklılıklar saptanmıştır(223,224)

2.4.5.7. Psikiyatrik Hastalıklarda D Vitamini

Beynin gelişiminde vitamin D eksikliğinin önemli bir rolü olduğu görülmektedir, dünya üzerinde 1 milyar insanda D vitamini eksikliği (25 OH D seviyesi 25-50 arasında) ya da D vitamini azlığı (25OH D seviyesi <75nmol/l ın altında) bulunmaktadır, özellikle gebelerde fetusun D vitamini kullanması ve gebenin hareket imkanı azalması ile D vitamini alımının düşmesi nedeniyle özellikle üçüncü trimestırda daha risklidir, vitamin D üretimi UVB alınıma bağlı olarak mevsime ve enlem derecesine bağlı olarak değişmektedir (225, 226, 227),açık tenli insanların vitamin D üretimi düşük doz UVB radyasyonu altında olmaktadır.

Vitamin D ile cilt kanseri arasında ilişki saptanmamıştır, Rickets –Osteomalazi gibi hastalıklarda vitamin D etkisi ile modifiye edilebilecek hastalıklar kategorisindedir

Vitamin D seviyesinin ilişkili olduğu durumlar aşağıda verilmiştir,(228) A-Doğum mevsimi: kışın ve erken bahar aylarında doğan kuzey yarım küreli ve güney yarım küreli insanlarda erişkin yaşantılarında hipovitamin D ile ilişkili risk vardır B-Enlem :alınan UVB radyasyon seviyesi güçlü bir şekilde yaşanan enlem ile ilgili ekvator un üzerinde yaşama yüksek risk faktörü olarak görülüyor C-Göçmenler :Yüksek UVB seviyesinden düşük UVB seviyesine göç edenlerde risk faktörüdür D-Vitamin D hapları:diyet ve haplar ile uvb radyasyondan bağımsız olarak vitamin D seviyelerinin etkileyecek risk durumu değiştirilebilir(229).

Bu moleküler çalışmalar ile vitamin D nin etkileri deneysel olarak gösterilmiş ancak tam olarak mekanizmaları belli değildir, gene deneysel çalışmalardan birinde

verilen kalsitriol stimulasyonu ile VDR geninde ve vitamin D ekspresyonunda değişim gözlenmesi olmuştur.

Psikiyatrik hastalıklardan Şizofrenide multifaktöriyel nedenli bir hastalıktır,(230)bulunan ventrikül genişlemesi, serebral volümde azalma gibi temel bulgular vitamin D eksikliği ile benzerdir, ayrıca Şizofrenide bozulmuş olarak bulunan NGF, Nörotrofin, P75NTR gibi synaptogenezde, nöron ve aksonal büyümede etkili olan bu hormonlar vitamin D eksikliğinde de bozuk bulunmuştur(231).

Şizofrenide çevresel etmenler uzun süre tartışılmış ve hipovitamin D etkisi lider neden olarak düşünülmüştür(232-237),epidemiyolojik çalışmalarda tekrarlı olarak mevsimsel ve doğum ilişkisi saptanmıştır, ekvatoradan uzaklaştıkça riskin arttığı saptanmıştır(238). Afro-karabian, siyah-africa ve asya göçmelerinin gittikleri yeni kuzey enleminde kendi ırklarına göre daha yüksek riskte oldukları saptanmıştır(239,240). Gestasyonel, perinatal dönemde D vitamini kullanımının gelecek yaşantıda şizofreni riskini azalttığı saptanmıştır (241,242).

Danimarkalı çocuklarda yapılan araştırmada 25OHD seviyesinde hem yüksek hem düşüklüğün şizofrenide risk faktörü olduğu saptanmış ancak bu çalışmanın daha ileri düzeye taşınması gerektiği düşünülmüştür(243). Şizofrenideki kalıtsallık yararlanılarak monozigot ikizlerde vitamin D adaptasyonu ve metabolizması incelenmiştir. Monozigot ikizler gen-çevre etkileşimi açısından çelişkili olabilir, yapılmış bir çalışma göstermiş ki Vitamin D ile şizofreni arasında adaptif bir ilişki bulunmuştur (244) , Vitamin D ile ilişkili genler çeşitli biyolojik fonksiyonlarda membran transportu, nükleozom yapısının korunması ve sinyal transdüksiyonu gibi görev alır

Bu Vitamin D ilişkili genlerin bazıları, beynin morfoloji ve fonksiyonlarıyla yakın ilişki içindedir, bu ilişki nöronal migrasyon ve dönüşüm, dendritik spin morfolojisi ve nöronal bağlantı oluşumundaki kanıtlanmış modeller ile gösterilmiştir (245,246)

Depresif bozuklukta ve D vitamininin etyolojideki rolü konusunda birçok teori vardır (247,248), yapılan çalışmalarda vitamin D nin affekt üzerine büyük etkileri saptanmıştır, beyinde bulunan vitamin D reseptörlerine aktif D vitamini etkisi ile serotonin üretimini artırma özelliği vardır (249,250) ve depresyon ile D vitamini

arasındaki bağlantıyı sağlar, düşük vitamin D seviyeleri ile depresyon şiddeti arasında bağlantı vardır, (251,252) bu bağlantı mood bozukluklarında da vardır.

Rodent beyinlerinde vitamin D ile mood arasında biyolojik etkileşim saptanmıştır (253), amygdala, thalamus, hypothalamus, dorsal raphe nükleusu, vagus'un dorsal çekirdeği, kranial ve spinal motor çekirdeklerde yüksek düzeyde vitamin D reseptörü bulunmaktadır, depresyon, yorgunluk, mood regülasyonu, motor fonksiyonlar, ağrı gibi semptomların D vitamini eksikliği ile korele olduğu saptanmıştır(254).

Başka bir teoride ise daha az günlük fotoperiod ve retinal fotoreseptörlere az gün ışığı gelmesi nedeniyle suprakiasmatik çekirdek uyarımında azalma ile pineal gland ve melatonin sekresyonunda bozulma ile semptomların oluştuğu, güneş görme ile serotonin salınım arasında ilişki olduğu düşünülmektedir(255). Bipolar bozukluk mevsimsel olarak tetiklenen dönemlerle karakterize bir psikiyatrik hastalık olması nedeniyle bipolar bozukluk ile D vitamini arasındaki korelasyon değerlendirilmiştir.

2.4.6. D vitamini Düzeyleri

D vitaminin serum değerini belirlemek için biyokimyasal olarak 1,25(OH)₂ D vitamin ve 25(OH)D vitamini olmak üzere iki test kullanılmaktadır. Serum 25(OH)D vitamini yarılanma ömrü yaklaşık olarak 20 gün olup vücudun D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. Bu ölçüm ile diyetle alınan veya güneş ışınlarının etkisi ile oluşan D vitamin kısımları ayırt edilememektedir (106-111). D vitaminin biyolojik olarak aktif şekli 1,25(OH)₂ D vitamini olup yarılanma ömrü yaklaşık olarak 3-6 saat olup, plazmada 16-65 pg/ml düzeyinde bulunur. Serum 25(OH)D vitamin seviyesi mor ötesi ışınlar ile artarken endokrin sistem tarafından sıkıca kontrol edilen 1,25(OH)₂ D vitamin değerleri etkilenmemektedir (124). Biyolojik olarak aktif form olan 1,25 (OH)₂ D vitamini ölçümü D vitamini düzeyi değerlendirilmesi için ideal değildir. Çünkü yarılanma ömrü 3-6 saat kadar kısa ve dolaşan kan düzeyi 25 (OH) D vitaminine göre 1000 kat daha düşüktür. Eğer hastada D vitamin yetersizliği varsa barsaktan kalsiyum Emilimi azalmakta ve buna bağlı olarak iyonize kalsiyum düzeyi azalır, paratiroid bezinden PTH sentezi ve salınımı artar. PTH salınımının artışına bağlı olarak böbrekte 1,25(OH)₂ D vitamini yapımı

artar. Böylece böbrekten kalsiyum geri emilimi ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu artar. Sonuç olarak D vitamini eksikliği olmasına rağmen PTH salınımı artışına bağlı olarak 1,25(OH)₂ D vitamini seviyeleri normal veya artmış saptanabilmektedir (106, 111, 123).

D vitamini, PTH ve kalsiyum arasındaki ilişkiler nedeniyle D vitamini yeterliliği; PTH yüksekliğine neden olmayacak serum 25(OH)D vitamini düzeyidir ki; buna eşik değer denir. PTH düzeyinde plato değerler oluşturan 25(OH)D vitamini konsantrasyonları normal D vitamini düzeyleri olarak kabul edilmektedir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda serum 25(OH)D vitamini düzeyi 15 ng/ml (37,5 nmol/L) altına indiğinde parathormon düzeyi arttığı gösterilmiştir. Böylece erişkinlerde eşik değer 15 ng/ml olarak kabul edilmektedir (256,257). Çocuklarda D vitamini yeterliliği için belirlenmiş bir eşik değer bulunmamakla birlikte, serum 25(OH)D vitamini düzeyinin 11 ng/ml (27,5 nmol/L) altında olması D vitamini yetersizliği olarak tanımlanmaktadır (107,258).

Serum 25(OH)D vitamini düzeyinin; <20 ng/ml olması eksiklik, 21-29 ng/ml arası yetersizlik, >30ng/ml olması normal, >150 ng/ml olması intoksikasyon olarak kabul edilmektedir (79, 82, 134). Son zamanlarda 25(OH)D vitamini düzeyi için yapılan değerlendirme; <20 ng/ml olması eksiklik, 20-32 ng/ml yetersizlik, 32-100 ng/ml yeterlilik, 54-90 ng/ml güneşli ortamda bulunan kişilerdeki yeterlilik değerleri, >100 ng/ml fazlalık, >150 ng/ml intoksikasyon olarak değerlendirilmektedir (259,260).

Tablo 1.2. D vitamini düzeyleri ve açıklamaları

25 (OH) D düzeyi (ng/ml)	25 (OH) D düzeyi (nmol/L)	Yorum
<20	<50	Eksiklik
20-32	50-80	Yetersizlik
32-100	80-250	Yeterlilik
54-90	135-225	Güneşli ortamda yaşayan kişilerde
>100	>250	Fazlalık
>150	>325	Zehirlenme

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 26.02.2014 tarih ve 1491-50-14/1539 sayılı kararı ile “Etik İlkelerine Uygun” bulunarak onaylanmıştır.

3.2. Çalışma Örnekleme

Çalışmaya alınan denek grubu GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran ayaktan hastalar ve yatan hastalar arasından 10.03.2014-03.06.2014 Tarihleri arasında seçilmiştir. En az iki psikiyatri uzmanı tarafından değerlendirildikten sonra DSM-IV TANI kriterlerine göre Şizofreni, Bipolar Bozukluk ve Depresyon tanısı alan hastalar çalışmaya alınmıştır. 53 Depresyon, 63 Bipolar Bozukluk, 57 Psikotik Bozukluk hastası ve 53 sağlıklı Kontrol çalışmaya katılmıştır. Kontrol grubu yapılan psikiyatrik görüşme sonucunda sağlıklı oldukları değerlendirilen gönüllülerden oluşmuştur. Hasta ve kontrol grubuna aydınlatılmış onam formu verilmiş ve onayları alınmıştır.

3.2.1. Hasta Grubu İçin Çalışmaya Dahil ve Hariç Olma Kriterleri:

Çalışmada dahil olma kriterleri:

- i. Yapılan Psikiyatrik Muayene sonucunda DSM-IV tanı kriterlerine göre Şizofreni, Bipolar Bozukluk ve Depresif Bozukluk tanısı alan hastalar,
- ii. Rutin sağlık taraması amacıyla hastanemize müracaat eden ve yapılan muayene ve tetkiklerinde herhangi bir patoloji saptanmayan gönüllülerden oluşturulan D vitamini ve Kalsiyum Metabolizması Hastalığı olmayan Psikiyatrik tanısı ve öyküsü olmayan 18 yaş üstü hastalar,
- iii. Olgulardan çalışmayı kabul edenler.

Çalışmada hariç tutma kriterleri:

- i. Araştırma dışı kalmak isteyenler.
- ii. Psikiyatrik hastalıklar kategori Eksen I ve II de başka hastalığın olması,
- iii. Kalsiyum ve D vitamini metabolizması hastalıklarına dair tanılarının olması,
- iv. D vitamini tedavisi hikayesi olması

3.3. Veri Toplama Araçları

3.3.1. Biyokimyasal Yöntemler

i. Serum D vitamini Düzeylerinin Ölçümü

Serum D vitamini kemilüminesans mikropartikül immünoassay tekniği ile kendi kriterleri kullanılarak Architect İ2000SR cihazında ölçüldü.

ii. Serum Parathormon Düzeyinin Ölçümü

Serum Parathormon kemilüminesans mikropartikül immünoassay tekniği ile kendi kriterleri kullanılarak Architect İ2000SR cihazında ölçüldü. Referans aralık 15-68,3 pg/mL belirlendi.

3.3.2. Serum Kalsiyum Düzeylerinin Ölçümü

Serum Kalsiyum seviyesi Architect C1600 cihazı ile GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Biyokimya bölümünün ürettiği kitlerle ölçüldü. Referans aralık 8,4-10,6 mg/dL belirlendi.

3.3.3. Serum Fosfor Düzeylerinin Ölçümü

Serum Fosfor seviyesi Architect C1600 cihazı ile GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Biyokimya bölümünün ürettiği kitlerle ölçüldü. Referans aralık 2,7-4,5 mg/dL belirlendi.

3.4. Klinik Ölçekler

3.4.1.Yarı Yapılandırılmış Görüşme Formu

Hastaların sosyodemografik (yaş, cinsiyet, medeni durum, öğrenim durumu, çalışma durumu, sigara-madde kullanımı) özelliklerini belirlemeye yönelik hasta ve yakınları ile yapılan görüşmede kullanılan yarı yapılandırılmış görüşme formudur.

3.4.2. Young Mani Derecelendirme Ölçeği

Manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmeye yönelik olarak hazırlanmıştır. Ölçeğin ülkemize uyarlanması ve Türkçe'ye çevirisinin geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır (261). Görüşmecinin değerlendirdiği bir ölçektir. Toplam 11 maddeden oluşmaktadır. Bu maddelerin yedisi beşli Likert tipinde, dördü dokuzlu likert tipindedir. Manik durumun değerlendirilmesinde görüşmecinin öznel kanaati ile hastanın bildirdiklerine ve görüşmecinin görüşme sırasında hastanın davranışı ile ilgili gözlemlerine dayanır. Ayrıca ek bilgi (hasta yakını, tedavi ekibi) kaynaklarına da başvurulabilir. Hastanın her maddeden elde ettiği puanların toplanması ile ölçek toplam puanı elde edilir. Türkçe versiyonun çalışmasında kesme puanı hesaplanmamıştır (262).

3.4.3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

Şizofrenide pozitif ve negatif belirtiler, genel psikopatolojiyi değerlendirmek ve bu belirtilerin düzeyini ölçmek için hazırlanmıştır. Ölçeğin Türkçe'ye çevirisinin geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır (263). Görüşmecinin değerlendirdiği bir ölçektir. Toplam 30 maddeden oluşmaktadır. Bu 30 maddenin 18'i Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği, 12'si ise Psikopatoloji Değerlendirme Ölçeğinden uyarlanmıştır. Maddelerin 7 tanesi pozitif belirtileri, 7 tanesi negatif belirtileri, 16 tanesi ise genel psikopatoloji belirtilerini içerir. Her madde yedi puanlı şiddet değerlendirmesi içermektedir (1: yok, 2: çok hafif, 3:hafif, 4:orta, 5:orta/ağır, 6:ağır, 7: çok ağır). Puanlama her maddenin puanlarının toplanmasıyla yapılır. Pozitif ve negatif sendrom ölçekleri için puan aralığı 7-49, genel psikopatoloji alt ölçeği için ise 16-112'dir. Toplam puan 7-210 arasında değişmektedir (264).

3.4.4. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

Hastada depresyonun düzeyini ve şiddet değişimini ölçer. Tanı koydurmaz, tedavi sırasında izlemi kolaylaştırır. Ölçeğin Türkçe'ye çevirisinin geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır (265). Görüşmeci tarafından uygulanır. 17 sorudan oluşur. 0-4 arasında puanlar almak söz konusudur. En yüksek 53 puan alınır (266).

