

**T.C**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**



**MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK VE BİPOLAR DEPRESİF BOZUKLUKTAKİ**  
**D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Nükhet YİĞİTBAŞI**  
**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Yöneticisi**  
**Doç. Dr. Fatma Özlem Orhan**

**Kahramanmaraş**  
**2015**

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ


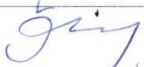
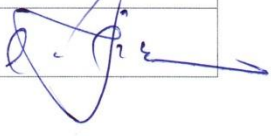
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Arş. Gör. Dr. Nükhet YİĞİTBAŞI tarafından hazırlanan "Major Depresif Bozukluk Ve Bipolar Depresif Bozuklukta D Vitamini Düzeylerinin Karşılaştırılması " adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. F. Özlem ORHAN

Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık tezi olarak 14/12/2015 tarihinde kabul edilmiştir.

Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:			İmza:
Başkan	Prof. Dr. Mehmet Fatih KARAASLAN	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
Üye	Yrd. Doç Dr. Fatma Özlem ORHAN	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
Üye	Doç. Dr. Ahmet ÜNAL	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih 14 / 12 / 2015

Prof. Dr. Bülent KANTARÇEKEN

Dekan V.

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

## TEŐEKKÖR

Eğitim sürecimde bilgilerimin ve becerilerimin olgunlaşmasında engin tecrübelerinden faydalandığım, uzmanlık tezimin hazırlanmasında birlikte çalıştığımız, tez danışmanım olan değerli hocam Doç. Dr. Fatma Özlern Orhan'a

Uzmanlık eğitimim süresince bilgilerinden ve klinik tecrübelerinden faydalandığım Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Fatih Karaaslan'a ve Yrd. Doç. Dr. Ebru Fındıklı'ya, rotasyonum boyunca çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli hocalarıma,

Asistanlığım süresince benimle birlikte yürüyen, uzman olma yolunda aynı çatışmaları ve hazları yaşayan asistan arkadaşlarıma, özveriyle ve ekip ruhuyla çalışan psikiyatri hemşireleri ve personeline, manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli aileme, sonsuz teőekkürler.

Dr. Nükhet Yiğitbaşı  
Kahramanmaraş 2015

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>ii</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>iv</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>vi</b>
<b>İNGİLİZCE ÖZET(SUMMARY)</b> .....	<b>viii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>x</b>
<b>GRAFİKLER DİZİNİ</b> .....	<b>xi</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>xii</b>
<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1 Depresyon .....	3
2.2. Bipolar Affektif Bozukluk .....	11
2.2.5. Bipolar Affektif Bozukluktaki Depresyon ile Unipolar Depresyonun Klinik Ayırımı .....	18
2.3. D vitamini .....	20
2.3.1 D Vitamini Kaynağı, Sentezi ve Metabolizması .....	20
2.3.6 D Vitamini Seviyesinin Değerlendirilmesi.....	23
2.3.7.D Vitaminin Beyin Üzerine Etkileri .....	25
2.3.8. D Vitamini ve Psikiyatrik Hastalıklarla İlişkisi .....	26
2.3.9. D Vitamini ve Depresyon ile İlişkisi .....	26
<b>GEREÇVEYÖNTEM</b> .....	<b>29</b>
3.1. Çalışma Grubunun Seçimi .....	29

3.2.Değerlendirme Gereçleri .....	32
3.3.İstatistikselAnaliz.....	34
<b>BULGULAR .....</b>	<b>35</b>
<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>46</b>
Çalışmadaki Kısıtlılıklar .....	50
<b>SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>52</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>54</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>70</b>

## KISALTMALAR DİZİNİ

**25(OH)D:** 25-hidroksivitamin D

**1,25(OH)2D:** 1,25-dihidroksivitamin D

**24,25(OH)2D:** 24,25-dihidroksivitamin D

**5 HIAA :** 5-hidroksi-indol asetik asit

**ABD :** Amerika Birleşik Devletleri

**ACC :** Anterior singulat korteks

**BAB :** Bipolar affektif bozukluk

**BAB-D :** Bipolar affektif bozukluk-depresif epizod

**CCK :** Kolesistokinin

**COMT :** Katekol-o-metiltransferaz

**CRH :** Kortikotropin salgılatıcı hormon

**DA :** Dopamin

**DSM-IV-TR :** Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders

**EKT :** Elektro konvülsif tedavi

**HDDÖ :** Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği

**HPA :** Hipotalamo-pitüiter adrenal aks

**HPG :** Hipotalamo- pitüiter gonadal aks

**HPGH :** Hipotalamo-pitüiter growth aks

**HPPRL :** Hipotalamo-pitüiter prolaktin aks

**HPPTH :** Hipotalamo-pitüiter paratiroid aks

**HPT :** Hipotalamo-pitüiter tiroid aks

**ICD :** International Classification of Diseases

**LH** : Luteinleştirici hormon  
**MAOI** : Monoamin oksidaz inhibitörleri  
**MD** : Majör depresyon  
**MDB** : Majör depresif bozukluk  
**MDD** : Major depressive disorder  
**NA** : Noradrenalin  
**OKB** : Obsesif kompülsif bozukluk  
**PRL** : Bazal prolaktin  
**SPSS** : Statistical Package for Social Science  
**SS** : Standart sapma  
**SSS** : Santral sinir sistemi  
**TRH** : Tirotropin serbestleştirici hormon  
**TSA** : Trisiklik antidepresanlar  
**TSH** : Tiroid stimüle edici hormon  
**TSSB** : Travma sonrası stres bozukluğu  
**UD** : Unipolar depresyon  
**UV**: Ultraviyole Işığı  
**VDBP**: Vitamin D Bağlayıcı Protein  
**Vit D**: D Vitamini  
**VKİ**: Vücut Kitle İndeksi  
**YMDÖ**: Young Mani Derecelendirme Ölçeği  
**X** : Ortalama

## ÖZET

**Amaç:** Çalışmalar, D vitamini eksikliğinin depresyonla ilişkili olduğunu göstermektedir. İncelediğimiz kadarıyla, bipolar affektif bozukluk depresif (BAB-D) epizoddaki olguların ve Majör depresif bozukluk (MDB) olgularının D vitamini düzeylerinin kontrollerle ve kendi aralarında karşılaştırıldığı ve bu iki hasta grubunda D vitamini düzeylerinin değerlendirildiği çalışma yoktur. Bu çalışmanın amacı; MDB veya BAB-D hastalarının D vitamini düzeylerinin sağlıklı kontrollerden farklı olup olmadığını ve MDB veya BAB-D tanısı konan hastaların D vitamini düzeylerinin depresif belirti şiddeti ile ilişkili olup olmadığını araştırmaktır.

**Yöntem:** Çalışmamıza; MDB tanısı konan 90 hasta, BAB-D tanısı konan 30 hasta ve herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı olmayan 56 kontrol olmak üzere toplam 176 kişi dahil edildi. Katılımcıların imzalı bilgilendirilmiş onamı alındı. Katılımcılara, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ), Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) uygulandı. Tüm hastalar ve kontrol grubundan venöz kan örnekleri alındı. Etiyolojiye yönelik olarak başta 25-OH vitamin D olmak üzere, Kalsiyum, Fosfor, iPTH, Albümin ve diğer rutin kan değerleri incelendi.

**Bulgular:** Elde edilen veriler uygun istatistiksel yöntemlerle analiz edildi. Yaptığımız çalışmada gruplar arasında MDB ve kontrol grubunun yaş ortalaması ve beden kitle indeksi dışında MDB, BAB-D ve kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş ortalaması, medeni durum, sigara, alkol ve madde kullanımı ve güneş maruziyeti açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmemiştir. Her üç grupta da D vitamini eksikliği (<10) belirgindi. Tüm örneklem grubu birlikte değerlendirildiğinde (n=176) HDDÖ puanlarıyla serum vitamin D düzeyleri arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur.



**Sonuç:** Bu çalışma araştırdığımız kadarıyla BAB depresif epizoddaki olguların vitamin D düzeylerini ve bu düzeylerle depresyon ilişkisini değerlendiren ilk çalışmadır ve BAB-D olgularının vitamin D düzeylerinin HDDÖ ile ilişkisine dair kanıtlar elde edilmiştir. Çalışmamızın sonuçları, MDB ve BAB-D'de vitamin D düzeylerinin kontrol grubuna göre daha olumsuz olarak etkilendiğini gösterdi. Çalışmamızda hem MDB, BAB-D hastalarında hem de sağlıklı kontrol grubunda vitamin D eksikliği ve yetersizliği oranları yüksek saptanmıştır. Sonuçlarımız özellikle MDB, BAB-D hastalarında vitamin D eksikliğinin araştırılmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar Sözcükler:** D vitamin yetersizliği, major depresif bozukluk, bipolar depresif epizod.

## SUMMARY

**Objective:** Studies reveal that there is a relation between the lack of vitamin D and depression. According to our knowledge, there isn't a recorded Vitamin D study that compare levels with control groups, bipolar affective disorder depressive episode and the major depressive disorder and the patient groups themselves. The purpose of this study is to research whether the levels of vitamin D of the patients diagnosed with MDD or BAD-D are different from each other and control groups and evaluate the relationship between depression severity and vitamin D levels.

**Method:** 90 patients diagnosed with MDD, 30 patients diagnosed with BAD-D and 56 controls who haven't got any psychiatric diseases have been included in our study with 176 people in total. A signed informed confirmation of each participants was received. Hamilton Depression Scale (HAM-D) and Young Mania Rating Scale (YMRS) were applied to the patients. Venous blood samples were taken from all of the patients and the control group. Intended for etiology, 25-OH Vitamin D in the first place, whole blood census, Calcium, Phosphorus, IPTH, Albumin and the other routine blood values have been examined.

**Results:** Gathered data have been analysed with the proper statistic methods. In our study, it hasn't been identified a meaningful distinction from statistic angle between MDD, BAD-D and control group in terms of sex, average age of marital status, the use of cigarette, alcohol, drug use, sun exposure per day except for MDD, the average age of the control group and blood mass index between groups. In each three groups the deficiency of vitamin D is distinctive. In our study when the whole sample group was evaluated together (n=176) a negative correlation in a meaningful level was found out according to HAM-D points between vitamin D levels.

**Conclusion:** This study is the first which evaluates vitamin D levels of the phenomena in BAD depressive episode and the evidences have been found out about the relation of

these levels with depression and vitamin D levels of the BAB-D phenomena about its relation with HAM-D.

The results of our study reveal that vitamin D levels in MDD and BAD-D are affected more negatively compared to the control group. In our study, deficiency and inadequacy of vitamin D that we found in high rates both in patients of MDD and BAD-D and also in healthy control group. Our results have clarified the support of vitamin D should be done in order to provide the sufficient level of vitamin D both in MDD and BAD-D patients and also in healthy people.

**Key Words:** Deficiency of vitamin D, major depressive disorder, bipolar depression.

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1:** D vitamini sentezi.

**Şekil 2:** Vitamin D eksikliğine ait risk faktörleri ve olası etkileri.

**Şekil 3:** KSÜ Biyokimya Laboratuvarında D vitamini ölçümünde kullanılan malzemeler.

## GRAFİKLER DİZİNİ

**Grafik 1:** Grupların D vitamini düzeylerinin çubuk grafik olarak karşılaştırması.

**Grafik 2:** Grupların HDDÖ puanları ile serum 25-OH Vitamin D düzeyleri korelasyonu.

## TABLÖLAR

**Tablo 1:** Majör Depresif Epizod DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri.

**Tablo 2:** Manik Epizod DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri.

**Tablo 3:** DSM IV TR BAB sınıflandırılması.

**Tablo 4:** Serum 25(OH)D3 seviyelerinin sağlık üzerine etkileri.

**Tablo 5:** 25(OH)D düzeyleri açısından beklenen değerler.

**Tablo 6:** Üç gruptaki olguların demografik ve sosyokültürel özelliklere göre karşılaştırılması.

**Tablo 7:** Grupların sigara, alkol ve/veya madde kullanımı dağılımlarına ait karşılaştırması.

**Tablo 8:** Grupların ailede ruhsal hastalık öyküsü dağılımlarına ait karşılaştırması.

**Tablo 9:** Grupların HDDÖ ve YMDÖ puanlarına ait karşılaştırması.

**Tablo 10:** Grupların HDÖ kesme puanlarına göre oluşturulan kategorilerin dağılımlarına ait karşılaştırması.

**Tablo 11:** Grupların D vitamini düzeylerinin karşılaştırması.

**Tablo 12:** Gruplar arasında güneş ışığından yararlanma oranları

**Tablo 13:** Grupların serum Ca, P, ALP ve PTH değerlerinin karşılaştırılması.

**Tablo 14:** Grupların 25-OH Vitamin D değerlerinin karşılaştırılması.

**Tablo 15:** Grupların HDÖ puanları ile serum 25-OH Vitamin D düzeylerinin ilişkisinin araştırılması.

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Depresif bozukluklar duygulanım alanında çökkünlük, ilgisizlik, isteksizlik, zevk alamama, davranışlarda yavaşlama, karamsarlık, değersizlik, suçluluk, pişmanlık düşünceleri, uyku, iştah gibi psikofizyolojik işlevlerde bozulma ve cinsel isteksizlik ile kendini göstermektedir. Depresif bozukluklar, yüksek yaygınlık oranları göstermesi yanında tanı güçlükleri içermesi ve intihar davranışı sıklığının artması, yarattığı yeti yitimi ve ekonomik sonuçlar nedeniyle önemi giderek artmaktadır (1, 2). Hem major depresyon hem de bipolar depresyon, hastanın ve toplumun bu olumsuz sonuçlarla karşı karşıya kalmasına neden olmaktadır (3).

Depresyonun etyolojisi ve patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Geleneksel nörokimyasal ve nöroendokrin mekanizmalara daha fazla potansiyel yeni biyolojik faktörlerinde rolü olabileceği düşünülmektedir. Örneğin D vitaminin giderek artan bilişsel gerileme ile ilişkili olduğu ve D vitamini eksikliğinin depresyona katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (4, 5).

Çalışmalarda D vitamini türlerinin insanların beyin omurilik sıvısında tespit edilmesi, D vitamini metabolizmasında görev alan enzimlerin beyin dokusunda gösterilmesi, ayrıca diğer steroidler gibi D vitamini metabolitlerinin kan-beyin bariyerinden geçebildiğinin saptanması ile D vitaminin beyin üzerine etkileri gittikçe önem kazanan bir konu olmuştur.

D vitamini yaşam boyunca organizmayı etkileyebilen ilk keşfedilen hormonlardan birisidir. İskelet sistemine etkili bir hormon olan vitamin D; kalsiyum (Ca), fosfor (P) ve alkalen fosfataz (ALP) gibi Ca metabolizmasında görev alan mineral ve enzimlerin seviyelerini düzenlemektedir. Vitamin D'nin iskelet mineralizasyon sürecinde direkt rol oynamadığı, serum Ca ve P'un vücutta tutulmasını sağlayıp bunların kan düzeyini artırarak kemik gelişim ve mineralizasyonunu desteklediği bilinmektedir (6).

D vitamini eksikliğinin klinik pratikte etkisi özellikle depresyon ve şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklarla araştırılmıştır. Norveçte yapılan bir çalışmada depresyon olasılığı 25(OH)D düzeyi 16 ng/mL den daha düşük olanlarda daha fazla bulunmuştur,

bu çalışmadaki kişilere plasebo ile karşılıklı D vitamini verilmiş, D vitamini verilen grupta depresyon oranları daha dūřuk saptanmıştır (7).

alışmalar, D vitamini eksikliğinin depresyonla ilişkili olduğunu gōstermektedir. İncelediğimiz kadarıyla, bipolar affektif bozukluk depresif (BAB-D) epizoddaki olguların D vitamini dūzeylerini değerlendiren çalışma yoktur. Bu açıdan bakıldığında bu alışma, BAB depresif epizod ve MDB olgularının D vitamini dūzeylerinin kontrollerle ve kendi aralarında karşılaştırıldığı ve bu iki hasta grubunda D vitamini dūzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Bu çalışmanın amacı; MDB veya BAB-D hastalarının D vitamini dūzeylerinin sağlıklı kontrollerden farklı olup olmadığını ve MDB veya BAB-D tanısı konan hastaların D vitamini dūzeylerinin depresif belirti şiddeti ile ilişkili olup olmadığını araştırmaktır. MDB veya BAB-D hastalarının sağlıklı kontrollerden, BAB-D tanısı konan hastaların, MDB hastalarından daha fazla D vitamini eksikliğine sahip olacağı, hastaların D vitamini dūzeylerinin depresif belirti şiddeti ile negatif ilişki gōstereceęi hipotezi kurulmuştur.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Depresyon

#### 2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Depresyon, dünya nüfusunun yaklaşık % 21'ini etkileyen yaygın bir psikiyatrik bozukluktur. Dünya Sağlık Örgütü, 2020 yılında depresyonun, stres ve kardiyovasküler sistem ile ilişkili komplikasyonlar nedeniyle, ölüme yol açan hastalıkların arasında ikinci sırada olacağını öngörmektedir (8).

Yüksek yaygınlık oranları gösterme dışında tanı güçlükleri içermesi, kronikleşme riskinin ve intihar davranışı sıklığının artması, yarattığı yeti yitimi ve ekonomik sonuçlar depresyon araştırmaların önemini giderek arttırmaktadır (1, 2).

Depresyon, oluşma nedenleri, gidişi ve tedavisi açısından oldukça karmaşık bir ruhsal bozukluktur. Depresyon emosyonel alanda; disfori, anhedoni, irritabilite, üzüntü, anksiyete, kognitif alanda; değersizlik, çaresizlik, benlik saygısında azalma, karamsarlık, umutsuzluk, kendini küçük görme, suçluluk duyguları, konuşma ve düşüncede retardasyon, varsanılar, sanrılar, obsesif düşünceler, hipokondriak uğraşlar, ölüm ve intihar düşünceleri, bellek, dikkat ve konsantrasyon bozuklukları, vejetatif alanda; enerji azlığı, yorgunluk, bitkinlik, güçsüzlük, iştah değişiklikleri, kilo kaybı (nadiren kilo alımı), uyku bozuklukları, ajitasyon, cinsel ilgi ve etkinlikte azalma, kabızlık, somatik yakınmalar, kadınlarda adet düzenlikleri, sosyal alanda; toplumdan uzaklaşma, sosyal-mesleki işlevlere karşı ilgi kaybı, intihar girişimler gibi belirtileri içeren sendromdur (9).

Depresyon bilinen psikiyatrik bozuklukların en eskilerinden biridir. Eski Ahid'de ve klasik Hindu tıbbi metinlerinde izine rastlamak mümkündür. Tıp literatüründe depresyonu ilk tanımlayan Hipokrat'dır. Hipokrat (İ.Ö. 460-357) bu tabloyu kara safra fazlalığı ile açıkladığı için "*melaine chole*" olarak adlandırmıştır (10).

Hipokrat, “Eğer üzüntü uzun sürerse o artık melankolidir.” demiştir. Melankoli terimi Hipokrat sonrası Galen tarafından da kullanılmıştır (11). Galen (MS 131-201) melankoliyi korku ve depresyon, hayattan memnun olmama, insanlardan nefret olarak tanımlamış, genetik ve çevresel faktörlerin rolü üzerinde de durmuştur (12). 19.yy’da Pinel’den başlayarak depresyon ve mani kavramları bugünküne benzer şekilde formüle edilmiştir. 19.yy’da Delasiave "depresyon" terimini hastalık tanımlamada kullanan ilk kişilerdendir (13).

### **2.1.2. Epidemiyoloji**

Avrupa ülkelerinde yaşayan 21425 kişi üzerinde yapılmış ESEMED (The European Study on the Epidemiology of Mental Disorders) adlı araştırmada yaşam boyu herhangi bir duygudurum bozukluğunun yaygınlığı % 14 bulunmuştur. En sık görülen ruhsal bozukluk major depresyondur. Bu çalışmada depresyonun yaygınlığı % 3.6-8.5 arasında değişmektedir. Kadınlarda erkeklerden iki kat fazla olduğu belirtilmiştir (14).

Amerika’da 18-96 yaş aralığında 6694 kişi üzerinde yapılan, DSM-IV-TR tanı ölçütlerini kullanıldığı bir araştırmada major depresif bozukluğun bir aylık yaygınlığı % 5.2 bulunmuştur. Depresyonun kadınlarda daha yüksek oranda görüldüğü, orta yaşlarda artış gösterdiği bildirilmiştir (15). Yaşam boyu majör depresyon yaygınlığını; Angst % 4.4- % 19.6, Kessler ise % 17 olarak belirtmiştir (16, 17).

Ülkemizde yapılan alan araştırmaları toplum içinde psikiyatrik yardım gerektirir ruhsal bozuklukların, % 20’ nin üzerinde yaygınlığa sahip olduğunu göstermektedir (18, 19). Ruhsal bozukluklar içinde duygudurum bozuklukları ve özellikle depresif bozukluklar en sık görülenlerdir (20, 21). Türkiye Ruh Sağlığı Profili çalışmasının verilerine göre genel popülasyonda 12 aylık depresif nöbet yaygınlığı kadınlarda % 5.4, erkeklerde % 2.3, tüm nüfusta % 4 olarak bulunmuştur (22).

