

D Vitamini ve Psikiyatrik Hastalıklar

Vitamin D and Psychiatric Disorders

Prof.Dr. Nazan AYDIN,^a

Yrd.Doç.Dr. Elif ORAL^a

^aPsikiyatri AD,
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Erzurum

Yazışma Adresi/Correspondence:
Prof.Dr. Nazan AYDIN
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Psikiyatri AD,
Erzurum, TÜRKİYE
nmda25@gmail.com

ÖZET İnsanların kapalı alanlarda daha fazla zaman geçirmesi ya da iklim koşulları nedeniyle daha az güneş ışığına maruz kalması ve dengesiz beslenme, D vitamini eksikliğine bağlı problemlerin yaygınlaşmasıyla sonuçlanmıştır. Mevcut bilimsel veriler 25-hidroxyvitamin D (25(OH)D) düzeylerindeki yetersizlik ile bazı psikiyatrik hastalıklar arasında da bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca D vitamini yetersizliği nedeniyle ortaya çıkan bedensel hastalıklarda psikiyatrik bozuklukların da daha sık görülmesi bu ilişkiyi destekler niteliktedir. D vitamini sinir sistemi için önemli bir biyokimyasal madde olup koruyucu işlevleri olan nörotrofik faktörlerin sentezlenmesinde görev aldığı ve antioksidanları artırdığı gösterilmiştir. Monoaminlerin sentezlenmesinde rolü olduğundan hem duygudurumun düzenlenmesinde hem de bilişsel işlevler üzerinde etkisinin olması beklenen bir durumdur. Bu yazıda öncelikle D vitamini eksikliği ile ilişkili olması muhtemel olan otistik bozukluk, bilişsel bozukluklar, demans, şizofreni, depresyon gibi psikiyatrik bozukluklar ve olası mekanizmalardan bahsedilmiştir. Daha sonra D vitamini eksikliği ile bağlantılı medikal patolojilerde gözlenebilen psikiyatrik belirtilere değinilmiştir. Son olarak da D vitamini eksikliği ile ilişkili olması muhtemel psikiyatrik tabloları önleme ve tedavi yaklaşımı hakkında bilgi verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: D vitamini; zihinsel bozukluklar; güneş ışığı

ABSTRACT People spend more time indoors or less sun light exposure due to climate conditions, and nutritional deficiencies have been resulted in more widespread of vitamin D deficiency and related problems. Current scientific data suggested that a possible relationship between lower 25-hydroxyvitamin D (25(OH) D) levels and psychiatric disorders. Furthermore, higher comorbidity levels between psychiatric disorders and somatic diseases caused by vitamin D deficiency seem to support this relationship. It is shown that vitamin D is a biochemical factor that have important role on secretion of neurotrophic factors which is essential for protection of central nervous system, and increases antioxidants. It is supposed that vitamin D has some effects on regulation of mood and cognitive functions because it has a role on synthesis of monoamines. In this review, first mentioned have been psychiatric disorders probable which is associated with Vitamin D deficiency such as autism, schizophrenia, cognitive deficits, mood disorders and possible action mechanisms. Then, psychiatric symptoms are observed in the medical pathologies related with vitamin D deficiency have been mentioned. Finally, information has been given about the prevention and treatment of possible psychiatric statements which are related with vitamin D deficiency.

Key Words: Vitamin D; mental disorders; sunlight

Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2012;8(2):104-9

Sanayi ve teknolojiye gelişmeler ve modern yaşam insanların, zamanlarının önemli bir kısmını binalarda, arabalarda, güneş korumalı mekânlarda geçirmeye başlamasıyla sonuçlanmış ve buna bağlı olarak da D vitamini (DV) eksikliği önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmıştır. DV'nin ilk önceleri

çocuklarda raşitizm gibi hastalıklardaki önemi fark edilirken artık insanların duygudurumu, bilişsel işlevleri üzerine etkileri ve hatta şizofreni, otizm, depresyon ve demans gibi bazı psikiyatrik hastalıkların oluşumuna katkılarının da azımsanamayacak düzeyde olduğu açığa çıkmış bulunmaktadır.

Son 250 yılda psikiyatrik hastalıkların görülme sıklığında özellikle de şizofreni ve bipolar bozukluk sıklığında 20 kattan fazla bir artış olduğu bildirilmiştir.¹ Bu çarpıcı artış yaşlı nüfusta da kendini göstermiş olup ABD de 65 yaşın üzerindeki toplumda psikiyatrik hastalık insidansının 1970 yılındaki 4 milyona karşılık 2030'da %275 artışla 15 milyon olacağı tahmin edilmektedir.² Psikiyatrik hastalıkların artışında elbette başka faktörlerin de etkisi olabilmekle beraber kolaylaştırıcı bir faktör ya da neden olarak modern yaşam koşulları nedeniyle daha az güneş ışığına maruz kalmak ya da yeterince DV içeren besin tüketememenin de üzerinde durulması gereken bir konu olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 1).