3.4.5. Uygulama

Psikiyatrik hastalıklar düzeyleri ile D vitamini metabolizmasının araştırıldığı bu tez araştırması GATA Eğitim Hastanesi Psikiyatri Kliniğinde yürütülmüştür. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran ve yatan hastalardan gönüllü olanlar çalışmaya alındı. Yapılan görüşme sonrasında DSM-IV tanı kriterlerine göre Şizofreni, Bipolar Bozukluk ve Depresif Bozukluk tanısı olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Şizofreni tanılı hastalara Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, Bipolar Bozukluk tanılı hastalara Young Mani Derecelendirme Ölçeği ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Unipolar Depresif Bozukluk tanılı hastalara ise Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği uygulandı. Hastaların yapılan biyokimyasal analizlerinde D vitamini, parathormon, kalsiyum, fosfor düzeylerine bakıldı.

3.4.6. Verilerin analizi

Vitamin D değerlerinin psikiyatrik hastalık grupları ve kontrol grubu arasındaki farklılığının ortaya konması için %95 güvenilirlik ve %80 güç ile D vitaminleri arası farklılığın $8,09 \pm 14,91$ değerleri olduğu varsayımı ile yeter kişi sayısı her grup için en az 53 olarak elde edilmiş olup toplam çalışmaya dahil edilecek kişi sayısı 212 olarak hesaplanmıştır (267). Çalışmaya katılan bireyler; rasgele hesaplanan ilk gün 9-11 arası gelen hastalar, akabinde gelen gün için de 14-16 arası gelen hastalardan oluşmaktadır. Böylelikle araştırma bitimine kadar gün ve saat farklılıklarından ötürü ortaya çıkabilecek olan yanlılık minimize edilmiştir. Tez çalışması seyrinde rasgele 226 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 226 hastanın 57'si (%25,2) şizofreni, 63'ü

(%27,9) bipolar bozukluk, 53'ü (%23,5) depresif bozukluk hastası, 53'ü (%23,5) sağlıklı gönüllülerden oluşmaktadır.

Tez çalışmasının istatistiksel analizi yapılmıştır. Tez çalışmasında değerlendirilecek olan vitamin D ve diğer sayısal ölçümler için ortalama±standart sapma istatistikleri özetlenecektir. Sayısal değerlerin 4 farklı grupta karşılaştırmasında ANOVA analizi ile araştırılmıştır. 4 farklı grupta anlamlı olarak farklı elde edilen gruplardaki farklılığın hangi ikili gruplar arasında olduğunun araştırılmasında LSD post-hoc analizi kullanılmıştır. İki grup arası farklılığın incelendiği sayısal değişkenlerde bağımsız gruplarda t test istatistiği kullanılmıştır. Araştırmada incelenen nitel dataların özetlenmesinde frekans ve oran değerleri incelenmiş olup, farklılığın araştırılmasında Ki-Kare analizi kullanılmıştır. Frekans değerleri 5 den küçük değere sahip değişkenler için Fisher exact Ki-Kare test istatistiği kullanılmıştır.

Tüm incelenen kan ölçüm değişkenlerin birlikte hastalık durumlarının nasıl etkilediğini incelemek için multinomial logit modelleme kullanılmıştır. Multinomial logit modelleme ilk olarak kan ölçüm değişkenleri sayısal olarak ele alınmıştır. İkincil olarak kan ölçüm değerleri medyan değerlerine göre iki gruba ayrılarak nitel değişken olarak modele dahil edilmiş tekrar multinomial logit modelleme kullanarak analiz edilmiştir. Model sonucunda -2 log likelihood değeri, olabilirlik oranı ile model anlamlılığı incelenmiştir. Kurulan modelde elde edilen katsayı değerleri incelenmiştir. Nitel olarak ele alınan kan ölçüm değişkenleri için katsayı değerlerinde elde edilen odds ratio değerleri özetlenmiştir.

Tez çalışmasında incelenen demografik değişkenler; cinsiyet, yaş, eğitim düzeyi, hastalık süresi, atak sayısı, tedavi ilaçları, sigara kullanımı, madde kullanım bilgisi, gelir ve çalışma durumudur. İncelenen değişkenler ise; şizofreni hastaları için PANNS, bipolar hastalar için Young Mani, depresif bozukluk hastaları için Hamilton test skorlarıdır.

Bu tez çalışmasında incelenen temel kan ölçüm değerleri ise D vitamini, kalsiyum, fosfor ve parathormondur. Tezin bu kısmında öncelikle değişkenlere ait özet istatistikler ve dağılımları incelenecektir.

4. BULGULAR

Tablo 2.1.1. Yaş ve gelir değişkenlerinin gruplar arası karşılaştırması

	Şizofreni	Bipolar Bozukluk	Depresif Bozukluk	Sağlıklı Gönüllü	Toplam	
	ort ± st.dev	ort ± st.dev	ort ± st.dev	ort ± st.dev	ort ± st.dev	p
Yaş	32,6±13,2	32,9±10,4	36,2±8,7	33,6±7,5	33,7±10,3	0,239
Gelir	850,9±1138,0	1849,2±1500,1	2076,4±1119,4	2494,3±1810,2	1802,0±1532,9	0,000*

*p<0.05, İkiden çok grup karşılaştırması, ANOVA

Tablo 2.1.1’de özetlendiği gibi, hastalık grupları ve sağlıklı gönüllü, kontrol grupları arasında yaş bakımından anlamlı farklılık yoktur (p:0.239). Kazanılan aylık gelirler bakımından ise hastalık grupları ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık elde edilmiştir (p:0.000). Gelir bakımından farklılık bulunan dört grupta farklılığı yaratan alt grupları bulmak için LSD post-hoc test istatistiği ile analiz edilmiştir.

Tablo 2.1.2. Gelir değişkeninin gruplar arası ikili karşılaştırması

	Gelir	Ortalama Fark	Std. Hata	P
Şizofreni	Bipolar Bozukluk	-998,3	259,6	0,000*
	Depresif Bozukluk	-1225,5	270,9	0,000*
	Sağlıklı Gönüllü	-1643,5	270,9	0,000*
Bipolar Bozukluk	Depresif Bozukluk	-227,2	264,7	0,392
	Sağlıklı Gönüllü	-645,1	264,7	0,016*
Depresif Bozukluk	Sağlıklı Gönüllü	-417,9	275,8	0,131

*p<0.05, LSD post-hoc test istatistiği

ANOVA test istatistiğine göre gelir bakımından anlamlı bulunan gruplar için ikili grup karşılaştırması için LSD test istatistiği kullanılmıştır. Post-hoc analizi sonucunda şizofreni ile diğer gruplar arasında gelir bakımından farklılık elde edilmiştir (ş-bp p:0.001, ş-db p:0.000, ş-sg p:0.000). Bipolar bozukluk hastaları ile sağlıklı gönüllü grubu arasında gelir bakımından anlamlı farklılık elde edilmiştir (p:0,016). Diğer tüm ikili kombinasyonlar arasında farklılık bulunmamıştır.

Tablo 2.2.1. Hastalığa ilişkin değişkenlerin gruplar arası karşılaştırması

	Şizofreni	Bipolar Bozukluk	Depresif Bozukluk	Toplam	
	ort ±st.dev	ort ± st.dev	ort ± st.dev	ort ± st.dev	P
HastalıkSuresi (ay)	78,9±91,0	66,4±71,8	36,9±45,6	61,2±73,9	0,009*
TedaviSuresi	71,8±91,7	62,7±67,8	35,2±46,1	57,1±72,6	0,023*
AtakSayısı	3,2±3,7	2,5±1,5	2,0±1,1	2,5±2,4	0,039*

*p<0.05, İkiden çok grup karşılaştırması, ANOVA

Hastalık süresi, tedavi süresi ve atak sayısı bakımından hastalık grupları arasında farklılık elde edilmiştir (hastalık süresi p:0.009, tedavi süresi p:0.023, atak sayısı p:0.039). Tüm bu hastalık grupları arasında farklılığın hangi gruplar arasında olduğunun tespitinde Bonferroni düzeltmeli post-hoc test istatistiği kullanılmıştır.

Tablo 2.2.2. Hastalığa ilişkin değişkenlerin gruplar arası ikili karşılaştırması

	Post-Hoc Test İstatistiği		Ortalama Fark	Std. Hata	P
Hastalık Süresi (ay)	Şizofreni	Bipolar Bozukluk	12,6	13,2	0,344
		Depresif Bozukluk	42	13,8	0,003*
	Bipolar Bozukluk	Depresif Bozukluk	29,4	13,5	0,030*
Tedavi Süresi	Şizofreni	Bipolar Bozukluk	9	13,1	0,490
		Depresif Bozukluk	36,6	13,7	0,008*
	Bipolar Bozukluk	Depresif Bozukluk	27,6	13,4	0,041*
Atak Sayısı	Şizofreni	Bipolar Bozukluk	0,7	0,4	0,107
		Depresif Bozukluk	1,1	0,4	0,012*
	Bipolar Bozukluk	Depresif Bozukluk	0,4	0,4	0,313

*p<0.05, LSD post-hoc test istatistiği

Post-hoc test istatistiği sonucunda tüm ikili karşılaştırma istatistikleri Tablo1.2.2’de özetlenmiştir. Hastalık süresi bakımından şizofreni ve depresif bozukluk (p:0.003), bipolar bozukluk ve depresif bozukluk (p:0.030) arasında anlamlı farklılık elde edilmiştir. Şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarının hastalık süreleri depresyon hastalarına oranla anlamlı ölçüde daha yüksektir.

Tedavi süresi bakımından şizofreni ve depresif bozukluk (p:0.008), bipolar bozukluk ve depresif bozukluk (p:0.041) arasında anlamlı farklılık elde edilmiştir. Şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarının tedavi süreleri depresyon hastalarına oranla anlamlı ölçüde daha yüksektir. Atak sayıları şizofreni hastalarında ve depresif bozukluk hastalarına oranla anlamlı ölçüde daha yüksektir (p:0,012).

Çalışmada ele alınan nitel değişkenler Ki-Kare test istatistiği ile analiz edilmiştir. Frekans değeri 5’den küçük olan değişkenler Fisher düzeltmeli Ki-Kare test istatistiği ile değerlendirilmiştir.

Tablo 2.3. Nitel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırması

			Şizofre ni	Bipolar Bozukluk	Depresif Bozukluk	Sağlıklı Gönüllü	Toplam	p
Cinsiyet	Kadın	n	9	13	18	17	57	0,077
		%	16%	21%	34%	32%	25%	
	Erkek	n	48	50	35	36	169	
		%	84%	79%	66%	68%	75%	
Eğitim Düzeyi	İlkogretim	n	15	16	10	14	55	0,080
		%	26%	25%	19%	26%	24%	
	Lise	n	27	21	15	13	76	
		%	47%	33%	28%	25%	34%	
	Üniversite	n	15	26	28	26	95	
		%	26%	41%	53%	49%	42%	
Sigara	Var	n	41	34	33	26	134	0,072
		%	72%	54%	62%	49%	59%	
	Yok	n	16	29	20	27	92	
		%	28%	46%	38%	51%	41%	
Madde Kullanımı	Var	n	12	6	1	3	22	,005*
		%	21%	10%	2%	6%	10%	
	Yok	n	45	57	52	50	204	
		%	79%	90%	98%	94%	90%	
Medeni Durum	Evli	n	13	29	34	33	109	,000*
		%	23%	46%	64%	62%	48%	
	Bekar	n	44	34	19	20	117	
		%	77%	54%	36%	38%	52%	
Çalışma Durumu	Çalışıyor	n	29	44	45	50	168	,000*
		%	51%	70%	85%	94%	74%	
	Çalışmıyor	n	28	19	8	3	58	
		%	49%	30%	15%	6%	26%	
Toplam			57	63	53	53	226	

*p<0.05, Ki-Kare test istatistiği, 5'den küçük frekanslı değişken analizi için Fischer düzeltilmeli Ki-Kare test istatistiği

Hastalık grupları ve sağlıklı gönüllülerin cinsiyet durumları, eğitim düzeyleri ve sigara kullanım durumları arasında anlamlı farklılık elde edilmemiştir. Tüm gruplar, cinsiyet, eğitim ve sigara kullanım bakımından benzer dağılmaktadır.

Gruplar arası madde kullanımı (p:0.005), medeni durum (p:0.000) ve çalışma durumu (p:0.000) bakımından farklılık göstermektedir. Şizofreni hastalarının %21'inde, bipolar bozukluk hastalarının %10'unda madde kullanımı vardır. Şizofreni ve bipolar grupta madde kullanım oranı diğer gruplara göre daha yüksektir.

Depresif bozukluk hastalarının %64'u, sağlıklı grubun %62'si evlidir. Bu gruplarda evlilik oranı daha yüksektir.

Sağlıklı grubun %94'ü , depresif bozukluk grubunun %85'i çalışmaktadır. Diğer gruplara oranla daha yüksektir. Gelir düzeyinin şizofreni ve bipolar grubunda daha düşük olması çalışma durumu ile açıklanabilmektedir.

Tedavi grupların, psikiyatrik test skorlarının özet istatistikleri Tablo1.4, Tablo1.5, Tablo1.6'da özetlenmiştir.

Tablo 2.4. Şizofreni hastalarında PANNS puan dağılımları

	Ort ± SD
PANNS Toplam	65,5±20,3
PANNS Pozitif	20,9±7,4
PANNS Negatif	17,5±8,4
PANNS Psiko	27,4±10,4

Şizofreni hastalarına uygulanan PANNS değerlendirme ölçeği özet istatistikleri tablo 2.4'te özetlenmiştir.

Tablo 2.5. Bipolar hastalarında Young mani ve Hamilton Depresyon Ölçeği puan dağılımları

	Ort ± SD
Young Mani Ölçeği	7,3±10,6
Hamilton Depresyon Ölçeği	14,4±8,9

Bipolar bozukluk hastalarına uygulanan Young-Mani ve Hamilton Depresyon ölçeği özet istatistikleri tablo 2.5'te özetlenmiştir.

Tablo 2.6. Bipolar bozukluk ve depresif bozukluk hastalarında Hamilton dağılımları

	Bipolar B.	Depresif B.	Toplam
	Ort $\pm$ SD	Ort $\pm$ SD	Ort $\pm$ SD
Hamilton	14,4 $\pm$ 8,9	15,2 $\pm$ 5,4	15,13 $\pm$ 5,7

Depresif bozukluk hastalarına uygulanan Hamilton Depresyon Ölçeği özet istatistikleri tablo 2.6'da özetlenmiştir.

Tezin bu kısmında, tezde araştırılan vitamin D, kalsiyum, fosfor ve parathormon değerlerinin hastalık grupları ve sağlıklı gönüllü grup ile araştırılmasına yer verilecektir.

Tablo 2.7.1. Vitamin D, kalsiyum, fosfor ve parathormon değerlerinin gruplar arası karşılaştırması

	Şizofreni	Bipolar Bozukluk	Depresif Bozukluk	Sağlıklı Gönüllü	Toplam	P
	Ort $\pm$ SD	Ort $\pm$ SD	Ort $\pm$ SD	Ort $\pm$ SD	Ort $\pm$ SD	
D Vitamin	14,14 $\pm$ 5,6	14,3 $\pm$ 5,0	15,2 $\pm$ 5,8	18,6 $\pm$ 6,0	15,5 $\pm$ 5,8	0,000*
Kalsiyum	9,35 $\pm$ 0,37	9,2 $\pm$ 0,4	9,2 $\pm$ 0,3	9,1 $\pm$ 0,4	9,2 $\pm$ 0,4	0,003*
Fosfor	3,61 $\pm$ 0,7	3,5 $\pm$ 0,7	3,4 $\pm$ 0,6	3,4 $\pm$ 0,6	3,5 $\pm$ 0,7	0,408
Parathormon	57,05 $\pm$ 30,5	70,2 $\pm$ 31,4	56,8 $\pm$ 26,3	59,2 $\pm$ 22,6	61,2 $\pm$ 28,5	0,028*

*p<0.05, İki grup karşılaştırması, ANOVA

Tablo 2.7.1'de vitamin D, kalsiyum, fosfor ve parathormon bakımından tedavi grupları ve sağlıklı gönüllüler özet istatistikleri ve çoklu grup karşılaştırma istatistiği olan ANOVA analiz sonuçları özetlenmiştir. Analiz sonucunda tedavi grupları ve sağlıklı gönüllü kontrol gruplarında fosfor değerleri bakımından anlamlı farklılık bulunamamıştır (p:0.408). Tüm gruplara arasında kalsiyum (p:0.003), parathormon (p:0.028) ve vitamin d (p:0.000) bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklı elde edilmiştir. bulunan gruplar arası farklılığı daha detaylı incelemek için Bonferroni düzeltmeli post-hoc test istatistiği ile analiz edilmiştir.