### **2.1.3. Etyopatogenez**

Depresyon etyolojisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Bunun sebepleri depresyonun belirli bir hastalık olmaktan çok bir sendrom olması, farklı alt gruplarının var oluşu ve oluşumunda çoğul etkenlerin rol alması olabilir. Depresyonun oluş sebeplerini 3 ana başlık altında toplamak mümkündür; psikososyal, biyolojik ve genetik etkenler (23).

#### **2.1.3.1. Genetik**

Psikiyatrik hastaların etyopatogenezinde genetik geçişin de rol oynaması, bugün tartışılmaz bir konudur. Özellikle monozigot ikizlerde bu psikiyatrik tabloya daha sık rastlanması; aile prevalansının, popülasyon prevalansından daha yüksek değerler göstermesi bu düşüncüyü desteklemektedir.

Affektif bozukluklarda genetik monozigot ikizlerde % 50-100 arasında değişmekte iken, dizigot ikizlerde % 25 oranlarında görülmektedir. Evlatlık çalışmalarında; depresyonu olan evlatlıkların biyolojik anne-babalarında depresyona yakalanma ihtimali veya depresyon öyküsü, depresyonu olmayan evlatlıkların biyolojik anne-babalarından daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmalar, MDB'de soyaçekimin bipolar hastalıkta olduğu kadar olmasa bile, önemli oranda kalıtıldığını düşündürmektedir. Dikkati çeken önemli bir nokta da, bipolar hastaların akrabalarında en sık görülen hastalığın bipolar bozukluk değil, MDB olmasıdır (24).

Depresyonla ilişkili olduğu düşünülen gen allellerindeki polimorfik varyasyonları değerlendiren çalışmalar yapılmıştır, fakat depresyona neden olan herhangi bir gen dizisi veya gen tanımlanmamıştır (25).

Genetik belirleyiciler olarak; ABO kan grubu, HLA antijeni, Xg (X'e bağlı dominant marker), trombosit MAO aktivitesi, G-G-PDH, membran transport özelliği ve renk körlüğü çalışılmıştır. X'e bağlı otozomal dominant bir geçişin olabileceği öne sürülmekle birlikte, buna uymayan bulgular da elde edilmiştir (26).

Serotonin transporter geni, majör depresif bozuklukta en çok çalışılan gendir (27). Bu genle ilgilenilmesinin nedeni, 2 farklı alleli (uzun/Long ve kısa/Short) için polimorfizminin olmasıdır. Kısa allel, serotonin transporter sentezini yavaşlatır. Bu yavaşlamanın, serotonin nöronlarının, kendilerini stimüle eden uyarana adaptasyonlarını yavaşlattığı düşünülmektedir (28). Serotonin transporter geninde kısa allel varlığının bireyi depresyona yatkınlaştırdığı ile ilgili veriler tutarsız olmakla birlikte, psikososyal etkenler ve çoklu gen etkileşimleri karşılıklı etkileşerek bireyin depresyona yatkınlığını belirliyor olabilir. Serotonin transporter (SLC6A4) geni dışında, serotonin 2A reseptör (5HTR2A) geni, tirozin hidroksilaz (TH dopamin sentezinin hız kısıtlayıcı basamağındaki enzim) geni, triptofan hidroksilaz 1 (TPH 1) (serotonin sentezi) geni ve katekol-o-metiltransferaz (COMT) (dopamin katabolizması) geni ile ilgili de çalışmalar yürütülmüştür (28). Genel olarak kabul edilen görüş, depresyonda genetik geçişin tam olmayan bir penetrasyonla poligenetik ve heterojen olduğudur (26).

#### 2.1.3.2. Psikososyal ve Çevresel Etkenler

Stresli hayat olayları ile depresyon ortaya çıkması arasında önemli ilişki olduğunu savunanlar olduğu gibi, bunların ancak depresyonu ortaya çıkarıcı bir etkilerinin olabileceğini öne sürenler de vardır. Stresli yaşam olayları reaktif depresyonda önemli olabilir. Burada önemli olan, stresli yaşam olayının bireyce nasıl algılanıp değerlendirildiği, bu olayla başatme gücünün ne kadar ve nasıl olduğudur.

Meyer, depresyonu bozuk yaşam olaylarına bir tepki olarak görür. Kronik stres, hiyerarşideki bir düşme depresyona sebep olabilmekte, hatta ödül olarak algılanan olaylar bile depresyona yol açabilmektedir. Burada sosyokültürel özellikler de önemli olabilmektedir (29, 30).

Klerman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada önemli kişilerin kaybı sonucu ortaya çıkan yas, önemli kişilerle yaşanan mücadeleler gibi rol çatışmaları, evlenme, boşanma ve işten ayrılma gibi rol değişimlerinin duygu durum bozukluklarının başlangıcı ile bağlantılı olduğunu göstermiştir (31).

Sullivan depresyon gelişmesinde kişilerarası ilişkinin önemini vurgulamaktadır (29, 30). Evlilikte ya da diğer yakın ilişkilerde yaşanan sorunlar depresyon dönemini

başlatabilir. Depresyona öncülük eden etkenler arasında özellikle boşanma ya da bir ilişkinin sonlanması sayılabilir. Yapılan çeşitli çalışmalara baktığımızda, boşanmış ya da ayrı yaşayan insanların ruhsal bir hastalığa yakalanma oranı evlilere göre iki kat daha fazla bulunmuştur (32).

Yine son yıllarda yapılan araştırmalarda zaman içerisinde değişen ekonomik koşulların diğer bir yandan düşük sosyoekonomik durumu depresif semptomları artırdığı ve major depresyona sebep olduğu düşünülmektedir (33).

### 2.1.3.3. Nörokimya ve Nöroendokrinoloji

Major depresyonun ve diğer depresif bozuklukların etyolojisinde biyolojik etkenlerin rolü olduğuna ilişkin kuramlar uzun yıllardır belirtilmektedir. MAO inhibitörlerinin ve trisiklik antidepressan ilaçların 1950 yıllarında kullanılmaya başlamasıyla birlikte psikiyatrik hastalıklarda, duygudurum bozuklukları ve özellikle depresyonun biyolojik etyopatogenezi, nörotransmitterler ve nöroendokrin özellikleri hakkında çok sayıda araştırmalar yapılmıştır (34-36).

Monoamin hipotezi düşük seviyede olan nörotransmitterlerin (serotonin, norepinefrin, dopamin) depresyona muhtemelen neden olabileceğini ve çeşitli antidepressan ilaçlarla bu seviyenin artırılabilceğini ileri sürmüşlerdir. Major depresyonun nörobiyolojisiyle ilgili yapılan araştırmalar sonucunda genel olarak özellikle monoamin nörotransmitterlerinden serotonin ve norepinefrin üzerine odaklanılmıştır (37).

Serotonin (5-HT) bugüne kadar en fazla sayıda araştırma yapılmış ve dolayısıyla en fazla bilgi edinilmiş nörotransmitterdir. Serotonin reseptörleri üzerinde yapılan çalışmalarda 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerine etki eden ilaçların anksiyolitik etkisi olduğu saptanmıştır. Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ve anksiyete bozuklukları üzerine etkilidirler. 5-HT<sub>1C</sub> reseptörleri beyin omurilik sıvısının üretilmesinde ve geri emilmesinde işlev görürler. 5-HT<sub>1D</sub> reseptörleri akut migren tedavisinde etkili bulunmuştur. Bundan başka OKB' de etkileri vardır (38). 5HT<sub>3</sub> genel olarak periferik dokularda yer almakla birlikte santral sinir sisteminde asetilkolin ve dopamin salınımının düzenlenmesinde yardımcı olduğu düşünülmektedir. 5HT<sub>3</sub>

antagonistlerinden ondansetron kemoterapisiyle ortaya çıkan bulantı ve kusmayı azaltmada yerleşmiş olan bir tedavidir. Antidepresanlığı kanıtlanmış olan mirtazapin ile deneysel bir antidepresan olan vortiooksetin güçlü 5HT<sub>3</sub> antagonistleridir ve bu nitelikleri, özellikle serotonin ve/veya dopamin geri alımının inhibisyonu ile birlikte, bu tür ajanların antidepresan eylemlerine katkıda bulunabilir (39).

Depresyonun oluşumunda noradrenalin yetersizliğinin de rolü olabileceği düşünülmektedir (40). Noradrenalin sentezi noradrenarjik sinir terminallerinde tirozinin kandan aktif taşıma pompasıyla nöron içine alınmasıyla başlar. Tirozin hidroksilaz enzimi ile DOPA'ya daha sonra DOPA karboksilaz enzimi ile etkileşmesi sonucunda dopamin oluşur. Dopamin son olarak  $\beta$  hidroksilaz olan nöronlarda bu enzimle etkileşerek noradrenalin sentez edilir (41). Depresyon oluşumunda postsinaptik adrenarjik  $\alpha_1$  reseptörlerinin sayı ve duyarlılığındaki azalmanın (down-regülasyon),  $\alpha_2$  reseptörlerdeki sayı ve duyarlılık artışının (up-regülasyonun) rol aldığı düşünülmektedir. Noradrenarjik sistem üzerinden çalışan ilaçlar reboksetin, maprotilin depresyonu iyileştirebilmektedirler. TSA, nefazodon, venlafaksin, bupropion gibi antidepresan ilaçlar sinaptik aralıktan noradrenalin geri alımını bloke ederek sinaptik aralıkta noradrenalin artışına yol açarlar. Mirtazapin ise, presinaptik adrenarjik  $\alpha_2$  otoreseptörlerini bloke ederek sinaptik aralıkta noradrenalin düzeyini artırmaktadırlar (40). GABA (Gama amino bütirik asit) ana inhibitör nörotransmitterdir ve depresyonla ilişkili kısıtlı veri bulunmaktadır. NA ve dopamin sistemlerini etkilemektedir. Depresyonu olan hastalarda plazmada, BOS'ta ve beyinde GABA konsantrasyonu düşük bulunmuştur (42). Halen tedavide kullanılan AD ilaçların GABA-erjik sistem üzerine etkileri bulunmamakta ya da çok kısıtlı düzeydedir.

Depresyon konusunda olası etkileri olabileceği düşünülen nöropeptidler arasında üzerinde en çok çalışılanlar; Substans-P, Nöropeptid Y, CRH (kortikotropin salgılatıcı hormon), galanin ve vazopressin nöropeptidleridir (43). Stres hipotalamik-pitiüiter-adrenal (HPA), eksenini direk olarak aktive ederek CRH salınımını artırabilir (44). Aynı zamanda stres amigdala dahil beyin diğer bölgelerindeki nöronlardan indirekt olarak CRH salınımını artırabilir (45). Bu nöronlar serotonin ve norepinefrin salınımına da katkıda bulunabilir (46, 47). Norepinefrin ile hipotalamus arasındaki karşılıklı bağlantılar stres devam ettikçe ileri beslemeli (feed-forward) olarak CRH aktivasyonu ve norepinefrin sinyalizasyonu devam eder. Bu sistemin aktivasyonu uyanıklık ve korkuyu artırır (48, 49). Depresyonda en çok etkilenen sistemler arasında; hipotalamo-

pituitar adrenal aks (HPA), hipotalamo-pituitar tiroid aks (HPT), hipotalamo-pituitar gonadal aks (HPG), hipotalamo-pituitar growth aks (HPGH), hipotalamo-pituitar prolaktin aks (HPPRL), hipotalamo-pituitar paratiroid aks (HPPTH) değişiklikleri gelmektedir (50).

İmmün sistemle duygudurum bozuklukları arasındaki ilişkiye baktığımızda; düşük doz lipopolisakkarit ya da interlökin 1, sıçanlarda sosyal geri çekilme, araştırma ve cinsellikle ilgili davranışlarda azalmayla kendini göstermektedir. Bu durum HPA eksenini ve merkezi monoamin sistemlerini aktive eden tümör nekroz faktörü  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interferon- $\alpha$ , interlökin-6 ve IL-1 $\beta$  gibi proinflatuar sitokinlerin salınımı ile ortaya çıkmaktadır (51). IL-6 ya da TNF- $\alpha$  reseptör geni silinen farelerde AD benzeri davranış gözlenebilmektedir. IL-1 $\beta$  reseptörü antagonisti merkezi olarak verildiğinde kronik stresin davranışsal etkileri geriye dönebilmektedir (52).

#### **2.1.4. Major Depresif Bozukluk**

MDB tanısı, ruhsal bozuklukların tanıs ve sayımsal el kitabında DSM-IV-TR Major Depresif Bozukluk (MDB) adı ile yerini almaktadır. MDB'un başlıca özelliği, manik, mikst ya da hipomanik bir epizod geçirildiğine ilişkin bir öykü olmadan, bir ya da birden çok major depresif (MD) epizodun bulunmasıyla belirli bir klinik gidişin olmasıyla karakterizedir. Tanı koymak için depresif duygudurum ya da ilgi kaybının olması gerekmektedir (53).

**Tablo 1:** Majör Depresif Epizod DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri. (54)

<p>A. İki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki belirtilerden beşinin (ya da daha fazlasının) bulunmuş olması; belirtilerden en az birinin ya (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi kaybı ya da artık zevk alamama olması gerekir.</p>
<p>(1) Hastanın ya kendisinin bildirmesi (örn. üzgün ya da boşlukta hisseder) ya da başkalarının gözlemesi (örn. ağlamaklı bir görünümü vardır.) ile belirli, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum olması. Not: çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum bulunabilir.</p> <p>(2) Hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da bu etkinliklerden zevk alamıyor olma (ya hastanın kendi bildirmesi ya da başkalarının gözleniyor olması ile belirlenir).</p> <p>(3) Perhizde değilken önemli ölçüde kilo kaybetme ya da kilo alma (ör. Bir ayda beden ağırlığında % 5'den fazla değişim) ya da hemen her gün iştahta artma ya da azalma olması. Not: çocuklarda beklenen kilo alımının olmaması</p> <p>(4) Hemen her gün uykusuzluk (insomnia) ya da aşırı uyuma (hipersomnia) olması</p> <p>(5) Hemen her gün psikomotor ajitasyon ya da retardasyon olması (sadece huzursuzluk ya da yavaşlama olduğu duygularının hasta tarafından bildirilmesi değil, bunların başkaları tarafından gözleniyor olması gerekir)</p> <p>(6) Hemen her gün yorgunluk ya da enerji kaybı olması</p> <p>(7) Hemen her gün değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duyguları (sanrısız olabilir) olması (sadece hasta olmaktan dolayı kendini kınama ya da suçluluk duyma değil)</p> <p>(8) Hemen her gün düşünme ya da yoğunlaşma yetisinde azalma ya da kararsızlık olması (ya hastanın söylemesi ya da başkaları tarafından gözlenmiştir.)</p> <p>(9) Yineleyici ölüm düşünceleri, özgül bir plan olmaksızın yineleyici intihar düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarımın olması.</p>
<p>B. Bu belirtiler bir Mikst Epizodun belirtilerini karşılamamaktadır.</p>
<p>C. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.</p>
<p>D. Bu belirtiler bir maddenin (örn. ilaç kötüye kullanımı, tedavi edici bir ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel bir tıbbi duruma (örn. hipotiroidizm) bağlı değildir.</p>
<p>E. Bu belirtiler yasla daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birinin kaybindan sonra bu belirtiler 2 aydan daha uzun sürer ya da bu belirtiler işlevsellikte belirgin bozulma, değersizlik düşünceleri ile hastalık düzeyinde uğraşma, intihar düşünceleri, psikotik belirtiler ya da psikomotor retardasyonla belirlidir.</p>



## 2.2.Bipolar Affektif Bozukluk (BAB)

### 2.2.1. Tanım ve Tarihçe

Bipolar Affektif Bozukluk(BAB) ya da manik depresif hastalık kişinin yaşamı boyunca manik, depresif ya da her ikisini de kapsayan karma (mikst) görünümlü epizodlarla giden ve bunlar arasında kişinin sağlıklı bir duygudurumuna (ötimi) dönebildiği, kronik seyirli ve yaşam boyu sürebilen epizodlarla karakterize bir duygulanım bozukluğudur. BAB veya manik depresif hastalık, yaygın, şiddetli ve kalıcı olabilmesi nedeniyle uzun yıllar boyunca hastalığa karşı zorlu bir mücadeleyi gerektirmektedir. Mani belirtilerinde azalmış uyku süresinin yanında, uyku ihtiyacının azalması, basınçlı konuşma, cinsel istekte artış, büyüklük düşünceleri, kötü sonuçları olabilecek davranışlarda artış, psikoza içeren ya da içermeyen şiddetli düşünce bozuklukları yer almaktadır. Bu yükselme ve çökkünlük dönemleri arasında yeterli düzeyde tıbbi tedavi olanağı bulursa bir çok kişi genellikle işlevselliği ve üretkenliği yüksek bir yaşam sürebilir.

Bipolar Affektif Bozukluğun tarihçesine baktığımızda mani ve melankoliye ait ilk kaynakların M.Ö. ikinci yüzyılda Kapadokya Araeteusa kadar uzandığını görmekteyiz. J.Pierre Falret 1854’de “*folie circulaire*” terimini kullanarak depresyon ve maninin birbiri ile ilişkili iki rahatsızlık olduğunu belirtmiş ve ayrıntılı olarak tanımlamalarını yapmıştır. Emil Kraepelin (1856-1929) bipolar bozukluğun tanımlanmasında dönüm noktası olmuş, mani ve depresyonun tek bir hastalığın farklı aşamaları olduğunu söyleyerek bu rahatsızlığa manik depresif psikoza adını vermiştir. Depresyonun tekrarlayan biçimleri, 1962 yılında Leonhard ve arkadaşları tarafından monopolar depresyon ve bipolar depresyon olarak ikiye bölünmüştür (55). Monopolar deyimini yerini 1966 yılında unipolara bırakmıştır (56). Bu kavramlar tanı sistemleri olan “Diagnostical and Statistical Manual” (DSM) ve “International Classification of Diseases” (ICD)-10’da da benzer şekilde yer almaktadır.

### **2.2.2. Epidemiyoloji**

Bipolar affektif bozukluk ya da manik depresif hastalığın yaşam boyu yaygınlığı Amerika Birleşik Devletlerinde(ABD) subsendromal formları da dahil olmak üzere % 3.7 ile % 3.9 arasında değişmektedir (57). Ancak depresyonu olan hastalar birinci basamağa başvurma % 21-% 26, psikiyatrik klinik ortamlara başvurma % 28-% 49 olmak üzere daha yüksek görülme sıklığına sahiptir (57). ABD’de yapılan çalışmalarda ayrıca yaşam boyu yaygınlığın bipolar bozukluk tip I (BPI) için % 1.0, bipolar bozukluk tip II (BPII) için % 1.1 ve eşik altı bipolar bozukluklar için % 2,4-4,7 oranı belirtilmekte ve aralarında farklılıklar göstermektedir.

Küresel olarak baktığımızda bipolar bozukluğun yaşam boyu yaygınlık oranı % 0.3-1.5’ dir. Merikangas ve arkadaşlarının 61.000’den fazla yetişkin üzerinde, kesitsel, yüzyüze, hane halkı anketlerini kullanarak yaptığı bir çalışmada yaşam boyu yaygınlığı Bipolar Tip I için % 0.6 Bipolar Tip II için % 0.4, eşikaltı bipolar bozukluk için % 1.4 ve bipolar spektrum bozuklukları için % 2.4 idi (58).

Yutzy ve arkadaşları son yıllarda Bipolar I ve Bipolar II yaygınlığında artış olduğunu bildirmişlerdir. Bu yaygınlık 1970’lerin ortalarından 2000’lere kadar % 0.4’ den % 1.6 arasında değişmektedir (59); 1990’ların sonlarından 2000’lere kadar prevalansı yaklaşık olarak % 5’ den % 7’ye tırmanmaktaydı.

### **2.2.3. Etyopatogenez**

Bipolar affektif bozukluk veya manik depresif hastalığa genetik, biyokimyasal, psikodinamik ve çevresel faktörler de dahil olmak üzere bir dizi etkenin payı bulunmaktadır.

#### **2.2.3.1. Genetik**

Bipolar Affektif Bozukluk(BAB) ya da manik depresif hastalığın patofizyolojisi belirlenmemiştir ve hiçbir biyolojik marker hastalık durumunu objektif olarak

açıklayacak nitelikte değildir. Ancak ikiz, aile ve evlat edinme çalışmalarının tümü bipolar bozuklukta genetik komponentin önemli olduğuna işaret etmektedir. Aslında 1. derece akrabalarda bipolar hastalık görülme olasılığı nüfusun geri kalanına oranla 7 kat daha fazladır ve Bipolar bozukluk tip I için kalıtımla geçişin yakın zamanda 0.73 olduğu tahmin edilmiştir (60).

Bipolar bozukluk genetik bileşenli bir kompleks gibi görünmektedir. Her birinin kendi başına görece düşük risk oluşturacağı çok sayıda farklı allellerin hastalığa sebep olduğu muhtemeldir. Böyle bir hastalığın genlerini büyük örneklem grupları olmadan bulmak zor olabilir. Bipolar bozukluğun genetiğindeki ilk çalışmalar yürütüldüğünde daha az hassas alet kullanılmasına rağmen hala geçerliliğini koruyan ilginç bilgiler elde edilmiştir. Bipolar bozukluğun gelişiminde artık birçok lokusun ilişkisi olduğu bilinmektedir. Bu lokuslar Major Affektif Bozukluk (Major Affective Disorder-MAFD) olarak gruplandırılmıştır.