BEYİNDE DV' NİN İŞLEVİ

DV reseptörleri ve 25-hydroxyvitamin D'yi calcitriol'e dönüştüren enzim beynin her yerinde mevcuttur. Calcitriol, beyin hücrelerinde bazı genlerin ekspresyonunu değiştirir. Bunlara beyin hücrelerinin canlılığını sürdürmesi ve daha özelleşmiş olmalarını sağlayan nörotrofinler de dâhildir. Calcitriol tüm beyinde sinir hücrelerinin gerektiğinde daha özelleşmiş hücrelere dönüşmesine yardım eder.³

TABLO 1: DV eksikliği ile psikiyatrik hastalıkların ilişkisini düşündüren veriler listelenmiştir.

Epidemiyolojik veriler daha az güneş ışığına maruz kalmakla psikiyatrik hastalıklar arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir.
Güneş ışığının daha az olduğu bölgelere göç eden insanlarda psikiyatrik hastalıkların arttığı gösterilmiştir.
25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] düzeylerinde yetersizlik ile psikiyatrik hastalıklar ilişkili bulunmuştur.
Teorik modeller (in vitro ya da hayvan modelleri) DV eksikliğin psikiyatrik bozukluklara nasıl yol açtığını açıklayabilmektedir.
Beyinde DV reseptörleri mevcuttur ve nörotrofik faktörlerin biyosentezi, nitrik oksit sentetazın sentezi ve glutatyon düzeylerinin artışında rolleri olduğu gösterilmiştir.
Hayvanlarda DV eksikliği olan annelerden doğan yavrularda ciddi beyin anormallikleri gösterilmiştir.
DV eksikliği ile ortaya çıktığı düşünülen hastalıklarla (osteoporoz, diyabet, kalp hastalığı, hipertansiyon, multipl skleroz ve romatoid artrit) psikiyatrik hastalıklar biriktirilmiş göstermektedir.
Yapılan çalışmalar bazı psikiyatrik olguların DV tedavisiyle iyileşebildiğini göstermiştir.

1,25(OH)₂D₃ glia hücrelerinde ve nöronlarda DV nükleer reseptörlerine bağlanarak beyin işlevlerine dâhil olur. 1,25(OH)₂D₃, santral sinir sisteminde nörotrofik faktörlerin ve monoaminlerin sentezinde rol alan enzimlerden en azından birinin biosentezinde rol alır. 1,25(OH)₂D₃ aynı zamanda beyinde detoksifikasyon yollarlarında rol alan indüklenbilir nitrik oksit sentaz enziminin sentezlenmesinin inhibisyonu ve glutatyon düzeylerinin artmasını sağlayarak bu süreçlere dâhil olur. Bu hormonun sinir sistemini koruyucu ve bağışıklık sistemini düzenleyici etkileri çeşitli hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Ayrıca, 1,25(OH)₂D₃ glioma hücre ölümünü indüklemesi nedeniyle beyin tümörlerinin tedavisi için ümit vaadeden bir hormon olarak ilgi çekmektedir.⁴ Tirozin hidroksilaz beyinde monoaminlerin sentezinde hız kısıtlayan bir enzimdir. DV sıçanlarda adrenal medulla hücrelerinde tirozin hidroksilaz geninin ekspresyonunu artırmıştır.⁵ Benzer bir mekanizma serotonin düzeylerini artırması için de hipotez edilmektedir.⁶ DV eksikliği olan anne ratlardan doğan yavrularda doğumda beyinde önemli değişiklikler olduğu, anormal büyüme ve gelişim gösterdikleri bildirilmiştir.⁷ Bu anormallikler direk olarak DV eksikliğine bağlı olmayabilir. Bununla beraber, kalsiyumun vücutta nasıl kullanıldığının kontrolünde DV çok önemli olup kalsiyum da beyin gelişiminde kritik bir öneme sahiptir.³ Vitamin D, mitozun güçlü inhibitörüdür ve çeşitli hücrelerin ayrımlaşmasında promoterdir, ve hücre kültüründe mitozu devam etmekte olan hücrelerin oranını belirgin olarak azaltır buna paralel olarak da kültüre edilmiş beyin hücrelerinde çoğaltılan hipokampal hücrelerde hem sinir büyüme faktörü hem de nörit outgrowth faktörünün artmasını sağlar.⁸ Lambert ve ark. 1 yıl boyunca aldıkları kan örneklemeleri ile yaptıkları çalışmada 101 sağlıklı Avustralyalı erkekte güneş ışığına maruz kalmakla beyinde serotonin düzeyinin arttığını açık bir şekilde göstermişlerdir.⁹ Bu durum, güneş ışığının endorfin salgılanmasına yol açabileceği ve bunun da kişinin iyi hissetmesine neden olabileceği varsayımı ile açıklanabileceği düşünülse de UVA maruziyetinden sonra endorfin düzeyinde benzer bir artış gösterilememiştir.^{10,11}