Tablo 2.7.2. Vitamin D, kalsiyum, fosfor ve parathormon değerleri ikili

			Ortalama Fark	Std. Hata	P
Dvitamin	Şizofreni	Bipolar Bozukluk	-0,2	1	0,864
		Depresif Bozukluk	-1,1	1,1	0,297
		Sağlıklı Gönüllü	-4,5	1,1	0,001*
	Bipolar Bozukluk	Depresif Bozukluk	-0,9	1	0,368
		Sağlıklı Gönüllü	-4,3	1	0,000*
	Depresif Bozukluk	Sağlıklı Gönüllü	-3,4	1,1	0,002*
Kalsiyum	Şizofreni	Bipolar Bozukluk	0,1	0,1	0,028*
		Depresif Bozukluk	0,2	0,1	0,004*
		Sağlıklı Gönüllü	0,2	0,1	0,001*
	Bipolar Bozukluk	Depresif Bozukluk	0,1	0,1	0,433
		Sağlıklı Gönüllü	0,1	0,1	0,144
	Depresif Bozukluk	Sağlıklı Gönüllü	0	0,1	0,515
Parathormon	Şizofreni	Bipolar Bozukluk	-13,2	5,1	0,011*
		Depresif Bozukluk	0,2	5,4	0,964
		Sağlıklı Gönüllü	-2,1	5,4	0,692
	Bipolar Bozukluk	Depresif Bozukluk	13,4	5,2	0,011*
		Sağlıklı Gönüllü	11	5,3	0,037*
	Depresif Bozukluk	Sağlıklı Gönüllü	-2,4	5,5	0,664

*p<0.05, LSD post-hoc test istatistiği

Tüm ikili alt gruplar arasındaki karşılaştırma tabloda özetlenmiştir. D vitamini düzeyleri bakımından şizofreni ve sağlıklı gönüllü grubu arasında anlamlı bir farklılık elde edilmiştir (p:0.001). Bipolar hasta grubu ile sağlıklı gönüllüler arasında D vitamin değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir (p:0.001). Depresif bozukluk hasta grubu ile sağlıklı gönüllüler arasında D vitamin değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir (p:0.002). Tüm hastalık

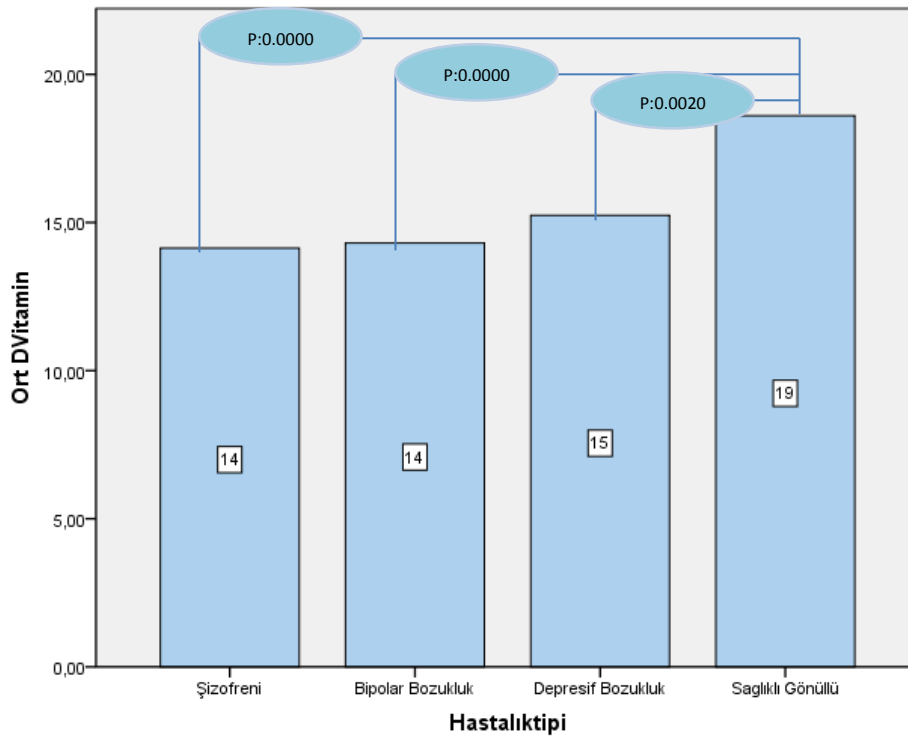
gruplarının D vitamini değerlerinin sağlıklı gönüllülere göre anlamlı ölçüde daha düşük olduğu elde edilmiştir. Hastalık gruplarında ise D vitamini değerlerinin benzer düzeyde olduğu gözlenmiştir.

Şizofreni hastalık grubunda kalsiyum değerleri bipolar bozukluk (p:0.028), depresif bozukluk (p:0.004) ve sağlıklı gönüllülere (p:0.000) göre anlamlı ölçüde daha yüksektir. Diğer ikili gruplar arasında anlamlı farklılık elde edilmemiştir.

Şizofreni hastalık grubunda parathormon değerleri bipolar bozukluk hastalık grubuna göre anlamlı ölçüde daha düşük elde edilmiştir (p:0.011). Bipolar bozukluk hastalık grubunda parathormon değerleri depresif bozukluk hastalık grubuna göre anlamlı ölçüde daha yüksek elde edilmiştir (p:0.011).

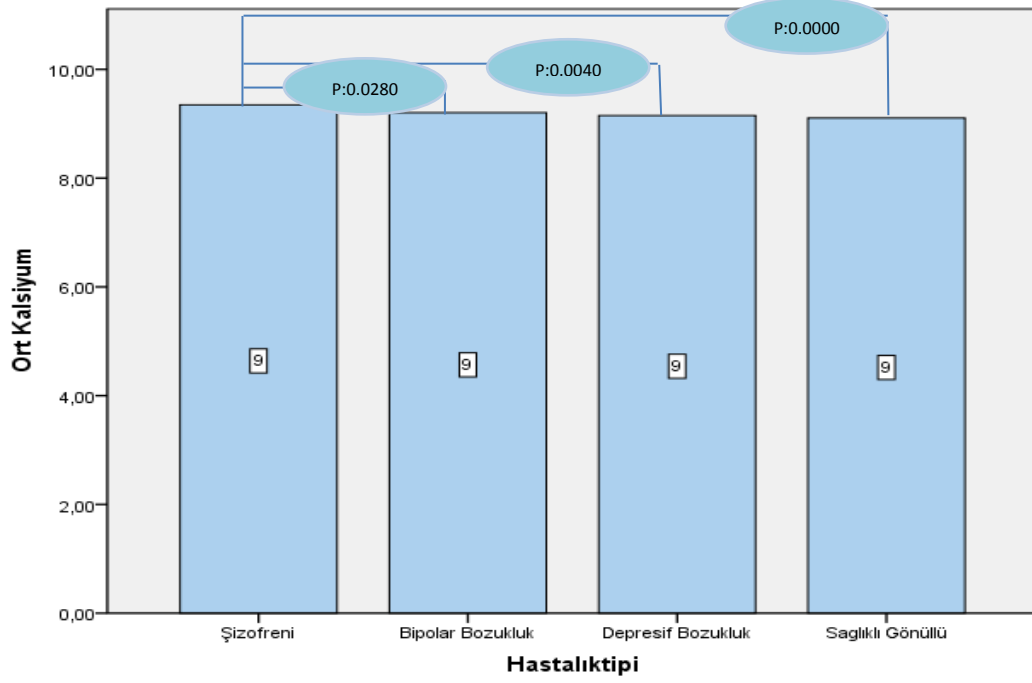
Tezin ana konusu olan vitamin D, fosfor, kalsiyum ve parathormon ortalama düzeylerinin tedavi grupları ile karşılaştırılmasının grafik incelemesi aşağıdaki grafiklerde özetlenmiştir.

Grafik 1.1 D Vitamini ortalama dağılımları



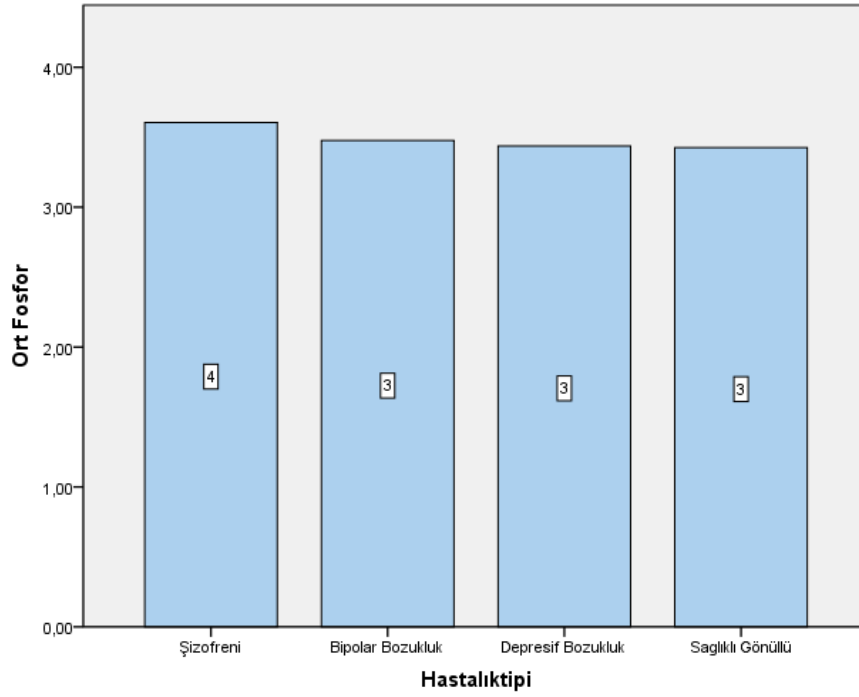
D vitamini ortalama değerlerinin tüm hastalık gruplarında sağlıklı gönüllülere oranla anlamlı ölçüde düşük olduğu gözlemlenmiştir.

Grafik 1.2. Kalsiyum ortalama dağılımları



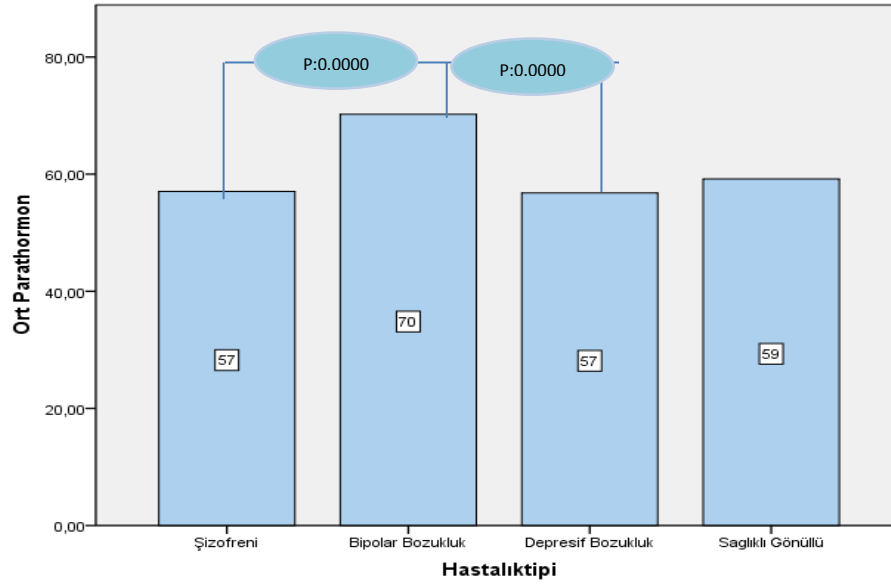
Kalsiyum değerlerinin şizofreni hastalarında bipolar bozukluk, depresif bozukluk ve sağlıklı gönüllülere göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu gözlemlenmektedir.

Grafik 1.3. Fosfor ortalama dağılımları



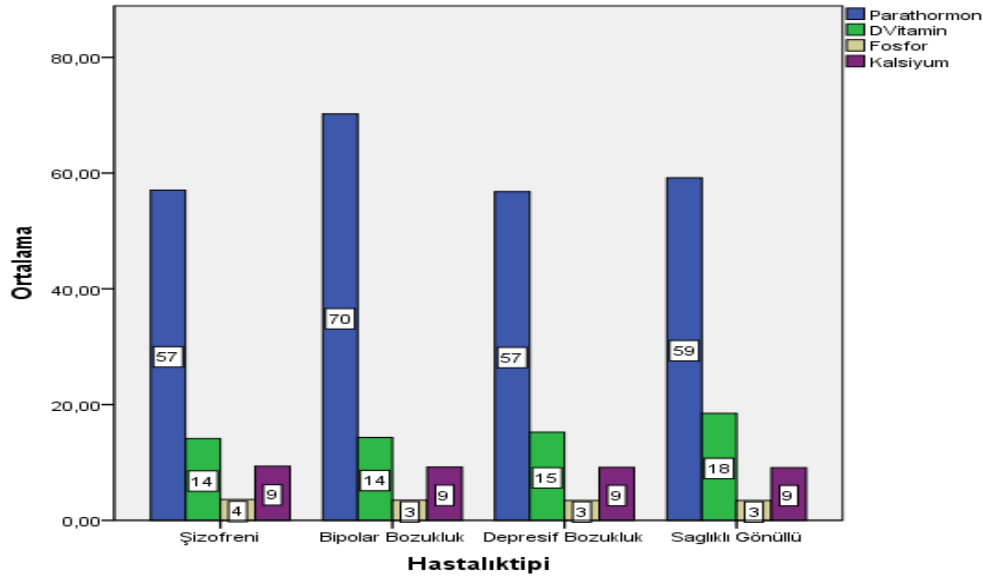
Fosfor değerleri tüm gruplarda benzer düzeydedir.

Grafik 1.4. Parathormon ortalama dağılımları



Parathormon düzeylerinin bipolar hastalarda, şizofreni ve depresif bozukluk hastalarına göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Grafik 1.5. Vitamin D, kalsiyum, fosfor ve parathormon ortalama dağılımları



Tüm kan ölçüm ortalamaları hastalık ve sağlıklı gönüllüer bakımından Grafik1.5’de özetlenmiştir.

Tezin bu kısmında incelenmek istenen ek analizler yer almaktadır.

Hasta grupları Lityum kullanan ve kullanmayan olarak ikiye ayrılmıştır. İki ilaç tedavisi grubunda kan ölçüm değerleri karşılaştırılmaktadır.

Tablo 3.1. Lityum grubuna göre kan ölçüm karşılaştırması

	Bipolar Bozukluk	Ortalama	S.D.	p
Kalsiyum	Lityum Kullanmayan Hastalar, n=37	9,1	0,3	0,013*
	Lityum Kullanan Hastalar, n=26	9,3	0,4	
Fosfor	Lityum Kullanmayan Hastalar, n=37	3,5	0,6	0,407
	Lityum Kullanan Hastalar, n=26	3,4	0,6	
Dvitamin	Lityum Kullanmayan Hastalar, n=37	14,9	5,5	0,300
	Lityum Kullanan Hastalar, n=26	13,5	4,1	
Parathormon	Lityum Kullanmayan Hastalar, n=37	62,9	29,6	0,026*
	Lityum Kullanan Hastalar, n=26	80,6	31,5	

*p<0.05, Bağımsız gruplarda t testi

Çalışmaya dahil olan bipolar bozukluk hastalarının %41'i (n=26) lityum kullanmaktadır. Bipolar hastalarının lityum kullanan grubunda kalsiyum değerlerinin anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p:0.013). Bipolar hastalarının lityum kullanan grubunda parathormon değerlerinin anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p:0.013).

Tüm tedavi grupları için ölçümlenen hastalık belirleme ölçekleri ile kan ölçüm değerleri arasındaki ilişki pearson korelasyon test istatistiği ile analiz edilmiştir.

Tablo 3.2.1. PANNS skorları ile kan ölçümleri arasındaki ilişki analizi

		Kalsiyum	Fosfor	D Vitamin	Parathormon
PANNS Toplam	R	-0,031	-0,006	0,136	-0,321
	p	0,826	0,969	0,337	0,020*
PANNS Pozitif	R	-0,120	0,017	0,017	-0,205
	p	0,398	0,906	0,902	0,145
PANNS Negatif	R	0,158	0,032	-0,043	-0,115
	p	0,262	0,821	0,761	0,419
PANNS Psikopatoloji	R	-0,098	-0,041	0,271	-0,387
	p	0,491	0,773	0,052	0,005*

*p<0.05, Pearson korelasyon test istatistiği

Şizofreni grubunda PANNS toplam skorları ile parathormon düzeyleri arasında anlamlı ve negatif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (p:0.020). PANNS toplam skorları arttıkça parathormon düzeyleri düşmektedir. Benzer şekilde parathormon düzeyleri düştükçe PANNS Toplam skorları artmaktadır.