#### 2.2.3.1.1. MAFD lokusları

MAFD1 lokusu 18p'de olup başlangıçta 22 bipolar bozukluğu olan hastada tanımlanmıştır MAFD2 lokusu aslında X-bağlı kalıtım modeli ile ilişkili olan Xq28'de yer almaktadır (61). MAFD3 21q22.13'de yer alır ve TRPM2 geniyle birlikte gibi görünmektedir (62, 63). MAFD4 16p12'de bulunur ve 41 Finlandiyalı ailenin olduğu bir grupta bipolar hastalığa yatkınlık ile ilişkilendirilmiştir (64). MAFD5 2q22-q24'de MAFD6 6q23-24'de lokalizedir. İlginç bir şekilde bu iki bölgede yer alan genler arasında güçlü bir etkileşim olduğunun kanıtları öne sürülmüştür. MAFD5 lokusuna aday bir gen olan MAFD6 odağı epistatik etkileşim gösterdiği sonucuna varılmıştır (65). MAFD7 22q12.1'de yer almaktadır. Kuzey Amerika nüfusunda mikro belirteçlerin kullanılması ile yapılan bir çalışmada bipolar bozuklukla ilişkili genin büyük bir kısmı 22q12 üzerinde olduğu tespit edildi (66). MAFD8 10q21'de bulunur ve onun ortaya çıkışı bipolar bozukluğu olan 4387 vakanın 1.8 milyon üzerinde varyantlarının geniş analizleri sonucunda bulunmuştur (67). MAFD9 12p13.3'de yer alır ve MAFD8 gibi geniş analizler sonucunda ortaya çıkmıştır (67).

#### 2.2.3.1.2. Gen ekspresyon çalışmaları

Gen ekspresyon çalışmaları göreceli olarak aktif veya inaktif genlerin hareketlerini ölçmenin bir yoludur ve bipolar bozukluğu da içeren tüm psikiyatrik bozuklukların aydınlatılması için yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Örneğin ölüm sonrası bipolar bozukluğu olanlar ile kontrol grubunun beyin dokusunun spesifik bölgeleri karşılaştırıldığında bipolar bozukluğu olanların beyin dokusundaki oligodentrosit-miyelin gen ekspresyon seviyelerinin sürekli olarak azaldığı gösterilmiştir (68-71).

Gen ekspresyon belirleme çalışmaları da genetik çalışmalarda olduğu gibi çok büyük örneklem boyutları gerektirir. Dahası bipolar bozuklukta farklı işlevi olan beyin bölgeleri üzerinde odaklanılması gerekir. Bu nedenle bu alandaki araştırmalar devam etmekte ve sıklıkla güncellenmektedir. Oligodendrositler merkezi sinir sistemindeki nöronların aksonlarının etrafını saran miyelin kılıfını oluşturan hücrelerdir. Dolayısıyla miyelin kaybının nöronlar arası iletişimi bozduğu düşünülerek bipolar bozukluk ve ilişkili hastalıklara yol açtığı gözlenmiştir. Beyin görüntüleme çalışmaları da bipolar bozukluğu olanlarda bu hastalıklarla ilişkili birtakım beyin bölgelerinde anormal miyelinizasyonu göstermiştir (72, 73).

Dikkat çekici olan bipolar bozukluk için kullanılan psikotrop tedavilerin miyelinizasyonu, plastisiteyi ve tamiri etkileyen uyarımı paylaşabilmeleridir; Bu tür yollar nöronların miyelinizasyonunu teşvik edebilir (74). İlginç olarak şizofrenisi ve major depresyonu olanlarda gen ekspresyonu ve nörogörüntüleme çalışmalarında benzer bulgular gösterilmiştir. Örneğin araştırmacılar bipolar bozuklukta kullanılan birbiriyle ilişkisiz iki kimyasal ajanın (lityum ve valproat) fare beyinin frontal korteks ve hipokampusünde sitoprotektif Bcl-2 ekspresyonun yukarı doğru regülasyonu sağladığı gösterilmiştir (75).

Konradi ve arkadaşları tarafından bipolar hastalığı olan ve olmayan kişilerde ölüm sonrası yapılan bir çalışmada hipokampal nöronların toplam sayısında farklılık olmadığı bulunmuştur (76). Ancak bipolar bozukluğu olan hastalar nonpiramidal hücre tabakalarının hacminin azaldığı, somatostatin-pozitif ve parvalbümin-pozitif nöronların sayısında azalma olduğunu saptamıştır (76). Bipolar hastalığı ve diğer duygudurum bozukluğu olan bireylerde yapılan nörogörüntüleme çalışmaları beyinde benzer bölgelerde hücre kaybının ya da atrofinin kanıtlarını göstermiştir. Bu hipotez

doğrultusunda duygudurum dengeliyiciler ve antidepresanların hücresel dayanıklılığı geliştirmede nörotrofik faktörlerin seviyesini artırdığı ve hücre sağkalımını artırma yoluyla duygudurumu değiştirdiği düşünülmektedir.

2008 yılında Mathew ve arkadaşları şiddetli duygu durum bozuklukları için kullanılan yeni kuşak ilaçlar ve terapötik hedeflerin nöroplastisite ve hücresel dayanıklılığı artırma üzerine bir inceleme yayınladı (77).

### 2.2.3.2. Nörokimya ve Nöroendokrinoloji

Çoklu biyokimyasal yollar muhtemel bipoların gelişiminde tek bir anormalliğin zor olduğunu desteklemektedir. Bipolar bozukluğu olan hastaların psikoaktif ajanlara cevabında bir dizi nörotransmitter rol alır.

Epinefrin ve norepinefrinin artmasıyla mani, azalmasıyla da depresyona sebep olması katekolamin hipotezinin oluşmasına yol açmıştır. Depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlar ve ilaç kötüye kullanımı (örneğin kokain) gibi serotonin, norepinefrin veya dopamini içeren monoaminlerin seviyesini artırarak etyolojisinde rol alabilecek tüm bu nörotransmitterlerin olası maniyi tetikleyebileceği düşünülür. Hem bipolar bozukluk hem de major depresyonda glutamatın etkisinin kanıtları artmaktadır. Postmortem bir çalışmada bu bozuklukları olan bireylerin frontal lobunda glutamatın düzeylerinin arttığı görülmüştür (78).

DeneySEL ve genetik veriler ışığında kalsiyum kanal blokörleri, nöronlarda hücre içi kalsiyum regülasyonunu engelleyerek mani tedavisinde kullanılmaktadır. Kalsiyum regülasyonunun bozulması iskemi gibi nörolojik bozukluklara sebep olabilir. İlginç bir şekilde valproat özellikle hücre yapımının baş mekanizmalarından biri olan kalsiyum şaperon protein (GRP 78) regülasyonunu artırdığını göstermektedir (79).

Hipotalamik-pitüiter-adrenal aksıta yer alan homeostazisinin stres cevabını içeren hormonal dengesizlikler ve bozukluklar bipolar hastalıktaki klinik tabloya sebep olabilmektedir.

Antidepresan ilaçlardan bazılarının noradrenalin düzeylerini arttırması ve bu tür ilaçların maniye tetikleyebilmesi noradrenarjik dizgenin BAB'deki rolü üzerine kanıtlar olarak sunulabilir (79).

#### 2.2.3.3. Psikososyal ve Çevresel Etkenler

Bazı durumlarda dış stresörlerin varlığı doğrudan doğruya ataklara neden olabilir ya da bir takım dışsal gerilimler genetik veya biyokimyasal yatkınlığı artırabilir. İkizler üzerinde yapılan çalışmalarda tek yumurta ikizleri bipolar hastalık için % 33-90 oranında bir uyum göstermektedir. Bu çalışmada tek yumurta ikizlerinin % 100 DNA' larını paylaşmalarına ve eşit sayıda duyarlı genleri taşımalarına rağmen bipolar bozukluğun gelişeceğinin garantisi olmadığını aynı zamanda çevresel faktörlerinde hastalıkta yer aldığını göstermektedir (80).

Yapılan başka bir çalışmada, gebelik, manik depresif hastalık öyküsü olan kadınlar için önemli bir stresir ve doğum sonrası psikozun olasılığını artırdığı bulunmuştur (81). Bu olasılık kişilik bozuklukları veya ailevi özelliklerin de eklenmesiyle %60' a kadar çıkabilmektedir (82).

#### 2.2.4. BAB DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri

Bipolar bozukluklar DSM-IV-TR (Mental bozuklukların tanımlanması ve sınıflandırılması el kitabı IV. baskı) sınıflamasına göre "Duygudurum Bozuklukları" içinde değerlendirilmektedir. Duygudurum bozukluklarının içerisinde yer alan bipolar bozukluklarda manik epizodlar, mikst epizodlar ya da hipomanik epizodlar görülmektedir. Pratikte hastalık sürecinde manik (ya da hipomanik) ve depresif semptomların çeşitli derecelerde bir arada izlenmesi "mikst" tablo olarak değerlendirilmektedir.

<b>Tablo 2:</b> Manik Epizod (54)
A. En az 1 hafta (hastaneye yatırılmayı gerektiriyorsa herhangi bir süre) süren, olağan dışı ve sürekli, kabarmış, taşkın ya da irritable, ayrı bir duygudurum döneminin olması.
B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha fazlası) (duygudurum irritable ise dördü) belirgin olarak bulunur.
(1) Benlik saygısında abartılı artma ya da grandiosite (2) Uyku gereksiniminde azalma (örneğin sadece 3 saatlik bir uykudan sonra kendisini dinlenmiş hisseder). (3) Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma. (4) Fikir uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin peşi sıra gelmesi yaşantısı. (5) Distraktibilite (dikkat dağınıklığı yani dikkat önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla çekilebilir). (6) Amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal yönden, işte ya da okulda, cinsel açıdan) ya da psikomotor ajitasyon. (7) Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma (örneğin elindeki bütün parayı alışverişe yatırma, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da aptalca iş yatırımları yapma).
C. Bu semptomlar mikst epizodun tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.
D. Bu duygudurum bozukluğu mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da kendisine ve başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırılmayı gerektirecek denli ağırdır ya da psikotik özellikler gösterir.
E. Bu semptomlar bir madde kullanımının (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.

#### 2.2.4.2. Bipolar Bozukluk Tipleri

DSM-IV-TR'de bipolar bozukluklar başlığı altında dört tip bozukluktan bahsedilmektedir: Bipolar I bozukluğu, bipolar II bozukluğu, siklotimik bozukluk ve başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk.

**Tablo 3:** DSM IV TR BAB Sınıflandırılması (54).

<b>BPB I:</b> Bir ya da daha fazla manik ya da karma (mixt) tip dönem geçirilmesi.
<b>BPB II:</b> En az bir major depresif dönem ile en az bir hipomanik dönemin varlığı
<b>Siklotimik Bozukluk:</b> Manik dönem ölçütlerine ulaşamayan (hipomanik) ve major depresif dönem ölçütlerine ulaşamayan depresif belirtilerin, süregelen bir şekilde sürmesi.
<b>Başka Türlü Adlandırılmayan BPB:</b> Herhangi özgül bir BPB'nun tanı ölçütlerini karşılamayan, bipolar özellikler gösteren bozukluklar.
<b>Genel Tıbbi Duruma ya da Madde Kullanımına Bağlı Duygudurum Bozukluğu</b>
<b>Başka Türlü Adlandırılmayan Duygudurum Bozukluğu:</b> Duygudurumu belirtileriyle giden ancak herhangi özgül bir duygudurum bozukluğunun tanı ölçütlerini karşılamayan bozukluklar.

#### 2.2.5. Bipolar Affektif Bozukluktaki Depresyon ile Major Depresif Bozukluğun Klinik Ayırımı

Bipolar depresyon ile major depresif bozukluk kategorik olarak aynı grupta yer almalarına karşın sosyodemografik ve klinik özellikler açısından pek çok farklılık göstermektedirler (83). Yanlış tanımlanmasının potansiyel sonuçları göz önüne alındığında bu farklılıkları belirlemek oldukça önemli olmaktadır.

Bipolar depresyonda, unipolar depresyona göre birlikteliği daha sık olan özelliklere baktığımızda: Pozitif BAB aile öyküsü, atipik veya psikotik özellikler, psikomotor inhibisyon, mizaçta mevcut dengesizlikler, ergenlik ya da adölesan yaşta



başlayan ilk depresif atak, mikst depresif durumlar ve depresif atakların daha fazla sayıdaki nüksü sayılabilir (84-90).

Antidepresanla tedavide depresyona direnç gelişmesi, farmakolojik olarak ortaya çıkabilen hipomani ile bipolara dönüşme olasılığı duygudurum bozukluğunun doğasında vardır (91).

Young mani derecelendirme ölçeği (YMÖ), Hipomani soru listesi (HCL-32), (92) Duygu durum bozukluğu anketi, (93) Bipolar spektrumu diagnostik skalası, (94) gibi uygulanan anketlerinin kullanımı ile bipolar bozukluğun tespitini yapmak kolaylaşmıştır.

Bipolar depresyonu olan hastalarda erken teşhis esastır çünkü yeterli tedaviyi mümkün olduğunca çabuk başlatmak gereklidir. Bipolar depresyonda antidepresanla tedaviler yalnız başına yetersiz olup duygudurum dengeliyiciler ya da atipik antipsikotikler antidepresanlara ek ya da tek başlarına kullanılmaları gerekmektedir (95).

Bowden, bipolar depresyonun doğal yapısında ve antidepresanlarla tek başlarına tedavisinde hızlı döngülülüğü, hastalığın seyrinin kronikleştiğini, hipomaniye geçişin arttığını, yalnızca kısmi remisyon sağlandığını ve yüksek intihar riskini tanımlamaktadır (96).

Mitchell ve arkadaşlarının 2008’de adlandırdığı bipolar bozukluğun kategorisel yaklaşımı yerine boyutsal bir yaklaşımı önermiş, ayrıca olasılıklı yaklaşımı tanımlamıştır. Hiç bir manik epizod yaşamamış MDB olan hastalarda aşağıdaki özelliklerden beş veya daha fazla varsa Bipolar Tip 1 depresyon olasılığı MDB bozukluk tanı olasılığından daha fazladır (90).

- Hipersomnia ve/veya artmış gündüz uykululuğu
- Hiperfaji ve/veya kilo alımı
- Atipik depresif semptomlar (kurşun paralizi, psikomotor retardasyon)
- psikotik özellikler ve/veya patolojik suçluluk
- Duygudurumda uyumsuzluk
- Erken başlangıçlı depresyon (< 25 yaş)
- Çoklu ön depresyon atağı (>5 atak)
- Pozitif BAB aile öyküsü

### 2.3. D Vitamini

D vitamini dokuda üretilerek kan dolaşımına katılması, diğer dokular üzerinde etki göstermesi ve bu etkisinin “feedback” mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak değerlendirilmekle birlikte gıda ile ya da ek olarak dışarıdan alınması zorunlu olan bileşikler olarak tanımlanmaktadır (97).

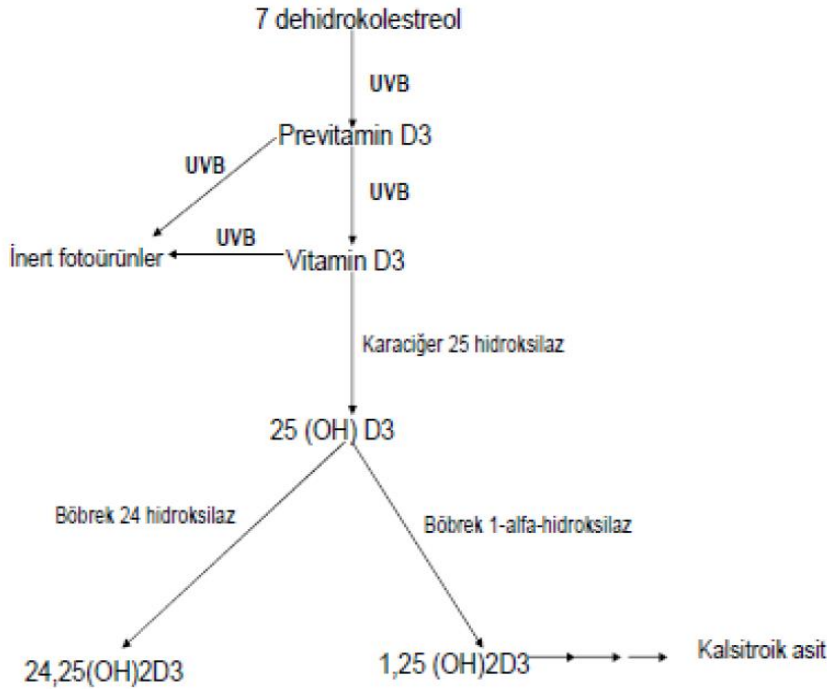
Vitamin D ilk kez 1920’lerde vitamin olarak sınıflandırılmıştır. Sir Edward Mellanby, diyetteki bir vitamin eksikliğinden riketsin ortaya çıktığını köpekler üzerinde yapmış olduğu bir çalışmayla gözlemlemiştir. Huldshinsky ve Chick raşitik çocukların güneş ışığı veya yapay ultraviyole ışık ile tedavi edilebildiklerini belirtmişlerdir. Steenbock ve Black antiraşitik etkinin sadece ışık ile değil alınan gıda maddelerine de bağlı olduğunu ortaya koymuşlardır. Goldblatt ve Soames, riketsli farelerin, ışığa maruz kalan farelerin karaciğerleri ile tedavi edilebildiğini göstermişlerdir (98). Vitamin D; kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle, kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenlemektedir (99).

#### 2.3.1. Vitamin D Sentez ve Metabolizması

D vitamini steroid yapılı hormonlara benzemektedir ancak steroidlerde B halkası kapalıyken, D vitamininde bu halka açıktır. D vitaminin çeşitli türleri olmakla birlikte iki temel formu; vitamin D2 (ergokalsiferol) ve vitamin D3 (kolekalsiferol)’dür. D2 ve D3 vitamini benzer yolla metabolize olduklarından ortak bir isimle ‘D vitamini’ (kalsiferol) olarak isimlendirilebilir. D3 vitamini deride sentezlenirken, D2 vitamini (ergokalsiferol) besinlerle alınmaktadır. D3 vitamininin sentetik formları da mevcuttur. D2 vitamini, D3 vitaminine göre D vitamini bağlayıcı proteinine (DBP) daha zayıf bağlandığı için plazma yarı ömrü daha kısadır ve dolaşımdan daha çabuk temizlenmektedir. Normal koşullarda D vitaminin % 90-95’i güneş ışınlarının etkisi ile sentez edilmektedir. 7-dehidrokolesterol ultraviyole B ışınlarının etkisi ile deride önce previtamin D’ye daha sonra vücut ısısı ile hızla D vitaminine dönüşmektedir (100-102).

D vitamini daha sonra ‘Vitamin D Bağlayıcı Protein’ (VDBP)’e bağlanarak taşınır. Karaciğerde 25-hidroksilaz ve daha sonra böbrekte 1-alfahidroksilaz enzimi tarafından hidroksillenerek aktif form olan 1.25(OH)2D3’e dönüşür. 25-hidroksilasyonun % 90’ı karaciğerde (CYP27A1, CYP2C11), % 10’u ise fibroblast, böbrek, duodenum ve kemik gibi diğer dokularda (CYPA1) gerçekleşir. Böbrekte özellikle proksimal tübülüs hücreleri, 1-alfahidroksilaz (CYP27B1) enzimi açısından zengindir. Ayrıca meme dokusu, prostat, kolon ve makrofajlarda da 25(OH)D3’ün, 1.25(OH)2 D3’e dönüşebildiği gösterilmiştir (103). Ciltte sentezlenen D vitamini VDBP’ye bağlanarak taşınırken oral yoldan alınan D vitamini şilomikronların yapısına eklenerek kana geçmektedir. 25(OH)D3 inaktif olup 1.25(OH)2D3’ün 500-1000’de bir etkinliğine sahiptir ve daha çok D vitamini deposu gibi davranır. VDBP alfa globülin yapısında olup karaciğerde yapılmaktadır. Östrojen kullanımı ve gebelikte VDBP düzeyi artar.

D vitamininin katabolize olma yolu 24-hidroksilasyonla karaciğer ve böbrekte olmaktadır. 24,25-(OH)2 D daha polardır ve hızlı olarak böbrekten atılır. 1.25(OH)2 D3 ise 24-hidroksilasyonla “Kalsitroik aside” dönüşür ve safra yolu ile atılır (104).



Şekil 1: D vitamini sentezi (105).

### **2.3.2. D Vitamini Üretimini Etkileyen Faktörler**

Vitamin D üretimini etkileyen faktörler dış ve kişisel etkenler olarak iki grupta sınıflandırılabilir. Dış etkenler olarak; enlem derecesi, deniz seviyesi, mevsim, günün saati, bulutlar ve aerosoller olarak sıralanabilirken, kişisel etkenler ise; ten rengi, yaş, kilo, giyim şekli, güneş kremi kullanımı gibi nedenler sayılabilir (106).

### **2.3.3. 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>'ün Sentezini Etkileyen Faktörler**

Plazma 1,25(OH)<sub>2</sub> D düzeyi, 25(OH) D konsantrasyonu, 1 alfa hidroksilaz ve 24 alfa hidroksilaz enzim aktivitelere bağlıdır. 1 alfa hidroksilaz enzimi primer olarak; Paratiroid hormon (PTH), plazma fosfat düzeyi ve 1,25(OH)<sub>2</sub> D konsantrasyonu tarafından denetlenmektedir. Hipofosfatemi, 1 alfa hidroksilazı indükler, hiperfosfatemi durumunda ise inhibe edilir (107,108). Büyüme hormonu, östrojen ve prolaktin de 1,25 (OH)<sub>2</sub> D sentezini stimüle eder; büyüme, gebelik ve laktasyon esnasında artmış olan D vitamini gereksinimi bu mekanizma ile karşılanır.