DV YETERSİZLİĞİ İLE PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR ARASINDAKİ İLİŞKİ

ŞİZOFRENİ

Şizofreni, kişinin düşüncesini, hareketlerini, duygularını ifade şeklini, gerçeği algılamasını bozan ciddi bir psikiyatrik rahatsızlıktır. Şizofreninin büyük ölçüde nörogeşimsel bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. Bu bozukluğun ortaya çıkması ve seyrinde biyopsikososyal

faktörlerin katkısı söz konusudur. Gelişim dönemlerinde hatta anne karnındayken maruz kalınan bazı durumlar da etiyojide göz önünde tutulur.

Özellikle gebelik döneminde güneş ışığına daha az maruz kalınan mevsimler olan sonbahar-kış dönemlerinde doğan çocuklarda hem şizofreni hem de bipolar bozukluğun %5-8 oranında daha fazla görüldüğü bildirilmiştir.¹²⁻¹⁴ Yıl boyunca güneş ışığına maruz kalma düzeyinin nispeten değişmediği bölgelerde ise şizofreni görülme sıklığında belirli bir doğum mevsimselliği ilişkisi gözlenmediği görülmüştür.¹⁵ Özellikle daha yüksek rakımda yaşayan ya da daha az güneş ışığına maruz kalınan bölgelerde yaşayanlarda ve derisi daha koyu olanlarda şizofreninin daha sık olarak görülmesi aynı sebeplerle ortaya çıkan DV yetersizliği ile şizofreni arasında bir bağlantıyı akla getirmektedir.¹⁶

OTİSTİK BOZUKLUK

Otizmin kaynağı bilinmemekle beraber son 30 yılda görülme sıklığında önemli bir artış olmuştur. Otizm günümüzde 110 çocuktan birini etkilemektedir. Genellikle hayatın ilk 3 yılında başlar ve bu hastalıkta çocukta iletişim becerileri ya hiç gelişmez ya da çok yavaş ve yetersiz gelişir. Bu nedenle de diğer çocuklarla iletişime geçmez, insanlarla göz teması kurmaz ve tekrarlayıcı hareketler yapar. %10 civarında küçük bir grup hastanın da şaşırtıcı derecede hafıza potansiyeli gibi alışılmamış yeteneklere sahip olduğunu görebiliriz. Bu belirtiler hayat boyu da devam eder. %50'ye varan kısmı erişkinlikte de hayatlarını kendi başlarına sürdüremez ve özel bakım gerektirirler. Otistik Bozuklukla DV ilişkisini gösteren veriler Tablo 2'de listelenmiştir.

Bu veriler ilgi çekici olmakla beraber tümüyle doğrulanmış değildir. Otizmi önlemek için gebelikte DV kullanması gerekliliğini ifade edebilmek için çalışmaların devamı gereklidir.

BİLİŞSEL İŞLEVLER VE DV İLİŞKİSİ

DV ile bilişsel işlevler arasında ilişki olduğuna dair veriler artmaktadır. Bilişsel işlevler beynin günlük hayattaki aktiviteler için mevcut bilgiyi kullanma ve idare edebilme düzeyiyle ölçülür. DV'nin metabolik yolları beyinde özellikle planlama, işleme ve yeni hafıza oluşturma gibi işlevlerde rol alan hipokampus ve serebellum gibi beyin bölgelerinde bulunur. Bu da DV'nin bilişsel işlevlerde rolü olduğunu düşündürür. Özellikle bakım merkezlerinde bulunan yaşlılar yeterince güneş ışığına çıkmadıklarından dolayı daha fazla risk altındadır. 1000 yaşlı ile yapılan bir çalışmada sadece %35'inin yeterli DV

TABLO 2: Otistik bozuklukla DV ilişkisini gösteren veriler.