Şizofreni grubunda PANNS Psikopatoloji skorları ile parathormon düzeyleri arasında anlamlı ve negatif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (p:0.005). PANNS psikopatoloji skorları arttıkça parathormon düzeyleri düşmektedir. Benzer şekilde parathormon düzeyleri düştükçe PANNS psikopatoloji skorları artmaktadır.

D vitamini bakımından incelenen ilişkinin anlamlılık düzeyinin sınır değerde olması dikkat çekici bir durumdur (p:0.052).

Tablo 3.2.2. Young Mani Ölçeği skorları ile kan ölçümleri arasındaki ilişki

		Kalsiyum	Fosfor	DVitamin	Parathormon
Young Mani Ölçeği	R	-0,114	0,063	0,203	-0,193
	p	0,383	0,628	0,117	0,137

*p<0.05, Pearson korelasyon test istatistiği

Bipolar bozukluk hastalarında Young Mani skorları ile kan ölçümleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tablo 3.2.3. Hamilton Depresyon Ölçeği skorları ile kan ölçümleri arasındaki ilişki

		Kalsiyum	Fosfor	DVitamin	Parathormon
Hamilton Depresyon Ölçeği	R	0,168	0,278	0,183	-0,365
	p	0,232	0,046	0,194	0,008*

*p<0.05, Pearson korelasyon test istatistiği

Depresif bozukluk hastalarında Hamilton skorları ile parathormon arasında anlamlı ve negatif ilişki gözlenmiştir. Hamilton skor değerleri arttıkça Parathormon düzeyleri düşmektedir (p:0.008).

Tezin bu kısmında kan ölçüm değerleri ile hastalık düzeyleri arasındaki ilişkinin birlikte araştırılmasını sağlayacak modelleme analizlerine yer verilecektir.

Öncelikle kan ölçümleri sayısal değişken olarak ele alınarak modele dahil edilmiştir. Modelde araştırılan hastalık durumları değişkeni ikiden çok gruplu nitel değişken olduğu için çok değişkenli multinomial logit model kullanılarak analiz

edilmiştir. Hastalık grupları modellemesinde sağlıklı gönüllü grubu referans değer olarak ele alınmıştır.

Kan değerlerini daha detaylı inceleyebilmek, odds ratio analizlerini ortaya koyabilmek adına sayısal olan tüm kan değişkenleri ortanca değerlerine göre yüksek ve düşük olacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. Nitel değişkene dönüştürülen değişkenler bakımından hastalık düzeyleri multinomial logit modelleme ile tekrar analiz edilmiştir.

Sayısal kan ölçümleri ile hastalık düzeyleri arasındaki ilişkinin multinomial logit modelleme ile analizi

Tablo 4.1. Sayısal kan ölçümleri ile multinomial logit modelleme

		B	St.Hata	Wald	P	Exp(B)	95% Güven Aralığı Exp(B)	
							Alt Sınır	Üst Sınır
Şizofreni	Sabit değer	-16,25	5,814	7,81	0,005*			
	Kalsiyum	1,955	0,614	10,146	0,001*	7,065	2,121	23,526
	Fosfor	0,302	0,342	0,781	0,377	1,353	0,692	2,644
	Dvitamin	-0,146	0,039	13,827	0,001*	0,864	0,801	0,933
	Parathormon	-0,007	0,008	0,708	0,400	0,993	0,977	1,009
Bipolar Bozukluk	Sabit değer	-8,104	5,769	1,973	0,160			
	Kalsiyum	1,027	0,604	2,891	0,089	2,794	0,855	9,13
	Fosfor	0,073	0,337	0,046	0,829	1,075	0,555	2,084
	Dvitamin	-0,117	0,037	9,898	0,002*	0,89	0,827	0,957
	Parathormon	0,008	0,007	1,328	0,249	1,008	0,994	1,023
Depresif Bozukluk	Sabit değer	-0,991	5,956	0,028	0,868			
	Kalsiyum	0,395	0,628	0,396	0,529	1,485	0,434	5,084
	Fosfor	-0,099	0,343	0,084	0,772	0,905	0,463	1,772
	Dvitamin	-0,105	0,037	8,094	0,004*	0,9	0,838	0,968
	Parathormon	-0,009	0,008	1,148	0,284	0,991	0,976	1,007

*p<0.05, Mutinomial logit model

Multinomial logit modelleme sonucunda, -2 log likelihood değeri 579,3 ve olabilirlik oranı (likelihood ratio) testi 43,2 ve istatistiksel olarak anlamlı p:0.000 olarak elde edilmiştir. Model anlamlı olarak kurulmuştur.

Tablo 4.1'de özetlenen β değerleri değişkenlere ait katsayı değerlerini ifade etmektedir. Bununla birlikte tabloda bu katsayılara ait st. hata, katsayıların anlamlılık analizi Wald istatistiği ve anlamlılık düzeyleri yer almaktadır. Exp (β) ile bu değerlere ait güven aralıkları değerleri yer almaktadır. Exp (β) değerleri nitel kan ölçüm değerleri için odds ratio değerleri verdiğinden ötürü diğer modellemede özetlenecektir.

Modelde şizofreni hastalarında kalsiyum ve d vitamini anlamlı olarak elde edilmiştir. Kalsiyum değerleri arttıkça şizofreni olma durumu artmaktadır (1,95, p:0.001). D vitamini değeri azaldıkça şizofreni olma durumu artmaktadır (-0,15, p:0.000).

D vitamini değeri azaldıkça bipolar olma durumu (-0,12, p:0.002) ve depresif bozukluk olma durumu (-0,11, p:0.004) artmaktadır.

Tüm hastalık grupları için d vitamini değişkenin modelde anlamlı bulunmuştur. D vitamini, şizofreni, bipolar bozukluk ve depresif bozukluk psikiyatrik hastalıkları için etkileyici bir faktördür.

Tablo 4.2. Nitel kan ölçümleri ile multinomial logit modelleme

		B	St.Hata	Wald	p	Exp(B)	95% Güven Aralığı Exp(B)	
							Alt Sınır	Üst Sınır
Şizofreni	Sabit değer	0,539	0,497	1,175	0,278			
	Kalsiyum	1,029	0,426	5,835	0,016*	2,798	1,214	6,448
	Fosfor	0,736	0,415	3,142	0,076	2,087	0,925	4,71
	Dvitamin	-1,803	0,445	16,437	0,000*	0,165	0,069	0,394
	Parathormon	-0,442	0,419	1,111	0,292	0,643	0,283	1,462
Bipolar Bozukluk	Sabit değer	0,397	0,487	0,667	0,414			
	Kalsiyum	0,555	0,411	1,821	0,177	1,742	0,778	3,901
	Fosfor	0,419	0,393	1,139	0,286	1,521	0,704	3,287
	Dvitamin	-1,303	0,421	9,561	0,002*	0,272	0,119	0,621
	Parathormon	0,39	0,396	0,971	0,324	1,477	0,68	3,208
Depresif Bozukluk	Sabit değer	0,771	0,486	2,519	0,112			
	Kalsiyum	0,367	0,432	0,722	0,395	1,444	0,619	3,367
	Fosfor	0,506	0,411	1,519	0,218	1,659	0,742	3,708
	Dvitamin	-1,597	0,439	13,201	0,000*	0,203	0,086	0,479
	Parathormon	-0,332	0,413	0,646	0,421	0,717	0,319	1,612

*p<0.05, Mutinomial logit model

Multinomial logit modelleme sonucunda, -2 log likelihood değeri 164,1 ve olabilirlik oranı (likelihood ratio) testi 39,6 ve istatistiksel olarak anlamlı p:0.000 olarak elde edilmiştir. Model anlamlı olarak kurulmuştur.

Tablo 4.2’de özetlenen Exp (β) değerleri nitel kan ölçüm değerleri için odds ratio değerlerini vermektedir.

Modelde şizofreni hastalarında kalsiyum ve D vitamini anlamlı olarak elde edilmiştir. Kalsiyum değerleri arttıkça şizofreni olma durumu artmaktadır (1,02, p:0.016). Kalsiyum yüksek değerli olma durumu şizofreni olma riskini 2,79 kat arttırmaktadır(p:0.000). D vitamini değeri azaldıkça şizofreni olma durumu artmaktadır (-1,803, p:0.000). D vitaminin düşük olması durumu bipolar olma riskini 6,06 kat arttırmaktadır (1/0,165).

D vitamini değeri azaldıkça bipolar olma durumu artmaktadır (-1,303, p:0.002). D vitaminin düşük olması durumu bipolar olma riskini 3,67 kat arttırmaktadır (1/0,272).

D vitamini değeri azaldıkça depresif bozukluk olma durumunu artmaktadır (-1,597, p:0.000). D vitaminin düşük olması durumu depresif bozukluk olma riskini 4,93 kat arttırmaktadır (1/0,203).

Tüm hastalık grupları için d vitamini değişkenin modelde anlamlı bulunmuştur. D vitamini, şizofreni, bipolar bozukluk ve depresif bozukluk psikiyatrik hastalıkları için etkileyici bir faktördür.

5. TARTIŞMA

Son dönemde D vitamininin psikiyatrik hastalıklar ile ilişkisi alanında yapılmış olan lokalize ve dar kapsamlı çalışmalarından farklı olarak D vitamininin kendisi ve onun birinci dereceden etkilediği kalsiyum, parathormon, fosfor değerlerindeki incelendiği çalışmamızda, psikiyatrik hastalıklardan bipolar bozukluk, şizofreni, depresif bozukluk tanılı gönüllülerin sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık. Bu alanda bipolar bozukluk hastalarına ilişkin bir çalışma bulunmamaktadır. Bu tez çalışmasında bu hastalık değerlerine göre karşılaştırmalar yapılmıştır.

Çalışmamızda hem sağlıklı olgu grubunda hem de hasta grubunda D vitamini seviyeleri eksiklik derecesinde çıkmıştır, yapılan birçok yabancı çalışmada sağlıklı ve hasta grubundaki D vitamini seviyeleri hasta grubumuzun üstünde saptanmıştır. İsveçte Mats B. Humble arkadaşlarının yaptığı araştırmada D vitamini tüm gruplar içindeki ortalama değeri 45 nmol/l olarak saptanmıştır (268), Armstong'un yaptığı fibromiyaljisi olan depresif bozukluk çalışmasında hastaların D vitamini ortalaması 40nmol/l saptanmış ve sağlıklı grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (269). Bizim çalışmamızda hasta grubunda D vitamini değeri ortalaması 15 mmol/l, sağlıklı grubu ortalaması 18mmol/l olarak bulunmuştur. D vitamini eksikliği oluşturan nedenler arasında kutuplara yakın yaşama, obezite, koyu cilt, güneş koyucular, antikonvulzan ilaçlar bulunmaktadır ancak yapılan çalışmalarda bakılan hasta ve sağlıklı grupları iskandinav ülkeleri gibi kuzey kutbuna yakın lokasyonlar olduğu gibi, Amerika kıtası gibi obezitenin yoğun olduğu lokasyonlardır. Ülkemizde ve çalışma grubumuzda ortaya çıkan D vitamini düşüklüğü nedeni genetik etmenler, sedanter yaşam, beslenme sorunları gibi araştırmamızda incelemediğimiz parametrelerin etkisi dahilinde olup olmadığı ve düşüklüğün psikiyatrik hastalık insidansı ve şiddetini etkilerinin daha geniş ve bu konuya odaklı araştırılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Çalışmanın sosyodemografik bulgu bölümünde gelir seviyesi incelemesinde şizofreni hastalarının tüm gruplara göre anlamlı şekilde düşük gelire sahip olduğu, bipolar hastalarında sağlıklı gruba göre düşük gelire sahip olduğu saptanmıştır. Sağlıklı grup ile depresif bozukluk arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Şizofreni yaşam boyu süren, alevlenmeleri olan ve hastanın işlevselliğini önemli derece bozan bir hastalık olması düzenli ve yüksek düzey iş yaşamını sürdürmeyi güçleştirmekte ve gelirin düşmesine neden olmaktadır. Bipolar bozukluk grubunun şizofreniye göre daha yüksek gelire sahip olması relaps dönemleri dışında hastanın işlevselliğinin nispeten yüksek olması ve genel olarak bilişsel olarak yıkımın düşük olması bu farklılığa yol açan etkenler olarak tanımlanabilir. Depresif hasta grubu ile sağlıklı grubu gelir seviyesinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Schneider ve arkadaşlarının yaptığı küçük bir hasta çalışma grubunda şizofreni grubu hastalarda sağlıklı grubuna göre 25(OH)D düşük bulunmuştur (270). Mc Grath ve Arkadaşlarının yaptığı Danimarkalı bebekler üzerine yapılan araştırmada şizofreni tanılı hastaların geçmişte aynı gün aynı lokasyonda doğan kişiler ile 25(OH) D seviyesi karşılaştırılmıştır. 25(OH)D seviyeleri beşlik basamağa ayrılan bu topluluğun alt üçlük parçası özellikle normal gruba göre 2 kat daha risk altındadır ancak şaşırtıcı şekilde en üst beşlik bölümdeki populasyonda şizofreni riski yüksek bulunmuştur(271). 69 adet ICD-10 Kriterine uygun ilk epizod alınan hastada 25(OH)D Vitamin incelenmiştir ve 1/3 ünde kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük saptanmıştır. D Vitamini eksikliği şizofreni gelişiminde risk faktörü olarak sınıflandırılmıştır (272,273). Yapılmış Danimarka orjinli vaka–kontrol çalışmasında neonatal dönemdeki vitamin D seviyesinin gelecekte şizofreni gelişmesi ile ilgili olduğu saptanmıştır (274). Yapılan epidemiyolojik vaka–kontrol çalışmasında psikoz hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır (275). Çalışmamızda yapılan araştırmaların çoğuna benzer olarak şizofreni grubu hastalarda D vitamini seviyesi sağlıklı grubuna göre düşük saptanmıştır. Bu düşüklük 3 nedene bağlı olabilir; 1-uzun prodromal dönem bazı hastalarda bir olgudur ve 5 yıla kadar uzayabilir (276). Hastalık ilerleme döneminde günden güne aktivite azalması ve güneş ışığına maruziyet azalmış olabilir 2- İkinci neden olarak D vitamini seviyeleri psikozlarda risk etkeni olabileceği varsayımıyla, araştırmalarda hem düşük hem de yüksek D vitamini neonatal seviyelerinin şizofrenide ilgili olabileceği

değerlendirilmiştir. Bu nedenle Finlandiyalılar çocuklarına özellikle ilk yıl D vitamini takviyesi yapmamaktadırlar (277). 3- D vitamini negatif akut faz reaktanı olarak saptanmıştır (278) ve sistemin inflamasyonda anlamlı düşme gelişir, akut şizofrenide akut faz reaktanlarındaki varyasyonlar, sapmalar antipsikotik tedaviden bağımsız olduğu saptanmıştır(279).

(280) Eskandari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada D vitamini düzeyleri major depresyon tanısı alan hastalarda düşük bulunmuştur (281). Hollanda da Hoogendik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hafif depresyon hastalarında normal gruba göre %14, major depresyon hastalarında hafif depresyon grubuna göre %14 daha düşük oranda 25(OH)D seviyesi saptanmıştır (282). Milaneschi ve arkadaşlarının yaptığı longitudinal çalışmada alınan 954 kişilik, 6 yıl süren, 65 yaş ve üzeri hastalarda düşük vitamin D seviyesi ile yüksek depresyon seviyesi arasında ilişki saptanmıştır (269). Jorde ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çalışmada 21-70 yaş arasında, benzer vucut kilo indeksi olan hastalar 1 yıl süresince takip edilmiş ve D vitamin tedavisi sonrasında (40.000 ya da 20.000 IU) depresyon düzeyindeki düzelme takip edilmiştir ve anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda yapılan araştırmaların çoğuna benzer olarak depresif bozukluk grubu hastalarda D vitamini seviyesi sağlıklı grubuna göre düşük saptanmıştır, bu düşüklük farklı nedenlere bağlı olabilir. Beyinde bulunan vitamin D reseptörlerine aktif D vitamini etkisi ile serotonin üretimini artırma özelliğinin olması (249,250) ile depresyon ve D vitamini arasındaki bağlantıyı sağlar. Düşük vitamin D seviyeleri ile depresyon şiddeti arasında bağlantıyı açıklar (251,252). Başka bir yaklaşımda ise; daha az günlük fotoperiod ve retinal fotoreseptörlere az gün ışığı gelmesi nedeniyle suprakiasmatik çekirdek uyarımında azalma, pineal gland ve melatonin sekresyonunda bozulma ile semptomların oluştuğu ve de güneş görme ile serotonin salınım arasında ilişki olduğu düşünülmektedir(255). D vitamini eksikliğinin depresyon hastalarında düşük hareket, aktivite azalması, güneş ışığına azalmış maruziyet, kapalı giyinme ve düşük vitamin alımı sebebiyle sekonder olabileceği düşünülebilir. Buna ek olarak hastalık ilerleme döneminde günden güne D vitamini seviyeleri depresif bozuklukta azalabilir. Bu sebeplerle D vitamini depresyon hastalarında risk etkeni, belirleyici ya da nörogelişimsel süreçte yatkınlığa sebep olabilir.