### **2.3.4. D Vitamini Kaynakları**

Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamini, çok az miktarda doğal gıdalarda bulunur. Uskumru, somon balığı, ton balığı, sardalya gibi yağlı balık türleri; süt, yumurta sarısı, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi D vitamini yönünden zengindir (109). Ancak en önemli D vitamini kaynağı güneş ışınları ile deride sentezlenendir ve hiçbir gıda maddesi ile yeterli miktarda sağlanamaz (110). D vitamini eksikliğinden korunmada en etkin yol D vitamini üretiminin en uygun olduğu aylarda, düzenli ve akılcı biçimde güneş ışınlarına maruz kalmaktır. Ancak değişik nedenlerle güneş ışınlarından yarar sağlanamadığında diyet ile destek yapılmalıdır (111).

### **2.3.5. D Vitamini İhtiyacı**

Amerika Birleşik Devletleri'nde kemik sağlığını koruma amaçlı, çocuklar ve 50 yaşına kadar olan yetişkinlere 200 IU/gün, 51-70 yaş arasına 400 IU/gün ve 70 yaş üzeri olan yetişkinlere 600 IU/gün D vitamini önerilmektedir (112). Günlük en uygun doz D vitamini ihtiyacının ne olduğu tartışılan bir konudur. Günlük verilecek D vitamini miktarı en az yan etki gösteren değer olarak kabul edilmekte olup, toksisiteyi gösterecek kanıtlar da yeterli değildir. Günlük D vitamini ihtiyacı olan miktar, doz aralığı geniş bir yelpaze içinde önerilmektedir (113). Gebelikte ve laktasyonda, uygun doz D vitamini ihtiyacı bilinmemekle beraber önerilen 200-400 IU/gün olan referans değerlerinden daha yüksek olduğu düşünülmektedir (114). Bir çalışmada, gebelerin serum 25(OH)D seviyeleri ölçülmüş, düşük serum 25(OH)D seviyelerine sahip gebelerin gestasyonel diyabet, pre-eklampsi, bebeklerde gelişim geriliği ve düşük doğum ağırlığı gibi durumlar açısından daha yüksek risk altında oldukları belirtilmiştir. Emziren annelere D vitamini verilmesi ile anne sütü alan bebeklerin D vitamini ihtiyaçlarının karşılanacağını ve süt çocuklarının D vitamini değerlerinin olumlu etkilendiğini bildirmektedir (115).

Yapılan başka bir çalışmada gebeliğin son trimesterinde 1000 IU/gün D vitamini desteği alan ve almayan gebeler arasında, almayan gebelerden doğan bebeklerde intrauterin büyüme geriliği daha fazla olduğu bildirilmektedir (114).

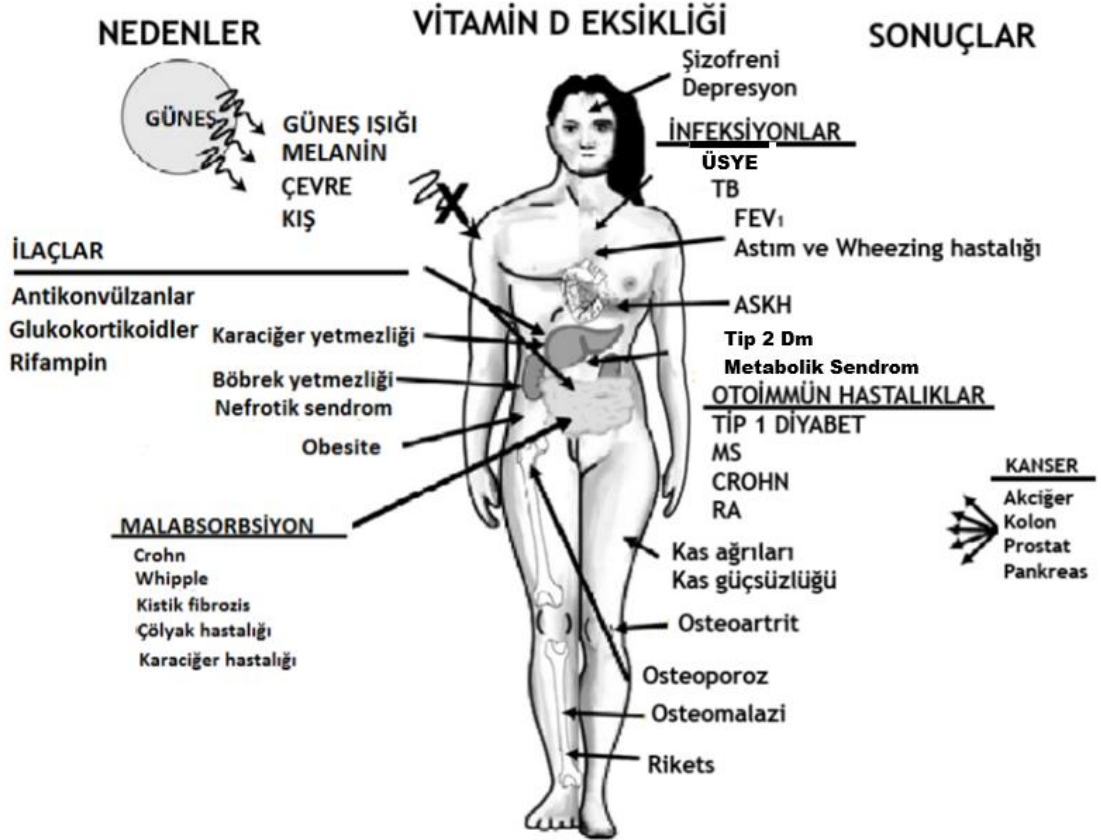
### **2.3.6. Serum D vitamini Değerlerinin Yorumlanması**

D vitamini eksikliğini değerlendirmesinde klinik bulgular yanında biyokimyasal parametreler de kullanılmaktadır. Bugün D vitamininin serum değerini belirlemek için biyokimyasal olarak dolaşımdaki majör form olan ve karaciğerde üretilen 25(OH) D vitamini kullanılır. D vitaminin dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık olarak 2 haftadır. 1,25(OH)<sub>2</sub> D'nin ölçümde kullanılmamasının nedeni; dolaşımdaki konsantrasyonunun 25(OH) D'den 1000 misli daha az olması, dolaşımdaki yarılanma ömrünün 4 saatten kısa olması, ve D vitamini eksikliğinde salgılanan PTH hormonu etkisi ile böbrekten sentezi artan 1,25(OH)<sub>2</sub> D normal ya da yüksek konsantrasyonda

saptanabilirken aslında 25-(OH) D seviyelerinin düşük olması gibi yanlış sonuçlara sebep olabilir (99, 116).

**Tablo 4:** Serum 25-(OH) D<sub>3</sub> seviyelerinin sağlık üzerine etkileri (117).

25-(OH) D <sub>3</sub> Vitamini (ng/ml)	25-(OH) D <sub>3</sub> Vitamini (nmol/L)	Sağlık Üzerindeki Etkileri
<20	<50	Eksiklik
20-32	50-80	Yetersizlik
32-100	80-250	Yeterlilik
54-90	135-225	Güneşli ülkeler için normal değer
>100	>250	Fazlalık
>150	>325	İntoksikasyon



**Şekil 2:** Vitamin D eksikliği'ne ait risk faktörleri ve olası etkileri (118).

### **2.3.7. Vitamin D'nin Bevin işlevleri**

Bebekliğin erken döneminde basit D vitamini eksikliğinin nöro-davranışsal problemlere yol açtığı ve D vitamini eksikliği olan sıçan yavrularında beyin dokusunun ve ventriküllerin daha büyük olduğu, beyin hücre proliferasyonunda artmanın ve korteks kalınlığında azalmanın olduğu gösterilmiştir (119).

Vitamin D, mitozun güçlü inhibitörüdür ve çeşitli hücrelerin ayrımlaşmasında promoter görevi almaktadır. D vitamini hücre kültüründe mitozu devam etmekte olan hipokampal hücrelerin oranını belirgin olarak azaltır ve buna paralel olarak da kültüre edilmiş beyin hücrelerinde sinir büyüme faktörünün (NGF) artmasını sağlar (120). Moleküler düzeyde ise D vitamini eksikliği olan sıçanlarda nerve growth faktör (NGF), azaldığı tespit edilmiştir ve bu etkilerin geçici olmayıp kalıcı olduğuna yapılan in vitro çalışmalar sonucunda varılmıştır (119).

Perinatal dönemde geçici olarak hipokampal ve prefrontal bölgede D vitamini eksikliği geliştiren sıçanlarda hücrel fonksiyonlara karışan 30'a yakın proteinin sentezinde disregülasyon geliştiği gösterilmiştir. Disregüle proteinlerin yarısının depresyon, şizofreni, otizm ve multipl skleroz gibi hastalıkların etiyopatogenezinde etkili olabileceği bildirilmiştir. Yine yapılan hayvan çalışmalarında gelişimsel D vitamini eksikliğinin uzun dönemde kalıcı öğrenme ve hafıza bozukluklarına yol açtığı gösterilmiştir (119).

Lambert ve arkadaşlarının 101 sağlıklı Avustralyalı erkekte yaptığı araştırmada 1 yıl boyunca aldıkları kan örneklemeleri ile güneş ışığına maruz kalmakla beyinde serotonin düzeyinin arttığını net bir şekilde göstermişleridir (121). Bu durum, güneş ışığının endorfin salgılanmasına yol açabileceği ve bunun da kişinin iyi hissetmesine neden olabileceği düşünülse de yapılan başka bir çalışmada UVA maruziyetinden sonra endorfin düzeyinde benzer bir artış gösterilememiştir (122, 123).

Sonuç olarak; günümüzde D vitamini ile beyin arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışma bu konuda fikir veriyor olsalar bile sebep sonuç ilişkisini araştıran yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **2.3.8. Vitamin D ve Psikiyatrik Hastalıklarla İlişkisi**

D vitamini eksikliği veya yetmezliği dünya genelinde tahminen bir milyar insanı etkilediği düşünülen global bir problem olarak tanımlanmıştır. ABD, Suudi Arabistan, Birleşik Arap Emirlikleri, Avusturalya, Türkiye, Hindistan ve Lübnanda yapılan çalışmalarda çocukların ve yetişkinlerin % 30-50'sinde 25-hidroksivitamin D'nin <20 ng/ml altında olduğu gösterilmiştir (124).

Vitamin D eksikliği depresyon, şizofreni ve alkolizm gibi önemli ruhsal hastalıklar ile ilişkili olduğu bulunmuş olsa da nedeni henüz net olarak bilinmemektedir (125).

Vitamin D'nin önceleri çocuklarda raşitizm, yetişkinlerde osteomalazi, osteoporoz gibi hastalıklara etkisi fark edilirken artık insanların duygudurum, bilişsel işlevleri üzerine etkileri ve hatta şizofreni, otizm, depresyon ve demans gibi bazı psikiyatrik hastalıkların oluşumuna katkılarının da azımsanamayacak düzeyde olduğu açığa çıkmıştır (126).

2009 ve 2010 yıllarında D vitamini ile ilgili yapılan çalışmalarda otizm ile arasındaki ilişki araştırılmış, D vitamini eksikliği ile otizm riskinin arttırdığı bildirilmiştir (127, 128).

### **2.3.9 Vitamin D ve Depresyonla İlişkisi**

D vitamini, depresyona yol açabilen çeşitli beyin bozukluklarında bir role sahipse bu durumda D vitaminin depresyondaki işlevine de bakmak sürpriz olmayacaktır.

Depresyon önemli halk sağlığı sorunudur ve 2020 yılında dünya çapında sakatlığın ikinci en önemli nedeni arasında yer alacağı öngörülmektedir (129). Depresyon etyolojisi ve patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda vitamin D'nin beynin nöro-immun modülasyonda,



nörotrofik faktörlerin düzenlenmesinde, nöroplastisite ve beyin gelişiminde dahil olmak üzere beyin süreçlerine katıldığı öngörülmektedir ve buna bağlı olarak vitamin D'nin depresyonla ilişkili olabileceği ve depresyon tedavisinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (130).

D vitamin reseptörleri singulat korteks ve hipokampus nöronlarında olmak üzere beyin bir çok bölgesinde bulunmakta depresyonun patofizyolojisi ile ilişkilendirilmektedir (119).

441 Norveçli obez ve aşırı kilolu kişi üzerinde yapılan bir çalışmada serum 25-hidroksivitamin D düzeyleri 16 ng/mL (40 nmol/L)'den daha düşük olanlarda depresyon olma olasılığı daha fazla bulunmuştur. Bu kişilere plasebo ya da 2 ayrı yüksek doz D vitamini (20 000 veya 40 000 IU her hafta) verildikten 1 yıl sonraki izlemlerine bakıldığında D vitamini alan guruplarda depresyon düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu çalışma serum hidroksivitamin D düzeylerinin 25 ya da 20 ng/mL (50 nmol/L) ve üstünde tutulmasının gerektiğini düşündürmektedir (131-133).

Milaneschi ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı bir çalışmada düşük 25 (OH) D seviyesinin depresyonla ilişkili olduğu ve depresif hastalarda daha az olumlu seyrettiği bulunmuştur (134).

Yapılan başka çalışmada duygudurum üzerinde sağlıklı bireylere vitamin D3'ün (400 and 800 IU) verilmesinin olumlu etkisi olduğu gösterilmekle beraber herhangi bir ilişki göstermeyen çalışmalar da mevcuttur (131-133).

Depresif bozuklukların diğer şekli bir mevsimsel duygulanım bozukluğudur (Seasonal Affective Disorder-SAD). Güneşsiz geçen uzun aylarda özellikle de kışın görülen bu durum kış depresyonu olarak da bilinmektedir. Tablo depresyona benzemekle beraber ılık bahar ayları gelince iyileşme eğilimi gösterir. SAD yüksek rakımlı ülkelerde daha sık görülür ve toplumun % 10'u bu durumdan yakınmaktadır. SAD'da depresyon belirtileri olarak özellikle aşırı karbonhidrat tüketimi, kilo alımı, aşırı uyku, uyanma güçlüğü, enerji azlığı ve sabah uyanma güçlüğü hâkimdir. SAD'ın serotonin azlığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hastalar tedavi için genellikle birkaç hafta 30 ila 60 dakika parlak ışığa maruz bırakılırlar (135).

Ancak mevsimsel depresyonu olan bir grup hastada 100 000 IU ergokalsiferol vermek ışık tedavisine kıyasla depresyon ölçekleri üzerinde daha belirgin bir düşmeye yol açmıştır (136).

Pineal bez hücreleri ışığın etkisiyle uyarılmakta ardından melatonin ve buradan da serotonin salınımına yol açmaktadır. Bu tür kimyasallar duygudurum ve uyku uyanıklık döngüsünü iyileştirmektedir. Buradan yola çıkarak bazı bilim adamları düşük D vitamini düzeylerinin daha az güneş ışığı maruziyetinin ve dolayısıyla da serotonin ve melatoninin daha düşük üretiminin bir markeri olduğunu düşünürler. Kışın D vitamini alımının bir çok araştırmacı iyi bir fikir olduğunu düşünmektedir çünkü bu aylar boyunca deri sentez yeteneğini kaybetmektedir (135).

**Tablo 5:** 25(OH)D düzeyleri açısından beklenen değerler.

Serum 25-(OH) D (ng/ml) Aralığı	Vitamin D Durumu
≤10	Şiddetli eksiklik
10–20	Eksiklik
21–29	Yetmezlik
≥30	Yeterlilik
>150	Toksisite

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışma Grubunun Seçimi**

Çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniklerine Aralık 2014-Mayıs 2015 tarihleri arasında başvuran 18-64 yaş arası DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre ruhsal durum muayenesi ile MDB tanısı konan 90 hasta, BAB depresif epizodda olan 30 hasta ve herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı olmayan 56 kontrol olmak üzere toplam 176 kişi dahil edilmiştir. Çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 23/06/2014 tarih 2014/09 oturum 09 sayılı izin alınmıştır. Tüm hastalardan çalışma öncesi imzalanmış aydınlatılmış olur formu imzalatılmıştır.

#### **3.1.1 Olgular**

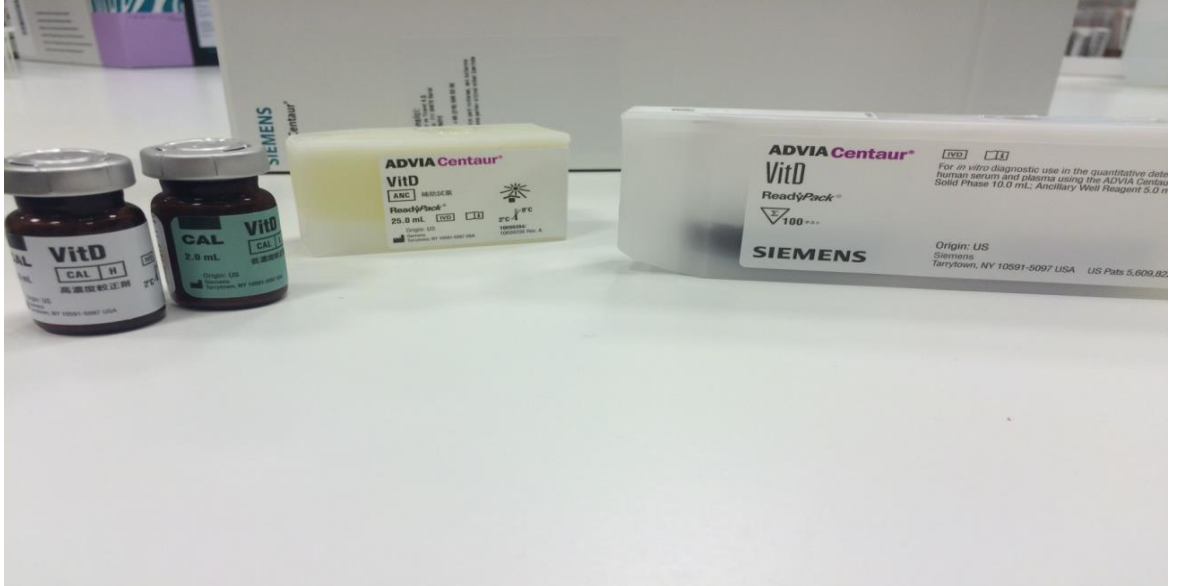
##### **Çalışmaya dahil olma kriterleri:**

1. Olur formunu kabul etmiş olmak,
2. 18-64 yaş arası olmak
3. Vitamin D ve Ca<sup>2+</sup> metabolizmasını etkileyebilecek ek hastalığı (karaciğer ve böbrek hastalığı, Cushing sendromu, diabetes mellitus, tiroid patolojileri, kemik hastalıkları, malnütrisyon ve malabsorpsiyon durumları, otoimmün ve romatolojik herhangi bir hastalığı olmamak,
4. Gebelik, laktasyon durumlarına sahip olmamak,
5. Komorbid psikiyatrik bir bozukluğu olmamak
6. Mental retardasyonu olmamak
7. Ciddi nörolojik hastalığı olmamak
8. VKİ >45 olmamak

Çalışmaya alınan kişilerden ayrıntılı öykü alındı. Fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süreleri, aile öyküsü, sigara alışkanlıkları, alkol ve madde kullanımı, sistemik hastalık varlığı, kullandıkları ilaçlar, günlük güneş maruziyeti, özgeçmişleri ve psikiyatrik hastalık ile ilgili verileri kaydedildi. Başvuru sırasındaki Vücut kitle indeksi (VKİ) Quetlet indeksi kullanılarak hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünmesi ile (ağırlık/boy<sup>2</sup>-kg/m<sup>2</sup>) hesaplandı. VKİ>45 kg/m<sup>2</sup> olan hastalar alınmadı. Hastalar ve kontrollerin tamamı ile yüz yüze görüşüldü, çalışmada kullanılan soru formu ve ölçekler de yüz yüze görüşme yoluyla görüşmeci tarafından değerlendirildi. Üç gruba, Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ), Young Mani Derecelendirme Ölçeği(YMÖ) uygulandı.

### **3.2 Biyokimyasal Ölçümler**

Tüm hastalar ve kontrol grubundan KSÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda incelenmek üzere venöz kan örnekleri alındı. Etyolojiye yönelik; Tam kan sayımı parametreleri, BUN, Kreatinin, AST, ALT, Kalsiyum, Fosfor, iPTH, Albümin, Ferritin, CRP, Sedimantasyon ve TSH değerleri incelendi. Tüm olgularda sabah alınan kanda 25(OH)D vitamini düzeyi, Vit D kiti ile Kemiluminesans yöntemi ile Siemens marka Advia Centaur XP cihazı ile çalışıldı.



**Şekil 3:** KSÜ Biyokimya Laboratuvarında D vitamini ölçümünde kullanılan malzemeler.

### **3.3. Değerlendirme Gereçleri**

#### **Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (EK I)**

Çalışmaya katılan her gönüllüye çalışmanın özetini, amacını ve kısaca yöntemini içeren ‘Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu’ verilerek gerekli açıklamalar yapılmıştır. Bu formda kişisel bilgilerin gizliliğinin ihlal edilmeyeceği, araştırmaya katılımın tamamen gönüllü olduğu, istediği zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceği ve her türlü sorularıyla ilgili araştırmacı doktora ulaşılabilcekleri anlatılmıştır. Katılımcılardan bu formu dikkatlice okumaları ve özgür iradeleriyle çalışmaya katılmaya karar verdikleri takdirde imzalamaları istenmiştir.