Otistik bozukluk daha az güneş ışığı olan bölgelerde daha sıktır. Yaz aylarında doğanlara kıyasla kış aylarında doğan çocuklarda gelişimi daha muhtemeldir.
Otistik bozukluk anneleri daha düşük DV düzeyine sahip olmaya meyilli olan Afrikan-Amerikan çocuklarda daha yaygındır.
Gebelik sırasında DV eksikliği olan annelerin çocuklarında ortaya çıkan anormallikler otistik çocuklarınkine benzerdir (Dolayısıyla kalsiyum da yetersiz olur ve bu etki DV'nin direkt etkisinden ziyade kalsiyum eksikliği ile ilişkili olabilir).
Aktif DV, otizmle ilişkilendirilen sitokinlerin beyinde üretimini engeller. ³
Annenin gebelikte DV kullanmasının otizm semptomlarının azalmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. ¹⁷
Amerikan psikiyatri Birliği'nin 2011 yılında yapılan yıllık toplantısında Oregon Health & Science University araştırmacıları tarafından mental bozukluğu olan çocukların (psikoz dâhil) sağlıklı çocuklara kıyasla 2 kat daha fazla DV eksikliği olduğu gösterilmiştir. ¹⁸

düzeği olduğu görülmüştür. Bunların özellikle yürütücü işlevler, bilişsel esneklik, algısal karmaşıklık ve anlamlandırılmalarının da diğerlerine kıyasla daha iyi olduğu görülmüştür.¹⁹ DV kaynakları güneş ışığı olabilmekle beraber yaşlı cildi DV yi daha az absorbe etmekte ve diğer kaynaklardan bu ihtiyacı karşılaması daha az olası gibi görülmektedir. Özellikle kışın uzun sürdüğü ya da güneş ışığının daha az olduğu ülkelerde bu özellikle absorpsiyonun azaldığı bu yaşlı grubunda daha önemli bir sorundur. DV'nin mental bozulmayı geciktirdiği ileri sürülmektedir. 65 yaşın üzerindeki 200 insanla yapılan bir çalışmada DV en yüksek olanları DV düzeyi en düşük olanlarla kıyasladıklarında en düşük olanların 2 kattan daha fazla oranda anlamalarının bozulduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda DV düzeyleri düştükçe bilişsel bozulmanın arttığı da gözlemlenmiştir.^{20,21} Altı yıllık bir takip çalışmasında yaşlılarda zaman içinde DV düşüklüğü ile bilişsel yıkım arasında ilişki gözlenmiştir.²² Haftalık DV eklenmesinin yaşlılarda bilişsel işlev düzeylerinin daha iyi olmasıyla ilişkili olduğu da bulunmuş ve hatta yaşlıların diyetine bahsedilen ihtiyaçtan dolayı DV eklenmesi önerilmiştir.^{23,24}

ALZHEİMER HASTALIĞI

Alzheimer Hastalığı (AH) yaşla ilgili bilişsel bozulmanın ön planda olduğu demansın en sık görülen şeklidir ve ABD'de 85 yaşındaki insanların %47 civarındaki bir kısmını etkiler. Günümüzde artık eskiye kıyasla yaşla birlikte inme, kalp hastalığı ve kanser oranları azalmakta ama AH oranları gittikçe artmaktadır. Özellikle yakın bellek kaybı ana belirtidir. Hastalığın ilerlemesiyle paralel bir şekilde bilinç bulanıklığı, saldırganlık, dil işlevlerinin kaybı,

duygudurum dalgalanmaları, uzun dönem bellek kaybı ve son dönemlerde de vücut işlevlerinin kaybının da görüldüğü ilerleyici, yıkımla giden bir hastalıktır. AH'nin sebebi tam olarak bilinmemektedir. Farklı yaklaşımlar olmakla beraber, AH oluşumunda DV'nin rolü olabileceğini düşündüren veriler Tablo 3'te özetlenmiştir.

Bununla beraber demanslı hastalarda DV düşüklüğü kendi başına demansa yol açan bir faktör olmak yerine bozuk sağlık ve kötü beslenme, açık havada fiziksel aktivite azlığının bir yansıması da olabilir. Böylece eğer DV düşüklüğü hastalık başladıktan sonra ortaya çıkmışsa DV vermek hastalığın nörolojik belirtileri üzerine etki yapmayacaktır. Ayrıca araştırmacılar DV yetersizliği ile AH oranlarının ilişkili olduğuna dair ilginç bağlantılar kursa da bu ilişkiyi gösteren mutlak bir delil yoktur. DV eksikliğinden kaçınmak ile AH'nin önlenip önlenemediği ya da DV vererek bu hastalığın semptomlarının azaltılıp azaltılmadığını görmek için kontrollü araştırmalara gerek vardır. Günümüzde AH'da DV ilavesini tavsiye etmek için veriler henüz çok güçlü değildir.³

DEPRESİF BOZUKLUKLAR

Eğer DV, depresyona yol açabilen çeşitli beyin bozukluklarında bir role sahipse bu durumda DV nin depresyondaki işlevine de bakmak sürpriz olmayacaktır.

Depresyon bir duygudurum bozukluğudur ve geniş bir tanımlamayla kadınların %8'i ve erkeklerin %4'ü 1 yıllık seyirde depresyon geçirecektir. Depresyon her yaşta ortaya çıkabilir ama bu hastalığın ortaya çıkışı 30 yaş civarında artar. Günün büyük bölümünde ilgi ve istek azalması ve depresif duygudurum esas olmak üzere en az 15 gündür süren değersizlik fikirleri, uykusuzluk ya da uyku ihtiyacında artış, enerji kaybı, yorgunluk,

önemli kilo kaybı ya da alımı, intihar düşünceleri, karar verme güçlüğü gibi belirtiler görülür. Bazı genlerin depresyona yatkınlığı belirleyebilmesi, bazı duygudurumu düzenleyen kimyasalların beyinde yeterli düzeyde olmaması gibi kimyasal-biyolojik anormallikler yanı sıra psikolojik anormallikler ve sosyal faktörler de depresyonun sebebi olabilir. Çeşitli çalışmalar düşük DV düzeyleri ve depresyon arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.²⁵⁻²⁷ Obez ve aşırı kilolu 441 Norveçli kişide yürütülen bir çalışmada serum 25-hydroxyvitamin D düzeyleri 16 ng/mL (40 nmol/L)'den daha düşük olanların depresyon olma ihtimalleri daha fazla bulunmuştur. Bu kişilere ya plasebo ya da 2 ayrı yüksek doz DV (20 000 veya 40 000 IU her hafta) verilmesinden 1 yıl sonraki izlemlerinde DV alan guruplarda depresyon düzeylerinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu çalışma serum hydroxyvitamin D düzeylerinin 25- ya da 20 ng/mL (50 nmol/L) ve üstünde tutulmaya çalışılmasının gerekliliğini düşündürmekte, bir başka çalışmada da Vitamin D3'ün (400 and 800 IU) sağlıklı bireylere verilmesinin duygudurum üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmekle beraber bu şekilde bir ilişki göstermeyen çalışmalar da mevcuttur.²⁸⁻³⁰

Depresif bozuklukların bir diğer şekli mevsimsel duygulanım bozukluğudur (MDB). Bu durum güneşsiz geçen uzun aylarda özellikle de kışın görülür. Kış depresyonu olarak da adlandırılır. Tablo depresyona benzetmekle beraber ılık bahar ayları gelince iyileşme eğilimindedir. MDB Finlandiya ve Nordic ülkeleri gibi yüksek rakımlı ülkelerde daha sık görülür ve toplumun %10'u bu durumdan yakını. Hatırlayacak olursak kış ve yüksek rakım aynı zamanda DV seviyelerinin düşüklüğüyle sonuçlanan durumlardır. Yine de DV değerlerinin düşüklüğünün MDB'nin bir sebebi olup olmadığı ya da bu iki durumun da mevsimden bağımsız olarak birarada bulunabilirliği cevabı henüz bilinmeyen sorulardır. MDB'de depresyon belirtileri olarak özellikle aşırı karbonhidrat tüketimi ve kilo alımı, aşırı uyku, uyanma güçlüğü, enerji azlığı, sabah uyanma güçlüğü hâkimdir. MDB'nin serotonin azlığı ile ilişkili olduğu düşünülmür. MDB'nin evrimin bir sonucu olarak insanların kışın kış uykusuna yatamamalarının bir sonucu olduğu düşünülür. Işık tedavisi ve baharın gelmesi mükemmel tedavi sağlar. Hastalar tedavi için genellikle birkaç hafta 30 ila 60 dakika parlak ışığa maruz bırakılırlar.³ Ancak mevsimsel depresyonu olan bir grup hastada ışık tedavisine kıyasla 100 000 IU ergocalciferol depresyon ölçekleri üzerinde daha belirgin bir düşmeye yol açmıştır.³¹

İyi bilinen gerçek ışığın pineal bez hücrelerini uyardığı ve daha çok melatonin ve bundan da serotonin salınımına yol açtığıdır. Bu kimyasallar duygudurum ve uyku uyandırıcılık döngüsünü iyileştirir. Bundan yola çıkarak

TABLO 3: AH oluşumunda DV'nin rolü olabileceğini düşündüren veriler.