Günümüze kadar bipolar bozukluk ile D vitamini arasındaki ilişki araştırılmamış, mevsimsellik karakteri gösteren bir hastalık olan bipolar bozukluğun D vitamini ile ilişkili olduğunu araştırmamızda saptadık. Bu sonucun nedenlerinin araştırılmaya ihtiyacı vardır.

R.Boerman ve arkadaşlarının yaptığı 111 kişilik araştırmada 54 şizofreni, 57 bipolar bozukluk hastasının D vitamini seviyeleri birbirleri ile karşılaştırılmış ve hastaların % 58'inde D vitamini azlığı, % 32'sinde D vitamini eksikliği saptanmış ve her iki hasta grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (292). Bizim çalışmamızda bu araştırmayı destekler biçimde sonuçlanmış, şizofreni ve bipolar bozukluk grubunlarının ikili karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır.

Watson ve arkadaşlarının yaptığı Primer Hiperparatiroidizm in depresif semptomlar, mood anormallikleri ile ilişkili olduğu, hiperparatiroidizm tedavisi ile mood değişikliklerinin azaldığı saptanmıştır (293,294). Witte ve arkadaşlarının yaptığı düşük 25(OH)D ve yükselmiş parathormon aktivitesinin depresyonda etkin olduğu saptanmıştır (295). C.Joborn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hiperparatiroidizmin depresif bozukluk ile ilişkili olabileceği değerlendirilmiştir (296,297). Ancak çoğu hiperparatiroidizm olgusunun D vitamin eksikliğine sekonder olarak geliştiği fark edilmiştir (298). Jorde ve arkadaşlarının çalışmasında depresif modun düşük 25(OH)D seviyesi ile paratiroid hormon a göre daha ilişkili olduğu saptanmıştır (299). Bizim çalışmamızda da Jorde ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde Hamilton skorları ile depresyon şiddeti arasında anlamlı bir korelasyona rastlanmamıştır. Bunun nedeni olarak paratiroid patolojilerinin ülkemizde endokrin bölümlerinde tedavi edilmesi ve psikiyatri bölümlerine başvurmaması, paratiroid salınımının sabah yoğun olması ve zaman zaman dalgalı seyir göstermesidir. Birçok hiperparatiroidizm olgusunun D vitamini düşüklüğüne sekonder olarak yükselmesi nedeniyle anlamlı çıkmadığı düşünülmektedir.

Lityum karbonat bipolar bozukluk sağaltımı ve profilaksisinde çok yaygın kullanımı olan bir ilaçtır. Özellikle osteoporoz ve osteomalazi gibi risk faktörleri varsa

lityum gibi ilaçlar kullanılırken çok dikkatli olunmalıdır. Çünkü kronik lityum kullanımının hiperparatiroidi, hiperkalsemi ve üriner kalsiyum atılımında artışa yol açtığına dair yapılmış çok sayıda yayın vardır (283, 284, 285). Lityum sağaltımı gören hastalarda hiperparatiroidizm sıklığının %40'a kadar yükseldiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (286). Lityum ile sağaltım gören 98 hastayla yapılmış bir çalışmada kontrollerle karşılaştırıldığında hiperkalsemi (%12) ve hipermagnezeminin (%30) de eşlik ettiği belirlenmiştir (287). Genellikle lityum kullanan hastaların %10'unda yıllar içerisinde iyonize kalsiyum ve PTH seviyesinde artış gözlenir (285). Ancak 6 ay sonra bile yükselmeler gözlenebilir (284).

Bizim çalışmamızda da daha önce yapılmış çalışmalara benzer şekilde lityum tedavisi gören hastalarda, lityum tedavisi almayan hastalara göre lityum kullanımına bağlı hiperparatiroidizm ve hiperkalsemi saptanmıştır. Hiperparatiroidizmin gelişim mekanizmasıyla ilgili çeşitli varsayımlar ortaya atılmıştır. Bunlardan biri; lityumun paratiroid bezine ekstraselüler kalsiyumun girişini ve inozitol fosfat metabolizmasını inhibe ederek, düşük intraselüler kalsiyum düzeyine yanıt olarak PTH düzeyini artırmasıdır (288). İnsanlarda kalsiyum ve sitrat infüzyon testleri kullanılarak yapılan bir çalışmada, kronik lityum kullananlarda kontrollere göre daha az PTH baskılanması olduğu saptanmıştır (289). PTH'daki artışın gelişim mekanizmasıyla ilgili diğer bir varsayım ise üriner kalsiyum atılımında azalma ilgili olduğudur (290,291).

Valproik asit, hepatik sitokrom P450 enzimini indüklemeyen ve çok nadir osteoporoza yola açar. Buna rağmen kronik olarak valproik asit kullanan çocuklarda osteoporoz geliştiğini bildiren pek çok yayın vardır (300,301). Valproik asit renal kalsiyum ve fosfat kaçağı yoluyla osteoporoza yol açar, "Fanconi sendromu" denen bu durum geri dönüşlüdür (302). Yine vitamin D eksikliği durumlarında bazı antiepileptiklerin (valproik asit ve lamotrijin) ostopenik değişikliklere ve kemik mineral yoğunluğunda azalmaya yol açtığı ileri sürülmüştür (302). Kemik metabolizması indekslerinin değerlendirildiği erken dönem çalışmalarında valproat alan hastalarda belirgin bir bozukluk bildirilmemiştir (303, 304, 305). Ancak Boluk ve arkadaşları epilepsi tanılı 50 kadın ve erkek hastayla çalışmış. Çalışmaya ortalama 7,7 yıldır valproik asit kullanan hastalar alınmış. 6 ay sonunda kontrollerle karşılaştırıldığında

uzun dönem valproik asit kullanımının kemik mineral yoğunluğunda azalmaya yol açtığını göstermişlerdir. Yine serum PTH, alkalin fosfataz ve fosfat seviyelerinin valproat kullananlarda daha yüksek olmasına rağmen normal referans aralığında kaldığını ve kemik mineral yoğunluğundaki değişikliklerle ilişkisiz olduğunu saptamışlardır (302). Çalışmamızda bipolar bozukluk hasta grubunda parathormon seviyeleri diğer tüm gruplara göre anlamlı ölçüde yüksek seviyede saptanmıştır.

Lamotijin yeni kullanıma giren bir antiepileptik olduğu için kemik metabolizması üzerine etkisiyle ilgili çalışma sayısı son derece azdır. Lamotrijin ve diğer yeni antiepileptiklerin kemik metabolizması üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada belirgin bir anormallik saptanmamıştır (306). Epileptik çocuklarda lamotrijinin yalnız veya valproik asit ile kombine kullanımı arasında fark olmaksızın kemik yoğunluğu ve kemik formasyonunda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (307).

Çalışmamızda Parathormon seviyesi bipolar bozukluk grubunda diğer tüm gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Duygu durum dengeleyiciler Bipolar bozuklukta başlıca kullandığımız ve fayda gördüğümüz ilaçlar olması nedeniyle birçok tedavi programında kullanılmaktadır. Lityum, valproik asit ve lamotrijinin parathormon seviyesinde arttırıcı bir etkisi olduğunu gözlemlenmiştir.

Bu tez çalışmamızda şizofreni hastalık grubunda kalsiyum değerleri bipolar bozukluk, depresif bozukluk ve sağlıklı gönüllülere göre anlamlı ölçüde daha yüksek elde edilmiştir. Diğer ikili gruplar arasında anlamlı farklılık elde edilmemiştir. Kalsiyum kanal blokerlerinin psikiyatride manik hastalıkların tedavisinde denenmesi ve kullanılması oldukça yeni olmasına rağmen tedavide başarılı sonuçlar ortaya çıkmaktadır (308,309). Rubin (310) diltiazemin bir Ca^{++} kanal blokörü olarak, adrenerjik ve kolinerjik sinapslarda eksitasyon-sekresyon kenetini etkileyerek nörosekresyonu inhibe ettiğini göstermiştir. Yapılan hayvan çalışmalarında kalsiyum kanal blokerlerinin şizofreni tedavisinde etkinliği saptanmıştır. Bu grup ilaçlardan verapamil mani tedavisinde kullanılmaktadır fakat etki mekanizması tümüyle

açıklanamamıştır (309). Son yıllarda ekstrapiramidal yan etkiler üzerinde yapılan çalışmalar özellikle klasik nöroleptik tedavisinin striatal nöronlarda aşırı glutamat artışına neden olarak eksitotoksik etki yaptığını göstermiştir (311,312). Glutamat reseptörleri Ca^{++} kanalları ile kenetlenmiştir ve eksitasyondan Ca^{++} iyonunun hücre içine girmesi sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca tüm uyarılma-saliverilme kenetlerinde saliverilen hangi nöromedyatör olursa olsun kalsiyumun mobilizasyonu gerekir ki bu işlem gerek reseptöre, gerekse voltaja bağımlı Ca kanallarının açılması ile gerçekleşir ve özellikle başta dopaminerjikler olmak üzere bütün 7 transmembranal segmentli reseptörlerin aktivasyonu Ca^{++} kanallarının açılmasını tetikler (308). Bu grup maddelerden diltiazem kullanılarak Ca kanal blokerlerinin şizofreni tedavisinde yararlı olabileceği öngörüsü nöroleptiklerle karşılaştırılarak araştırılmıştır ve başarılı sonuçlara ulaşılmıştır. Bu klinik ve deneysel çalışmaların şizofrenide kalsiyum yüksekliği açısından ileri araştırmalarının yapılması gerekliliğini göstermektedir.

Çalışmamızda Şizofreni grubunda PANNS toplam skorları ile parathormon düzeyleri arasında anlamlı ve negatif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. PANNS toplam skorları arttıkça parathormon düzeyleri düşmektedir. Benzer şekilde parathormon düzeyleri düştükçe PANNS Toplam skorları artmaktadır. Şizofreni grubunda PANNS Psikopatoloji skorları ile parathormon düzeyleri arasında anlamlı ve negatif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. PANNS psikopatoloji skorları arttıkça parathormon düzeyleri düşmektedir. Benzer şekilde parathormon düzeyleri düştükçe PANNS psikopatoloji skorları artmaktadır. PANNS toplam skoru ve PANNS psikopatoloji skoru ile azaldıkça sosyal hayata katılması, fiziksel aktivite ve güneş teması ile D vitamini seviyesinde artmaya sekonder olarak parathormonun düşmesi ile korele olabileceği değerlendirilmiştir. Daha önce bu konuda herhangi bir çalışma olmaması nedeniyle geniş ve derinlemesine araştırılmasının uygun olacağı değerlendirilmiştir.

Bipolar bozukluk hastalarında Young Mani skorları ile kan ölçümleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Fosfor değerleri tüm gruplarda benzer düzeyde saptanmış, gruplara özgü ya da ikili karşılatırmalarda anlamlı sonuçlara ulaşılamamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma ülkemizde psikiyatrinin başlıca üç hastalığı olan Şizofreni, Bipolar Bozukluk, Depresif Bozukluk üzerine D vitamininin ve D vitamini metabolizmasının etkilerini inceleyen ilk çalışmadır. D vitamininin tüm hastalık gruplarında anlamlı oranda düşük çıkması ve risk faktörü olarak saptanması, hastalığın oluşması sonrasında ortaya çıkan sosyal içe çekilme, fiziksel aktivitede azalmaya sekonder olarak düşme mi? yoksa D vitamini nin nörogelişimsel etkilerine bağlı olarak hastalığın primer etkeni mi? olup olmadığının ileri düzey genetik ve klinik testler ile araştırılmasının uygun olacağı değerlendirilmiştir. Hem sağlıklı gönüllüler grubunda hem de hasta grubunda dünyada yapılmış diğer çalışmalardaki ortalama değerlere göre (ülkemizde) genel D vitamini düşüklüğünün/eksikliğinin <20 mmol/l saptanması D vitamininin takip ve kontrolünün yapılmasının gerekliliği konusundaki farkındalığın ne kadar önemli olduğunu göstermiştir.

Bu tez çalışmasında şizofreni, bipolar bozukluk ve depresyon hastalarında anlamlı olarak düşük elde edilen D vitamininin hastalıkların tanısındaki markerlardan biri olabileceğine işaret etmektedir. Gelecek çalışmalarda daha kapsamlı ve uzun süreli takip edilerek araştırılması bu konunun daha detaylı incelenmesi ile hastalık gelişiminin değerlendirilmesinde ve tedavi seçeneklerine önemli derecede katkı sağlayabileceği değerlendirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol. 2005;289(1):8-28.
2. Ataş A, Çakmak A, Soran M. D Vitamin Metabolizması ve Rikets Hastalığı. Bakırköy Tıp Dergisi 2008;4(1):1-7.
3. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet* 2009; **374**:635–45
4. Anthony, J.C., Petronis, K.R., Suspected risk factors for depression among adults 18-44 years old. *Epidemiology*, 2 (2), 123-132, 1991.
5. 74 Minasyan A, Keisala T, Lou YR, Kalueff AV, Tuohimaa P. Neophobia, sensory and cognitive functions, and hedonic responses in vitamin D receptor mutant mice. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; **104**: 274–80
6. Jefffrey, L.C., Nöropsikiyatri ve Davranış Nörobiyolojisi. Çevirenler: Akdal, G., Yener, G., 1. baskı, Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi, 1-18, 2003.
7. Uğuz, Ş., Turhan, N., Aydın, H., Yurdağül, E., Aydın, B., Farklı bir bakışla depresyon. Galenos Yayınları, 61, 43-52, 2002.
8. Işık, E., Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. 1.Baskı, Ankara, Görsel Sanatlar Matbaacılık, 5-11, 2003.
9. Sadock, B.J., Sadock, V.A., Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8.Baskı, 2.Cilt, Çeviren: Aydın, H., Bozkurt, A., Güneş Yayınları, 1578-1579, 2007.
10. Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. 4.Baskı, Çeviren: Köroğlu, E., Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1994.
11. Blazer, D., Mood Disorders: Epidemiology. In Comprehensive Text-book of Psychiatry. 6th. Edition, Ed(s): Kaplan, H., Sadock, J., Williams&Wilkins, Baltimore, 1995.
12. Anthony, J.C., Petronis, K.R., Suspected risk factors for depression among adults 18-44 years old. *Epidemiology*, 2 (2), 123-132, 1991.
13. Bruce, M.L., Hoff, R.A., Social and physical health risk factors for first-onset major depressive disorder in a community sample. *Soc. Psychiatry Epidemiology*, 29 (4), 165-171, 1994.