#### **Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu (EK II)**

Tarafımızdan geliştirilen bu form deneklerin yaş, cinsiyet, medeni durum, yaşadığı yer, meslek, güneş maruziyeti, eğitim durumu, alkol-madde ve sigara kullanımı, aldığı tedaviler, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, depresyon ya da bipolar başlama yaşı, cilt tipi, VKİ gibi bilgilerin yanı sıra, ek herhangi bir hastalığın olup olmadığı gibi klinik özellikleri sorgulayan maddelerden oluşmaktadır.

#### **DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı**

DSM, Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nın kısaltılmış halidir. Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından yayınlanan DSM, psikiyatrik bozuklukların tanısı için açıklamalar, semptomlar ve diğer ölçütleri içerir. Tanıda kullanılan bu ölçütler, psikiyatri bozukluğu olan hastaların tedavisinde profesyoneller ve klinik uzmanları arasında ortak bir dil oluşturmaktadır. DSM-IV'ün kanıtlara dayalı olarak metnin yeniden gözden geçirilmiş biçimi 2000'de yayımlanmış olup 1994'te yayımlanmış olan özgün biçiminden ayırt etmek için buna DSM-IV-TR olarak

gönderme yapılmıştır (137). DSM-IV-TR’de her bir psikiyatrik bozukluk için özgül tanı ölçütleri seti verilmiştir. Bu ölçütler de tanı konabilmesi için bulunması gerekli olan özelliklerin sıralamasından oluşmaktadır. Öte yandan DSM-IV-TR’de her bir bozukluk başka bir takım özellikler açısından da ele alınıp tanımlanmaktadır. Bu özellikler; prevalans, insidans, prognoz, komplikasyonlar, predispozan etkenler, ailesel örüntü ve ayırıcı tanıdır. DSM-IV-TR, hastayı bir çok değişkenin yer aldığı beş değişik eksenle değerlendirir. Eksen I ve Eksen II psikiyatrik bozuklukların tam bir sınıflandırmasını kapsar. Burada 17 kategori ve 300’den fazla özgül bozukluktan söz edilmektedir (138).

### **Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) (EK III)**

Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ), 1950 yıllarının sonlarında geliştirilmiş uzman derecelendirilmesi esasına dayanan depresyon şiddetini ölçmek amacıyla tasarlanmış standart bir ölçektir (139). Ölçek başlangıçta 21 maddenin 17’sine dayanan toplam puan elde edilecek şekilde düzenlenmiştir ve bu ölçeğin yayınlanmasından bu yana hastaların izlemi için pek çok araştırmada kullanım alanı bulmuştur (140). 1996 yılında Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (141). HAM-D ölçeğinde maddeler 0-4 ve 0-2 arasında işaretlenmektedir. En yüksek 53 puan alınır. HAM-D düzeylerine göre depresyon şiddeti derecelendirildiğinde, 0-7  $\geq$  normal, 8-13; hafif derecede, 14-18; orta derecede, 19-22; şiddetli, ve 23  $<$ ; çok şiddetli, olarak saptanmıştır (141). HDDÖ iç tutarlılık çalışmasında Cronbach alfa değeri 0.75, güvenilirlik katsayısı ise 0.76 olarak değerlendirilmiştir (142).

### **Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMÖ) (EK IV)**

Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMÖ) manik belirtilerin şiddetini değerlendirmek için tasarlanmış 11 maddeden oluşan klinikte ve araştırmalarda yaygın olarak kullanılan bir ölçektir. Ölçek Bipolar Bozukluk tip I ve II olan hastalarda başlangıç mani semptomlarının şiddetini ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için uygundur (143). Uygulama yaklaşık 15-30 dakika sürmektedir. Maddelerin her biri beş

şiddet derecesi içermektedir. Beşinci, altıncı, sekizinci ve dokuzuncu maddelere, iletişime girilmesi güç olan hastaların daha iyi ayırdedilmesi için daha çok ağırlık verilmiştir. Klinisyenin öznel kanaati ile hastanın bildiklerine ve klinisyenin görüşme sırasında hastanın davranışı ile ilgili gözlemlerine dayanmaktadır. Ek olarak hastanın yakınlarının veya servis çalışanlarının da gözlemlerine başvurulmaktadır. Şiddetini derecelendirme son 48 saat içinde belirtilse de daha sonraki yıllarda hastanın değerlendirilmesi için gereken sürenin bir haftaya kadar uzatılmasıyla ilgili pek çok çalışma yapılmıştır (137, 144).

#### **3.4. Verilerin istatistiksel analizi**

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Science) 17.0 programı ile yapılmış ve aynı program kullanılarak analizleri yapılmıştır. İstatistiksel analizlerde Ki-Kare testi, Oneway ANOVA testi, Post hoc test olarak Tukey HSD testi kullanıldı. Gruplar arası korelasyonu değerlendirmede Pearson korelasyon testi kullanıldı.  $P < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza MDB tanılı 90 hasta, BAB-D tanılı 30 hasta ve 56 kontrol grubu olmak üzere toplam 176 kişi çalışmaya alındı. MDB grubunun yaş ortalaması ( $\pm$ SS)  $39.39 \pm 13.60$  yıl, BAB-D grubunun yaş ortalaması ( $\pm$ SS)  $34.73 \pm 12.05$  yıl ve kontrol grubunun yaş ortalaması ( $\pm$ SS)  $31.13 \pm 7.05$  yıl olarak saptandı. Üç grup arasında sadece depresyon ile kontrol grubu yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardı ( $p < 0.05$ ).

MDB grubunun VKİ ortalaması ( $\pm$ SS)  $27.47 \pm 5.76$  BAB-D grubunun VKİ ortalaması ( $\pm$ SS)  $27.07 \pm 4.74$  kontrol grubunun VKİ ortalaması ( $\pm$ SS)  $25.39 \pm 4.14$  olarak saptandı. Gruplar arasında MDB ve kontrol grubu dışında VKİ açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.057$ ).

MDB grubunda 63 (% 70) kadın, 27 (% 30) erkek olgu vardı. BAB-D grubunda 21 (% 70) kadın 9 (% 30) erkek olgu vardı. Kontrol grubunda 35 (% 62.5) kadın, 21 (% 37.5) erkek olgu vardı. Grupların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu ( $p = 0.612$ ). MDB grubunda 21 (% 23.3) olgu bekar, 69 (% 76.7) olgu evliydi. BAB-D grubunda 10 (% 33.3) olgu bekar, 20 (% 66.7) olgu evliydi. Kontrol grubunda 19 (% 34) olgu bekar, 37 (% 66) olgu evliydi. Grupların medeni durum dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu ( $p = 0.572$ ).

Grupların çalışma durumlarını değerlendirdiğimizde MDB grubunda çalışan 20 (% 22.2) olgu, çalışmayan 70 (% 77.8) olgu vardı. BAB-D grubunda çalışan 11 (% 36.7) olgu, çalışmayan 19 (% 63.3) olgu vardı. Kontrol grubunda çalışan 53 (% 94.6) olgu çalışmayan 3 (% 5.4) olgu vardı. Üç grubun çalışma durumu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı ( $p < 0.05$ ). Kontrol grubunda çalışan sayısı fazla olduğu için kontrol grubu çalışma dışında bırakıldığında MDB ve BAB-D gruplarında çalışma durumu dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.118$ ).

Grupların eğitim durumuna baktığımızda MDB grubunda okur yazar olmayanlar 9 (% 10) olgu, ilköğretim mezunu 55 (% 51.2) olgu, ortaokul mezunu 9 (% 10) olgu, lise mezunu 10 (% 11.1) olgu, üniversite mezunu 16 (% 17.7) olgu vardı. BAB-D

grubunda okur yazar olmayanlar (% 0.0) olgu, ilköğretim mezunu 11 (% 36.7) olgu, ortaokul mezunu 5 (% 16.7) olgu, lise mezunu 7 (% 23.3) olgu, üniversite mezunu 7 (% 23.3) olgu vardı. Kontrol grubunda ise okur yazar olmayanlar (% 0.0) olgu, ilköğretim mezunu 1 (% 1.7) olgu, ortaokul mezunu 1 (% 1.7) olgu, lise mezunu 6 (% 10.8) olgu ve üniversite mezunu 48 (% 85.8) olgu vardı. Okur yazar olmayanlar istatistiksel olarak yeterli sayıda olmadığından çalışmanın dışında bırakılmıştır. Grupların eğitim durumu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı ( $p<0.05$ ). Kontrol grubunun eğitim durumu hasta gruplarına oranla daha yüksek bulundu (sırasıyla  $p<0,05$ ). Kontrol grubu analizden çıkarıldığında bu anlamlı fark ortadan kalktı ( $p=0.372$ ).

MDB grubunda yaşadığı yer köy olanların sayısı 6 (% 6.7) idi. Kasaba veya ilçe olan 10 (% 11.1) olgu, şehir olan 74 (% 82.2) olgu vardı. BAB-D grubunda yaşadığı yer köy olanların sayısı 4 (% 13.3) idi. Kasaba veya ilçe olan 3 (% 10) olgu, şehir olan 23 (% 76.7) olgu vardı. Kontrol grubunda yaşadığı yer köy olanların sayısı 0 (% 0.0) idi. Kasaba veya ilçe olan 0 (% 0.0) olgu, şehir olan 56 (% 100) olgu vardı. Grupların yaşadığı yer dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardı ( $p<0.05$ ). Kontrol grubunun hepsi şehirde yaşamaktaydı. Bu yüzden kontrol grubu değerlendirme dışında bırakıldığında bu istatistiksel fark ortadan kalktı ( $p=0.519$ ).

MDB, BAB-D ve kontrol grubuna ait sosyodemografik özellikler **Tablo 6**'da gösterilmiştir.

**Tablo 6:** Üç gruptaki olguların demografik ve sosyokültürel özelliklere göre karşılaştırılması.

	GRUPLAR			P
	MDB (n=90)	BAB-D (n=30)	Kontrol (n=56)	
<b>Yaş (Ort. ± SS)</b>	39.39±13.60	34.73±12.05	31.13±7.05	
<b>VKİ (Ort. ±SS)</b>	(±SS) 27.47±5.76	(±SS) 27.07±4.74	(±SS) 25.39±4.14	
<b>Cinsiyet, n(%)</b> Kadın Erkek	63 (% 70) 27 (% 30)	21 (% 70) 9 (% 30)	35 (% 62.5) 21 (% 37.5)	0.612
<b>Medeni durum, n(%)</b> Evli Bekar	69 (% 76.7) 21 (% 23.3)	20 (% 66.7) 10 (% 33.3)	37 (% 66) 19 (% 34)	0.572
<b>Çalışma durumu, n (%)</b> Çalışıyor Çalışmıyor	20 (% 22.2) 70 (% 77.8)	11 (% 36.7) 19 (% 63.3)	53 (% 94.6) 3 (% 5.4)	<b>p&lt;0,05</b>
<b>Eğitim durumu, n (%)</b> Okuma yazma yok İlkokul Ortaokul Lise Universite	9 (% 10) 55 (% 51.2) 9 (% 10) 10 (% 11.1) 16 (% 17.7)	0 (% 0) 11 (% 36.7) 5 (% 16.7) 7 (% 23.3) 7 (% 23.3)	0 (% 0) 1 (% 1.7) 1 (% 1.7) 6 (% 10.8) 48 (% 85.8)	<b>p&lt;0,05</b>
<b>Yaşadığı yer</b> Köy İlçe Şehir	6 (% 6.7) 10 (% 11.1) 74 (% 82.2)	4 (% 13.3) 3 (% 10) 23 (% 76.7)	0 (% 0) 0 (% 0) 56 (% 100)	<b>p&lt;0,05</b>

MDB grubunda sigara kullanmayan 63 (% 70) olgu, sigara kullanan 27 (% 30) olgu vardı. BAB-D grubunda sigara kullanmayan 24 (% 80) olgu, sigara kullanan 6 (% 20) olgu vardı. Kontrol grubunda sigara kullanmayan 41 (% 73.2) olgu, sigara kullanan 15 (% 26.8) olgu vardı. Grupların sigara kullanımı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (p=0.564). Çalışma sırasında MDB grubunda alkol ve/veya madde kullanımı olmayan 86 (% 95.6) olgu, alkol ve/veya madde kullanımı olan 4 (% 4.4) olgu vardı. BAB-D grubunda alkol ve/veya madde kullanımı olmayan 28 (% 93.3) olgu, alkol ve/veya madde kullanımı olan 2 (% 6.7) olgu vardı. Kontrol grubunda alkol ve/veya madde kullanımı olmayan 54 (% 96.4) olgu, alkol ve/veya madde kullanımı olan 2 (% 3.6) Üç grubun alkol ve madde kullanımı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (p=0.804). (**Tablo 7**)

**Tablo 7:** Grupların sigara, alkol ve/veya madde kullanımı dağılımlarına ait karşılaştırması.

	GRUPLAR						P
	MDB (n=90)		BAB-D (n=30)		Kontrol (n=56)		
	n	%	n	%	n	%	
<b>Sigara kullanımı</b>							
Kullanıyor	27	30	6	20	15	26.8	0.564
Kullanmıyor	63	70	24	80	41	73.2	
<b>Alkol ve/veya madde kullanımı</b>							
Kullanıyor	4	4.4	2	6.7	2	3.6	0.804
Kullanmıyor	86	95.6	28	93.3	54	96.4	

MDB grubunda ailesinde ruhsal hastalık öyküsü olan 33 (% 36.7) olgu, ailesinde ruhsal hastalık öyküsü olmayan 57 (% 63.3) olgu vardı. BAB-D grubunda ailesinde ruhsal hastalık öyküsü olan 13 (% 43.3) olgu, ailesinde ruhsal hastalık öyküsü olmayan 17 (% 56.7) olgu vardı. Kontrol grubunda ailesinde ruhsal hastalık öyküsü olan 6 (% 10.7) olgu, ailesinde ruhsal hastalık öyküsü olmayan 50 (% 89.3) olgu vardı. Grupların ailede ruhsal hastalık öyküsü dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardı ( $p<0.05$ ). Kontrol grubu analizden çıkarıldıktan sonra bu anlamlılık ortadan kalktı ( $p=0.515$ ). Bu anlamlı fark, kontrol grubunda ailede ruhsal hastalık öyküsü olmayan olguların oranlarının, MDB ve BAB-D grubundaki olguların oranlarından yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı. (Tablo 8)

**Tablo 8:** Grupların ailede ruhsal hastalık öyküsü dağılımlarının karşılaştırması.

		GRUPLAR						P
		MDB (n=90)		BAB-D (n=30)		Kontrol (n=56)		
		n	%	n	%	n	%	
Ailede ruhsal hastalık öyküsü	Var	33	36.7	13	43.3	6	10.7	<b>p&lt;0,05</b>
	Yok	57	63.3	17	56.7	50	89.3	

MDB grubunun HDDÖ puan ortalaması  $21,64\pm 6.50$ , BAB-D grubunun HDDÖ puan ortalaması  $23.20\pm 6.2$ , kontrol grubunun HDDÖ puan ortalaması  $2.11\pm 2.24$  olarak saptandı. Gruplar arasında HDDÖ puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı ( $p<0.05$ ). Bu anlamlı fark, MDB ve BAB-D gruplarının HDDÖ puanlarının, kontrol grubundan yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı. MDB ile BAB-D gruplarının HDDÖ puanları arasında anlamlı fark yoktu ( $P=0.369$ ). Gruplar arasında YMDÖ puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardı ( $p<0.05$ ). Bu farkın, BAB-D gruplarının YMDÖ puanlarının, kontrol ve depresyon grubundan yüksek olmasından kaynaklandığı saptandı. (**Tablo 9**)

**Tablo 9:** Grupların HDDÖ ve YMDÖ puanlarına ait karşılaştırması.

	GRUPLAR						P
	MDB (n=90)		BAB-D (n=30)		Kontrol (n=56)		
	$\bar{x}\pm SS$	(Min-Maks)	$\bar{x}\pm SS$	(Min-Maks)	$\bar{x}\pm SS$	(Min-Maks)	
HDDÖ	$21,64\pm 6.50$	8-37	$23.20\pm 6.20$	8-39	$2.11\pm 2.24$	0-7	<b>p&lt;0,05</b>
YMDÖ	$0.48\pm 0.95$	0-5	$1.50\pm 1.90$	0-5	$0.29\pm 0.90$	0-5	

MDB grubunda HDDÖ puanı 0-7 olan 0 (% 0.0) olgu, 8-13 arasında olan 11 (% 12.2) olgu, 14-18 arasında olan 17 (% 18.9) olgu, 19-22 arasında olan 23 (% 25.6) olgu ve  $\geq 23$  olan 39 (% 43.3) olgu vardı. BAB-D grubunda HDDÖ puanı 0-7 olan 0 (% 0.0) olgu,

8-13 arasında olan 2 (% 6.7) olgu, 14-18 arasında olan 3 (% 10) olgu 19-22 arasında olan 10 (% 33.3) olgu ve  $\geq 23$  olan 15 (% 50) olgu vardı. Kontrol grubunda HDDÖ puanı 0-7 olan 56 (% 100) olgu 8-13 arasında olan 0 (% 0.0) olgu 14-18 arasında olan 0 (% 0.0) olgu 19-22 arasında olan 0 (% 0.0) olgu ve  $\geq 23$  olan 0 (% 0.0) olgu vardı. Üç grubun HDDÖ kesme puanlarına göre oluşturulan kategorilerindeki sıklıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.05$ ). Kontrol grubu analizden çıkarıldığında bu anlamlı fark ortadan kalktı ( $p=0.489$ ). Bu anlamlı fark, kontrol grubunda HDDÖ puanı 0-7 olan olguların oranlarının, MDB ve BAB-D gruplarından yüksek olmasından kaynaklanıyordu. (Tablo 10)

**Tablo 10:** Grupların HDDÖ kesme puanlarına göre oluşturulan kategorilerin dağılımlarına ait karşılaştırması.

HDDÖ kesme puanları	GRUPLAR						p
	MDB (n=90)		BAB-D (n=30)		Kontrol (n=56)		
	N	%	N	%	N	%	
0-7 normal,	0	0	0	0	56	100	<b>p&lt;0,05</b>
8-13 hafif derecede,	11	12.2	2	6.7	0	0	
14-18 orta derecede,	17	18.9	3	10	0	0	
19-22 şiddetli,	23	25.6	10	33.3	0	0	
$\geq 23$ çok şiddetli	39	43.3	15	50	0	0	

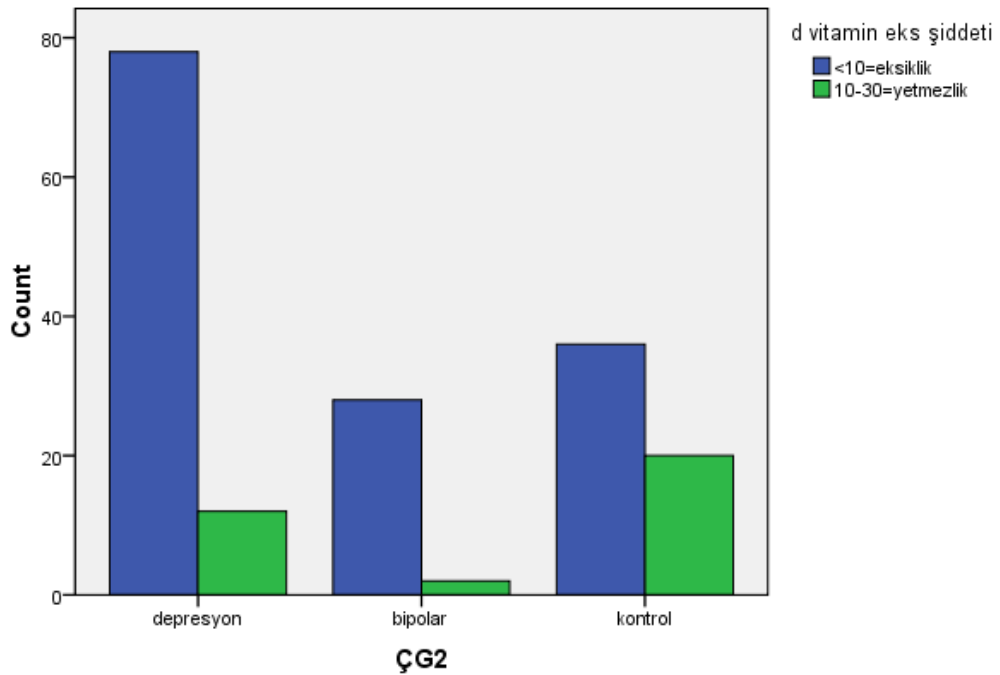
Gruplar arasında D vitamini seviyeleri karşılaştırıldı. MDB grubunda D vitamini seviyesi  $<10$  olan 78 (% 86.7) olgu, 10-30 arasında olan 12 (% 13.3) olgu, 30-100 arasında olan 0 (% 0.0) olgu,  $> 100$  olan 0 (% 0.0) olgu saptanmıştır. BAB-D grubunda D vitamini seviyesi  $<10$  olan 28 (% 93.3) olgu, 10-30 arasında olan 2 (% 6.7) olgu, 30-100 arasında olan 0 (% 0.0) olgu,  $> 100$  olan 0 (% 0.0) olgu saptanmıştır. Kontrol grubunda D vitamini seviyesi  $<10$  olan 36 (% 64.3) olgu, 10-30 arasında olan 20 (% 35.7) olgu, 30-100 arasında olan 0 (% 0.0) olgu,  $> 100$  olan 0 (% 0.0) olgu saptanmıştır.

Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). Her üç grupta da D vitamini eksikliği ( $<10$ ) belirgindi. Kontrol grubu çıkarıldığında bu istatistiksel fark ortadan kalktı ( $p=0.325$ ). (**Tablo 11**)

**Tablo 11:** Grupların D vitamini düzeylerinin karşılaştırması.

D vitamini düzeyleri	GRUPLAR						p
	MDB (n=90)		BAB-D (n=30)		Kontrol (n=56)		
	N	%	N	%	N	%	
Eksiklik $<10$	78	86.7	28	93.3	36	64.3	<b><math>p&lt;0,05</math></b>
Yetmezlik 10-30	12	13.3	2	6.7	20	35.7	
Yeterlilik 30-100	0	0	0	0	0	0	
Toksosite $> 100$	0	0	0	0	0	0	

**Bar Chart**



**Grafik 1:** Grupların D vitamini düzeylerinin çubuk grafik olarak karşılaştırması.

Üç grupta günlük güneş maruziyet süreleri sorgulandı. MDB grubunda 24 (% 26.6) olgu, BAB-D grubunda 7 (% 23.3) olgu, kontrol grubunda 6 (% 10.7) olgu, günlük olarak 10 dakikadan az güneşe maruz kaldıklarının öyküsünü verdi. MDB grubunda 15 (% 16.6) olgu, BAB-D grubunda 7 (% 23.3) olgu, kontrol grubunda 10 (% 17.9) olgu, günlük olarak 10-20 dakika arası güneşe maruz kaldıklarını belirtti. MDB grubunda 17 (% 18.8) olgu, BAB-D grubunda 6 (% 20) olgu, kontrol grubunda 19 (% 33.9) olgu, günlük olarak 20-30 dakika arasında güneşe maruz kaldıklarının belirtti. Son olarak, MDB grubunda 34 (% 38) olgu, BAB-D grubunda 10 (% 33.4) olgu, kontrol grubunda 21 (% 37.5) olgu, günlük olarak 30 dakikadan daha fazla güneşe maruz kaldıklarının belirtti. Gruplar arasında güneş ışığından yararlanma oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. (**Tablo 12**)

**Tablo 12:** Gruplar arasında güneş ışığından yararlanma oranları.

Günlük güneş maruziyeti	GRUPLAR						p
	MDB (n=90)		BAB-D (n=30)		Kontrol (n=56)		
	N	%	N	%	N	%	
10 dakikadan arası	24	26.6	7	23.3	6	10.7	0.207
10-20 dakika arası	15	16.6	7	23.3	10	17.9	
20-30 dakika arası	17	18.8	6	20	19	33.9	
30 dakikadan fazla	34	38	10	33.4	21	37.5	

Serum CA için referans değer aralığı 8.4 -10.2 mg/dl, P için referans değer aralığı 2.4-5.4 mg/dl olarak belirlendi. Standart laboratuvar yöntemiyle değerlendirilen Albüminin referans değer aralığı 3,5-5 g/dl olarak belirlendi. PTH için referans değer aralığı ise 10-65 pg/ml olarak belirlenmiştir. Grupların serum Ca, P, Albümin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. PTH değerleri karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (P<0.05) Kontrol grubu dışlandığında istatistiksel olarak anlamlı fark ortadan kalktı. (**Tablo 13**)



**Tablo 13:** Grupların serum Ca, P, Albümin ve PTH değerlerinin karşılaştırılması.

	GRUPLAR			p
	MDB (n=90)	BAD-D (n=30)	Kontrol (n=56)	
<b>Lab. tetkikleri</b>	ort±SS (min-max)	ort±SS (min-max)	ort±SS (min-max)	
Ca	9.37±0.43 (8-10)	9.28±0.42 (9-10)	9.39±0.74 (5-10)	0.679
P	3.43±0.57 (2-5)	3.39±0.55 (3-5)	3.56±0.5 (2-5)	0.276
Albümin	4.53±0.29 (4-5)	4.45±0.25 (4-5)	4.56±0.27 (4-5)	0.246
PTH	55.50±31.40 (8-173)	64.6±35 (11-140)	45.9±24.4 (7-119)	<b>P&lt;0.05</b>

MDB, BAD-D ve kontrol grubu ortalama vitamin D seviyeleri açısından karşılaştırıldı. MDB grubunda ortalama vitamin D seviyesi  $6.32\pm 3.36$ , BAD-D grubunda ortalama vitamin D seviyesi  $5.71\pm 3.01$  iken, kontrol grubunda ortalama değer  $9.04\pm 5.63$  olarak saptandı. MDB, BAD-D ve kontrol grupları arasında ortalama değerler bakımından istatistiksel analiz yapıldığında anlamlı bir farklılık saptandı ( $p<0,05$ ). İstatistiksel açıdan kontrol grubu değerlendirmeye alınmadığında bu farkın ortadan kalktığı ve MDB ile BAD-D grupları arasında ortalama vitamin D değerleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı görüldü. ( $p=0.774$ ). (**Tablo 14**)

**Tablo 14:** Grupların 25-OH Vitamin D değerlerinin karşılaştırılması.

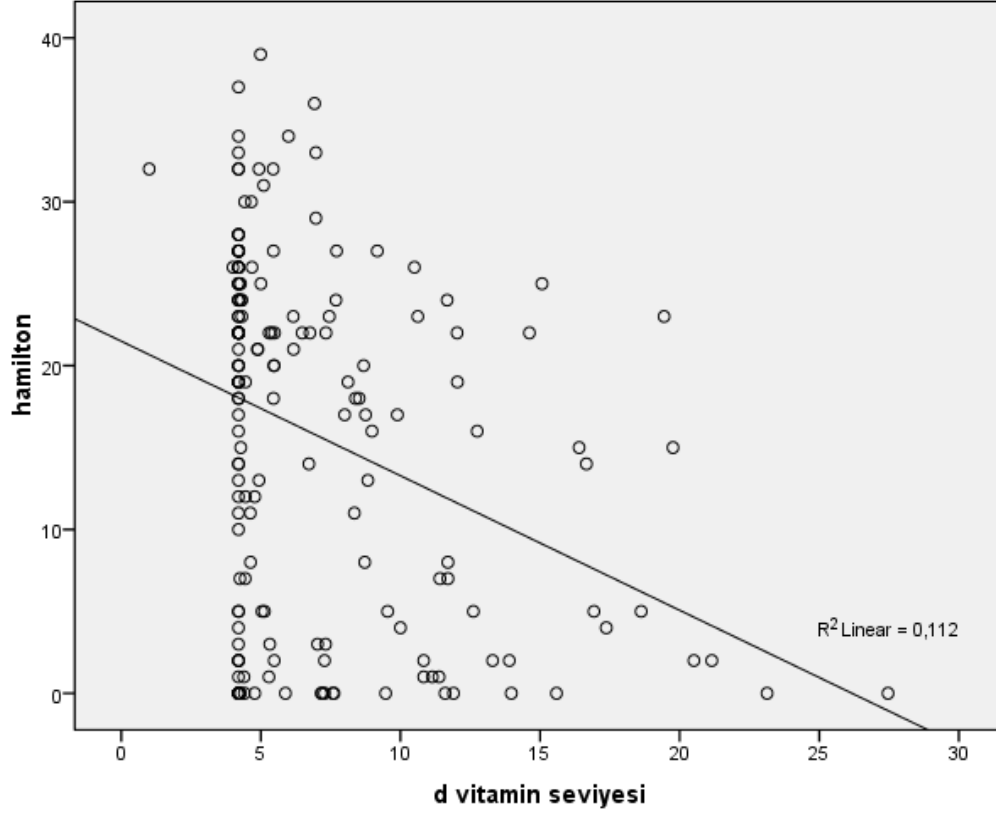
	GRUPLAR			p
	MDB (n=90)	BAB-D (n=30)	Kontrol (n=56)	
<b>Lab. tetkikleri</b>	ort±SS (min-max)	ort±SS (min-max)	ort±SS (min-max)	<b>P&lt;0.05</b>
25-OH Vitamin D	6.32±3.36 (4-20)	5.71±3.01 (4-19)	9.04±5.63 (4-27)	

HHDÖ ile Serum OH Vitamin D düzeylerinin korelasyonu ile ilgili sonuçlar incelenmiştir. (**Tablo 15**) Tüm örneklem grubu birlikte değerlendirildiğinde (n=176) HDDÖ puanlarına göre serum vitamin D düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu. (Korelasyon katsayısı: -0,334, **p<0,001**). (**Grafik 2**)

**Tablo 15:** Grupların HDDÖ puanları ile serum 25-OH Vitamin D düzeylerinin ilişkisinin araştırılması.

	Grupların Serum 25-OH Vitamin D Düzeyleri	N
<b>Grupların HDDÖ puanları</b>	r - 0,334 p <0,001	<b>176</b>

\* Pearson Korelasyon Analizi.



**Grafik 2:** Grupların HDDÖ puanları ile serum 25-OH Vitamin D düzeyleri korelasyonu.

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda depresif bozukluklarla ilişkili olduğu düşünülen vitamin D düzeylerinin unipolar depresyon, bipolar depresyon ve herhangi bir psikiyatrik bozukluğu olmayan gönüllüler arasında farklılık olup olmadığını araştırmaya çalıştık.

Çalışmamız Aralık 2014-Mayıs 2015 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniklerine başvuran 18-64 yaş arası DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre MDB tanısı konan 90 hasta, BAB depresif epizodda olan 30 hasta ve herhangi bir psikiyatrik bozukluğu olmayan 56 kontrol olmak üzere toplam 176 kişi ile yapılmıştır. Çalışmamıza son 6 ay içinde medikal olarak dışardan D vitamini takviyesi alanlar dahil edilmemiştir.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalara dayanarak depresyonun yalnızca tek bir etyolojik nedeninin olmadığı, kompleks ve multifaktöriyel bir etyolojiye sahip olduğu çok iyi bilinmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalar düşük D Vitamini düzeyleri ve depresyon arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (145-147).

MDB'nin evrimin bir sonucu olarak insanların kışın kış uykusuna yatamamalarının bir sonucu olduğu düşünülmektedir. MDB Finlandiya ve İskandinav ülkeleri gibi yüksek rakımlı ülkelerde daha sık görülür ve toplumun %10'u bu durumdan yakınmaktadır (126, 148).

Son yıllarda vitamin D reseptörlerinin birçok dokuda saptanmasıyla birlikte üzerindeki ilgi artmış ve çeşitli hastalıklarla vitamin D eksikliği arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma yapılmasına yol açmıştır. D vitamini ilk önceleri çocuklarda raşitizm gibi hastalılardaki önemi farkedilirken artık insanların duygudurumu, bilişsel işlevleri üzerine etkileri hatta şizofreni otizm, depresyon ve demans gibi bazı psikiyatrik hastalıkların oluşumuna katkıda bulunduğu açığa çıkmıştır (126).

Yapılan çalışmalarda ilk atak psikozların (149) yanı sıra kronik şizofreni hastalarında da serumda D vitamini eksikliği gözlenmiştir (150). Yapılan gözlemler vitamin D eksikliğinin muhtemel nörotrofik, nöro-immünmodülatör ve glutamaterjik etkileri yoluyla hipokampal hacim defisitine yol açabileceği bunun da şizofrenilerin patogeneğinde rol alabileceğini düşündürmektedir (151).

Son dönem yapılan bir metaanaliz çalışmasında 25(OH)D3'ün <50nmol/L altında olması duygudurum bozukluğu özellikle de major depresyonla ilişkili bulunmuştur (152). Bu konuda yapılan daha önceki çalışmalarda D vitamini eksikliği ile depresyonu olanlardaki semptom şiddeti açısından negatif bir ilişki saptanmıştır (134, 146). Farklı olarak 2013 yılında yapılan retrospektif bir çalışmada 548 hastanın serum 25(OH)D değerlerine bakılmış ve depresyon belirtileri için hasta sağlık anketi-9 (PHQ-9) uygulanmıştır. Hastalara uygulanan PHQ-9 değerleriyle vitamin D arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (153).

Çalışmamızda ise tüm örneklem grubunu birlikte değerlendirdiğimizde (n=176) HDDÖ puanlarıyla serum vitamin D düzeyleri arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur.

Fransa'da şizofreni ve duygudurum bozukluğu olanlar arasında yapılan bir çalışmada, duygudurum bozukluğu olanlarda (major depresyon, bipolar bozukluk, distimi) D vitamini düzeyi, şizofrenisi olanlara göre anlamlı oranda daha düşük bulunmuştur. Bipolar hastalığı ve distimisi olanlarda 25(OH)D3 düzeyleri sırasıyla 15.97 ve 15.17 bulunmuş ve major depresyonu olanlardakine (14.57) göre anlamlı fark saptanmamıştır (154).

Çalışmamızdaki grupları değerlendirdiğimizde, MDB grubunda ortalama vitamin D seviyesi  $6.32 \pm 3.36$ , BAD-D grubunda ortalama vitamin D seviyesi  $5.71 \pm 3.01$  iken, kontrol grubunda ortalama değer  $9.04 \pm 5.63$  olarak saptandı. Vitamin D'nin ortalama değerleri bakımından bu üç gruba baktığımızda, MDB ve BAB-D vitamin D seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüş ancak MDB ve BAB-D arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Amerikadaki yaz ve kış mevsimdeki verilere göre depresyonun dönemsel paterni olan bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (155). Özellikle kış depresyonunun parlak ışık tedavisine daha fazla yanıt verdiği gösterilmektedir (156). Batılı toplumlarda D vitamini eksikliğinin özellikle kışın olmak üzere yaygın olduğu düşünülmektedir (157, 158). D vitamini eksikliği artık küresel bir salgın olarak kabul etmek gerekmektedir (159).

Kış ve bahar dönemlerinde İngiltere’de yapılan yakın zamanlı bir çalışmada erişkin popülasyonun %50’sinden fazlasında D vitamini yetersizliği, %16’sında da ciddi D vitamini eksikliği saptanmıştır. (160). Uçar ve ark. son yıllarda Ankara bölgesinde yaptıkları bir çalışmada; oldukça yüksek oranda (% 51,8) D vitamini eksikliği ve % 20,7 oranında D vitamini yetersizliği tespit edilmiştir (161).

Sağlıklı yetişkinlerden oluşan kontrol grubumuzda da 25(OH)D3 düzeylerinin düşük bulunması şaşırtıcı olmamıştır. Bilindiği üzere mevsimsel farklılıklar vitamin D düzeylerinde değişiklikler göstermektedir. Örneğin, Türkiye ile yaklaşık aynı kuzey enlemde yer alan Boston’da yapılan bir çalışmada provitamin D’nin previtamin D ye dönüşümü ölçülmüş ve en yüksek sentez oranının Haziran ve Temmuz aylarında olduğu, Ağustos ayından itibaren sentezin düşmekte olduğu ve Ekimde provitamin D3’ün ancak % 4’ünün previtamin D3’e dönüştüğü saptanmıştır. En önemlisi Kasım ayından Mart ayına kadar deriden hiç previtamin D3 sentezi olmadığı gösterilmiştir. Deride vitamin D3 sentezi için önemli olan faktör güneş ışının deriye ulaştığı “zenith“ açısındaki artma UVB fotonlarının daha uzun yol kat etmelerine (daha oblik) neden olmakta ve bu da kış aylarında (Kasım-Mart) >35. paralelin üzerinde yerleşen insanlarda neden derideki D vitamini sentezinin hemen hemen durma noktasına geldiğini açıklamaktadır (162).

Hollick’in yaptığı çalışmada olduğu gibi farklı çalışmalar da göstermiştir ki D vitamini düşüklüğünde serumdaki iyonize kalsiyum miktarı düşer ve PTH salınımında artış olur (163, 164).

Çalışmamızdaki PTH değerlerinin ortalamalarına baktığımızda MDB ve BAB-D'nin PTH değerleri diğer çalışmalara uyumlu olarak kontrol grubuna göre daha yüksek çıkmış ve istatistiksel açıdan daha anlamlı bulunmuştur ( $P<0.05$ ).

Yaptığımız çalışmada gruplar arasında MDB ve kontrol grubunun yaş ortalaması ve beden kitle indeksi dışında MDB, BAB-D ve kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş ortalaması, medeni durum, beden kitle indeksi, sigara, alkol ve madde kullanımı ve güneş maruziyeti açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Çalışmamıza katılan 90 unipolar depresyon hastasının 63'ü kadın, 27'si erkek, 30 bipolar depresyon hastasının ise 21'i kadın, 9'u erkekti. Çalışmamızda erkeklere göre hekime başvuran kadın depresiflerin fazla olması, kadın olmanın depresyonda önemli bir risk etkeni olduğu görüşüyle uyumlu bulunmuştur (165, 166). Depresyon hemen hemen bütün toplumlarda kadınlarda daha sık görülmektedir (167). Ruhsal özellikleri, biyolojik yapısı, sorunlarla başa çıkma tarzı, toplumsal ve kültürel konumu ile cinsel kimlik rolü (168) kadını depresyona daha yatkın kılmaktadır (169).

Çalışmamızdaki hastaların yaşları 18-64 yıl arasında değişmekte olup; yaş ortalamaları sırasıyla  $39.39\pm 13.60$  ve  $34.73\pm 12.05$  yıl idi. Denekler arasında kadın ağırlığı, işsiz olmak ve gözlenen yaş ortalaması depresyonun evrensel doğasıyla oldukça uyumluluk göstermektedir.

Sosyodemografik özellikleri ele aldığımızda; kadın, evli, çalışmayan, ilköğretim mezunu olma öne çıkan özelliklerdi. Bu özellikler düşük sosyoekonomik düzeyde olmayla ilişkilendirmiştir. Evli olmanın koruyucu olabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur. Ancak 30 yaş sonrasında kadınların önemli kısmı evli olduğu için depresyonun en fazla ortaya çıkma yaşı olan bu yaşlarda zamansal kesişme kesin yorum yapmayı güçleştirmektedir (170).

Çalışmamızda gruplar arasında ailesinde ruhsal hastalık öyküsü açısından MDB, BAB-D grubu arasında fark olmazken, bu iki grubun sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardı ( $p<0.05$ ).

Ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü varlığı birçok çalışmada depresyon ve bipolar hastalarında hastalık gelişimini ve klinik seyrini etkileyen bir risk faktörü olarak düşünülmüştür (171). Unipolar depresyonda soyaçekimin bipolar hastalıkta olduğu kadar olmasa bile, önemli oranda kalıtıldığını düşündürmektedir. Dikkati çeken önemli bir nokta da, bipolar hastaların akrabalarında en sık görülen hastalığın bipolar bozukluk değil unipolar depresyon olmasıdır (172). Kupfer ve arkadaşları (1989) birinci dereceden akrabaların hastalığa yakalanma riskinin unipolar depresyonda % 20.7, bipolar depresyonda % 1.1 olduğunu bulmuştur (173).

Vitamin D düzeyini etkileyen başka birçok kişisel ve çevresel faktörler de olduğundan, çalışmamızda katılımcılara anket uygulanarak bu faktörler sorgulanmış ve bu faktörlerin etkisini minimize etmek amaçlı hasta ve kontrol grubu benzer özellikteki kişilerden seçilmiştir. Çalışmamızda mevsimsel durumdan kaynaklanan farklılıkların sonuçları etkilememesi için kontrol grubu ile hasta grubundaki katılımcılar eş zamanlı olarak çalışmaya alınmıştır.

Yapılan çeşitli çalışmalarda duygu durum ile mevsimsellik arasında birliktelik olduğu ispat edilmiş ve D vitamini ile depresyon arasındaki bağlantıyı incelemişlerdir. Wilkins ve arkadaşları yaşlı bir grubu incelemiş, ortalama vitamin D seviyelerini 18.6 nM/L bulmuştur. Hastaların % 58'inde belirgin bir şekilde yetmezlik saptanmıştır. D vitamini eksikliği ile depresyon arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (174).

Depresyonun, kompleks ve multifaktöriyel bir etyolojiye sahip olduğunu düşünürsek, tüm bunlara baktığımızda depresyonun sadece vitamin D düzeyinin eksikliği ile açıklanması zaten mümkün görünmemektedir.

### **Çalışmadaki Kısıtlılıklar**

Bu çalışma MDB ve BAB-D arasındaki D vitamini düzeyleri hakkında değerli bilgiler vermektedir ancak sonuçlar değerlendirilirken çalışmanın bazı kısıtlılıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmanın ilk kısıtlılığı örneklem büyüklüğünün görece dar



olmasıdır. Çalışma sonuçlarından genel çıkarımlar yaparken bu durum göz önüne alınmalıdır

Yine hastaneye depresyon şikayetleri ile başvuran hastaların çoğunun kadın olması araştırmanın örneklem grubunun da çoğunun kadın olmasına yol açmıştır. Cinsiyet değişkeninin kontrol edilememesi, sonuçlarda bu yönde bir yanlılığa neden olmuştur ancak sonuçları değerlendirdiğimizde kadın olguların fazla oluşu literatür bulgularını destekler niteliktedir.