AH tropikal iklimden ziyade ılıman iklimlerde daha sık görülmektedir.
AH olanların kandaki DV düzeyleri hastalığı olmayanlara kıyasla daha düşük bulunmuştur.
AH olup da kandaki DV düzeyleri daha iyi olanların bilişsel işlevlerle ilgili testlerde daha iyi performans gösterdiği görülmüştür.
Hücre kültürlerinde calcitriolün makrofajların amiloidi içe alma kapasitesini artırdığı görülmüştür. AH olan kişilerin beyinlerinde Amiloid birikimi olur ve bunun hastalığın oluşmasına katkıda bulunduğu düşünülür. Eğer Calcitriolün makrofajlar üzerine etkisi insanlarda da gösterilebilirse DV kullanımı ile AH'nin ilerlemesi yavaşlatılabilir.
DV düzeyi düşük yaşlı hastalarda (10 ng/ml or 25 nmol/L 25-hydroxyvitamin D'den daha az değerler) DV düzeyi yüksek olanlara (30 ng/ml or 75 nmol/L'den daha büyük değerler) kıyasla sonraki 6 yıl içinde demans gelişme ihtimali %60 daha muhtemeldir.

rak bazı bilimadamları düşük DV düzeylerinin daha az güneş ışığı maruziyetinin ve dolayısıyla da serotonin ve melatoninin daha düşük üretiminin bir markeri olduğunu düşünürler. Çoğu uzman kışın DV alımının iyi bir fikir olduğunu düşünürler çünkü bu aylar boyunca deri sentez yeteneğini kaybeder. Bunun artı bonus katkısı da MDB nun önlenmesi olabilir ve bu bile bu tavsiyenin tutulması için bir neden olabilir.³

DV EKSİKLİĞİ İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLARIN PSİKİYATRİK BOZUKLUKLARLA İLİŞKİSİ

Depresyon, DV eksikliği ile ilişkili hastalıklar olan osteoporoz, diyabet, kalp hastalığı, multipl skleroz ve romatoid artritis ile önemli oranda birliktelik göstermektedir. Şizofreni ise multipl skleroz dışındaki diğer DV eksikliği tabloları olan kalp hastalığı, diyabet, osteoporoz ve hipertansiyon ile birlikte sık görülmektedir.

DV eksikliğine bağlı ortaya çıkan hastalıklarda psikiyatrik hastalıkların birlikteliği sıklıkla görülür.^{32,33} Örneğin depresyon, kalp hastalıklarında mortalite artışıyla ilişkilidir ve tip 1 ve tip 2 diyabet için büyük bir risk faktörüdür.³⁴⁻³⁷ Hali hazırdaki depresyon varlığının kadınlarda kemik mineral yoğunluğundaki azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir.³⁸ Multipl sklerozlu hastalarda da depresyon birlikteliği sıkır.^{39,40} Romatoid artritli hastalar, özellikle de kentte yaşayanlar, hastalığın süresi ve şiddeti ile olan bağlantısı dışlandığında bile belirgin şekilde daha fazla depresyon oranlarına sahip bulunmuşlardır.⁴¹ Şizofreninin de kalp hastalığı, diyabet, hipertansiyon ve osteoporozla birlikteliğinin sık olduğu bildirilmiştir.^{42,43}

DV'NİN PSİKİYATRİK HASTALIKLARDA KULLANIMI

DV kullanımının psikiyatrik belirtileri düzeltereğini söylemek için henüz erken olmakla beraber sınırlı sayıda da olsa bunu destekleyen veriler mevcuttur.

DV eklenmesiyle psikiyatrik hastalığın da eş zamanlı iyileştiğini gösteren vaka sunumları mevcuttur.⁴⁴

Psikiyatrik hastalığı olan bir kişide DV eksikliği saptandığında klinisyen güneş ışığı, yapay UVB kaynağı,

ağızdan DV ya da bu 3 alternatifin kombinasyonunu kullanarak DV sistemini takviye etmelidir. Kullanılan metodun ne olduğuna bakılmaksızın klinisyen 25(OH)D düzeylerinin 35–55 ng/mL olacak şekilde devamlılığını sağlamalıdır. Hasta eğer ilaç almak istemiyorsa, cildini UVB'nin yüksek düzeylerde olduğu aylar boyunca haftada 3 kez birkaç dakikalığına gün ortası güneş ışığına maruz bırakarak da bu düzeyleri sağlayabilir (The Holick method).³³ UVB yayan yapay ışık kaynakları da mevcut olup serum 25(OH)D düzeylerini artırdığı gösterilmiştir. Güneş ışığından kaçınan ve yapay ışık kaynaklarını kullanmak istemeyenler için kolekalsiferol, en çok tercih edilen DV formudur. Bu form sentetik analog olan ergo calciferoldan daha güçlü ve daha güvenilirdir.^{45,46}

Tedavi için Cholecalciferol, veya ergocalciferol yerine sentetik DV analogları kullanılmamalıdır, çünkü bunlar gerçek problemi halletmezler ve hiperkalsemiye yol açabilirler.⁴⁷

SONUÇ

Depresyon ve duygudurum ile ilgili veriler DV yetersizliği ile ilgili ilişki bildirir de yapılan çalışmalar henüz tam bir nedensellik kurmak için yetersizdir. Ancak yine de bu semptomları olan hastalarda DV düzeyleri de dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Şizofreni ve DV yetersizliği bağlantısı daha muhtemel görünmektedir. Özellikle ABD'de yüksek rakımlı bölgelere göç eden ve deri rengi daha koyu olan göçmenlerde 3 kat daha yüksek oranda şizofreni görülmesi dikkate değer bir bulgudur. Yine de bu veri DV eksikliği ile tek başına nedensellik kurmadan ziyade özellikle güneş ışığına daha az maruz kalmakla ortaya çıkan bir DV eksikliğinin yetersiz beslenmenin de etkisiyle gelişen VB12 ve folat eksikliği ile birlikte stresli ortamın DNA transkripsiyonunda değişikliğe sebep olmasını düşündürülebilir. Şizofrenide özellikle kış doğumları olması, kırsal bölgede daha sık görülmesi DV eksikliği bulgusunu destekler niteliktedir. Buradan yola çıkarak eğer bu bağlantı doğruysa DV düzeylerini düzenleyerek hastalığın oluşumunu önlenmesi için bir yol bulunmuş olabilir.⁴⁸

KAYNAKLAR

1. Torrey EF, Miller J. The Invisible Plague: The Rise of mental illness from 1750 to the Present. Rutgers University Press; 2002.
2. Jeste DV, Alexopoulos GS, Bartels SJ, Cummings JL, Gallo JJ, Gottlieb GL, et al. Consensus statement on the upcoming crisis in geriatric mental health: research agenda for the next 2 decades. Arch Gen Psychiatry 1999;56(9):848-53.
3. Rubin AL. Looking at Other Possible Functions of Vitamin D. Vitamin D for Dummies. 1st ed. Indianapolis, Indiana: Wiley Publishing; 2011. p.155-70.
4. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. Trends Endocrinol Metab 2002;13(3):100-5.

5. 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(1):193-6.
6. Partonen T. Vitamin D and serotonin in winter. *Med Hypotheses* 1998;51(3):267-8.
7. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience* 2003;118(3):641-53.
8. Brown J, Bianco JJ, 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(2): 139-43.
9. Lambert GW, Reid C, Kaye DM, Jennings GL, Esler MD. Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain. *Lancet* 2002; 360(9348):1840-2.
10. Wintzen M, Ostijn JM, Polderman MC, le Cessie S, Burbach JP, Vermeer BJ. Total body exposure to ultraviolet radiation does not influence plasma levels of immunoreactive beta-endorphin in man. *Photodermatol Photobiol* 2001;17(6):256-60.
11. Gambichler T, Bader A, Vojvodic M, Avermaete A, Schenk M, Altmeyer P, et al. Plasma levels of opioid peptides after sunbed exposures. *Br J Dermatol* 2002;147(6):1207-11.
12. McGrath J, Selten JP, Chant D. Long-term 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.
13. Torrey EF, Miller J, Rawlings R, Yolken RH. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr Res* 1997;28(1):1-38.
14. Parker G, Mahendran R, Koh ES, Machin D. Season of birth in schizophrenia: no latitude at the equator. *Br J Psychiatry* 2000;176:68-71.
15. McGrath JJ, Eyles DW, Pedersen CB, Anderson C, Ko P, Burne TH, et al. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(9):889-94.
16. Berg AO, Melle I, Torjesen PA, Lien L, Hauff E, Andreassen OA. A cross-sectional study of vitamin D deficiency among immigrants and Norwegians with psychosis compared to the general population. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(12):1598-604.
17. Meguid NA, Hashish AF, Anwar M, Sidhom G. Reduced serum levels of 25-hydroxy and 1,25-dihydroxy vitamin D in Egyptian children with autism. *J Altern Complement Med* 2010; 16(6):641-5.
18. Zhang M, Cheng K, Jetmalani J, Rope R, Martin E. Do Children With Psychiatric Disorders have a higher prevalence of Hypovitaminosis D? American Psychiatric Association (APA) 2011 Annual Meeting: NR01-67. Presented May 14, 2011. New Research book, Hawaii.
19. Shardell M, Hicks GE, Miller RR, Kritchevsky S, Andersen D, Bandinelli S, et al. Association of low vitamin D levels with the frailty syndrome in men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64(1):69-75.
20. Llewellyn DJ, Langa KM, Lang IA. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Cognitive Impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2009;22(3):188-95.
21. Slinin Y, Paudel ML, Taylor BC, Fink HA, Ishani A, Canales MT, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly men. *Neurology* 2010;74(1):33-41.
22. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Muniz-Terrera G, Phillips CL, Cherubini A, et al. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med* 2010;170(13):1135-41.
23. Annweiler C, Schott AM, Rolland Y, Blain H, Herrmann FR, Beauchet O. Dietary intake of vitamin D and cognition in older women: a large population-based study. *Neurology* 2010; 75(20):1810-6.
24. Cannella C, Savina C, Donini LM. Nutrition, longevity and behavior. *Arch Gerontol Geriatr* 2009;49 Suppl 1:19-27.
25. Howland RH. Vitamin D and depression. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2011; 49(2):15-8.
26. Ganji V, Milone C, Cody MM, McCarty F, Wang YT. Serum vitamin D concentrations are related to depression in young adult US population: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int Arch Med* 2010; 3:29.
27. Humble MB, Gustafsson S, Bejerot S. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) among psychiatric out-patients in Sweden: relations with season, age, ethnic origin and psychiatric diagnosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121(1-2):467-70.
28. Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, Svartberg J, Waterloo K. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. *J Intern Med* 2008;264(6): 599-609.
29. Lansdowne AT, Provost SC. Vitamin D3 enhances mood in healthy subjects during winter. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;135(4): 319-23.
30. Burback L, Baker GB, Dursun SM. Annual high-dose vitamin D supplementation does not affect mental well-being in older women. *Evid Based Ment Health* 2011;14(4):103.
31. Gloth FM 3rd, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. *J Nutr Health Aging* 1999;3(1):5-7.
32. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003;89(5):552-72.
33. Holick MF. Vitamin D: A millennium perspective. *J Cell Biochem* 2003;88(2):296-307.
34. Cuijpers P, Smit F. Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *J Affect Disord* 2002;72(3):227-36.
35. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2002;23(1):51-61.
36. Musselman DL, Betan E, Larsen H, Phillips LS. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment. *Biol Psychiatry* 2003;54(3):317-29.
37. Harris MD. Psychosocial aspects of diabetes with an emphasis on depression. *Curr Diab Rep* 2003;3(1):49-55.
38. Michelson D, Stratakis C, Hill L, Reynolds J, Galliven E, Chrousos G, et al. Bone mineral density in women with depression. *N Engl J Med* 1996;335(16):1176-81.
39. Patti F, Cacopardo M, Palermo F, Ciancio MR, Lopes R, Restivo D, et al. Health-related quality of life and depression in an Italian sample of multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 2003;211(1-2):55-62.
40. Buchanan RJ, Wang S, Tai-Seale M, Ju H. Analyses of nursing home residents with multiple sclerosis and depression using the Minimum Data Set. *Mult Scler* 2003;9(2):171-88.
41. Abdel-Nasser AM, Abd El-Azim S, Taal E, El-Badawy SA, Rasker JJ, Valkenburg HA. Depression and depressive symptoms in rheumatoid arthritis patients: an analysis of their occurrence and determinants. *Br J Rheumatol* 1998;37(4):391-7.
42. Green AI, Canuso CM, Brenner MJ, Wojcik JD. Detection and management of comorbidity in patients with schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 2003;26(1):115-39.
43. Dixon L, Postrado L, Delahanty J, Fischer PJ, Lehman A. The association of medical comorbidity in schizophrenia with poor physical and mental health. *J Nerv Ment Dis* 1999;187(8): 496-502.
44. Humble MB. Vitamin D, light and mental health. *J Photochem Photobiol B* 2010;101(2): 142-9.
45. Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J Clin Nutr* 2001;73(2):288-94.
46. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 1998;68(4):854-8.
47. Vieth R. The pharmacology of vitamin D, including fortification strategies. In: Feldman D, Glorieux F, eds. *Vitamin D*, Chapter 61, in press, 2nd ed. Academic Press, San Diego.
48. Dealberto MJ. Why are immigrants at increased risk for psychosis? Vitamin D insufficiency, epigenetic mechanisms, or both? *Med Hypotheses* 2007;68(2):259-67.