14. Öztürk, O., Uluşahin, A., Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, 11.Baskı, 1.Cilt, Ankara, 387, 2008.
15. Ghaemi, S.N., Goodwin, F.K., Mood Disorders In Neurobiology of Mental Illness. 3rd. Edition, Ed(s): Charney, D.S., Nestler, E.J., Oxford University Press, Newyork, 351-359, 2009.
16. Hebebrand, J., Scherag, A., Schimmelmänn, B.G., Hinney, A., Child and adolescent psychiatric genetics. Eur. Child Adolesc. Psychiatry, 19 (3), 259-279, 2010.
17. Nordquist, N., Orelund, L., Serotonin, genetic variability, behaviour and psychiatric disorders: a review. Ups. J. Med. Sci., 115 (1), 2-10, 2010.
18. Işık, E., Işık, T.Y., Biyolojik Psikiyatri, Ankara, Sigma Yayıncılık, 111-132, 2012.
19. Moller, H.J., Rujescu, D., Pharmacogenetics-genomics and personalized psychiatry. Eur. Psychiatry, 25 (5), 291-293, 2010.
20. Perlis, R.H., Purcell, S., Fava, M., Fagerness, J., Rush, A.J., Trivedi, M.H., Association between treatment-emergent suicidal ideation with citalopram and polymorphisms near cyclic adenosine monophosphate response element binding protein in the STAR*D study. Arch. Gen. Psychiatry, 64 (6), 689-697, 2007.
21. Stahl, S.M., Essential Psychopharmacology : Neuroscinetific Basis and Practical Applications. 2nd. Edition, Cambridge University Press, 2000.
22. Van Tol, M.J., van der Wee, N.J., van den Heuvel, O.A., Nielen, M.M., Demenescu, L.R., Aleman, A., Regional brain volume in depression and anxiety disorders. Arch. Gen. Psychiatry, 67 (10), 1002-1011, 2010.
23. Lloyd, A.J., Ferrier, I.N., Barber, R., Gholkar, A., Young, A.H., O'Brien, J.T., Hippocampal volume change in depression: late and early onset illness compared. Br. J. Psychiatry, 184, 488-495, 2004.
24. Duman, R.S., Neurochemical Theories of Depression: Preclinical Studies In Neurobiology of Mental Illness. 3rd. Edition, Ed(s): Charney, D.S., Nestler, E.J., Oxford University Press, Newyork, 413-434, 2009.
25. Tamam, L., Zeren, T., Depresyonda Serotonerjik Düzenekler. Klinik Psikiyatri Dergisi, Cilt.5, Ek.4, 11-18, 2002.
26. Meyer, J.H., McNeely, H.E., Sagrati, S., Boovariwala, A., Martin, K., Verhoeff, N.P., Elevated putamen D(2) receptor binding potential in major depression with

motor retardation: an [11C] raclopride positron emission tomography study. *Am. J. Psychiatry*, 163 (9), 1594-1602, 2006.

27. Sharpley, C.F., Pathways to depression. A review of the evidence. *Libertas Article View*, 6: 213, 411, 2009.

28. Alt, A., Nisenbaum, E.S., Bleakman, D., Witkin, J.M., A role for AMPA receptors in mood disorders. *Biochem. Pharmacology*, 28, 71 (9), 1273-1288, 2006.

29. Gold, B.I., Bowers, M.B., Roth, R.H., Sweeney, D.W., GABA levels in CSF of patients with psychiatric disorders. *Am. J. Psychiatry*, 137 (3), 362-364, 1980.

30. Hasler, G., van der Veen, J.W., Tumonis, T., Meyers, N., Shen, J., Drevets, W.C., Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch. Gen. Psychiatry*, 64 (2), 193-200, 2007.

31. Madaan, V., Wilson, D.R., Neuropeptides: relevance in treatment of depression and anxiety disorders. *Drug News Perspect.*, 22 (6), 319-324, 2009.

32. Bondy, B., Baghai, T.C., Minov, C., Schule, C., Schwarz, M.J., Zwanzger, P., Substance P serum levels are increased in major depression: preliminary results. *Biol. Psychiatry*, 15, 53 (6), 538-542, 2003.

33. Schiepers, O.J., Wichers, M.C., Maes, M., Cytokines and major depression. *Prog. Neuropsychophar. Biol. Psychiatry*, 29 (2), 201-217, 2005.

34. Eşel, E., Depresyonda Nöroendokrinolojik Değişiklikler. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, Cilt.5, Ek. 4, 35-50, 2002.

35. Liston, C., McEwen, B.S., Casey, B.J., Psychosocial stress reversibly disrupts prefrontal processing and attentional control. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 20, 106 (3), 912-917, 2009.

36. Heim, C., Newport, D.J., Mletzko, T., Miller, A.H., Nemeroff, C.B., The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 33 (6), 693-710, 2008.

37. Gillespie, C.F., Nemeroff, C.B., Hypercortisolemia and depression. *Psychosom. Med.*, 67 (1), 26-28, 2005.

38. Carroll, B.J., Use of the dexamethasone suppression test in depression. *J. Clin. Psychiatry*, 43 (11), 44-50, 1982.

39. Hansen-Grant, S.M., Pariente, C.M., Kalin, N.H., Neuroendocrine and immune system pathology in psychiatric diseases, *Textbook of Psycho-*

pharmacology. 2nd. Edition, Ed(s): Schatzberg, A.F., Nemeroff, C.B., Washington DC, American Psychiatric Press, 171-194, 1998.

40. Almeida, O.P., Alfonso, H., Flicker, L., Hankey, G., Chubb, S.A., Yeap, B.B., Thyroid hormones and depression: The Health In Men Study. *Am. J. Ger. Psychiatry*, 19 (9), 763-770, 2011.

41. Kastin, A.J., Ehrensing, R.H., Schalch, D.S., Anderson, M.S., Improvement in mental depression with decreased thyrotropin response after administration of TRH. *Lancet*, 7, 2 (7780), 740-742, 1972.

42. Studd, J., Nappi, R.E., Reproductive depression. *Gynecol. Endocrinol.*, 28 (1), 42-45, 2012.

43. Fernandez-Guasti, A., Fiedler, J.L., Herrera, L., Handa, R.J., Sex, stress and mood disorders: at the intersection of adrenal and gonadal hormones. *Horm. Metab. Res.*, 44 (8), 607-618, 2012.

44. Lesch, K.P., Laux, G., Erb, A., Pfuller, H., Beckmann, H., Attenuated growth hormone response to growth hormone-releasing hormone in major depressive disorder. *Biol. Psychiatry*, 22 (12), 1495-1499, 1987.

45. Wright, J.H., Beck, A.T., Cognitive therapy of depression: theory and practice. *Hosp. Community Psychiatry*, 34 (12), 1119-1127, 1983.

46. Abramson, L.Y., Seligman, M.E., Teasdale, J.D., Learned helplessness in humans: critique and reformulation. *J. Abnorm. Psychol.*, 87 (1), 49-74, 1978.

47. Köroğlu, E., Amerikan Psikiyatri Birliği: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş 4. Baskı (DSM-IV-TR), Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2001.

48. Köroğlu, E., Güleç, C., Psikiyatri Temel Kitabı, 2.Baskı, Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 240-264, 2007.

49. Aydemir, Ç., Temiz, H., Göka, E., Major Depresyon ve Özkıyıda Kognitif ve Emosyonel Faktörler. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 13 (1), 33-39, 2002.

50. Wang, P.S., Lane, M., Olfson, M., Pincus, H.A., Wells, K.B., Kessler, R.C., Twelve-month use of mental health services in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Arch. Gen. Psychiatry*, 62 (6), 629-640, 2005.

51. Gaynes, B.N., Warden, D., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., Fava, M., Rush, A.J., What did STAR*D teach us?. Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatric Services*, 60 (11), 1439-1445, 2009.

52. Rush, A.J., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Stewart, J.W., Warden, D., Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am. J. Psychiatry*, 163 (11), 1905-1917, 2006.
53. Isık, E. Duygu Durumu Bozuklukları, Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. iç: Isık E, editör. *Bipolar Bozukluklar*. İstanbul: Görsel Sanatlar Matbaası;2003.s.467- 509.
54. Andreasen, NC. *Cesur Yeni Beyin*. (Çev. Dogan YB) _stanbul: Okuyan Us Yayınları;2003
55. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, Joyce PR, Karam EG, Lee CK, Lellouch J, Lepine JP, Newman SC, Rubio – Stipek M, Wells JE, V Vickramaratne PJ, Wittchen H, Yeh EK. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*.1996;276:293- 299.
56. Bebbington P, Ramana R. The epidemiology of bipolar affective disorder. *Sos Psychiatry Psychiatr Epidemiology*.1995;30:279-292.
57. Akiskal HS, Bourgeois ML, Jules Angst, Post R, Moller H, Hirshfeld R. Reevaluating the prevalance of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders*. 2000;59(1):5-30.
58. Kruger S, Cooke RG, Hasey GM, Jorna T, Persad E. Comorbidity of obsessive compulsive disorder in bipolar disorder. *J Affect Disord*.1995;17(34):117-120.
59. Tohen M, Tsuang MT, Goodwin OC. Prediction of outcome in mania by moodcongruent or mood- incongruent psychotic features. *Am J Psychiatry*.1992;149(11):1580-1584.
60. Lish JD, Dime –Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RM. The National Depressive and Manic- Depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord*.1994;31(4):281- 294.
61. Kaplan H, Saddock B, Grebb J (1994) *Synopsis of Psychiatry*. Seventh Edition, New York, s.516-523.
62. McInnis MG: Recent advances in the genetics of bipolar disorder *psychiatric annals*. 27: 482-488, 1997.
63. Mendlewicz J: Genetic linkage in bipolar illness. *Am j. Psychiatry*. Apr;142(4):520,1987.
64. Öztürk MO, *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*, 10. Basım , Ankara: 2004.
65. Sobczak S, Honig A, Riedel WJ: Cauter tryptophan depletion in bipolar disorders. *Acta neuropsychiatrica* 2000: 12(3), 69-72.

- 66 . Yumru M, Savas HA ve ark. Atypical antipsychotic related metabolic syndrome in bipolar patients. *Journal of Affective Disorders* 2007; 98:247-252.
67. Coryell W, Keller M, Lavori P, Endicott J. Affective syndromes, psychotic features, and prognosis. II. Mania. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47:658–62.
68. Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C. The epidemiology of DSM-III-R Bipolar I Disorder in a general population survey. *Psychol Med*. 1997;27:1079–89.
69. Pope HG Jr, Lipinski JF Jr. Diagnosis in schizophrenia and manicdepressive illness. A reassessment of the specificity of “schizophrenic” symptoms in the light of current research. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:811-828.
70. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness*. New York, NY: Oxford University Press, 1990
71. American Psychiatric Association *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Washington DC, American Psychiatric Association. 1994;151
72. Altindag A, Yanik M, Nebioglu M. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. The comorbidity of anxiety disorders in bipolar I patients: prevalence and clinical correlates. 2006;43(1):5-10
73. Altindag A, Yanik M, Nebioglu M,. Comorbid personality disorders in subjects with bipolar I disorder. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, Issue 1 March 2006 , pages 33 - 37
74. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu AC, Herken H. *Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar*. Ankara. 1997.
75. Kaplan HI, Sadock BJ. *Synopsis of Psychiatry* .USA.1998
76. Işık E. *Güncel Şizofreni*. Ankara.2006.
77. Köroğlu E, Güleç C.*Psikiyatri Temel Kitabı*.Ankara.2007
78. Reports of the international pilot study of schizophrenia. Volume 1. Geneva SWHO, 1973.
79. Narrow WE, one-year prevalence of mental disorders,excluding substance use disorders in US: NIMH ECA prospective data. Population estimates based on U.S. Census estimates residential populationage 18 and over on july 1, 1998.
80. Regier DA, Narrow WE, Rae DS, Manderscheid RW, Locke BZ, Goodwin FK. The de facto US mental and addictive disorders service system. Epidemiologic catchment area prospective 1-year prevalence rates of disorders and services. *Arch Gen Psychiatry*. 1993 Feb;50(2):85-94.

81. Şimşek D. Şizofreni Hastalarında Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı. Elazığ.2006.
82. Abay E, Tekin S. Geçmişten günümüze psikiyatri genetiği. Psikiyatri psikoloji psikofarmakoloji (3P) dergisi. 2004;12 (Ek 2):21-30
83. Martin P, Albers M. Cerebellum and schizophrenia: a selective review. Schizophr Bull. 1995;21(2):241-50.
84. Schobel SA, Kelly MA, Corcoran CM, Van Heertum K, Seckinger R, Goetz R, et al. Anterior hippocampal and orbitofrontal cortical structural brain abnormalities in association with cognitive deficits in schizophrenia. Schizophr Res. 2009 Oct;114(1-3):110-8.
85. Takei K, Yamasue H, Abe O, Yamada H, Inoue H, Suga M, et al. Structural disruption of the dorsal cingulum bundle is associated with impaired Stroop performance in patients with schizophrenia. Schizophr Res. 2009 Oct;114(1-3):119-27.
86. Stahl SM. Essential Psychopharmacology NBaPAC.
87. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. Brain. 1999 Apr;122 (Pt 4):593-624.
88. Stahl SM. Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Application. Cambridge. 2000.
89. Birsöz S, Karaman T. Psikiyatri Tanı ve Tedavi. Ankara.2003
90. Hultman CM, Ohman A, Cnattingius S, Wieselgren IM, Lindstrom LH. Prenatal and neonatal risk factors for schizophrenia. Br J Psychiatry. 1997 Feb;170:128-33.
91. Ertuğrul A. Şizofreni etyolojisi. Türkiye klinikleri dahili tıp bilimleri dergisi. 2005;1(12):6-14.
92. Öztürk O. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara.2001
93. Stahl SM. Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Application. Cambridge. 2000.
94. Ekelund J, Hovatta I, Parker A, Paunio T, Varilo T, Martin R, et al. Chromosome 1 loci in Finnish schizophrenia families. Hum Mol Genet. 2001 Jul 15;10(15):1611-7.
95. Çetin M, Ceylan ME. Araştırma ve, klinik uygulamada biyolojik psikiyatri. İstanbul. 2005
96. Kültür S, Mete L, Erol A. Psikiyatri temel kitabı. Ankara. 2007.

97. Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental bozuklukların tanısai ve sayımsai el kitabı, Dördüncü baskı, yeniden gözden geçirilmiş tam metin (DSM-IV -TR), (çeviri editörü Köroğlu E). Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2005.
98. Köroğlu E. Psikonozoloji tanımlayıcı klinik psikiyatri. Ankara. 2004
99. Semiz ÜB. Şizofrenide rölaps. Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri. İstanbul. 2005.
100. Hafner H. Gender differences in Schizophrenia. Psychoendocrinology. 2003; 28(Suppl 2):17-54.
101. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol. 2005;289(1):8-28.
102. Ataş A, Çakmak A, Soran M. D Vitamin Metabolizması ve Rikets Hastalığı. Bakırköy Tıp Dergisi 2008;4(1):1-7.
103. Kochupillai N. The physiology of vitamin D : current concepts. Indian J Med Res 2008;127(3):256-62.
104. Henderson A. Vitamin D and the breastfed infant. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2005;34:367-72.
105. Özkan B, Yıldırım ZK. Rikets. Güncel Çocuk Sağlığı 2008;1(3):158-170.
106. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest 2006;116(8):2062-72.
107. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vitamin D Expert Panel Meeting (October 11–12, 2001, Atlanta, Georgia) Final Report. www.cdc.gov
108. Hatun Ş, Bereket B, Çalıkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003;46:224-41.
109. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357(3):266-81.
110. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. Am J Clin Nutr 1999;69(5):842-56.
111. Adams JS, Hollis BW. Vitamin D: Synthesis, metabolism and clinical measurement. In: Coe FL, Favus MJ, (eds); Disorders of bone and mineral metabolism, 2th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002:157-74.
112. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. Trends Biochem Sci 2004;29(12):664-73.
113. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. Gene 2004;338(2):143-56.

114. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current Understanding of the Molecular Actions of Vitamin D. *Physiol Rev* 1998;78(4):1193-231.
115. Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 1998;240(4854):889-95.
116. Miyamoto K, Kesterson RA, Yamanoto H, Taketani Y, Nishiwaki E, Tatsuni S, Inoue Y, Morita K, Takeda E, Pike JW. Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. *Mol Endocrinol* 1997;11(8):1165-79
117. Issa LL, Leong GM, Eisman JA. Molecular mechanism of vitamin D receptor action. *Inflamm Res* 1998;47(12):451-75.
118. Zmuda JM, Cauley JA, Ferrell RE. Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants. *Epidemiol Rev* 2000;22(2):203-17.
119. Gross C, Eccleshall TR, Malloy PJ, Villa ML, Marcus R, Feldman D. The presence of a polymorphism at the translation initiation site of the vitamin D receptor gene is associated with low bone mineral density in postmenopausal Mexican-American women. *J Bone Miner Res* 1996;11(12):1850-55.
120. Gross C, Krishnan AV, Malloy PJ, Eccleshall TR, Zhao XY, Feldman D. The vitamin D receptor gene start codon polymorphism: a functional analysis of *Fok I* variants. *J Bone Miner Res* 1998;13(11):1691-9.
121. Uitterlinden AG, Fang Y, Bergink AP, van Meurs JB, van Leeuwen HP, Pols HA. The role of vitamin D receptor gene polymorphisms in bone biology. *Mol Cell Endocrinol* 2002;197(1-2):15-21.
122. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta* 2006;371(1-2):1-12.
123. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81(3):353-73.
124. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 suppl):1689- 96.
125. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005;26(5):662-87.
126. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311(5768):1770-3.
127. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92(1):39-48.

128. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(7):451-9.
129. Holick MF. Calcium plus vitamin D and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354(21):2287-8.
130. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006;96(2):252-61.
131. Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H, et al. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(19):1466-74.
132. Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, et al. Sun exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(3):195- 9.
133. Ponsonby A-L, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002; 181-182:71- 8.
134. VanAmerongen BM, Dijkstra CD, Lips P, Polman CH. Multiple sclerosis and vitamin D: an update. *Eur J Clin Nutr* 2004;58(8):1095-109.
135. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004;50(1):72-7.
136. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin M-R, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birthcohort study. *Lancet* 2001;358(9292):1500-3.
137. Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998;352(9292):709-10.
138. McGrath J, Selten JP, Chant D. Longterm trends in sunshine duration and its association with schizophrenia birth rates and age at first registration data from Australia and the Netherlands. *Schizophr Res* 2002;54(3):199-212.
139. Gloth FM, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs. broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal effective disorder. *J Nutr Health Aging* 1999;3(1):5-7.
140. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29(1):21-30.

141. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007;85(3):788-95.
142. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357: 266–81
143. Stumpf WE, Sar M, Reid FA, Tanaka Y, DeLuca HF. Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science* 1979; 206: 1188–90
144. Stumpf WE, Sar M, Clark SA, DeLuca HF. Brain target sites for 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Science* 1982; 215:1403–5
- 145 Balabanova S, Richter HP, Antoniadis G, Homoki J, Kremmer N, Hanle J, Teller WM. 25-Hydroxyvitamin D, 24, 25-dihydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in human cerebrospinal fluid. *Klin Wochenschr* 1984;62: 1086–90
- 146 Gascon-Barre M, Huet PM. Apparent [³H]1,25-dihydroxyvitamin D₃ uptake by canine and rodent brain. *Am J Physiol* 1983; 244: E266–71
- 147 Pardridge WM, Sakiyama R, Coty WA. Restricted transport of vitamin D and A derivatives through the rat blood-brain barrier. *J Neurochem* 1985; 44: 1138–41
148. Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, Hewison M. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 888–94
149. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005; 29: 21–30
150. Fu GK, Lin D, Zhang MY, Bikle DD, Shackleton CH, Miller WL, Portale AA. Cloning of human 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase and mutations causing vitamin d-dependent rickets type 1. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 1961–70
151. Naveilhan P, Neveu I, Baudet C, Ohyama KY, Brachet P, Wion D. Expression of 25(OH) vitamin D₃ 24-hydroxylase gene in glial cells. *Neuroreport* 1993; 5: 255–7
152. Spach KM, Hayes CE. Vitamin D₃ confers protection from autoimmune encephalomyelitis only in female mice. *J Immunol* 2005; 175: 4119–26
153. Stumpf WE, Privette TH. The steroid hormone of sunlight soltrial (vitamin D) as a seasonal regulator of biological activities and photoperiodic rhythms. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 39: 283–9

154. Prufer K, Veenstra TD, Jirikowski GF, Kumar R. Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor immunoreactivity in the rat brain and spinal cord. *J Chem Neuroanat* 1999; 16: 135–45
155. Baas D, Prufer K, Ittel ME, Kuchler-Bopp S, Labourdette G, Sarlieve LL, Brachet P. Rat oligodendrocytes express the vitamin D(3) receptor and respond to 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Glia* 2000; 31: 59–68
156. Cornet A, Baudet C, Neveu I, Baron-Van Evercooren A, Brachet P, Naveilhan P. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulates the expression of VDR and NGF gene in Schwann cells in vitro. *J Neurosci Res* 1998; 53: 742–6
157. Tague SE, Smith PG. Vitamin D receptor and enzyme expression in dorsal root ganglia of adult female rats: modulation by ovarian hormones. *J Chem Neuroanat* 2011; 41: 1–12
158. Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, Maugeri NJ, Lincoln MR, Burrell A, Handunnetthi L, Handel AE, Disanto G, Orton SM, Watson CT, Morahan JM, Giovannoni G, Ponting CP, Ebers GC, Knight JC. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution. *Genome Res* 2010; 20: 1352–60
159. Nemere I, Safford SE, Rohe B, DeSouza MM, Farach-Carson MC. Identification and characterization of 1,25D3-membrane-associated rapid response, steroid (1,25D3-MARRS) binding protein. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89–90: 281–5
160. Khanal RC, Nemere I. The ERp57/GRP58/1,25D3-MARRS receptor: multiple functional roles in diverse cell systems. *Curr Med Chem* 2007; 14: 1087–93
161. Wion D, MacGrogan D, Neveu I, Jehan F, Houlgatte R, Brachet P. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a potent inducer of nerve growth factor synthesis. *J Neurosci Res* 1991; 28: 110–14
162. Neveu I, Naveilhan P, Jehan F, Baudet C, Wion D, DeLuca HF, Brachet P. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates the synthesis of nerve growth factor in primary cultures of glial cells. *Brain Res Mol Brain Res* 1994; 24: 70–6
163. Saporito MS, Brown ER, Hartpence KC, Wilcox HM, Vaught JL, Carswell S. Chronic 1,25-dihydroxyvitamin D3-mediated induction of nerve growth factor mRNA and protein in L929 fibroblasts and in adult rat brain. *Brain Res* 1994; 633: 189–96
164. Naveilhan P, Neveu I, Wion D, Brachet P. 1,25-Dihydroxyvitamin D3, an inducer of glial cell line derived neurotrophic factor. *Neuroreport* 1996; 7: 2171–5

165. Neveu I, Naveilhan P, Baudet C, Brachet P, Metsis M. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ regulates NT-3, NT-4 but not BDNF mRNA in astrocytes. *Neuroreport* 1994; 6: 124–6
166. Naveilhan P, Neveu I, Baudet C, Funakoshi H, Wion D, Brachet P, Metsis M. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ regulates the expression of the low-affinity neurotrophin receptor. *Brain Res Mol Brain Res* 1996; 41: 259–68
167. Brown J, Bianco JI, McGrath JJ, Eyles DW. 1,25- dihydroxyvitamin D₃ induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett* 2003; 343: 139–43
168. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D₃ and brain development. *Neuroscience* 2003; 118: 641–53
169. Feron F, Burne TH, Brown J, Smith E, McGrath JJ, Mackay-Sim A, Eyles DW. Developmental Vitamin D₃ deficiency alters the adult rat brain. *Brain Res Bull* 2005; 65: 141–8
170. Fernandes de Abreu DA, Eyles D, Feron F. Vitamin D, a neuro-immunomodulator: implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34 Suppl. 1: S265–77
171. Kalueff AV, Tuohimaa P. Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 12–19
172. Eyles DW, Feron F, Cui X, Kesby JP, Harms LH, Ko P McGrath JJ, Burne TH. Developmental vitamin D deficiency causes abnormal brain development. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34 Suppl. 1: S247–57
173. Baksi SN, Hughes MJ. Chronic vitamin D deficiency in the weanling rat alters catecholamine metabolism in the cortex. *Brain Res* 1982; 242: 387–90
174. Sonnenberg J, Luine VN, Krey LC, Christakos S. 1,25- Dihydroxyvitamin D₃ treatment results in increased choline acetyltransferase activity in specific brain nuclei. *Endocrinology* 1986; 118: 1433–9
175. Puchacz E, Stumpf WE, Stachowiak EK, Stachowiak MK. Vitamin D increases expression of the tyrosine hydroxylase gene in adrenal medullary cells. *Brain Res Mol Brain Res* 1996; 36: 193–6
- 176 Cass WA, Smith MP, Peters LE. Calcitriol protects against the dopamine- and serotonin-depleting effects of neurotoxic doses of methamphetamine. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1074: 261–71

177. Kesby JP, Cui X, Ko P, McGrath JJ, Burne TH, Eyles DW. Developmental vitamin D deficiency alters dopamine turnover in neonatal rat forebrain. *Neurosci Lett* 2009;461: 155–8
178. Cass WA, Peters LE, Fletcher AM, Yurek DM. Evoked dopamine overflow is augmented in the striatum of calcitriol treated rats. *Neurochem Int* 2012; 60: 186–91
179. Tekes K, Gyenge M, Folyovich A, Csaba G. Influence of neonatal vitamin A or vitamin D treatment on the concentration of biogenic amines and their metabolites in the adult rat brain. *Horm Metab Res* 2009; 41: 277–80
180. Tekes K, Gyenge M, Hantos M, Csaba G. Transgenerational hormonal imprinting caused by vitamin A and vitamin D treatment of newborn rats. Alterations in the biogenic amine contents of the adult brain. *Brain Dev* 2009; 31: 666–70
181. Barker DJ. The fetal origins of diseases of old age. *Eur J Clin Nutr* 1992; 46 Suppl. 3: S3–9
- 41 Waterland RA, Garza C. Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 179–97
183. Wjst M, Heimbeck I, Kutschke D, Pukelsheim K. Epigenetic regulation of vitamin D converting enzymes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121: 80–3
184. Wang Y, Chiang YH, Su TP, Hayashi T, Morales M, Hoffer BJ, Lin SZ. Vitamin D(3) attenuates cortical infarction induced by middle cerebral arterial ligation in rats. *Neuropharmacology* 2000; 39: 873–80
185. Riaz S, Malcangio M, Miller M, Tomlinson DR. Avitamin D(3) derivative (CB1093) induces nerve growth factor and prevents neurotrophic deficits in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* 1999; 42: 1308–13
186. Brewer LD, Thibault V, Chen KC, Langub MC, Landfield PW, Porter NM. Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with downregulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons. *J Neurosci* 2001; 21: 98–108
187. Wang JY, Wu JN, Cherng TL, Hoffer BJ, Chen HH, Borlongan CV, Wang Y. Vitamin D(3) attenuates 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in rats. *Brain Res* 2001; 904: 67–75
188. Smith MP, Fletcher-Turner A, Yurek DM, Cass WA. Calcitriol protection against dopamine loss induced by intracerebroventricular administration of 6-hydroxydopamine. *Neurochem Res* 2006; 31: 533–9
189. Shinpo K, Kikuchi S, Sasaki H, Moriwaka F, Tashiro K. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on cultured mesencephalic dopaminergic neurons to the

combined toxicity caused by L-buthionine sulfoximine and 1-methyl-4-phenylpyridine. J Neurosci Res 2000; 62: 374–82

190. Ibi M, Sawada H, Nakanishi M, Kume T, Katsuki H, Kaneko S, Shimohama S, Akaike A. Protective effects of 1 α ,25-(OH)₂D₃ against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephalic culture. *Neuropharmacology* 2001; 40: 761–71

191. Taniura H, Ito M, Sanada N, Kuramoto N, Ohno Y, Nakamichi N, Yoneda Y. Chronic vitamin D₃ treatment protects against neurotoxicity by glutamate in association with upregulation of vitamin D receptor mRNA expression in cultured rat cortical neurons. J Neurosci Res 2006; 83: 1179–89

192. Garcion E, Sindji L, Montero-Menei C, Andre C, Brachet P, Darcy F. Expression of inducible nitric oxide synthase during rat brain inflammation: regulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Glia* 1998; 22: 282–94

193. Garcion E, Sindji L, Leblondel G, Brachet P, Darcy F. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ regulates the synthesis of gamma-glutamyl transpeptidase and glutathione levels in rat primary astrocytes. J Neurochem 1999; 73: 859–66

194. de Viragh PA, Haglid KG, Celio MR. Parvalbumin increases in the caudate putamen of rats with vitamin D hypervitaminosis. Proc Natl Acad Sci U S A 1989; 86: 3887–90

195. Glass CK, Saijo K, Winner B, Marchetto MC, Gage FH. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell* 2010; 140: 918–34

196. Garcion E, Nataf S, Berod A, Darcy F, Brachet P. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits the expression of inducible nitric oxide synthase in rat central nervous system during experimental allergic encephalomyelitis. *Brain Res Mol Brain Res* 1997; 45: 255–67

197. Ko P, Burkert R, McGrath J, Eyles D. Maternal vitamin D₃ deprivation and the regulation of apoptosis and cell cycle during rat brain development. *Brain Res Dev Brain Res* 2004; 153: 61–8

198. Almeras L, Eyles D, Benech P, Laffite D, Villard C, Patatian A, Boucraut J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Developmental vitamin D deficiency alters brain protein expression in the adult rat: implications for neuropsychiatric disorders. *Proteomics* 2007; 7: 769–80

199. Eyles D, Almeras L, Benech P, Patatian A, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Developmental vitamin D deficiency alters the expression of genes encoding

mitochondrial, cytoskeletal and synaptic proteins in the adult rat brain. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 538–45

200. Grecksch G, Ruthrich H, Holtt V, Becker A. Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with changes of synaptic plasticity in the dentate gyrus in adult rats. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34 Suppl. 1: S258–64

201. Levenson CW, Figueiroa SM. Gestational vitamin D deficiency: long-term effects on the brain. *Nutr Rev* 2008; 66: 726–9

202. Veenstra TD, Prufer K, Koenigsberger C, Brimijoin SW, Grande JP, Kumar R. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ receptors in the central nervous system of the rat embryo. *Brain Res* 1998; 804: 193–205

203. Cui X, McGrath JJ, Burne TH, Mackay-Sim A, Eyles DW. Maternal vitamin D depletion alters neurogenesis in the developing rat brain. *Int J Dev Neurosci* 2007; 5: 227–32

204. Burne TH, Becker A, Brown J, Eyles DW, Mackay-Sim A, McGrath JJ. Transient prenatal Vitamin D deficiency is associated with hyperlocomotion in adult rats. *Behav Brain Res* 2004; 154: 549–55

205. Becker A, Eyles DW, McGrath JJ, Grecksch G. Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with subtle alterations in learning and memory functions in adult rats. *Behav Brain Res* 2005; 161: 306–12

206. Becker A, Grecksch G. Pharmacological treatment to augment hole board habituation in prenatal Vitamin d-deficient rats. *Behav Brain Res* 2006; 166: 177–83

207. Harms LR, Eyles DW, McGrath JJ, Mackay-Sim A, Burne TH. Developmental vitamin D deficiency alters adult behaviour in 129/SvJ and C57BL/6J mice. *Behav Brain Res* 2008; 187: 343–50

208. Kesby JP, O’Loan JC, Alexander S, Deng C, Huang XF, McGrath JJ, Eyles DW, Burne TH. Developmental vitamin D deficiency alters MK-801-induced behaviours in adult offspring. *Psychopharmacology (Berl)* 2012; 220: 455–63

209. Burne TH, O’Loan J, Splatt K, Alexander S, McGrath JJ, Eyles DW. Developmental vitamin D (DVD) deficiency alters pup-retrieval but not isolation-induced pup ultrasonic vocalizations in the rat. *Physiol Behav* 2011; 102: 201–4

210. Li YC, Pirro AE, Amling M, Delling G, Baron R, Bronson R, Demay MB. Targeted ablation of the vitamin D receptor: an animal model of vitamin d-dependent rickets type II with alopecia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 9831–5

211. Yoshizawa T, Handa Y, Uematsu Y, Takeda S, Sekine K, Yoshihara Y, Kawakami T, Arioka K, Sato H, Uchiyama Y, Masushige S, Fukamizu A, Matsumoto T, Kato S. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. *Nat Genet* 1997; 16: 391–6
212. Kalueff A, Loseva E, Haapasalo H, Rantala I, Keranen J, Lou YR, Minasyan A, Keisala T, Miettinen S, Kuuslahti M, Tuohimaa P. Thalamic calcification in vitamin D receptor knockout mice. *Neuroreport* 2006; 17: 717–21
213. Kalueff AV, Lou YR, Laaksi I, Tuohimaa P. Impaired motor performance in mice lacking neurosteroid vitamin D receptors. *Brain Res Bull* 2004; 64: 25–9
214. Burne TH, McGrath JJ, Eyles DW, Mackay-Sim A. Behavioural characterization of vitamin D receptor knockout mice. *Behav Brain Res* 2005; 157: 299–308
215. Minasyan A, Keisala T, Lou YR, Kalueff AV, Tuohimaa P. Neophobia, sensory and cognitive functions, and hedonic responses in vitamin D receptor mutant mice. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 104: 274–80
216. Zou J, Minasyan A, Keisala T, Zhang Y, Wang JH, Lou YR, Kalueff A, Pyykko I, Tuohimaa P. Progressive hearing loss in mice with a mutated vitamin D receptor gene. *Audiol Neurotol* 2008; 13: 219–30
217. Minasyan A, Keisala T, Zou J, Zhang Y, Toppila E, Syvala H, Lou YR, Kalueff AV, Pyykko I, Tuohimaa P. Vestibular dysfunction in vitamin D receptor mutant mice. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009; 114: 161–6
218. Kalueff AV, Minasyan A, Keisala T, Kuuslahti M, Miettinen S, Tuohimaa P. Increased severity of chemically induced seizures in mice with partially deleted Vitamin D receptor gene. *Neurosci Lett* 2006; 394: 69–73
219. Keisala T, Minasyan A, Lou YR, Zou J, Kalueff AV, Pyykko I, Tuohimaa P. Premature aging in vitamin D receptor mutant mice. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009; 115: 91–7
220. Kalueff AV, Lou YR, Laaksi I, Tuohimaa P. Increased anxiety in mice lacking vitamin D receptor gene. *Neuroreport* 2004; 15: 1271–4
221. Keisala T, Minasyan A, Jarvelin U, Wang J, Hamalainen T, Kalueff AV, Tuohimaa P. Aberrant nest building and prolactin secretion in vitamin D receptor mutant mice. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 104: 269–73
222. Burne TH, Johnston AN, McGrath JJ, Mackay-Sim A. Swimming behaviour and post-swimming activity in Vitamin D receptor knockout mice. *Brain Res Bull* 2006; 69: 74–8

223. Dardenne O, Prud'homme J, Arabian A, Glorieux FHS, Arnaud R. Targeted inactivation of the 25-hydroxyvitamin D(3)-1(alpha)-hydroxylase gene (CYP27B1) creates an animal model of pseudovitamin d-deficiency rickets. *Endocrinology* 2001; 142: 3135–41
224. Panda DK, Miao D, Bolivar I, Li J, Huo R, Hendy GN, Goltzman D. Inactivation of the 25-hydroxyvitamin D 1alpha-hydroxylase and vitamin D receptor demonstrates independent and interdependent effects of calcium and vitamin D on skeletal and mineral homeostasis. *J Biol Chem* 2004; 279: 16754–66
225. Jablonski NG, Chaplin G. Colloquium paper: human skin pigmentation as an adaptation to UV radiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107 Suppl. 2: 8962–8
226. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 373–
227. Parra EJ. Human pigmentation variation: evolution, genetic basis, and implications for public health. *Am J Phys Anthropol* 2007; Suppl. 45: 85–105
228. McGrath J. Does 'imprinting' with low prenatal vitamin D contribute to the risk of various adult disorders? *Med Hypotheses* 2001; 56: 367–71
229. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7: 268–77
230. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet* 2009; 374: 635–45
231. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 1999; 122 (Pt 4): 593–624
232. Hare EH. Season of birth in schizophrenia and neurosis. *Am J Psychiatry* 1975; 132: 1168–71
233. Torrey EF, Miller J. Season of birth and schizophrenia: southern hemisphere data. *Aust N Z J Psychiatry* 1997; 31: 308–9
234. Davies G, Welham J, Chant D, Torrey EF, McGrath J. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2003; 29: 587–93
235. Berk M, Terre-Blanche MJ, Maude C, Lucas MD, Mendelsohn M, O'Neill-Kerr AJ. Season of birth and schizophrenia: southern hemisphere data. *Aust N Z J Psychiatry* 1996; 30: 220–2

236. McGrath JJ, Welham JL. Season of birth and schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of data from the Southern Hemisphere. *Schizophr Res* 1999; 35:237–42
237. Suvisaari JM, Haukka JK, Lonnqvist JK. Season of birth among patients with schizophrenia and their siblings: evidence for the procreational habits hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 754–7
238. Saha S, Chant DC, Welham JL, McGrath JJ. The incidence and prevalence of schizophrenia varies with latitude. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 114: 36–9
239. Bhugra D, Leff J, Mallett R, Der G, Corridan B, Rudge S. Incidence and outcome of schizophrenia in whites, African-Caribbeans and Asians in London. *Psychol Med* 1997; 27: 791–8
240. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 12–24
241. McGrath J, Eyles D, Mowry B, Yolken R, Buka S. Low maternal vitamin D as a risk factor for schizophrenia: a pilot study using banked sera. *Schizophr Res* 2003; 3: 73–8
242. McGrath J, Saari K, Hakko H, Jokelainen J, Jones P, Jarvelin MR, Chant D, Isohanni M. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr Res* 2004; 67: 237–45
243. McGrath JJ, Eyles DW, Pedersen CB, Anderson C, Ko P, Burne TH, Norgaard-Pedersen B, Hougaard DM, Mortensen PB. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 889–94
244. Cardno AG, Gottesman II. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet* 2000; 97: 12–17
245. Amato R, Pinelli M, Monticelli A, Miele G, Coccozza S. Schizophrenia and vitamin D related genes could have been subject to latitude-driven adaptation. *BMC Evol Biol* 2010; 10: 351
246. Felix TM, Petrin AL, Sanseverino MT, Murray JC. Further characterization of microdeletion syndrome involving
247. McCann, J. C., & Ames, B. N. (2008). Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? *FASEB Journal*, 22(4), 982-1001.

248. Schneider, B., Weber, B., Frensch, A., Stein, J., & Fritze, J. (2000). Vitamin D in schizophrenia, major depression and alcoholism. *Journal of Neural Transmission*, 107(7), 839-842.
249. Hollick, M.F. (2010). The vitamin d solution: A 3-step strategy to cure our most common health problem. New York:Hudson Street Press.
250. Berk, M., Sanders, K. M., Pasco, J. A., Jacka, F. N., Williams, L. J., Hayles, A. L., et al. (2007). Vitamin D deficiency may play a role in depression. *Medical Hypotheses*, 69(6),1316-1319.
251. Gloth III, F. M., Alam, W., & Hollis, B. (1999). Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of Seasonal Affective Disorder. *Journal of Nutrition, Health and Aging*, 3(1), 5-7.
252. Wilkins, C. H., Sheline, Y. I., Roe, C. M., Birge, S. J., & Morris, J. C. (2006). Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults.*American Journal of Geriatric Psychiatry*, 14(12), 1032-1040.
253. Stumpf WE, Privette TH. Light, vitamin D and psychiatry. Role of 1,25 dihydroxyvitamin D3 (solatriol) in etiology and therapy of seasonal affective disorder and other mental processes. *J Psychopharmacol*1989; 97: 285–94.
254. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin d receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005; 29: 21–30.
255. G.Parker, H.Brotchie Clinical Overview D for Depression :any role for vitamin D? *Acta psychiatr* 2011 124,243-249
256. Lips P, Wiersinga A, van Ginkel FC, et al. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(4):644-50.
257. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338(12):777-83.
258. Specker BL, Ho ML, Oestreich A, et al. A prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. *J Pediatr*. 1992;120(5):733-39.
259. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009;19(2):73-8.
260. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev* 2005;10(2):94- 111.

261. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten E: Türk Psikiyatri Dergisi 2001:13:107-114
262. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA Arating scale for mania:realiability, validatiy and sensitivitiy. Br J Psychiatry 1978:133:429-435
263. Kostakoğlu E, Batur S, Tiryaki A, Göğüş A. Pozitif ve negatif sendrom Ölçeğinin Türkçe Uyarlamasının Geçerlilik ve güveninirliliği Türk Psikoloji Dergisi 1999:14:23-32
- 264.Kay SR, Fiszbein A, Opler LA, The Positive and negative syndrome scale for schizophrenia Schizophrenia Bull 1987:13,261-276
265. A.Akdemir , S.Öresel , H.Türkçapar, N İşcan ,H.Özbay Hamilton Depresyon derecelendirme ölçeğinin geçerliliği, güvenirliliği ve klinikte kullanımı, Piskiyatri Psikoloji Piskofarmakoloji 1996:4:251-259
266. Williamss BW.A structured interview guide for hamilton Depression Rating Scale Arch Gen Psychiatr 1978:45 :742-747
267. Vitamin D, paratroid hormone, serum calcium and phosphorus in patients with schizophrenia and major depression İnternational Journal Of Psychiatry in Clinical Practice 2013 :17:30-34
268. Mats B. Humblea, Sven Gustafssonb, Susanne Bejerota Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) among psychiatric out-patients in Sweden: Relations with season, age, ethnic origin and psychiatric diagnosis Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 121 (2010) 467–470
269. D. J. Armstrong & G. K. Meenagh & I. Bickle & A. S. H. Lee & E. -S. Curran & M. B. Finch Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia Clin Rheumatol (2007) 26:551–554
270. B. Schneider, B. Weber, A. Frensch, J. Stein, J. Fritz, Vitamin D in schizophrenia, major depression and alcoholism, J. Neural Transm. 107 (2000) 839–842
271. McGrath JJ, Eyles DW, Pedersen CB et al. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case–control study. Archives of General Psychiatry 2010; 67: 889–894.
272. J. McGrath, Does ‘imprinting’ with low prenatal vitamin D contribute to the risk of various adult disorders? Med. Hypotheses 56 (2001) 367–371.
273. J. McGrath, Hypothesis: is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia? Schizophr. Res. 40 (1999) 173–177.

274. J.J. McGrath, D.W. Eyles, C.B. Pedersen, C. Anderson, P. Ko, T.H. Burne, B. Norgaard-Pedersen, D.M. Hougaard, M. PB, Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study, *Arch. Gen. Psychiatry* 67 (2010) 889–894.
275. J.J. McGrath, M.G. Kimlin, S. Saha, D.W. Eyles, A.V. Parisi, Vitamin D insufficiency in south-east Queensland, *Med. J. Aust.* 174 (2001) 150–151.
276. White, T., Anjum, A., Schulz, C., 2006. The schizophrenia prodrome. *Am. J. Psychiatry* 163, 376–380.
277. McGrath, J., Saari, K., Hakko, H., Jokelainen, J., Jones, P., Jarvelin, M.R., Chant, D., Isohanni, M., 2004. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr. Res.* 67 (2–3), 237–245.
278. Gama, R., Waldron, J.L., Ashby, H.L., Cornes, M.P., Bechervaise, J., Razavi, C., Thomas, O.L., Chugh, S., Deshpande, S., Ford, C., 2012. Hypovitaminosis D and disease: consequence rather than cause? *BMJ* 345 (e5706-e5706).
279. Miller, B.J., Buckley, P., Seabolt, W., Mellor, A., Kirkpatrick, B., 2011. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol. Psychiatry* 70 (7), 663–671.
280. Eskandari, F., Martinez, P. E., Torvik, S., Phillips, T. M., Sternberg, E. M., Mistry, S., et al. (2007). Low bone mass in premenopausal women with depression. *Archives of Internal Medicine*, 167(21), 2329-2336.
281. Hoogendijk WJG, Lips P, Dik MG, Deeg DJH, Beekman ATF, Penninx WJH. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:508–512.
282. Mats B. Humblea,*, Sven Gustafssonb, Susanne Bejerota Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) among psychiatric out-patients in Sweden: Relations with season, age, ethnic origin and psychiatric diagnosis *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 121 (2010) 467–470
283. Plenge P, Rafaelsen O. Lithium effects on calcium, magnesium and phosphate in man: effects on balance, bone mineral content, fecal and urinary excretion. *Acta Psychiatr Scand* 1982; 66: 361-373.
284. Mak T, Shek C, Chow C, et al. Effects of lithium therapy on bone mineral metabolism: a two-year prospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3857-3859.

285. Christiansen C, Baastrup PC, Lindgreen P, Transbol I. Endocrine effects of lithium. II. Primary hyperparathyroidism. *Acta Endocrinol* 1978; 88: 528-534.
286. Stancer HC, Forbath N. Hyperparathyroidism hypothyroidism and impaired renal function after 10 to 20 years of lithium treatment. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1042-1045.
287. Christiansen C, Baastrup PC, Transbol I. Osteopenia and dysregulation of devalend cations in lithium-treated patients. *Neuropsychobiology* 1975;1:344-354.
288. McHenry CR, Stenger DB, Racke F. Investigation of calcium induced hidrolisis of phosphoinositides in normal and lithium treated paratyroid cells. *Am J Surg* 1995;170: 484-487.
289. Haden ST, Stoll AL, McCormick S, Scott J, Fuleihan GE. Alterations in paratyroid dynamics in lithium treated subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2844-2848.
290. Hahn TJ, Hendin BA, Scharp CR. Effect of chronic anticonvulsant terapy on serum 25-hydroxycalciferol levels in adults. *N Engl J Med* 1972; 287: 900-904.
291. Hahn TJ. Bone complications of anticonvulsants. *Drugs* 1976; 12: 201-211.
292. R. Boerman, D. Cohen, P.F. Schulte do vitamin d levels in bipolar and schizopenia outpatients differ? outcome of a dutch cross-sectional study Topic: 48 - Epidemiology and Social Psychiatry
293. Petersen P. Psychiatric disorders in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1968;28(10):1491-1495.
294. Watson LC, Marx CE. New onset of neuropsychiatric symptoms in the elderly: possible primary hyperparathyroidism. *Psychosomatics*. 2002;43(5):413-417.
295. Witte J. G. Hoogendijk, MD, PhD; Paul Lips, MD, PhD; Miranda G. Dik, PhD; Dorly J. H. Deeg, PhD; Aartjan T. F. Beekman, MD, PhD; Brenda W. J. H. Penninx, PhD Depression Is Associated With Decreased 25-Hydroxyvitamin D and Increased Parathyroid Hormone Levels in Older Adults *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(5):508-512
296. C. Joborn, J. Hetta, J. Rastad, H. Ågren, G. Åkerström, S. Ljunghall, Psychiatric symptoms and cerebrospinal fluid monoamine metabolites in primary hyperparathyroidism, *Biol. Psychiatry* 23 (1988) 149–158.
297. W.J. Hoogendijk, P. Lips, M.G. Dik, D.J. Deeg, A.T. Beekman, B.W. Penninx, Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults, *Arch. Gen. Psychiatry* 65 (2008) 508–512.

298. W.D. Fraser, Hyperparathyroidism, *Lancet* 374 (2009) 145–158
299. R. Jorde, K. Waterloo, F. Saleh, E. Haug, J. Svartberg, Neuropsychological function in relation to serum parathyroid hormone and serum 25-hydroxyvitamin D levels. The Tromsø study, *J. Neurol.* 253 (2006) 464–470.
300. Kroger H, Kotaniemi A, Vaino P, Alhava E. Bone densitometry of the spine and femur in children by dual-energy x-ray absorptiometry. *Bone Miner* 1992; 17: 75-85.
301. Sheth RD, Wesolowski CA, Jacob JC, et al. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *J Pediatr* 1995; 127: 256-262.
302. Boluk A, Guzelipek M, Savlı H, Temel I, Ozişik HI, Kaygusuz A. *Pharmalogical Research* 2004; 50: 93-97.
303. Gough H, Goggin T, Bissessar A, Baker M, Crowley M, Callaghan N. A comperative study of the relative influence of different anticonvulsant drugs. UV exposure and diet on vitamin D and calcium metabolism in out patients with epilepsy. *Q J Med* 1986; 230:569-577.
304. Skillen AW, Piederer AM. Serum gamma glutamyl transferase and alkaline phosphatase activities in epileptics receiving anticonvulsant therapy. *Clin Chim Acta* 1976; 72: 245-251.
305. Okesina AB, Donaldson D, Lascelles PT. Isoenzymes of alkaline phosphatase in epileptic patients receiving carbamazepine monotherapy. *J Clin Pathol* 1991; 44: 480-482.
306. Stephen LJ, McLennan AR, Harrison JH, et al. Bone density and epileptic drugs: a case controlled study. *Seizure* 1999; 8: 339-342.
307. Guo CY, Ronen GM, Atkinson SA. Long-term valproate and lamotrigine treatment may be a marker for reduced growth and bone mass in children with epilepsy. *Epilepsia*. 2001; 42:1141-1147.
308. 3. Kayaalp S O, Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Cilt 2. Altıncı baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara, 1992;pp:1864-1867.
309. Giannini A J, Houser W L, Laiselle R H, Giannini M C. Antimatic effect of verapamil. *Am J Psychiatry*, 1984;141 (12);1602-1608.
310. Rubin R P. The role of calcium in the relase of neurotransmitter substances and hormones. *Pharmacol Rev.*,1970;22:389-428.
311. Coyle J J, Puttfarcken P. Oxidative stress glutamate and neurodegenerative disorders. *Science*, 1993;262:689-695.

312. See R E, Chapman M E. Chronic haloperidol but not clozapine produces altered oral movements and increased extracellular glutamate in rats. *Eur. J. Pharm.* 1994;263:269-276.