Çalışmanın bir başka kısıtlılığı çalışma sırasında MDB ve BAD-D hastalarının bazılarının antidepresan, antipsikotik veya duygudurum düzenleyicileri gibi ilaçları kullanıyor olmalarıydı. Bu durumun değerlendirilip, elde edilen sonuçlar üzerinde nasıl bir rol oynadığının araştırılması da yeni çalışmalarda araştırılabilecek bir noktadır.

D vitamini kullanımının psikiyatrik belirtileri düzeltereğini söylemek için henüz erken olmakla beraber sınırlı sayıda da olsa bunu destekleyen veriler mevcuttur. D vitamini eklenmesiyle psikiyatrik hastalığın da eş zamanlı iyileştiğini gösteren vaka sunumları mevcuttur (175). Ancak çalışmamızın kesitsel doğası nedeniyle vitamin D tedavisi sonrası depresyon düzeylerinin bilinmemesi nedeniyle bu parametrelerde tedavi ile beklenen düzelmeye dair bir sonuç elde edemedik.

## SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Çalışmamızın sonuçları, hem MDB hem de BAB-D olgularının Vitamin D düzeylerinin kontrollerden düşük olduğunu; BAB-D ve MDB gruplarının HHDÖ şiddet seviyelerinin kontrollerden daha yüksek olduğunu; her iki grupta da vitamin D düzeyleri ile depresyon düzeyleri arasında negatif ilişki olduğunu gösterdi.
2. Düşük 25 (OH) D3 düzeylerinin depresif hastalıkların etyolojisinde bir sebep mi yoksa bir sonuç mu olduğunun anlaşılabilmesi için, daha geniş hasta gruplarında 25 (OH) D3 düzeylerinin araştırılması gerekmektedir. Çalışmamız, tedavi ve/veya izlem çalışması değildir. Daha sonra yapılacak çalışmaların, BAB depresif epizod ve MDB olgularının vitamin D ekleme tedavisine bağlı olarak hastaların belirti durumlarında iyileşme sağlanıp sağlanmadığını değerlendirmeleri bunun yanında hastalığın seyrinde önemli olup olmadığını gösterecektir.
3. Bizim çalışmamızda D vitamini ortalama değeri  $6.32 \pm 3.36$ , BAB-D grubunda ortalama vitamin D seviyesi  $5.71 \pm 3.01$  iken, kontrol grubunda ortalama değer  $9.04 \pm 5.63$  olarak saptandı Hasta ve kontrol grupları arasında ortalama değerler anlamlı bir farklılık saptandı. MDB, BAB-D ve kontrol grupları D vitamini referans aralıkları açısından karşılaştırıldı. MDB grubunun % 86.7'sinde eksiklik, % 13.3'ünde yetmezlik saptanırken; yeterlilik ve toksisite durumları saptanmadı. BAB-D grubunun % 93.3'ünde eksiklik, % 6.7'sinde yetmezlik saptanırken; yeterlilik ve toksisite durumları saptanmadı Kontrol grubunun ise, % 64.3' ünde eksiklik, % 35.7'sinde ise yetmezlik saptanırken, yeterlilik ve toksisite durumları mevcut değildi.
4. Çalışmamızda vitamin D düzeyi ile depresyon şiddeti arasında lineer bir ilişki bulunmaktadır.
5. MDB, BAB-D grubu ve kontrol grubu arasında Serum Ca, P, Albümin değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

6. Sistemik hastalığı olan kişilerin dışlanması ve gruplar arası farklılıkları minimize etmek amaçlı oluşturulan çalışma gruplarında özellikle BAB-D grubunu oluşturan kişilerin sayısının az olması ve kullanılan antiepileptik ilaçların vitamin D metabolizmasını etkileyebilecek olması çalışmanın kısıtlılığı olmuştur. D vitamini düzeylerini etkileyen faktörler göz önünde bulundurularak hasta ve kontrol grubunun daha yüksek sayılarıyla çok merkezli çalışmalar yapılabilir. Bununla birlikte yeterli D vitamini replasmanı ile yeterli serum düzeylerine ulaştıktan sonra depresif epizodları değerlendirmek daha efektif bir çalışma olabilir. Bu da D vitamininin etkilerini daha net bir şekilde ortaya çıkarabilir.
7. Çalışmamızda hem MDB, BAB-D hastalarında hem de sağlıklı kontrol grubunda vitamin D eksikliği ve yetersizliği oranları yüksek saptanmıştır. Sonuçlarımız hem MDB, BAB-D hastalarında hem de sağlıklı kişilerde, yeterli vitamin D düzeylerini sağlamak için vitamin D desteğinin yapılması gerektiğini yeniden gözler önüne sermiştir.
8. Yeni tanı alan depresyon hastalarının tümünde vitamin D düzeyi bakılmalı ve eksiklikler ilave vitamin D ile desteklenmelidir.
9. Bu çalışma araştırdığımız kadarıyla BAB depresif epizoddaki olguların vitamin D düzeylerini ve bu düzeylerle depresyon ilişkisini değerlendiren ilk çalışmadır ve BAB-D olgularının vitamin D düzeylerinin HHDÖ ile ilişkisine dair kanıtlar elde edilmiştir. Bu nedenle BAB-D hastalarda vitamin D eksikliği araştırılmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Goodwin RD, Jacobi F, Bittner A, Wittchen HU. Duygudurum bozukluklarının epidemiyolojisi. Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı. (Çev: Oral T), s.33-54, (The American Psychiatric Publishing) Sigma Publishing, İstanbul, 2007.
2. Küey L. Birinci Basamakta Depresyon: Tanıma, Ele Alma, Yönlendirme. Psikiyatri Dünyası 1998; 1:5-12.
3. Doris A, Ebmeier K, Shajahan P. Depressive illness. Lancet 1999; 354:1369-75.
4. Annweiler C, Allali G, Allain P, Bridenbaugh S, Schott AM, Kressig RW, et al. Vitamin D and cognitive performance in adults: a systematic review. Eur J Neurol 2009; 16:1083-9.
5. Cherniack EP, Troen BR, Florez HJ, Roos BA, Levis S. Some new food for thought: the role of vitamin D in the mental health of older adults. Curr Psychiatry Rep 2009; 11:12-9.
6. Anderwood JL, Deluca HF. Vitamin D is not directly necessary for bone growth and mineralization. Am J Physiol 1984; 246:493-8.
7. Aydın N, Oral E. D Vitamini ve Psikiyatrik Hastalıklar. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2012;8:104-9.
8. Schechter LE, Ring RH, Beyer CE, Hughes ZA, Khawaja X, Malberg JE, et al. Innovative approaches for the development of antidepressant drugs: Current and future strategies. NeuroTherapeutics 2005; 2:590-611.
9. Tezcan AE. Depresyonu Anlamak. 1. Basım, s.2, Sigma Publishing, İstanbul, 2013.
10. Jadhav S. The Cultural construction of Western depression. Ed: Skultans V, Cox J, Anthropological Approaches to Psychological Medicine, pp.41-65, Jessica Kingsley Publishers Ltd, London, UK, 2000.
11. Işık E, Işık U. Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar. 1. Basım, s.5-11, Görsel sanatlar Matbaacılık, Ankara, 2003.

12. Ceylan E, Oral T. Tarihçe, Mani ve Depresyon Kavramlarının Oluşumu, Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Duygudurum Bozuklukları, 4. Baskı, s.1-10, İstanbul, 2001.
13. Berrios GA. Depressive and Manic States During the Nineteenth Century. In: Georgotas A, Cancro R (eds), Depression and Mania. Elsevier Science Publishing Co, Inc New York, 1988.
14. Marneros A. Mood disorders: Epidemiology and natural history, Psychiatry 2006; 4:119-22.
15. Ohayon MM. Epidemiology of depression and its treatment in the general population. J Psychiatr Res 2007; 41:207-13.
16. Angst J. Epidemiology of depression. Psychopharmacology 1992; 106:71-4.
17. Kessler RC, McGonagle KA, Nelson CB, Hughes M, Swartz M, Blazer DG. Sex and depression in the National Comorbidity Survey II. J Affect Disord 1994; 30:15-26.
18. Öztürk OM, Arpaz A, Atakan Z. An epidemiological study of psychiatric symptoms in a semirural setting in Turkey. Mediterranean Congress of Social Psychiatry. Kongre Kitapçığı, Dubrovnik, 1980.
19. Küey L, Üstün TB, Güleç C. Türkiye'de ruhsal bozukluklar epidemiyolojisi araştırmaları üzerine bir gözden geçirme çalışması. Toplum ve Hekim 1987; 44:16-30.
20. Hirschfeld RMA, Cross CK. Epidemiology of Affective Disorders Psychosocial Risk Factors Arch Gen Psychiatry 1982; 39:35-46.
21. Bromberger JT, Costello EJ. Epidemiology of Depression for Clinicians. Social Work 1992; 37:120-5.
22. Kılıç C. Türkiye Ruh Sağlığı Profili: Erişkin nüfusta ruhsal hastalıkların yaygınlığı, ilişkili faktörler, yeti yitimi ve ruh sağlığı hizmeti kullanımı sonuçları: Sağlık Bakanlığı, Ankara, 1998.
23. Yemez B, Alptekin K. Depresyon Etiyolojisi. Psikiyatri dünyası 1998; 1:21-5
24. Aşkın R. Depresyonun genetiği. Depresyon El Kitabı. 2. Basım, s.71, Atlas Kitabevi, Konya 1999.
25. Wurtman RJ. Genes, stress, and depression. Metabolism 2005; 54:16-9.

26. Tarhan N, Çetin M. Depresyonda Biyolojik Göstergeler. Depresyon Monograf lar Serisi Cilt 4, s.175-200, Basım Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1993.
27. Levinson DF. The genetics of depression: a review. Biol Psychiatry 2006; 60:84-92.
28. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Science 1996; 274:1527-31.
29. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri s.19-28. Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu İstanbul, 2-3 Aralık 1999.
30. Öztürk O. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 3. Basım, Evrim Yayın Dağıtım, İstanbul, 1990.
31. Markowitz JC. Depresyon ve distimik bozukluk sağaltımında kişilerarası psikoterapi. In: Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF (Eds), Timuçin O (Eds). Duygudurum bozuklukları temel kitabı. s:373-88, Sigma Publishing, 2007.
32. Köroğlu E. Depresyon Nedir? Nasıl Baş Edilir? 4. Basım, s.28, Boylam Psikiyatri Enstitüsü, Ankara, 2013.
33. Lorant V, Croux C, Weich S, Deliege D, Mackenbach J, Anseau M, et al. Depression and socioeconomic risk factors : 7-year longitudinal population study. Br J Psychiatry 2007; 190:293-8.
34. Van Praag HM. Studies in the mechanism of action of serotonin precursors in depression. Psychopharmacol Bull 1984; 20:599-602.
35. Lucki I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin. Biol Psychiatry 1998; 44:151-62.
36. Kırlı S. Depresyonun Biyolojik oluşumu ve Farmakolojik Tedavisi, Roche, Bursa, 2000.
37. Hirschfeld RMA. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. J Clin Psychiatry 2000; 61:4-6.
38. Bilier P, De Montigny C, Chaput Y. A role for the serotonin system in the mechanism of action of antidepressant treatments: Preclinical evidence. J Clin Psychiatry 1990; 51:14-21.

39. Stephen M, Stah'in Temel Psikofarmakolojisi. Nörobilimsel ve Pratik Uygulamalar (Çev: Akın T), 3. Baskı, s.162, İstanbul, 2015.
40. Işık E, Işık U. Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar. 1. Basım, s.77-8, Görsel sanatlar Matbaacılık, Ankara, 2003.
41. Kaufmann WE, Andreasson K, Isakson PC. Cyclooxygenases and central nervous system. Prostaglandins 1997; 54:601-24.
42. Shiah IS, Yatham LN. GABA function in mood disorders: an update and critical reviews. Life Sci 1998; 63:1289-303.
43. Işık E, Işık U. Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar. 1. Basım, s.84, Görsel sanatlar Matbaacılık, Ankara, 2003.
44. Kloet ER, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. Nat Rev Neurosci 2005; 6:463-75.
45. Makino S, Hashimoto K, Gold PW. Multiple feedback mechanisms activating corticotropin-releasing hormone system in the brain during stress. Pharmacol Biochem Behav 2002; 73:147-58.
46. Gold PW, Chrousos GP. The endocrinology of melancholic and atypical depression: relation to neurocircuitry and somatic consequences. Proc Assoc Am Physicians 1999; 111:22-34.
47. Pine DS. Developmental psychobiology and response to threats: relevance to trauma in children and adolescents. Biol Psychiatry 2003; 53:796-808.
48. Heim C, Plotsky PM, Nemeroff CB. Importance of studying the contributions of early adverse experience to neurobiological findings in depression. Neuropsychopharmacology 2004; 29:641-48.
49. Dunn AJ, Swiergiel AH, Palamarchouk V. Brain circuits involved in corticotropin-releasing factor-norepinephrine interactions during stress. Ann NY Acad Sci 2004; 1018:25-34.
50. Balcıoğlu İ. Endokrinoloji ve Psikoloji İlişkisi. 1. Baskı, Yüce Yayın, 2006.
51. Dunn AJ, Swiergiel AH, de Beaurepaire R. Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies? Neurosci Biobehav Rev 2005; 29:891-909.
52. Koo J W, Duman R S. IL-1 $\beta$  is an essential mediator of the antineurogenic and anhedonic effects of stress, Proc, Natl Acad Sci USA, 2008; 105:751-6.

53. Köroğlu E, Güleç C, Psikiyatri Temel Kitabı. 2. Baskı, s.252, Güneş Kitabevi, Ankara, 2007.
54. American Psychiatric Association (APA) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (4th ed). Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. (Çev: Köroğlu E), 2. Baskı, s.151-4, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2000.
55. Cowen P, Harrison P, Burns T. Shorter Oxford Textbook of Psychiatry. 6th Edition, pp.214, Oxford University Press, Oxford, 2012.
56. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry - Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. 10th Edition, pp.527-78, Lippincott Williams & Wilkins Company-Wolters Kluwer Business, Philadelphia, 2007.
57. Hirschfeld RMA. Guideline Watch: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder. Review and Synthesis of Available Evidence. Somatic Treatments of Acute Manic and Mixed Episodes. 2nd edition, Arlington, USA, 2002.
58. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the World Mental Health Survey Initiative. Arch Gen Psychiatry 2011; 68:241-51.
59. Yutzy SH, Woofter CR, Abbott CC, Melhem IM, Parish BS. The increasing frequency of mania and bipolar disorder: causes and potential negative impacts. J Nerv Ment Dis 2012; 200:380-7.
60. Edvardsen J, Torgersen S, Roysamb E, Lygren S, Skre I, Onstad S, et al. Heritability of bipolar spectrum disorders. Unity or heterogeneity? J Affect Disord 2008; 106:229-40.
61. Berrettini WH, Ferraro TN, Goldin LR, Weeks DE, Detera-Wadleigh S, Nurnberger JI Jr, et al. Chromosome 18 DNA markers and manic-depressive illness: evidence for a susceptibility gene. Proc Natl Acad Sci 1994; 91:5918-21.
62. Lin PI, McInnis MG, Potash JB, Willour VL, Mackinnon DF, Miao K, et al. Assessment of the effect of age at onset on linkage to bipolar disorder: evidence on chromosomes 18p and 21q. Am J Hum Genet 2005; 77:545-55.



63. McQuillin A, Bass NJ, Kalsi G, Lawrence J, Puri V, Choudhury K, et al. Fine mapping of a susceptibility locus for bipolar and genetically related unipolar affective disorders, to a region containing the C21ORF29 and TRPM2 genes on chromosome 21q22.3. *Mol Psychiatry* 2006; 11:134-42.
64. Ekholm JM, Kiesepä T, Hiekkalinna T, Partonen T, Paunio T, Perola M, et al. Evidence of susceptibility loci on 4q32 and 16p12 for bipolar disorder. *Hum Mol Genet* 2003; 12:1907-15.
65. Abou Jamra R, Fuerst R, Kaneva R, Orozco Diaz G, Rivas F, Mayoral F, et al. The first genomewide interaction and locus-heterogeneity linkage scan in bipolar affective disorder: strong evidence of epistatic effects between loci on chromosomes 2q and 6q. *Am J Hum Genet* 2007; 81:974-86.
66. Kelsoe JR, Spence MA, Loetscher E, Foguet M, Sadovnick AD, Remick RA, et al. A genome survey indicates a possible susceptibility locus for bipolar disorder on chromosome 22. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001; 98:585-90.
67. Ferreira MA, O'Donovan MC, Meng YA, Jones IR, Ruderfer DM, Jones L, et al. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet* 2008; 40:1056-8.
68. Aston C, Jiang L, Sokolov BP. Transcriptional profiling reveals evidence for signaling and oligodendroglial abnormalities in the temporal cortex from patients with major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2005; 10:309-22.
69. Davis KL, Haroutunian V. Global expression-profiling studies and oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet* 2003; 362:758.
70. Prabakaran S, Swatton JE, Ryan MM, Huffaker SJ, Huang JT, Griffin JL, et al. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: evidence for compromised brain metabolism and oxidative stress. *Mol Psychiatry* 2004; 9:643-97.
71. Tkachev D, Mimmack ML, Ryan MM, Wayland M, Freeman T, Jones PB, et al. Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet* 2003; 362:798-805.
72. Adler CM, Holland SK, Schmithorst V, Wilke M, Weiss KL, Pan H, et al. Abnormal frontal white matter tracts in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disord* 2004; 6:197-203.

73. Adler CM, Adams J, DelBello MP, Holland SK, Schmithorst V, Levine A, et al. Evidence of white matter pathology in bipolar disorder adolescents experiencing their first episode of mania: a diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry* 2006; 163:322-4.
74. Bartzokis G. Neuroglialpharmacology: myelination as a shared mechanism of action of psychotropic treatments. *Neuropharmacology* 2012; 62:2137-53.
75. Chen G, Zeng WZ, Yuan PX, Huang LD, Jiang YM, Zhao ZH, et al. The mood-stabilizing agents lithium and valproate robustly increase the levels of the neuroprotective protein bcl-2 in the CNS. *J Neurochem* 1999; 72:879-82.
76. Konradi C, Zimmerman EI, Yang CK, Lohmann KM, Gresch P, Pantazopoulos H, et al. Hippocampal interneurons in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68:340-50.
77. Mathew SJ, Manji HK, Charney DS. Novel drugs and therapeutic targets for severe mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33:2300.
78. Hashimoto K, Sawa A, Iyo M. Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders. *Biol Psychiatry* 2007; 62:1310-6.
79. Goodwin FK, Jamison KR. Neurobiology, Manic depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. In: Goodwin FK, Jamison KR (eds), pp.463-608, Oxford University Press, New York, ABD, 2007.
80. Frey BN, Andreazza AC, Houenou J, Jamain S, Goldstein BI, Frye MA, et al. Biomarkers in bipolar disorder: a positional paper from the International Society for Bipolar Disorders Biomarkers Task Force. *Aust N Z J Psychiatry* 2013; 47:321-32.
81. Chaudron LH, Pies RW. The relationship between postpartum psychosis and bipolar disorder: a review. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:1284-92.
82. Verinder S, Debbie P, MD. Screening for Bipolar Disorder During Pregnancy and the Postpartum Period *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32:278-81.
83. Vahip S. Bipolar Depresyon. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2004; 7:41-2.
84. Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Keller M, et al. : Switching from 'unipolar' to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:114-23.

85. Benazzi F. Prevalence of bipolar II disorder in atypical depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249:62-5.
86. Benazzi F. Can only reversed vegetative symptoms define atypical depression? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 252:288-93.
87. Benazzi F. Should mood reactivity be included in the DSM-IV-TR atypical features specifier? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 252:135-40.
88. Hadjipavlou G, Mok H, Yatham LN. Bipolar II disorder: an overview of recent developments. *Can J Psychiatry* 2004; 49:802-12.
89. Bowden CL. A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord* 2005; 84:117-25.
90. Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld RM. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disord* 2008; 10:144-52.
91. Goodwin G. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2003; 17:149-73.
92. Angst J, Adolfsson R, Benazzi F, Gamma A, Hantouche E, Meyer TD, et al. The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *J Affect Disord* 2005; 88:217-33.
93. Hirschfeld RMA, Williams JBW, Spitzer R, Calabrese JR, Flynn L, Keck PE, et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: The Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1873-5.
94. Ghaemi SN, Miller CJ, Berv DA, Klugman J, Rosenquist KJ, Pies RW. Sensitivity and specificity of a new bipolar spectrum diagnostic scale. *J Affect Disord* 2005; 84:273-7.
95. Filaković P, Erić AP, Požgain I. New strategies in the treatment of bipolar disorder. *Psychiatr Danub* 2011; 23:293–9.
96. Bowden CL: Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression. Review. *Psychiatr Serv* 2001; 52:51-5.
97. Holick MF. McCollum Award Lecture : Vitamin D-new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:619-30.
98. Deluca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1689-96.

99. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmun diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1678-96.
100. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116:2062.
101. History of Vitamin D, Vitamin D Workshop, University of California, Riverside, 2011.102. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003; 88: 296-307.
103. Holick MF. Sunlight “D” ilemma: risk of skin cancer or bone disease and muscle weakness. *The Lancet* 2001; 357: 4-6.
104. Prosser DE, Glenville J. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends in biochemical sciences* 2004; 29: 664-73.
105. Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. (Çeviri editörü: Sağlıkler Y), Nobel Matbaacılık, İstanbul, 2004.
106. Engelsen O, Brustad M, Aksnes L, Lund E. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol* 2005; 81: 1287-90.
107. Lida K, Shinki T, Yamaguchi A, Deluca HF, Kurokawa K, Suda T, et al. A possible role of vitamin D receptors in regulating vitamin D activation in the kidney. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1995; 92: 6112-6.
108. Portale, Anthony A, Halloran, Bernard P, Morris JR, Curtis R. Physiologic regulation of the serum concentration of 1, 25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men. *J Clin Invest* 1989; 83:1494.
109. Dimitri P, Bishop NJ. Rickets: new insights into a re-emerging problem. *Curr Opin Orthop* 2007; 18:486-93.
110. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
111. Lucas RM, Repacholi MH, Mcmichael AJ. Is the current public health message on UV exposure correct? *Bull World Health Organ* 2006; 84: 485-91.
112. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev* 2005; 10: 94-111.
113. Calvo MS, Whiting SJ. Vitamin D insufficiency: a significant risk factor in chronic diseases and potential disease-specific biomarkers of vitamin D sufficiency. *J Nutr* 2005; 135: 301-3.

114. Brooke OG, Brown IR, Bone CD, Carter ND, Cleeve HJ, Maxwell JD, et al. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *BMJ* 1980; 280:751-4.
115. Aghajafari F, Nagdesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O' Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013; 346:1169.
116. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1752-8.
117. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev* 2005; 10:94-111.
118. Behzat Ö, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54:99-119.
119. Ozkan B. Nutritional rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010; 4:137-43.
120. Brown J, Bianco JJ, McGrath JJ, Eyles DW. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett* 2003; 343:139-43.
121. Lambert GW, Reid C, Kaye DM, Jennings GL, Esler MD. Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain. *Lancet* 2002; 360:1840-2.
122. Wintzen M, Ostijn DM, 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 Photoimmunol Photomed* 2001;17:256-60.
123. 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;147:1207-11.
124. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Eng J Med* 2007; 357:266.
125. Schneider B, Weber B, Frensch A, Stein J, Fritze J. Vitamin D in schizophrenia, major depression and alcoholism. *J Neural Transmission* 2000; 107:839-42.
126. Aydın N, Oral E, D Vitamini ve Psikiyatrik Hastalıklar. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8:104-9.

127. Grant WB, Soles CM. Epidemiologic evidence supporting the role of maternal vitamin D deficiency as a risk factor for the development of infantile autism. *Dermato-Endocrinology* 2009; 1:223-8.
128. Meguid NA, Hashish AF, Amwar M, Sidhom G. Reduced serum levels of 25-hydroxy and 1,25-dihydroxy vitamin D in Egyptian children with autism. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2010; 16:641-5.
129. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1498–504.
130. Deluca HF, Catorna MT. Vitamin D: its role and uses immunology. *The FASEB Journal* 2001; 15:2579-85.
131. 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; 264:599-609.
132. Lansdowne AT, Provost SC. Vitamin D3 enhances mood in healthy subjects during winter. *Psychopharmacology* 1998; 135:319-23.
133. 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; 14:103.
134. Milaneschi Y, Hoogendijk W, Lips P, Heijboer AC, Schoevers R, Hemert AM, et al. The association between low vitamin D and depressive disorders, *Molecular Psychiatry* 2013; 1-8.
135. Rubin AL. Looking at Other Possible Functions of Vitamin D. *Vitamin D for Dummies*. p.155-70, Wiley Publishing, Indianapolis, Indiana, 2011.
136. Gloth FM, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. *J Nutr Health Aging* 1999; 3:5-7.
137. American Psychiatric Association (APA) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (4th ed). *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı*. (Çev: Köroğlu E), 2. Baskı, s.V, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2000.
138. Köroğlu E, Güleç C, *Psikiyatri Temel Kitabı*. 2. Baskı, s.252, Güneş Kitabevi, Ankara, 2007.
139. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56-62.

140. Williams BW. A structured interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. Arch Gen Psychiatry 1978; 45:742-7.
141. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi 1996;4:251-9.
142. Kılınç S, Torun F, Türkiye'de Klinikte Kullanılan Depresyon Değerlendirme Ölçekleri, Dirim Tıp Gazetesi 2011; 86:39-47.
143. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania:reliability, validity and sensitivity. Br J Psychiatry 1978; 133:429-35.
144. Karadağ F, Oral ET, Yalçın FA, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de Geçerlik ve Güvenilirliği Türk Psikiyatri Dergisi 2001; 13:107-14.
145. Howland RH. Vitamin D and depression. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv 2011; 49:15-8.
146. 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.
147. 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; 121:467-70.
148. Rubin AL. Looking at Other Possible Functions of Vitamin D. Vitamin D for Dummies. 1th Edition, pp.155-70, Wiley Publishing, Indianapolis, Indiana, 2011.
149. Graham KA, Keefe RS, Liberman JA, Calikoglu AS, Lansing KM, Perkins DO. Relationship of low vitamin D statuswith positive, negative and cognitive symptoms domains in people with first-episode schizophrenia. Early Interv Psychiatry 2015;9:397-405.
150. 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;121:467-70.
151. Shivakumar V, Kalmady SV, Amaresha AC, Jose D, Narayanaswamy JC, Agarwal SM, et al. Serum vitamin D and hippocampal gray matter volume in schizophrenia. *Psychiatry Research* 2015; 233:175-9.
  152. Anglin RE, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2013; 202:100-7.
  153. Leedahl DD, Pharm D, Cunningham JL, Drake MT, Mundis CB, Kung S, et al. Hypovitaminosis D in Psychiatric Inpatients: Clinical correlation with depressive symptoms, cognitive impairment, and prescribing practices. *The Academy of Psychosomatic Medicine* 2013; 54:257-62.
  154. Belzeauxa R, Boyerd L, El Chérif I, François F, Leboyerc M, Fond G. Mood disorders are associated with a more severe hypovitaminosis D than schizophrenia. *Psychiatry Research* 2015; 229: 613-6.
  155. Wehr TA, Rosenthal NE. Seasonality and affective illness. *Am J Psychiatry* 1989; 146:829–39.
  156. Rosenthal NE, Sack DA, Skwerer RG, Jacobsen FM, Wehr TA. Phototherapy for seasonal affective disorder. *J Biol Rhythms* 1988; 3:101-20.
  157. Inderjeeth CA, Nicklason F, Al-Lahham Y, Greenaway TM, Jones G, Parameswaran VV, et al. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism: clinical and biochemical associations in older non-institutionalised Southern Tasmanians. *Aust NZ J Med* 2000; 30:209–14.
  158. Pasco JA, Henry MJ, Nicholson GC, Sanders KM, Kotowicz MA. Vitamin D status of women in the Geelong osteoporosis study: association with diet and casual exposure to sunlight. *Med J Aust* 2001; 17:401-5.
  159. Wacker M, Holick MF. Vitamin D-Effects on Skeletal and Extraskeletal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients* 2013; 5:111-48.
  160. Pearce SHS, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ* 2010; 340:5664.



161. Uçar F, Taşlıpınar MY, Soydaş AÖ, Özcan N. Ankara Etlik İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi'ne Başvuran Hastalarda 25-OH Vitamin D Düzeyleri. Eur J Basic Med Sci 2012;2:12-5.
162. Özkan B. Rickets, Güncel Pediatri 2007; 5:34-41
163. Hollick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest 2006; 116: 2062-72.
164. Fidan F, Alkan BM, Tosun A. Çağın Pandemisi: D Vitamini Eksikliği ve Yetersizliği. Türk Osteoporoz Dergisi 2014; 20:71-4.
165. Petersen AC, Sarigiani PA, Kennedy RE. Adolescent depression: Why more girls. J Youth Adolesc 1991; 20:247-71.
166. Piccinelli M, Wilkinson G. Gender differences in depression: Critical review. Br J Psychiatry 2000; 177:486-92.
167. Earls F. Sex differences in psychiatric disorders: Origins and developmental influences. Psychiatr Dev 1987; 1:1-23.
168. Upmanyu VV, Upmanyu S, Lester D. Depressive symptoms among U.S. and Indian college students: The effects of gender and gender role. J Soc Psychol 2000; 140:669-72.
169. Desai HD, Jann MW. Major depression in women: A review of the literature. J Am Pharm Assoc, 2000; 40:525-37.
170. Sadock BJ, Sadock VA, Kaplan and Saddock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (Çev: Aydın H, Bozkurt A), 8. Baskı, s.1559-800, Güneş Kitabevleri, İstanbul, 2007.
171. Sadock BJ, Sadock VA. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kısaltılmış Temel Kitabı, (Çev: Türkbay T), Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2012.
172. Aşkın R. Depresyonun Genetiği, Depresyon El Kitabı. 2. Baskı, s.71, Konya, 1999.
173. Kupfer DJ, Frank E, Carpenter LL, Neiswanger K. Family history in recurrent depression. J Affect Disord 1989; 17:113-9.

174. Wilkins CH, Sheline YI, Roe CM, Birge SJ, Morris JC. Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14:1032-40.
175. Humble MB. Vitamin D, light and mental health. *J Photochem Photobiol B* 2010; 101: 142-9.

## **EKLER**

### **EK I BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

#### **KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**

#### **BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

Sizden “Bipolar Depresyonu ve Unipolar Depresyonu olan Hastaların Sağlıklı Kontrollerle vitamin D Düzeyinin Karşılaştırılması” başlıklı bir araştırmaya katılmanızı istiyoruz. Bu çalışmanın amacı sağlıklı kontrollerdeki D vitamini düzeyleri ile Bipolar Depresyonu ve Unipolar Depresyonu olan hastalardaki vitamin D düzeyi arasındaki ilişkiyi saptamaktır.

Araştırmada size herhangi bir tedavi verilmeyecektir. Çalışmaya gönüllü olarak ile Bipolar Depresyonu ve Unipolar Depresyonu olan hastalar ve sağlıklı kontrol grubu dahil edilecektir. Araştırmadan beklenen yararlar Bipolar Depresyonu ve Unipolar Depresyonu olan hastaların takibinde D vitamini seviyelerinin tespit edilmesidir.

Sizin açınızdan çalışmanın faydası psikiyatrik açıdan depresyon açısından taramadan geçmiş olmanız ve kan kalsiyum metabolizmasında yer alan bir takım maddeler açısından taramadan geçmiş olmanızdır. Size araştırma nedeniyle uygulanabilecek alternatif yöntemler veya tedavi şeması yoktur.

Araştırmaya katılmanız isteğe bağlıdır ve istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya ve yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz. İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Bakanlık ve diğer ilgili sağlık otoriteleri orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişimde bulunabilirler, ancak bu bilgiler gizli tutulur, kamoyuna açıklanamaz; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliği gizli kalır.

Araştırma konusu ile ilgili ve araştırmayla ilgili herhangi bir durum hakkında daha fazla bilgi temin edilebilmesi için temasa geçebileceğiniz kişi ve araştırmacı Dr.

Nükhet Yiğitbaşı'dır. Araştırmaya katılımınızın sona erdirilmesini gerektirecek durumlar ve/veya nedenler araştırmayı tamamlamamanızdır. Araştırmaya devam etmeniz için öngörülen süre 1 gündür. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı 150' dir.

Çalışmada sizden rutin kan tetkiklere ek olarak sadece kanda D vitamini bakılacaktır.

### **KATILIMCININ BEYANI**

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün ve Yasal Temsilcisinin Adı/ Soyadı/ İmzası / Tarih

Araştırma Ekibinde Yer Alan ve Yetkin Araştırmacının Adı/ Soyadı / İmza

KSÜ TIP FAKÜLTESİ PSİKİYATRİ A.D Doç. Dr. Fatma Özlem Orhan

## EK II: SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

### Bilimsel Araştırma Anketi

1	Adı soyadı:	Tel:
2	Cinsiyeti: 1 <input type="checkbox"/> Kadın 2 <input type="checkbox"/> Erkek	
3	Yaş:	
4	Medeni durum: 1 <input type="checkbox"/> Evli 2 <input type="checkbox"/> Bekar 3 <input type="checkbox"/> Dul/Boşanmış	
5	Mesleği: 1 <input type="checkbox"/> Memur 2 <input type="checkbox"/> İşçi 3 <input type="checkbox"/> Evhanımı 4 <input type="checkbox"/> İşsiz 5 <input type="checkbox"/> Emekli 6 <input type="checkbox"/> Serbest 7 <input type="checkbox"/> Öğrenci	
6	Öğrenim düzeyi : 1 <input type="checkbox"/> Okur Yazar Değil 2 <input type="checkbox"/> Okur Yazar 3 <input type="checkbox"/> İlkokul 4 <input type="checkbox"/> Ortaokul 5 <input type="checkbox"/> Lise 6 <input type="checkbox"/> Üniversite	
7	Yaşadığı Yer: 1 <input type="checkbox"/> Köy 2 <input type="checkbox"/> İlçe 3 <input type="checkbox"/> Şehir/Kent	
8	Günde ne kadar güneş maruziyeti var? 1 <input type="checkbox"/> <10 D 2 <input type="checkbox"/> 10-20 Dk arası 3 <input type="checkbox"/> 20-30 Dk arası 4 <input type="checkbox"/> >30 Dk	
9	Alışkanlıklarınız var mı? 1 <input type="checkbox"/> Evet 2 <input type="checkbox"/> Hayır EVETSE aşağıdakilerden hangisi veya hangileri olduğunu işaretleyiniz. 1 <input type="checkbox"/> Sigara miktarı: süresi: 2 <input type="checkbox"/> Marşotu miktarı: süresi: 3 <input type="checkbox"/> Alkol miktarı: süresi: 4 <input type="checkbox"/> Madde (adını yazın) miktarı: süresi:	
10	Kronik fiziksel hastalığınız/hastalıklarınız var mı? 1 <input type="checkbox"/> Evet 2 <input type="checkbox"/> Hayır EVETSE hangisi/hangileri işaretleyiniz. 1 <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus 2 <input type="checkbox"/> Hipertansiyon 3 <input type="checkbox"/> Kalp Hastalıkları 4 <input type="checkbox"/> Diğer adını yazın	
11	Herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığınız var mı? 1 <input type="checkbox"/> Evet 2 <input type="checkbox"/> Hayır EVETSE aşağıdaki soruları cevaplayınız.	



## **EK III: HAMILTON DEPRESYONU DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ**

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

0. Yok

1. Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor.

2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor

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

4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.

### **2- Suçluluk duyguları**

0. Yok

1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.

2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.

3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.

4. Kendisinden ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve / veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.

### **3- İntihar**

0. Yok

1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.

2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor.

3. İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.

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

### **4- Uykuya dalamamak**

0. Bu konuda zorluk çekmiyor

1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikayetçi.

2. Gece boyu bile gözünü kırpmadığından şikayet ediyor.

### **5- Geceyarısı uyanmak**

0. Herhangi bir sorunu yok.

1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi.

2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın).

### **6- Sabah erken uyanmak**

0. Herhangi bir sorunu yok.

1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.

2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

### **7- Çalışma ve aktiviteler**

0. Herhangi bir sorunu yok

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

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

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

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

**8- Retardasyon** (düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

0. Düşünceleri ve konuşması normal

1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.

2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.

3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor



4. Tam stuporda

### **9- Ajitasyon**

0. Yok

1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.

2. Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

### **10- Psişik anksiyete**

0. Herhangi bir sorun yok.

1. Subjektif gerilim ve irritabilite.

2. Küçük şeylere üzülüyor.

3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.

4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

### **11- Somatik anksiyete**

**Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar:**

0. Yok

**Gastrointestinal:** Ağız kuruması, yellenme,  
sindirim bozukluğu, kramp, geğirme

1. Hafif.

2. İlimli.

**Kardiyovasküler:** Palpitasyon, baş ağrısı

3. Şiddetli.

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

4. Çok şiddetli

### **12-Somatik semptomlar: Gastrointestinal**

0. Yok

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

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

### **13- Somatik semptomlar: Genel**

0. Yok

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

2. Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.

**14- Genital semptomlar (libido kaybı, adet bozuklukları vb).**

0. Yok
1. Hafif.
2. Şiddetli.
3. Anlaşılamadı.

**15- Hipokondriyaklık**

0. Yok.
1. Kuruntulu
2. Aklını sağlık konularına takmış durumda.
3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
4. Hipokondriyaklık delüzyonları.

**16- Zayıflama (A ya da B'yi doldurunuz)**

A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

0. Kilo kaybı yok
1. Önceki hastalığına bağlı zayıflama.
2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan, hastanın tartıldığı kontrollerde

0. Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama
1. Haftada 0.5kg'dan daha fazla zayıflama

**17- Durumu hakkında görüşü**

0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.
1. Hasta olduğunu biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.

## **EK IV Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMÖ)**

Orijinalinde son 48 saat, ancak son yıllarda yapılan pek çok çalışmada son bir hafta değerlendirmeye alınmaktadır. Hastanın söylediklerinden çok klinisyenin kanaati önemlidir. Bu çalışmada uygulanmadı ama katılınan bir geçerlik güvenilirlik çalışmasında 0-4 puanlı maddelerde klinisyen karar veremiyorsa (örneğin 2 mi, 3 mü gibi) daha büyük olan puanı vermesi, 0-8 puanlı maddelerde ise aradaki değeri alması (yani 2 mi, 4 mü karar verilemiyorsa 3 puan verilmesi gibi) önerilmiştir. Tanı koymak amacıyla değil, o anki manik durumun şiddetini belirlemek için kullanılır. Ölçekteki her bir üst basamağın kendinden önceki alt basamakları kapsadığı kabul edilir. 15-30 dakikalık bir görüşme ile uygulanır. Hastanın kendi ifadelerine izin verilir. Görüşme anındaki değerlendirme dışında servis personeli ya da hasta ailesinden bilgi alınabilir.

### **YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ**

#### **1) Yükselmiş duygudurum**

0. Yok

1. Hafifçe yüksek veya görüşme sırasında yükselebilen

2. Belirgin yükselme hissi; iyimserlik, kendine güven, neşelilik hali

3. Yükselmiş; yersiz şakacılık

4. Öforik; yersiz kahkahalar, şarkı söyleme

#### **2) Hareket ve enerji artışı**

0. Yok

1. Kendini enerjik hissetme

2. Canlılık; jestlerde artış

3. Artmış enerji; zaman zaman hiperaktivite, yatıştırılabilen huzursuzluk

4. Eksitasyon; sürekli ve yatıştırılamayan hiperaktivite

### **3) Cinsel ilgi**

0. Artma yok

1. Hafif ya da olası artış

2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması

3. Cinsel içerikli konuşma, cinsel konular üzerinde ayrıntılı durma, kişinin artmış cinselliğini kendiliğinden belirtmesi

4. Hastalara tedavi ekibine ya da görüşmeciye yönelik aleni cinsel eylem

### **4) Uyku**

0. Uykuda azalma tanımlamıyor

1. Normal uyku süresi 1 saatten daha az kısalmıştır

2. Normal uyku süresi 1 saatten daha fazla kısalmıştır

3. Uyku ihtiyacının azaldığını belirtiyor

4. Uyku ihtiyacı olduğunu inkar ediyor

### **5) İritabilite**

0. Yok

2. Kendisi arttığını belirtiyor

4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan iritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke veya kızgınlık atakları

6. Görüşme sırasında sıklıkla iritabl, kısa ve ters yanıtlar veriyor

8. Düşmanca. işbirliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız

### **6) Konuşma hızı ve miktarı**

0. Artma yok

2. Kendini konuşkan hissediyor

4. Ara ara konuşma miktarı ve hızında artma, gereksiz sözler ve laf kalabalığı

6. Baskılı; durdurulması güç, miktarı ve hızı artmış konuşma

8. Basınçlı; durdurulamayan, sürekli konuşma

## **7) Düşünce yapı bozukluğu**

0. Yok
1. Çevresel; hafif çelinebilir; düşünce üretimi artmış
2. Çelinebilir; amaca yönelememe; sık sık konu değiştirme; düşüncelerin yarışması
3. Fikir uçuşması; teğetsellik; takibinde zorluk; uyaklı konuşma; ekolali
4. Dikişsizlik; iletişim olanaksız

## **8) Düşünce içeriği**

0. Normal
2. Kesin olmayan yeni ilgi alanları, planlar
4. Özel projeler; aşırı dini uğraşlar
6. Büyüklük veya paranoid fikirler; alınma fikirleri
8. Sanrılar; varsanılar

## **9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış**

0. Yok, işbirliğine yatkın
2. Alaycı, küçümseyici; savunmacı tutum içinde, zaman zaman sesini yükseltiyor
4. Tehdide varacak derecede talepkar
6. Görüşmeciyi tehdit ediyor; bağırıyor; görüşmeyi sürdürmek güç
8. Saldırgan; yıkıcı; görüşme olanaksız

## **10) Dış görünüm**

0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım
1. Hafif derecede dağınıklık
2. Özensiz giyim, saç bakımı ve giyimde orta derecede dağınıklık, gereğinden fazla giysilerin olması
3. Dağınıklık; açık saçık giyim, gösterişli makyaj
4. Darmadağınıklık; süslü, tuhaf giysiler

## **11) İçgörü**

0. İçgörüsü var; hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor
1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor
2. Davranışlarındaki değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor
3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor; ancak hastalığı reddediyor
4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor