

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



MAJOR DEPRESYONDA D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ VE D VİTAMİNİ
RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve ŞAHİN CAN

Balıkesir, 2015

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



MAJOR DEPRESYONDA D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ VE D VİTAMİNİ
RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve ŞAHİN CAN

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Hayriye BAYKAN

Balıkesir, 2015

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince desteğini esirgemeyen, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, ilk asistanları olmaktan gurur duyduğum, değerli hocam Prof. Dr. Tunay Karlıdere 'ye,

Tezimin her aşamasında yardım, destek ve bilgilerini esirgemeyen değerli danışmanım Yrd. Doç. Dr. Hayriye Baykan'a

Labaratuvar bilgi ve becerilerimin gelişmesine katkıda bulunan, tezimin genetik bulgularının çalışılması aşamasında yanında çalışmaktan çok keyif aldığım Pof. Dr. Nevin Erensoy'a,

Kendisinden çok şey öğrendiğim ve her konuda desteğini asla unutmayacağım Uzm. Dr. Özgür Baykan'a,

Birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım, değerli asistan arkadaşlarım ve aynı zamanda dostlarım olan Oktay Kılıç, Elif Gülşah Oğuz, Serap Akdeniz Görgülü ve Seyyid Ömer Çakır'a, özellikle tezimin her aşamasında yardımını ve desteğini esirgemeyen değerli psikoloğumuz Ayfer Tırak'a,

Rotasyonlarım sırasında katkı ve ilgilerinden dolayı Gülhane Askeri Tıp Akademisi Nöroloji ve Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı hocalarına ve asistanlarına,

Her zaman yanımda olan ve sevgilerini hiç esirgemeyen annem, babam ve abime,

Yanımda olmaktan keyif ve güç aldığım değerli eşime, sonsuz teşekkürler...

Dr. Merve ŞAHİN CAN

ÖZET

AMAC: Bu araştırmanın amacı; major depresif bozukluk tanısı alan hastalarda D vitamini düzeyleri ve D vitamini reseptöründeki genetik polimorfizmlerden biri olan rs2228570 (*FokI*) polimorfizmini değerlendirilmesi, vitamin düzeyleri ile genetik polimorfizmin uyku, dürtüsellik, somatik yakınmalar ve hastalık şiddeti üzerindeki etkisinin araştırılmasıdır.

YÖNTEM VE GEREÇLER: Çalışmamızın örneklemini, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran ve major depresif bozukluk tanısı alan (n=86) hastalardan oluşmaktadır. Bununla birlikte, hasta grubuyla benzer yaş ve cinsiyete sahip olan (n=89) gönüllüler çalışmaya alınmıştır. Hastalarda psikiyatrik tanı varlığı DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) uygulanarak koyulduktan sonra, klinik değerlendirme için araştırmacı tarafından hazırlanan Sosyodemografik Veri Formu, Hamilton Depresyon Ölçeği, Hamilton Anksiyete Ölçeği, Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği, Barrats Dürtüsellik Ölçeği ve SCL 90 –R Somatik Yakınmalar Alt Ölçeği kullanılmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul edip bilgilendirilmiş onamı alınan hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden 12 saat açlık sonrası toplam 3 adet EDTA'lı tüpe kan alınmıştır. D vitamini düzeyleri ticari kitler aracılığıyla, ECLIA (Electro-chemiluminescence immunoassay) yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Genotip tayini, Polimeraz Zincir Reaksiyonu-Restriksiyon Fragmanı Uzunluk Polimorfizmi (PCR-RFLP) analizi ile saptanmıştır

SONUÇLAR: Çalışmamızda D vitamini düzeyleri ortanca (min-maks) değerleri hasta ve kontrol gruplarında sırasıyla 10.3 ng/mL (3.0- 42.1) ve 11.4 ng/mL (3.0- 38.8) olarak gözlenmiştir. D vitamini düzeyleri açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir (p=0,729). *FokI* polimorfizmi genotip dağılımı açısından da hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0.396).

TARTIŞMA: Sonuç olarak bulgularımız depresyon ve D vitamini düzeyleri ve reseptördeki polimorfizm arasındaki ilişkiyi desteklememektedir. Literatürdeki bilgilerin ışığında bu hipotezlerin test edilmesi için daha geniş vaka sayılarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimer: Major depresif bozukluk, D vitamini düzeyleri, VDR gen polimorfizmi

ABSTRACT

AIM: The aim of this study is to evaluate vitamin D levels and rs2228570 (FokI) polymorphism, one of the genetic polymorphisms in the vitamin D receptor, in major depressive disorder patients and to investigate the impact of vitamin levels and genetic polymorphisms on quality of sleep, impulsivity, somatic symptoms and disease severity.

METHODS: The study sample was composed of patients who were diagnosed with major depressive disorder (n = 86) in Balikesir University Faculty of Medicine Hospital, Department of Psychiatry. Having similar age and sex with patients healthy volunteers (n=89) were included in the study as control group. After using Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) for the diagnosis, we applied sociodemographic data form prepared by the researchers for clinical assessment, Hamilton Depression Rating Scale, the Hamilton Anxiety Scale, the Pittsburgh Sleep Quality Index, Barrats Impulsiveness Scale and SCL-90 somatic complaints subscales were used for clinical assesment. The patients and the control group were given informed consent and 12 hours fasting blood was taken. Vitamin D levels was determined using the method of ECLIA (Electrochemilumescen immunoassay) through commercial kits. Genotype analysis was determined by the method Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP).

RESULTS: In our study, vitamin D levels median (min-max) values of the patient and control groups were 10.3 ng / mL (3.0- 42.1) and 11.4 ng / mL (3.0- 38.8), respectively. Statistically, significant differences for Vitamin D levels between groups were not detected ($p = 0.729$). Similiarly no statistically significant difference between groups in genotype distribution was observed ($p = 0.396$).

CONCLUSION: In conclusion, our findings do not support the relationship between depression and vitamin D levels ande genetic polimorphism. To test the hypothesis we need further studies with large number of patients.

Key words: Major Depressive Disorder, Vitamin D levels, VDR gene polimorphism

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
SEMBOLLER VE KISALTMALAR.....	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Major Depresif Bozukluk.....	2
2.1.1 Tarihçe.....	2
2.1.2. Tanı ve sınıflama.....	3
2.1.3 Epidemiyoloji.....	7
2.1.4 Etiyoloji.....	8
2.2 D vitamini ve Major Depresif Bozukluk.....	13
2.2.1 D vitaminine ilişkin bilgiler.....	13
2.2.2 D vitamininin santral sinir sistemi ile ilişkisi.....	14
2.2.3 D vitamini düzeyi ve depresyonla ilişkili yapılan epidemiyolojik çalışmalar.....	16
3) YÖNTEM VE GEREÇLER.....	17
3.1 Çalışma Grubunun Seçimi.....	17
3.2. Çalışma Grubundan Kan toplanması ve Değerlendirilmesi.....	18
3.3. Klinik Değerlendirme Ölçekleri.....	22
3.3.1 Sosyodemografik veri formu.....	22
3.3.2 DSM-IV TR eksen I Bozuklukları için yapılandırılmış görüşme formu (SCID I / Klinik Versiyon).....	22
3.3.3 Hamilton depresyon ölçeği (HAM-D).....	23
3.3.4 Hamilton anksiyete Ölçeği (HAM-A).....	23
3.3.5 Barratt İmpulsivite Ölçeği-11 (BİS-11).....	23
3.3.6 Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ).....	24
3.3.7 Belirti Tarama Ölçeği (Symptom Check List) (SCL-90-R).....	24
3.4. İstatistiksel analiz.....	24
4) BULGULAR.....	26
5) TARTIŞMA.....	38
6) SONUÇLAR.....	43
KAYNAKLAR.....	44
EKLER.....	50

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. PCR Zincir Koşulları.....	20
Tablo 2. SNP tayininde kullanılan enzim, alleller ve bantlar.....	21
Tablo 3. Grupların cinsiyet dağılımı.....	26
Tablo 4. Grupların yaş ortalamaları.....	27
Tablo 5. Grupların eğitim düzeyleri.....	27
Tablo 6. Grupların medeni durumları.....	28
Tablo 7. Grupların sigara tüketimi.....	29
Tablo 8. Grupların alkol tüketimi.....	29
Tablo 9. Grupların ölçek puanları.....	32
Tablo 10. Grupların Barrats dürtüsellik ölçeği puanları.....	33
Tablo 11. Grupları d vitamini düzeyleri.....	35
Tablo 12: FokI polimorfizm genotip dağılımları.....	37

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Grupların VKI açısından değerlendirilmesi.....	28
Şekil 2. Grupların HAM-D puanlarının karşılaştırılması.....	30
Şekil 3. Grupların HAM-A puanlarının karşılaştırılması.....	31
Şekil 4. Grupların D vitamini düzeyleri.....	34
Şekil 5. Geçirilen atak sayısına göre D vitamini düzeyleri.....	36

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

SCID-I: DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme

MDB: Major Depresif Bozukluk

VDR: D vitamini reseptörü

DALY: Yaşam Yıllarına Uyarlanmış Yeti Yitimi

DSM-IV-TR: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabının dördüncü gözden geçirilmiş baskısı

ICD-10: Hastalıkların ve Sağlıkla İlgili Sorunların Uluslararası İstatistiksel Sınıflaması

GABA: Gamma-aminobütirik asit

NO: Nitrik oksit

HPA: Hipotalamo-pitüiter adrenal eksen

GH: Büyüme Hormonu

TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon

TSH: Tiroid stimüle edici hormon

BDNF: Beyin kaynaklı nörotrofik hormon

NK-1: Nörokinin 1

5HTR2A: Serotonin 2A reseptör geni

NGF: Sinir büyüme hormonu

GDNF: Glial hücre türevli nörotrofik faktör

CES-D: Epidemiyoloji depresyon birliği skalası

ECLIA: Elektro kemiluminesan immün ölçüm yöntemi

PCR-RFLP: Polimeraz zincir reaksiyonu- Restriksiyon Parçacık Uzunluk Polimorfizmi

VKI: Vücut Kitle İndeksi

HAM-D: Hamilton Depresyon Ölçeği

HAM-A: Hamilton Anksiyete Ölçeği

BİS-11: Barrats Dürtüsellik Ölçeği

PUKI: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

SCL-90-R: Belirti Tarama Listesi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Major Depresif Bozukluk (MDB) en az iki hafta boyunca süren, ilgi istek azalması ve çökkün duygu durumun eşlik ettiği ciddi işlevsellik kaybına neden olan bir tablodur . Yaşam boyu görülme prevalansı ortalama %20-25 olmakla beraber kadınlarda erkeklere oranla iki kat fazla görülmektedir . Akut dönemde ilaç tedavisi etkili olsa da, hastaların büyük bir çoğunluğunda rezidüel semptomlardan kaynaklanan işlevsellik kaybına engel olmada yetersiz kalabilmektedir .

Patofizyolojisinde monoamin hipotezi, stres, beyindeki yapısal değişiklikler, hipotalomohipofiz aks patolojileri, hipotiroidiyi de içeren nöroendokrin değişiklikler gibi birçok nedenin üzerinde çalışılmıştır.

Çalışmalarda D vitaminin klasik kalsiyum ve fosfat dengesi üzerine etkisi dışında, santral sinir sistemi üzerinde nöroprotektif, immunomodulator, detoksifiye edici ve nörotrofik büyüme faktörü üzerine etkileri gibi fonksiyonları deneysel olarak gösterilmiştir . Psikiyatride ise D vitamini ve beyin fonksiyonu ilişkisi en çok şizofreni alanında çalışılmıştır. Şizofreninin kış ve bahar aylarında doğanlarda daha sık olmasını, bu dönemdeki maternal D vitamini düşüklüğü ile ilişkili olabileceğini öne süren ve erkeklerde yaşamın ilk bir yılında D vitamini kullanımının riski azalttığını belirten çalışmalar mevcuttur . Depresyonda D vitamini düzeyinin tespiti için yapılan çalışmalarda ise birbiriyle uyumsuz veriler rapor edilmektedir.

D vitamini etkisini nükleer steroid hormon reseptör ailesinin bir üyesi olan D vitamini reseptörü (VDR) aracılığıyla göstermektedir. Aktif metabolit olan 1,25(OH)₂D bu proteine spesifik bir şekilde bağlanarak gen ekspresyonunun regülasyonunu ve hedef hücrelerde etki gösterecek proteinlerin yapımını indüklemektedir. Birçok çalışmada VDR'nin nöronal ve glial hücreler de dahil olmak üzere birçok dokuda bulunduğu, özellikle prefrontal korteks, hipokampus, singulat girus, talamus, hipotalamus gibi alanlarda olduğu tanımlanmıştır . Bu alanların depresyon etiyolojisiyle ilişkilendirilmesi depresyon patofizyolojisinde VDR'nin rolünü akla getirmektedir. Reseptördeki genetik polimorfizm ve psikiyatrik hastalıklar arasında literatürde az sayıda çalışmaya rastlanmaktadır. En çok çalışılan polimorfizm ise ekzon 2 de yer alan rs2228570 (*FokI*) polimorfizmidir. Bir çalışmada bu polimorfizm ile şizofreni arasında ilişki

bulunamazken, antropometrik ölçülerde sadece kafa hacminde artış ile ilişkilendirilebilmiştir . Ayrıca rs2228570 polimorfizmi alkol bağımlısı erkeklerde dürtüsellik ile ilişkili bulunmuştur .

Literatürdeki bilgilerin ışığında, çalışmamızda MDB’ da D vitamini düzeyleri ile VDR gen polimorfizminin belirlenmesi ve işlevsellik yitimine neden olan uyku bozuklukları, dürtüsellik ve somatik ağrı gibi değişkenlerle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmadan elde edilecek verilerle MDB etiyojisinde D vitamininin yerinin araştırılması ve tedavisine yeni yaklaşımların geliştirilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Major Depresif Bozukluk

Major depresyon gerek bireyde yol açtığı yeti yitimi, gerekse toplumda çok yüksek mali kayıplara neden olması gerekçesiyle tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. 2000 yılında çökkünlüklere bağlı yeti yitiminin gelişmiş ülkelerde ön sıralarda yer aldığı ve ‘Yaşam Yıllarına Uyarlanmış Yeti Yitimi’ (DALY)’ nin %4,4 ünün ruhsal çökkünlüklerden kaynaklandığı belirtilmiştir . Bu nedenle depresyonun tanınması ve etiyojik faktörlerin belirlenmesi önem taşımaktadır.

2.1.1 Tarihçe

Depresyon sözcüğü; çökkünlük, kendini kederli hissetme, aktivitenin azalması gibi anlamlarda kullanılmaktadır. Kökeni, Latince ‘depressus’tan gelir. Anlamı ‘alçakta olmak, bastırmaktır’. Yazılı kaynaklarda 17. yüzyıldan beri bu sözcüğün kullanıldığına rastlanmaktaysa da, ruhsal bir rahatsızlığın tanımlanması için kullanımı, geçen yüzyılın sonunda Kraepelin tarafından yapılmıştır .

MÖ 400 civarında Hipokrat bu sendromun belirtilerini tanımlamış ve vücuttaki ‘kara safraya’ bağlamıştır. Hipokrat eğer üzüntü uzun sürerse melankolidir’ diyerek melankoliyi tanımlamıştır. Hipokrat sonrası da melankoli tanımı kullanılmaya devam edilmiştir. Galen melankoliyi ‘korku ve depresyon, hayattan memnun olamama ve tüm insanlardan nefret etme’

hali olarak tanımlamıştır. Orta çağda ruhsal çökkünlüğü en iyi tanımlayanlardan biri İbni Sina olmuş ve olgular sunmuştur. 1621 yılında yazılmış olan ‘Melankolinin Anatomisi’ adlı eserinde Burton, depresif hastaların duygularını, düşüncelerini ve yaşadıkları sıkıntıyı anlatmıştır. Falret 1854’te bazı depresyonlu hastaların zaman içinde taşkınlık geliştirdiklerini, sonra tekrar depresif dönemin ortaya çıkabildiğini gözlemlemiş ve bu durumu, dalgalanan delilik (*la folie circulaire*) olarak adlandırmıştır. Kahlbaum 1882’de mani ve melankolinin aynı hastalık sürecinin farklı dönemleri olduğunu tanımlamıştır .

Kraepelin ise, bugün depresyon olarak anladığımız durumu ‘ manik depresif hastalık’ adı altında ele almış ve ‘*dementia prekoks*’ ile ayrımını yapmıştır. Kraepelin depresyonun kişide çoğunlukla doğuştan var olan biyolojik bir zeminle ilgili olduğunu savunmuş ve manik depresif belirtilerin aynı rahatsızlığın iki karşıt görünümü olduğunu vurgulamıştır .

2.1.2. Tanı ve sınıflama

Amerikan Psikiyatri Birliği’nin hazırladığı, "Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nda (The Diagnostic and Statistical Manual, fourth edition, DSM-IV-TR) depresif bozukluklar; major depresif bozukluk (MDB), distimik bozukluk ve başka türlü adlandırılmayan depresif bozukluk olmak üzere üçe ayrılmıştır. Başka türlü adlandırılmayan duygudurumu bozukluğu başlığı altında; premenstrüel disfori, tekrarlayıcı kısa depresif bozukluk ve minör depresif bozukluk bulunmaktadır.

DSM-IV TR’ye göre major depresif bozukluk için tanı ölçütleri

A. İki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki semptomlardan beşinin (ya da daha fazlasının) bulunmuş olması; semptomlardan en az birinin ya (1) depresif duygu durum ya da (2) ilgi kaybı ya da artık zevk alamama olması gerekir.

1) Ya hastanın kendisinin bildirmesi, ya da başkalarının gözlemlemesi ile belirli, hemen her gün yaklaşık gün boyu süren depresif duygu durum.

2) Hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma, ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk alıyor olmama (ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarınca gözleniyor olması ile belirlendiği üzere)

3) Perhizde değilken, önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması,(örneğin ayda, vücut kilosunun %5'inden fazlası olmak üzere) ya da hemen her gün iştahın azalmış ya da artmış olması.

4) Hemen her gün, insomnia (uykusuzluk) ya da hipersomnianın (aşırı uyku) olması

5) Hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyon olması (sadece huzursuzluk ya da ağırlaştığı duygularının olduğunun bildirilmesi yeterli değildir, bunların başkalarınca da gözleniyor olması gerekir)

6) Hemen her gün, yorgunluk-bitkinlik ya da enerji kaybının olması

7) Hemen her gün, değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının (hezeyan düzeyinde olabilir) olması (sadece hasta olmaktan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil)

8) Hemen her gün, düşünme ya da düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık (ya hastanın kendisi söyler ya da başkaları bunu gözlemlemiştir)

9) Yineleyen ölüm düşünceleri (sadece ölmekten korkma olarak değil) özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen intihar düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarı kurmaksın yineleyen intihar etme düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarımın olması

B) Bu semptomlar bir karma epizodun tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

C) Bu semptomlar klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

D) Bu semptomlar bir madde kullanımının (örn. Kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun (örn. Hipotiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

E) Bu semptomlar yas'la daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birinin yitirilmesinden sonra bu semptomlar 2 aydan daha uzun sürer ya da bu semptomlar, belirgin bir işlevsel bozulma,

değersizlik düşünceleriyle hastalık düzeyinde uğraşıp durma, intihar düşünceleri, psikotik semptomlar ya da psikomotor retardasyonla belirlidir .

2013 yılında Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayınlanan DSM-V'e göre ise; major depresif bozukluk ayrı bir başlık olan Depresif Bozukluklar (DB) içinde sınıflandırılmıştır. Bu grup içerisinde; Yıkıcı Duygudurumu Düzenleyememe Bozukluğu, Distimi, Premenstrüel Disforik Bozukluk, Maddenin/İlacın Yol açtığı DB, Başka bir sağlık durumuna bağlı DB alt başlıkları yer almaktadır. MDB tanı kriterleri DSM-IV kriterlerine benzer olmakla birlikte yas ve depresyon kavramı tekrardan ele alınmıştır .

DSM-V'e göre Major Depresif Bozukluk tanı kriterleri

A. Aynı iki haftalık bir dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya (1) çökkün duygudurum ya da (2) ilgisini yitirme ya da zevk almamadır.

Not: Açıkça başka bir sağlık durumuna bağlı belirtileri kapsamayın.

1) Ya hastanın kendisinin bildirmesi, ya da başkalarının gözlemlemesi ile belirli, hemen her gün yaklaşık gün boyu süren çökkün duygudurum.

2) Hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma, ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk alıyor olmama (öznel anlatım ya da gözlemlerle belirlenir)

3) Diyet yapmıyorken önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması,(örneğin ayda, vücut kilosunun %5'inden fazlası olmak üzere) ya da hemen her gün iştahın azalmış ya da artmış olması.

4) Hemen her gün, insomnia (uykusuzluk) ya da hipersomnianın (aşırı uyku) olması

5) Hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyon olması (sadece huzursuzluk ya da ağırlaştığı duygularının olduğunun bildirilmesi yeterli değildir, bunların başkalarınca da gözleniyor olması gerekir)

6) Hemen her gün, yorgunluk-bitkinlik ya da enerji kaybının olması

7) Hemen her gün, değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının (hezeyan düzeyinde olabilir) olması (sadece hasta olmaktan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil)

8) Hemen her gün, düşünme ya da düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık (ya hastanın kendisi söyler ya da başkaları bunu gözlemlemiştir)

9) Yineleyen ölüm düşünceleri (sadece ölmekten korkma olarak değil) özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen intihar düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarı kurmaksın yineleyen intihar etme düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarının olması

B) Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

C) Bu belirtiler bir madde kullanımının (örn. Kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun (örn. Hipotiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Not: A-C tanı ölçütleri bir major depresyon dönemini oluşturur.

Not: Önemli bir yitim karşısında gösterilen tepkiler arasında, A tanı ölçütlerinde belirtilen, yoğun bir üzüntü duygusu yaşama, yitimle ilgili düşünüp durma, uykusuzluk çekme, yeme isteğinde azalma ve kilo verme gibi belirtiler olabilir ve bunlar da bir depresyon dönemini andırabilir. Bu gibi belirtiler anlaşılabilir ya da yaşanan yitime göre uygun bulunabilirse de, önemli bir yitime olağan tepkinin yanı sıra bir major depresyon döneminin de olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu karar kişiden alına öykünün ve yitim bağlamında yaşanan acının kültürel ölçülere göre dışı vurumunun değerlendirilmesini gerektirir.

D)Major depresyon döneminin ortaya çıkışı, şizoafektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da şizofreni açılımı kapsamında ve psikozla giden tanımlanmış diğer bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.

E) Hiçbir zaman bir mani dönemi ya da hipomani dönemi geçirilmemiştir .

ICD 10' da Depresif Episod;

Hafif depresif atak; (somatik sendrom eşlik eden/etmeyen), Orta şiddette atak; (somatik sendrom eşlik eden/etmeyen), Şiddetli depresif atak; (psikotik özellikler gösteren/göstermeyen); Tekrarlayan (rekürren) depresif bozukluk, Başka depresif nöbetler (atipik ve maskeli depresyonu içerir), Belirlenmemiş depresif nöbet olarak sınıflandırılmıştır.

2.1.3 Epidemiyoloji

Depresyon psikiyatrik hastalıklar içinde görülme sıklığı açısından üst sıralarda yer alır. Çocuklukta ortalama %2-5 oranında olup, cinsiyetler arası eşit dağılırken, erişkinlikte yaklaşık her on kişiden birinde görülmekte olup, kadınlarda erkeklerden iki kat daha fazla sıklıktadır. Major depresyon 20-40 yaş arasında sıklıkla görülmektedir. Irklar arası fark belirtilmemiştir .Yaşam boyu ve bir yıllık major depresyon yaygınlığı (prevalans) Hasin ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınladıkları bir çalışmada sırasıyla %13,23 ve %5,28 olarak tespit edilmiştir . Depresyon, boşanmış eşler arasında daha yüksek oranda izlenmektedir. Bekâr kadınlarda evlenmiş kadınlara göre depresyon riski azalırken, bekar erkeklerde evli erkeklere göre risk artmaktadır. Birinci episodtan sonra %50-75 lere ulaşabilen nüks oranları verilmektedir . İntihar girişimleri özellikle kadınlarda sık olmasına rağmen, intihar sonucu ölen erkeklerin sayısı kadınlardan daha fazla olmaktadır. Major depresyonun başka hastalıklara eşlik etmesi, eşlik ettiği bedensel hastalığın gidişatını olumsuz etkileyerek mortalite ve yeti yitiminin artmasına neden maktadır .

2.1.4 Etiyoloji

Depresif bozuklukların etiolojisinde; psikososyal, biyolojik ve genetik faktörler rol oynar.

2.1.4.1 Psikososyal Faktörler

Toplumsal etkenler

Önemli ekonomik sorunlar, aile içi çatışmalar, işteki stresörler, emeklilik, sevgi nesnesinin yitimi, beden sağlığının bozulması gibi benliği örseleyen, inciten durumlarla karşılaşmak depresyonun ortaya çıkmasında ve kronikleşmesinde büyük rol oynar. İlk atağı genellikle önemli bir yaşam olayı kamçılar. Ancak bu olayların çoğu özgül değildir. Yani her kişide böyle bir bozukluğun başlamasına neden olmaz. Biyolojik ve/veya ruhsal yatkınlığın olması rahatsızlığın başlanmasında önemli etkindir . Erken dönem travmatik çocukluk yaşantıları ve çocukluk dönemindeki ebeveyn kayıpları depresyon görülmesine yatkınlık oluşturmakta ve tedaviye dirençli olmasına zemin hazırlamaktadır .

Premorbid kişilik

Depresyon için klasik yayınlarda en çok belirtilen kişilik özellikleri arasında; aşırı sorumluluk duyma eğilimi, bağımlılık, narsisizm, titizlik, güvensizlik, kolayca suçlanma eğilimi yer almaktadır. Bu kişiler genellikle kimseyi incitmeyen, herkesi hoşnut etmeye çalışan, titiz, aşırı duyarlı, aşırı sorumluluk alan, öfke dışavurumu kuvvetli olmayan, aşırı güven arayışındaki kişilerdir. Aşırı güven arayışında olan hastalar, kişilerarası ilişkilerde daha bağımlı davranırlar, beklenti seviyeleri yüksektir, reddedilmeye duyarlıdırlar, dolayısıyla depresyon görülme sıklığı artar .

Bilişsel yatkınlık

A.T. Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş bilişsel görüşe göre; çökkünlüğe yatkın kişilerde yaşamın ilk dönemlerinden itibaren yerleşmiş olan kendisine, geleceğe ve dış dünyaya karşı olumsuz kavramlar (şemalar) vardır. Bu kavramlar giderek olumsuz yargılara, düşüncelere ve tutumlara neden olur. Kişide keder, suçluluk duyguları, kaygı, kararsızlık, davranışlarında

inhibisyon gibi durumların ortaya çıkmasına zemin hazırlayan otomatik düşünceler oluşur. Bu düşünceler sorgulanmazlar ve değişime dirençlidir, kolayca duygudurum bozukluğunun oluşmasına ve sürdürülmesine katkıda bulunur .

Psikoanalitik ve psikodinamik yaklaşımlar

Freud ‘Yas ve Melankoli’ başlıklı yazısında depresyondaki belirtilerin yas tutma sırasındaki belirtilere benzerliğine dikkat çekmiş ve depresyonu benliğin çözüme ulaştıramadığı bir yas tutma durumu gibi ele almıştır. En önemli farklılığın yas sürecinde kişinin özsaygısının yitirilmediği dinamik açıdan yorumlanmıştır .

Psikanalitik kurama göre id psikolojisinde, kişinin üst benliği acımasız ve cezalandırıcıdır. Kişinin ilişkilerinde ambivalan duygular egemendir. Bireyde kayıp duygusu olduğunda (örneğin sevgi nesnesi) , kişide sevgi ve özlemle birlikte bilinçdışı kin ve nefret uyarılır. Katı üst benlik nedeni ile kin ve nefret bireyin kendisine yöneltilir. Özsaygı düşer, kişi kendisini değersiz, küçük ve suçlu görmeye başlar, yaşam anlamını yitirir, böylece depresyon oluşur .

Benlik psikolojisinde ise; bireylerin rahat uyumlu, değerli olabilmeleri için benliğin gerçekleştirmeye çalıştığı narsistik beklentileri vardır. Bu görevler (örneğin, değerli, sevilen, tanınan biri olmak gibi) yerine getirmeyen benlik kendi içinde çatışmaya girer, çaresiz ve güçsüz kalır, depresyon başlar .

Öğrenilmiş çaresizlik modeli

Bu model, depresyonun baş edilemeyen geçmiş yaşantılardan öğrenilen bir davranış kalıbı olduğunu ileri sürmektedir. Yapılan deneylerde, köpeklerin hoşa gitmeyen elektrik şokundan kaçmaları engellenmiş ve sonunda köpekler bu uyarandan kaçmak için hiçbir çaba göstermemeye başlamışlardır. Martin Seligman bu çalışmalar sonucunda ‘öğrenilmiş çaresizlik’ modelini

geliştirmiştir. Buna göre, depresyon geçmişte yaşanmış kontrol edilemeyen çaresizlik dönemlerinin birikimi sonucu oluşan bir hastalık (istenmeyen durumlardan kurtulmak için kişisel olarak eyleme geçmenin yararsız olacağı inancı) olarak tanımlanır .

2.1.4.2 Biyolojik Faktörler

Biojenik aminler ve nöroendokrinolojik faktörler

Depresyonla ilişkili en geçerli hipotezlerden biri 1960'lı yıllarda öne sürülen monoamin hipotezidir. Monoamin hipotezine göre; üç biyojenik amin (serotonin/5-HT, noradrenalin/NA, dopamin/DA) biri ve/veya birkaçında eksiklik ve/veya işlevlerinde ortaya çıkan azalma depresyonun altında yatan biyolojik düzeneklerdir. Monoamin düzeylerini değiştiren farmakolojik ajanların kullanılması ile depresyon belirtilerinin artması veya azalması bu hipotezi destekler niteliktedir. Örneğin rezerpin uygulaması monoaminlerin depolanmasını engelleyerek depresyona yol açabilmektedir. Gerek yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar gerekse antidepressan alımı ile birlikte nörotransmitter miktarındaki artış ve klinik cevap arasındaki zamansal uyumun görülmemesi sadece monoamin eksikliğinden ziyade reseptör düzeyinde yeni hipotezlerin geliştirilmesi gerekliliğini ortaya koymuştur. Postsinaptik reseptörlerde upregülasyon, sinyal iletimindeki veya gen düzeyindeki defektler de etiyolojik faktör olarak düşünülmüştür .

Bu üç temel nörotransmitter sistem dışında; GABA, kolesistokin, glutamat ve NO üzerinde de çalışılmıştır. Örneğin, Sharpley ve arkadaşlarının glutamat ve GABA ile ilişkili çalışmaları gözden geçirdiği bir makalede, bilişsel kapasitenin azalması, hücre apoptozisinin artması, beyindeki büyüme faktörlerinin disregülasyonu ve serotonin ve noradrenalin ekspresyonunun azalmasını, depresyonun olası nedenleri olarak tartışılmıştır . Ek olarak major depresyonlu hastalarda dorsomedial/dorsal anterolateral prefrontal korteks ve oksipital kortekste GABA düzeylerinde azalma izlenmiştir .

Hipotalamo-pitüiter adrenal eksen (HPA) anormallikleri depresif bozukluklarda en sık ve tutarlı olarak gösterilmiş olan biyolojik belirleyicilerdir . Erişkin majör depresyonlu hastaların

çoğunda plazma kortizol konsantrasyonu ve kortizol metabolitleri artmış ve 24 saatlik idrar serbest kortizol konsantrasyonu yükselmiştir. Melankolik depresyonda %50 oranlarında deksametazon nonsupresyonu vardır. Hiperkortizolemi durumu ve deksametazon supresyon testi pozitifliği depresyonun düzelmesiyle normale dönmektedir .

MDB ve distimik bozukluğu olan hastaların büyük yüzdesinde Growth Hormon (GH) eksikliği ve klonidine azalmış GH cevabı olduğu bilinmektedir. Hiperprolaktinematik hastalarda da depresyon, stres intoleransı, anksiyete ve irritabilite görülebilmektedir .

Depresyonda tiroid eksen patolojileri de gözlenenebilir. Hipotiroidiye sekonder depresif bulgular sıkça gözlenmektedir. Psikomotor yavaşlama, yorgunluk, libidoda azalma, demans benzeri semptomlar bunlardan birkaçıdır . Depresyonlu hastaların yaklaşık olarak %25'inde, dışarıdan verilen TRH'ye TSH yanıtının yetersiz olduğu bildirilmiştir ki, bu durum insomnia ve kilo kaybı semptomları ile ilişkilendirilmiştir .

Depresyonu olan kişilerin yaklaşık yarısında folat ve B12 vitamini seviyelerinin genel popülasyondan düşük olduğu da gösterilmiştir .

Brain Derived Neurothrophic Factor (BDNF) beyindeki nöronların çeşitliliğini sağlayan bir faktördür. Fakat stres durumunda BDNF geni baskılanır ve nöronların atrofisine bazen de apoptozisine neden olabilir. Depresyonda bu durum hem hastalığın tekrarlamasına ve hem de tedaviye dirence neden olabilir .

P maddesi de nörotransmitter sistemde önemli bir düzenleyicidir ve reseptörü olan NK-1(nörokinin 1) antagonistlerinin ağrı önlemede başarılı olmasa da güçlü antidepresan ve anksiyete giderici etkileri bildirilmiştir .

Son yıllarda nöroimmunolojik olaylar üzerinde de durulmaktadır. Örn; IL-1 ve IL-6, CRP, haptoglobulin, alfa 1 asit glikoprotein gibi akut faz reaktanlarının major depresyonlu hastalarda serum konsantrasyonlarında artış gözleendiği bildirilmiştir .

Depresyonda fonksiyonel değişiklikler ve ilişkili nöroanatomik bölgeler

Nöroplastisite kavramı çevresel uyaranlara bağlı, nöronların ve sinapsların yapısal özellikleri ve işlevselliklerindeki değişiklikler için kullanılmaktadır. Bu değişiklikler stres altında

oluşarak depresyona neden olabilir . Hipokampus nöroplastisitesi en yüksek beyin bölgelerinden biridir. Sürekli stres durumlarında hipokampal hacimde ve nöroeneziste azalma gözlenir . Vyas ve arkadaşları hipokampal bölgeye ilaveten kronik stresin amygdaladaki nöronların da dentritlerinde kırılmalara neden olduğunu göstermiştir . Ayrıca ventral striatum gibi subkortikal yapılarda ve anterior singulat korteks, subgenual korteks orbitofrontal korteks ve prefrontal korteks gibi kortikal bölgelerde de hacimsel anormallikler saptanmıştır .

Genetik

Duygudurum bozukluğu olan bireylerin birinci dereceden akrabalarında hastalanma riski belirgin ölçüde yüksektir. Majör depresyon öyküsü olan bir ana-babaya sahip olmak riski % 10-25 artırırken, her iki ebeveynin de hastalanması bu riski iki katına çıkarır .

İkiz çalışmalarına dayanarak, kalıtımla geçiş oranının %31-42 arasında olduğu belirtilmektedir. Yineleyici ve erken başlangıçlı depresyonda, kalıtımın rolünün daha fazla olduğu belirtilmektedir .

Serotonin transporter geni, majör depresif bozuklukta sıklıkla çalışılan genlerdendir. Serotonin transporter geninde kısa allel varlığının bireyi depresyona yatkınlaştırdığı ile ilgili veriler birbiriyle çelişkilidir. Serotonin transporter (SLC6A4) geni dışında, serotonin 2A reseptör (5HTR2A) geni, tirozin hidroksilaz geni, triptofan hidroksilaz 1 (TPH 1)) geni ve katekol-o-metiltransferaz (COMT) geni ile ilgili de çalışmalar mevcuttur .

2.2 D vitamini ve Major Depresyon

2.2.1 D vitaminine ilişkin bilgiler

D vitaminin ilk keşfi İngiltere’de sanayi devrimi sırasında rickets epidemisinin görülmesine dayanır. 1918 ‘de Edward Mellanby tarafından bu hastalığa beslenme yetersizliğinin neden olduğu gösterilmiş ve sonrasında hastalar balıkyağı ile tedavi edilmiştir. 1922 ‘de aktif form olan 1,25 (OH)₂ D Mc Collum tarafından bulunmuş ve D vitamini olarak adlandırılmıştır. 2 yıl sonra araştırmacılar güneşin D vitamini sentezindeki etkisini fark etmiştir. Tarihsel ve

epidemiyolojik sebeplerden dolayı D vitamini başlangıçta vitamin olarak kabul edilmiş olsa da günümüzde artan bilgilerin ışığında steroid bir hormon olarak kabul edilmektedir .

D vitaminin diyetle alınan ve endojen üretilen olmak üzere 2 kaynağı vardır. D2 (ergokalsiferol) olarak bitkilerden alınabilirken, D3 (kolekalsiferol) epidermiste bulunan 7-dehidrokolesterolden güneş ışınlarının etkisiyle sentezlenmektedir. D vitamini biyolojik olarak aktif formuna iki defa hidroksillenerek çevrilir. D3 (kolekalsiferol) karacigerde hidroksillenerek 25-hidroksivitamin D (25(OH)D)'ye çevrilir .

Plazma 25(OH)D'nin yarı ömrü 1-2 haftadır ve D vitamininin düzeyini değerlendirmede iyi bir belirteçdir. Çünkü 25(OH)D, D vitaminin dolaşımdaki ana formudur ve yarı ömrünün uzun olmasından dolayı günler arası varyasyonları azdır. Ayrıca hem güneşe maruziyet ve hem de gıda ile alımını yansıtır . 25(OH)D, D Vitamini Bağlayıcı Protein (DBP) tarafından tasinir. Böbrek proksimal renal tubul hücrelerinde 1α hidroksilaz enzimi tarafından ikinci kez enzimatik reaksiyona girer ve hedef dokularda bir çok biyolojik yanıtta sorumlu aktif form olan $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (kalsitriol) elde edilir Bu aktif form spesifik reseptörüne bağlanarak etki gösterir .

Yaz aylarında birçok ülkede güneş ışığı vitamin sentezi için yeterli olmaktadır. Holick yüz, kollar ve ellerin günlük minimal eritem doza ulaşacak kadar geçen vaktin %25 ine maruziyet ile D vitamini ihtiyacının karşılanacağını belirtmiştir . Kışın ise diyetle alınması önemli olmakla beraber birçok uzman günlük 200 ila 600 IU ünitenin eksiklikten koruyacağını belirtmektedir. Güneş ışığı olmadan ise $25(\text{OH})_2\text{D}$ düzeyini optimal düzeyde tutmak için günlük 800-1000 IU almak gerekmektedir .

Hollick ve arkadaşları 25(OH)D' nin düzeyinin 20 ng/mL'nin altında olması D vitamini eksikliği, 21-29 ng/ml arasında olduğu durum ise D vitamini yetersizliği olarak tanımlamasına rağmen, 2010 yılının sonlarından itibaren 20 ng/mL 'nin yetmezlik düzeyini gösterdiği ve PTH seviyelerinde artma ile sonuçlandığını belirtilmektedir . D vitamininin iskelet dışı faydaları için 0-1 yas arasında 400 IU/gün, 1-18 yas arasında 400-600 IU/gün ve 19-50 yas arasında 600 IU/gün alınması önerilmektedir .

D vitamini etkisini nükleer steroid hormon reseptör ailesinin bir üyesi olan Vitamin D reseptör (VDR) proteini aracılığıyla göstermektedir. Aktif metabolit $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ bu proteine spesifik bir şekilde bağlanarak gen ekspresyonunun regülasyonunu ve hedef hücrelerde etki

gösterecek proteinlerin yapımını indüklemektedir . Dolayısıyla hücrelerde D vitaminine cevap VDR içeriği ile doğru orantılı olacaktır .

12. kromozomda lokalize olan D vitamini geni 75kb uzunluğundadır ve 11 exon içermektedir . VDR geninde sıkça üzerinde durulan polimorfizmlerden biri olan 2. exonunda bulunan **rs2228570** polimorfizminde, başlangıç kodonu olan ATG de T-C değişimi sonucu ACG oluşur ve 427 aminoasitten oluşan VDR proteini 424 aminoasit olarak kısalır. Bu polimorfizmi belirlemek için FokI restriksiyon enzimi kullanılmaktadır .

Gen üzerindeki etkilerine ek olarak nörosteroid hormonlar gibi diğer yolaklar üzerinde de etkileri vardır. Bu etkiler enterosit, keratinosit, kas hücreleri, osteoblastlar, kondrositler gibi hücrelerde gözlenebilmektedir. VDR bu etkilerin bazıları için gerekli olsa da çoğunda hücre zarında bulunan MARRS(*membrane associated, rapid response steroid binding*) proteini ile etkileri gözlenir .

2.2.2 D vitamininin santral sinir sistemi ile ilişkisi

VDR embriyonik beyinde nöroepitelium boyunca ve proliferen olan bölgelerde yaygın olarak dağılmıştır. Ekspresyonu sadece bu bölgelerde sınırlı kalmamakla beraber erişkin rat beyinde temporal, orbital ve cingulat kortekste, talamusta, nucleus accumbenste, amgdala ve olfaktör sistemde de gözlenmiştir. Ayrıca hipokampal CA1, CA2, CA3, CA4 alanlarında ratların piramidal nöronlarında tanımlanmıştır . Eyles ve arkadaşları insanlarda prefrontal kortex, hipokampus, singulat girus, talamus, hipotalamus ve substantia nigra gibi birçok beyin bölgesinde VDR'yi tanımlamıştır ki, bu bölgelerin depresyonla ilişkilendirildiği bilinmektedir. Bu bölgelerin büyük bir kısmı 1 α hidroksilaz için immunoreaktif bölgelerdir ve 1,25(OH) $_2$ D nin bu bölgelerde otokrin ve/veya parakrin etkisinin olabileceğini düşündürmektedir . Paralel olarak 1,25 (OH) $_2$ D serebrospinal sıvıda da gösterilmiştir .

D vitamininin ratların beyin gelişimine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada in utero D vitamininden yoksun bırakılmış yavrularda D vitamini yeterli olanlara göre daha ince neo kortikal alanlar, daha fazla hücre proliferasyonu, ağırlıkta artma, hem NGF'de hem de GDNF 'de

azalma gözlenmiştir . İlginç olarak insanlarda bir çalışmada, VDR geninde Fok I polimorfizm varyant aleli kafa boyutunda artış ile ilişkilendirilmiştir .

Feron ve arkadaşlarının çalışmasında maternal D vitamini eksikliğinden kaynaklanan beyin gelişimindeki birçok etkinin doğum sonrası vitamin seviyeleri yeterli olsa da erişkinlikte de devam ettiği gösterilmiştir .

Kalueff ve arkadaşları ise ‘tokyo’ VDR knock-out farelerde tımarlama hareketinde azalma, agresyon, yuva inşa etme kurma ve annelik davranışında azalma göstermiştir ve anksiyete ile ilişkilendirilmiştir. Fakat bu farelerde depresyon benzeri davranışlarda artış olmadığı bildirilmiştir .

Aslında D vitamini ve beyin fonksiyonları üzerine yapılan çalışmaların çoğu şizofreni alanıdır. Gebelikte D vitamini düzeylerinin düşük olabileceği kış ve bahar aylarında doğanlarda şizofreninin daha sık görülmesi ile ilişkilendirilmiştir ve D vitamini desteğinin erken dönemde verilmesinin riski azaltabileceğini düşünülmüştür .

Çok sınırlı sayıda bulgu depresyonda D vitamininin monoaminler üzerindeki ilgisini açıklamaya çalışmaktadır. 1,25(OH)₂ D adrenal bezde tirozin hidroksilazı kodlayan genlerin ekspresyonunu arttırmaktadır . Hayvan çalışmaları 1,25(OH)₂ D’nin, GDNF’nin upregulasyonunu sağlayarak dopaminerjik toksinlerin nöronlar üzerindeki olumsuz etkilerine karşı koruyucu görev üstlenebildiğini göstermiştir .

Benzer bir şekilde 4 haftalık D vitamini yoksulluğu, süten kesilen ratlarda korteks ve hipotalamusta dopamin ve DOPAC seviyelerinde anlamlı artış ile ilişkilendirilmiştir, bu durum dopamin sentezi ve kullanımının arttığını düşündürmüştür, aynı zamanda kortikal norepinefrin seviyelerinde de artış gözlenmiştir .

D vitamini, stres ve kortizol arasındaki ilişkiye yönelik kanıtlar da sınırlıdır. VDR hipokampüsteki nöronlarda da bulunur ki bu nöronlar 1 α hidroksilaz aktivitesine sahip olduğu için 25(OH) D nin 1,25(OH)D’ye lokal olarak çevrilmesini sağlayabilmektedir. Fakat D vitamininin stres yanıtında nörogenezise etkisi hala aydınlatılamamıştır. Invitro çalışmalarda hipokampüste glukokortikoid reseptörleri ile VDR arasında cross-talk olduğu gösterilmiştir ve bu bölgede D vitamininin nöron farklılaşması ve/veya apoptoziste rol alabildiğini düşündürmüştür .

Açıkçası depresyon oluşumundaki fizyopatolojiyi aydınlatmak için HPA aksı, monoaminler, D vitamini arasındaki potansiyel ilişkiye dair daha çok bilgi gerekmektedir.

2.2.3 D vitamini düzeyi ve depresyonla ilişkili yapılan epidemiyolojik çalışmalar

Yirmi beş major depresyonlu hastanın 31 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada major depresyonu olanlarda hem 1,25(OH)₂D, hem de 25(OH)D düzeyleri düşük bulunmuştur; fakat 1,25(OH)₂D’teki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır .

Dokuz maddelik depresyon envanteri ile 60 yaş üstü, 40 hafif evre Alzheimer hastası ve 40 sağlıklı kontrolde depresyonun ve 25(OH)D’nin değerlendirildiği bir çalışmada yaş, cinsiyet ve mevsim değerlendirilmesinden sonra serum 25(OH)D düzeyleri 20 ng/mL nin altında olanlarda duygudurum semptomlarının anlamlı olarak daha çok olduğu bildirilmiştir. Fakat ortalama depresif skorlar D vitamini düzeyi ile değişmemiştir .

Jorde ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; sekonder hiperparatiroidizm olan 21 erkek ve kadın hastada aynı yaş ve cinsiyetteki kontrol grubuna göre duygudurum semptomu gösterme sıklığı daha yüksek çıkmıştır. Bu çalışmada serum 25(OH)D düzeyleri ve BECK Depresyon Envanterindeki skorlar arasında ters ilişkili saptanmıştır .

Premenapozal major depresyonlu 89 kadın ile 44 sağlıklı kadının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise major depresyonu olan kadınlarda 25(OH)D düzeylerinin düşük olduğu rapor edilmiştir .

Hoogendijk ve arkadaşlarının CES-D (The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale) ve psikiyatrik görüşme ile depresyonu değerlendirdiği bir çalışmada, 65 yaş üstü kadın ve erkeklerde 26 major depresyon ve 169 minor depresyonlu hasta, 1087 sağlıklı bireyle karşılaştırılmıştır. Ortalama 25(OH)D seviyelerinin depresyonu olan bireylerde %14 oranında daha düşük çıktığı bildirilmiştir. Yaş, cinsiyet, sigara içimi ve BMI in değerlendirilmesinden sonra CES-D skoru anlamlı olarak 25(OH) D seviyesi ile ilişkilendirilmiştir .

Çin ‘de yapılan 3262 yaşlı kadın ve erkeğin dahil edildiği bir çalışmada birçok değişkenin birlikte değerlendirilmesinden sonra (coğrafya, vücut kitle indeksi, fiziksel aktivite, sigara içimi gibi) 25(OH)D ve depresif semptomlar arasında ilişki bulunamamıştır .

Depresyon ve kemik sağlığını değerlendiren, Herran ve arkadaşlarınınca yapılan çalışmada da depresyonlu kadınlarda D vitamini seviyelerinin kontrol grubuna oranla düşük olmadığı değerlendirilmiştir .

Jorde ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada; 21-70 yaş arası 334 katılımcıda 1 yıllık D vitamini desteği ardından Beck Depresyon Envanteri skorlarında anlamlı düşüklük gözlenmiştir. Ek olarak fibromyaljisi olan hastalarda D vitamini eksikliği, depresyon ve anksiyete skorlarındaki yükseklik ile de ilişkilendirilmiştir .

Depresyonla D vitamini ilişkisini değerlendiren çalışmalar kısıtlı olsa da; D vitamininin mevsimsel affektif bozukluk, premenstrual disforik bozukluk ve fibromiyaljiye olan etkisinin araştıran çalışmalar görece daha fazladır ve sonuçlar tutarsız olsa da D vitamininin duyguduruma olan etkisine ılımlı destek sağlamaktadır.

3) YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1 Çalışma Grubunun Seçimi

Çalışmaya Balıkesir Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı Polikliniklerine başvuran ve DSM-IV Eksen-I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) uygulanarak major depresif bozukluk tanısı konmuş, ilaç tedavisine başlanmamış 86 hasta ve benzer yaş ve cinsiyet, eğitim düzeyi ve BMI özelliklerinde sağlıklı 89 gönüllü dhil edilmiştir.

Gönüllülerin çalışmaya dhil edilme kriterleri:

Major depresif bozukluk tanısı alan ve araştırmaya katılmayı kabul ederek bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan 18-65 yaş arası hastalar ve sağlıklı gönüllüler dhil edilmiştir.

Gönüllülerin dışlanma kriterleri:

D vitamini düzeyini etkileyebilecek önemli hastalığı olanlar, diabetes mellitus, kanser, kardiyovasküler sistem hastalıkları, nörodejeneratif hastalığı olanlar, otoimmün hastalığı olanlar,

infeksiyon hastalıkları olanlar, D vitamini düzeyini etkileyebilecek ilaç kullanımı olanlar ve gıda takviyesi alanlar, önceden bilinen veya eşlik eden demans tanısı olanlar, deliryumdaki hastalar, mental retarde olan hastalar, psikotik bozukluklar, psikotik belirtili depresyon, bipolar depresyonu olan hastalar, alkol-madde kullanım bozukluğu tanısı alan hastalar ve gebeler dahil edilmemiştir.

3.2. Çalışma Grubundan Kan toplanması ve Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılmayı kabul edip bilgilendirilmiş onamı alınan hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden 12 saat açlık sonrası toplam 3 adet EDTA'lı tüpe kan alınmıştır. Alınan 1 EDTA'lı tüpün kan örnekleri 2000xg de santrifüj edilip, analiz süresine kadar -20 °C de ve karanlıkta saklanmıştır. D vitamini düzeyleri ticari kitler aracılığıyla (Roche Diagnostics, GmbH, Germany) ECLIA (Electro-chemiluminescence immunoassay) yöntemi kullanılarak belirlenmiştir

Polimorfizm değerlendirmesi için alınan diğer 2 EDTA'lı tüp ise DNA izolasyonu için ayrılmıştır. DNA izolasyonu tuzla çöktürme yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Genotip tayini, Polimeraz Zincir Reaksiyonu-Restriksiyon Fragmanı Uzunluk Polimorfizmi (PCR-RFLP) analizi ile saptanmıştır.

D vitamini düzeyinin belirlenmesi

D vitamini düzeyleri ticari kitler aracılığıyla (Roche Diagnostics, GmbH, Germany), ECLIA (Electro-chemiluminescence immunoassay) yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Üretici firma tarafından bildirilen verilere göre testin 19.9 ng/mL için gün içi ve günlerarası %CV değerleri sırasıyla %4.8 ve %2,7 iken 38.3 ng/mL için ise %6.2 ve %3.7 dir. Testin deteksiyon alt limiti (LOD) 3.0 ng/mL, ölçüm aralığı ise 3-70 ng/mL olarak bildirilmiştir.

Periferik kandan insan DNA'sı ekstraksiyonu -Tuzla Çöktürme Yöntemi

Bu yöntem fenol ve kloroform gibi toksik ajanların kullanıldığı yöntemlere göre daha güvenli, hızlı ve ucuz bir yöntemdir. 5 ml. EDTA'lı kan 15 ml lizis tamponu ile karıştırılır, +4 derecede 15 dakika inkübasyondan sonra, 1500 rpm de 10 dk. Santrifüj edilir. Üst sıvı atılarak 5 ml. lizis eklenir, 1500 rpm.de 10 dk. daha santrifüj edilir. Üst sıvı atıldıktan sonra kalan çökeltiye; nukleaz tamponu, SDS, Proteinaz K, distile su eklenip karıştırılır, 37 derecede 1 gece inkübe edilir. Sonrasında 2 ml. amonyum asetat eklenip, 3000 rpm.de 25 dakika santrifüj edilir. Üst faz yeni bir tüpe alınır, üzerine miktarın iki katı kadar soğuk etanol eklenir, iplik halinde görülmeye başlanan DNA'lar pipet yardımı ile eppendorf tüplere konur. DNA üzerine %70 lik etanol eklenir, 3000 rpm.de 3 dakika santrifüj edilir, üst faz atılarak, kurutulur. DNA en son 100 mikrolitre su ilave edilerek çözünmeye bırakılır .

PCR-RFLP

PCR, daha önce belirlenen DNA molekülündeki hedef bölgenin canlı organizma dışında çoğaltılması işlemidir. Çift iplikli DNA'nın sıcaklık artışı ile ayrılması sağlanır. Tek iplikli kalıp DNA'lara, oligonükleotid primerlerin komplementer olarak bağlanması ile devam eder. Bağlanma sonrası uzama için DNA polimeraz enzimine ihtiyaç duyulur. Bu amaçla sıcak sularda yaşayan *Thermus Aquaticus*'un DNA polimeraz I'i olan Taq polimeraz kullanılır. Uzama işleminde tamponlar, dNTP (deoksiribonükleozid trifosfat) karışımı ve $MgCl_2$ nin de gereklidir. dNTP karışımları yüksek saflıkta dATP, dGTP, dTTP ve dCTP içermektedir.

PCR reaksiyonunda 100 ng genomik DNA (2 μ L), 10 pmol forward ve reverse primerler (1 μ L) kullanıldı. Toplam miktarı 25 μ L olan PCR ürününde; 15,3 μ L distile su, 2,5 μ L 10x Taq Buffer, 2,5 μ L dNTP mix, 1,5 μ L $MgCl_2$ ve 0,2 μ L Taq DNA polimeraz bulunmaktadır.

Tablo 1. PCR zincir koşulları

Denatürasyon Sıcaklığı (°C/dk)	Bağlanma Sıcaklığı(°C/dk)	Uzama Sıcaklığı (°C/dk)	
--------------------------------	---------------------------	-------------------------	--

Birinci Döngü	Sonraki Döngüler	Birinci Döngü	Sonraki Döngüler	Son Döngü	Önceki döngüler	Siklus Sayısı
94/3	94/1	60/1	60/1	72/7	72/1	30

VDR geni exon-2 SNP(rs2228570) tespitinde kullanılan primerler

F: 5'-GAT GCC AGC TGG CCC TGG CAC TG-3'

R: 5'- ATG GAA ACA CCT TGC TTC TTC TTC CTC- 3'

Restriksiyon fragman uzunluğu polimorfizmi (RFLP)

DNA'nın restriksiyon endonükleaz kesim enzimleri ile küçük parçalara ayrılarak analiz işlemidir. Bu enzimler DNA'da özel nükleotid dizilerini tanır ve genellikle 37 derecede aktiftirler. Hasta ve kontrol grubunda olası farklı DNA dizilerinin bulunup bulunmadığı restriksiyon sonrası agaroz jel elektroforezinde tespit edildi. Restriksiyon enzim kesiminde toplam hacim 15 µL olup, her enzime uygun tampon çözeltisi, enzim, PCR ürünü ve steril distile su içerecek şekilde hazırlandı. 37 derecede 10 dakika *FokI* enzimi ile kesimi takiben %3' lük agaroz jelde bantlar görüntülendi. FF genotipi (homozigot yaygın allel) 265 bp tek baz, ff genotipi (homozigot nadir allel) 196 ve 69 bp olarak iki bant ve Ff(heterozigot allel) 265,196,69 bp 3 bant olarak görüntülendi.

Tablo 2. SNP tayininde kullanılan enzim, alleller ve bantları

Restriksiyon enzimi	SNP	Alleller ve bantları
FokI	rs2228570	FF(265) Ff(265, 196, 69) ff(196, 69)

DNA izolasyonu ve PCR-RFLP aşamalarında kullanılan kimyasallar

Agaroz (Fluka, Almanya), bromofenol mavisi, EDTA, ksilen siyanol, sodyum bikarbonat, Trisma base, etanol (Merck, Almanya), amonyum asetat, asetik asit, sodyum hidroksit, sodyum klorür, sodyum dodesil sülfat, Proteinaz K(Sigma Aldrich, ABD) kullanılmıştır.

DNA izolasyonu ve PCR-RFLP aşamalarında kullanılan tampon çözeltiler

1. Eritrosit lizis çözeltisi (RBCL)
2. Lökosit lizis solüsyonu (WBL)
3. Amonyum asetat çözeltisi
4. TE Tamponu
5. SDS stok solüsyonu
6. 1xTAE

DNA izolasyonu ve PCR-RFLP aşamalarında kullanılan cihazlar

1. Yatay Elektroforez (Cleaver)
2. Güç kaynağı (Biometra P25T)
3. Thermocycler (Techne TC-3000)
4. Santrifüjler (Hettich micro 200R- Universal 320R)
5. Bilgisayar

3.3. Klinik Değerlendirme Ölçekleri

Klinik değerlendirme için araştırmacı tarafından hazırlanan Sosyodemografik Veri Formu, Hamilton Depresyon Ölçeği, Hamilton Anksiyete Ölçeği, Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği, Barrats Dürtüsellik Ölçeği ve SCL 90 –R Somatik Yakınmalar Alt Ölçeği kullanılmıştır.

3.3.1 Sosyodemografik veri formu

Tarafımızca geliştirilen bu form, gönüllülerin yaş, cinsiyet, medeni durum, meslek ve eğitim durumu gibi sosyodemografik özelliklerini; psikiyatrik rahatsızlık öyküsü, alkol-madde ve sigara kullanımı, kadınlar için menapoz durumu gibi klinik özellikleri sorgulayan sorulardan oluşmaktadır.

3.3.2 DSM-IV TR eksen I Bozuklukları için yapılandırılmış görüşme formu (SCID I / Klinik Versiyon)

DSM-IV e göre I. Eksen psikiyatrik bozukluk tanısı araştırmak için görüşmecinin uyguladığı toplam 6 modülden oluşan, yapılandırılmış bir ölçektir. Dil ve tanı kapsamı ile çoğunlukla erişkinler için kullanımı uygundur. Ölçek 1997 de First ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş, Türkiye için uyarlama ve güvenilirlik çalışmaları; Özkürkçügil ve arkadaşlarınca yapılmıştır

3.3.3 Hamilton depresyon ölçeği (HAM-D)

Max Hamilton tarafından 1960'ta yayımlanmıştır ve hala depresyonun derecesini ölçmek için yaygın olarak kullanılan yöntemdir . Son bir hafta içerisindeki depresyon semptomlarını sorgulayan 17 maddeden oluşur. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik semptomlar, genital semptomlar, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmiştir. En yüksek 53 puan alınır. 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-13 puan arası hafif derecede depresyonu, 14-18 arası orta derecede depresyonu, 19-22 arası ağır depresyonu, 23 ve üzeri çok ağır derecede

depresyonu göstermektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır .

3.3.4 Hamilton anksiyete Ölçeği (HAM-A)

Hamilton tarafından 1959 yılında, anksiyete nevrozlarının şiddetinin tayin edilmesi amacıyla geliştirilmiş, yarı yapılandırılmış bir ölçektir . Anksiyetenin bedensel ve psişik belirtilerinin değerlendirildiği 14 maddeden oluşur. Değerlendirme belirti şiddetine göre 0-4 puan arasında yapılmaktadır. 0-5 arası normal, 6-14 arası hafif, 15 ve üzeri şiddetli anksiyete olarak kabul edilir. Yazıcı ve arkadaşları Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışmasını yapmıştır.

3.3.5 Barratt İmpulsivite Ölçeği-11 (BİS-11)

Barrat tarafından 1959 yılında geliştirilen form pek çok kez revizyona uğramıştır. En son versiyonu olan BIS-11 1995 yılında oluşturulmuştur . Dürtüselliği değerlendirmede kullanılan hastanın doldurduğu bir ölçektir. Otuz maddeden oluşur ve kendi içinde üç alt ölçeği vardır; dikkat, motor ve plan yapamama. BIS-11 değerlendirilirken 4 farklı alt skor elde edilir; toplam puan, plan yapmama, dikkat ve motoralandaki puanlar. Toplam BIS-11 skoru ne kadar yüksekse hastanın dürtüsellik düzeyi o kadar yüksektir. BIS-11'in Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Güleç ve arkadaşları tarafından yapılmıştır .

3.3.6 Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)

Orjinali Buysse ve arkadaşları tarafından hazırlanmış, bireyde uyku kalitesini, miktarını, uyku bozukluğunun varlığını ve şiddetini değerlendirmemizi sağlayan ve 19 soru içeren bir ölçektir . PUKİ yedi öğeden oluşmaktadır. Elde edilen global skor 0-21 arasında değişmektedir. Global skorun 5 veya üzerinde olması klinik olarak uyku kalitesinin anlamlı düzeyde kötü olduğunu göstermektedir. PUKİ anketinin Türk hastalarına uyarlamasını Agargün ve arkadaşları yapmıştır.

3.3.7 Belirti Tarama Ölçeği (Symptom Check List) (SCL-90-R)

Deneklerin ruhsal belirtilerinin dağılımını ve şiddetini belirlemek için ilk kez 1973'te Derogatis tarafından geliştirilmiştir ve sonrasında aynı kişi tarafından revize edilmiştir . Ölçek 'hiç' ile 'çok fazla' arasında beşli likert tipinde cevaplanan 90 maddeden oluşan öz bildirim ölçeğidir. Somatizasyon, obsesif-kompulsif, kişilerarası hassasiyet, depresyon, anksiyete, öfke-düşmanlık, fobik anksiyete, paranoid düşünce ve psikotizm alt ölçekleri vardır. Alt ölçek puanları, bireyin maddelere verdiği yanıtların puanlarının sayısal toplamının o alt ölçekteki madde sayısına bölünmesi ile belirlenir. Üç ayrı genel puan hesaplaması yapılmaktadır. Bunlar; 1- Genel Belirti Ortalaması (GBO), 2-Pozitif Belirti Düzeyi (PBD), 3-Pozitif Belirti Toplamı'dır (PBT). Tüm alt testlerden alınan puanların toplamının 90'a bölünmesiyle GBO elde edilir. Her bir alt test ve GBO'nun yorumlanmasında 0'dan 1,5'a kadar olan puanlar "normal" kabul edilir, 1,5-2,5 arası "araz düzeyi yüksek", 2,5-4 arası "araz düzeyi çok yüksek" olarak yorumlanır. Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Dağ tarafından yapılmıştır.

3.4. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS Statistics 15.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin normalliğinin değerlendirilmesinde görsel grafikler (histogram vb.) yanında, uygun istatistiksel testler (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk) kullanılmıştır. Bağımsız 2 grup ortalamalarının karşılaştırılmasında dağılımların normalliği göz önüne alınarak Student's t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde çapraz tablolar oluşturularak ki-kare veya Fisher's exact testi yapılmıştır. Ölçek skorları ve D vitamini düzeyleri arasındaki korelasyon dağılımlar dikkate alınarak pearson yada spearman testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Genotipin ve D vitamini düzeylerinin depresyon oluşum riski üzerindeki muhtemel rolüne diğer bağımsız değişkenlerin etkisi logistik regresyon analizi yapılarak incelenmiştir ve düzeltilmiş OR değerleri hesaplanmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

4) BULGULAR

Bu bölümde, MDB tanısı alan 86 hasta ile sağlıklı 89 gönüllüden oluşan kontrol grubu katılımcılarının sosyodemografik verileri, kullanılan ölçek puanları, D vitamini düzeyleri ve VDR genindeki **rs2228570 (FokI)** polimorfizm bulguları yer almaktadır.

4.1 Sosyodemografik veriler

Çalışmamızda yer alan 86 hastanın 75'i kadın (%87.2) 11'i erkeklerden (%12.8), kontrol grubunda bulunan 89 katılımcının ise 74'ü kadın (%83.1), 15'i ise erkeklerden (%16.9)

oluşmaktadır. Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.45$). (**Tablo 3**)

Tablo 3. Grupların cinsiyet dağılımı

	Cinsiyet		Toplam
	Erkek	Kadın	
Kontrol	15 (%16.9)	74 (%83.1)	89 (%100)
Hasta	11 (%12.8)	75 (%87.2)	86 (%100)
Toplam	26 (%14.9)	149(%85.1)	175 (%100)

Araştırmaya katılan hastaların yaş ortalamalarına bakıldığında; hasta grubunda yaş ortalamasının, (ortalama \pm SS) 37.7 ± 12.1 , kontrol grubunda ise 37.8 ± 12.4 olduğu gözlenmiştir. Gruplar arası yaş ortalamaları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,95$)

Kadınların yaş ortalaması hasta grubunda 37.8 ± 12.5 , kontrol grubunda 37.3 ± 12.2 olarak saptanmıştır. Kadınların yaş ortalaması açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,774$). Erkeklerin yaş ortalaması hasta grubunda $37.6 \pm 12,4$ kontrol grubunda ise 39.9 ± 11.7 bulunmuştur. Erkeklerin yaş ortalamaları açısından da gruplar arası anlamlı farka rastlanmamıştır ($p=0,664$) (**Tablo 4**)

Tablo 4. Grupların yaş ortalamaları

	Yaş ortalaması \pm SS	
	Erkek	Kadın
Kontrol	39.9 ± 11.7	37.3 ± 12.2
Hasta	37.6 ± 12.4	37.8 ± 12.5

Hasta ve kontrol grubu katılımcılarının eğitim düzeyleri Tablo 3’te gösterilmiştir. Eğitim düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0.133) **(Tablo 5)**

Tablo 5. Grupların eğitim düzeyleri

Grup		Eğitim Düzeyi				Toplam
		0-5 yıl	5-8 yıl	8-12 yıl	12 yıl üzeri	
Kontrol	n	24	10	18	37	89
	%	%27.0	%11.2	%20.2	%41.6	%100
Hasta	n	35	8	20	23	86
	%	%40.7	%9.3	%23.3	%26.7	%100
Toplam	n	59	18	38	60	175
	%	%33.7	%10.3	%21.7	%34.3	%100

Medeni durumlarına bakıldığında; her 2 grupta evli olanların sayısının daha fazla olduğu gözlenmiş olup, medeni durumları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p= 0,376) (Tablo 6).

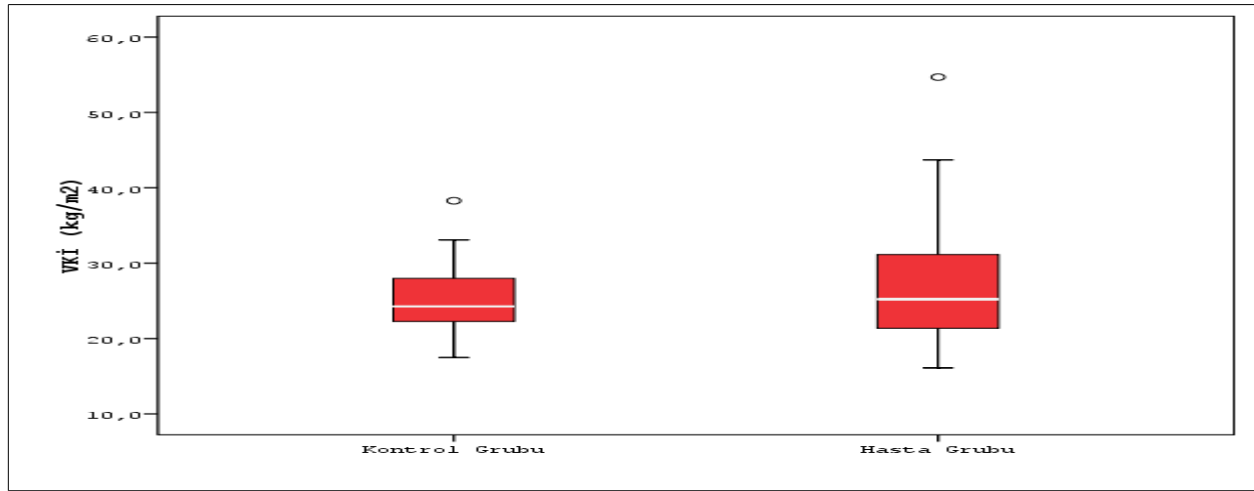
Tablo 6. Grupların medeni durumları

Grup		Medeni durum			Toplam
		Bekar	Evli	Boşanmış/Dul	
Kontrol	n	22	61	6	89
	%	%24.7	%68.5	%6.8	%100
Hasta	n	18	57	11	86
	%	%21.0	%66.2	%12.8	%100
Total	n	40	118	17	175

	%	%22.9	%67.4	%9.7	100
--	---	--------------	--------------	-------------	------------

Çalışmaya katılan hastalar ve sağlıklı gönüllüler VKİ (Vücut Kitle İndeksi) açısından karşılaştırıldığında, hasta grubu VKİ ortalama \pm SS değerleri, 26.6 ± 7.2 iken, kontrol grubunda bu değer 24.9 ± 3.9 olarak gözlenmiştir. VKİ değerleri açısından hasta ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,065$) (Şekil 1).

Şekil 1. Grupların VKİ açısından değerlendirilmesi



Grupların sigara ve alkol tüketimine bakıldığında; hasta grubunda toplam 24 kişi (%27.9) sigara kullanırken, kontrol grubunda 19 kişi (%21.3) sigara kullanmaktadır. Sigara tüketimi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,314$) (Tablo 7).

Tablo 7. Grupların sigara tüketimi

Grup	Sayı	Sigara		Toplam
		İçmiyor	İçiyor	
Kontrol	n	70	19	89
	%	%78.6	%21.4	%100
Hasta	n	62	24	86
	%	%72.1	%27.9	%100

Toplam	n	132	43	175
	%	%75.4	%24.6	%100

Alkol tüketimine bakıldığında; hasta grubunda 5 kişi (%5.8) alkol tüketirken, kontrol grubunda 2 kişi (%2.2) alkol kullanmaktadır. Alkol tüketimi açısından gruplara arası istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır (p=0,272) (Tablo 8).

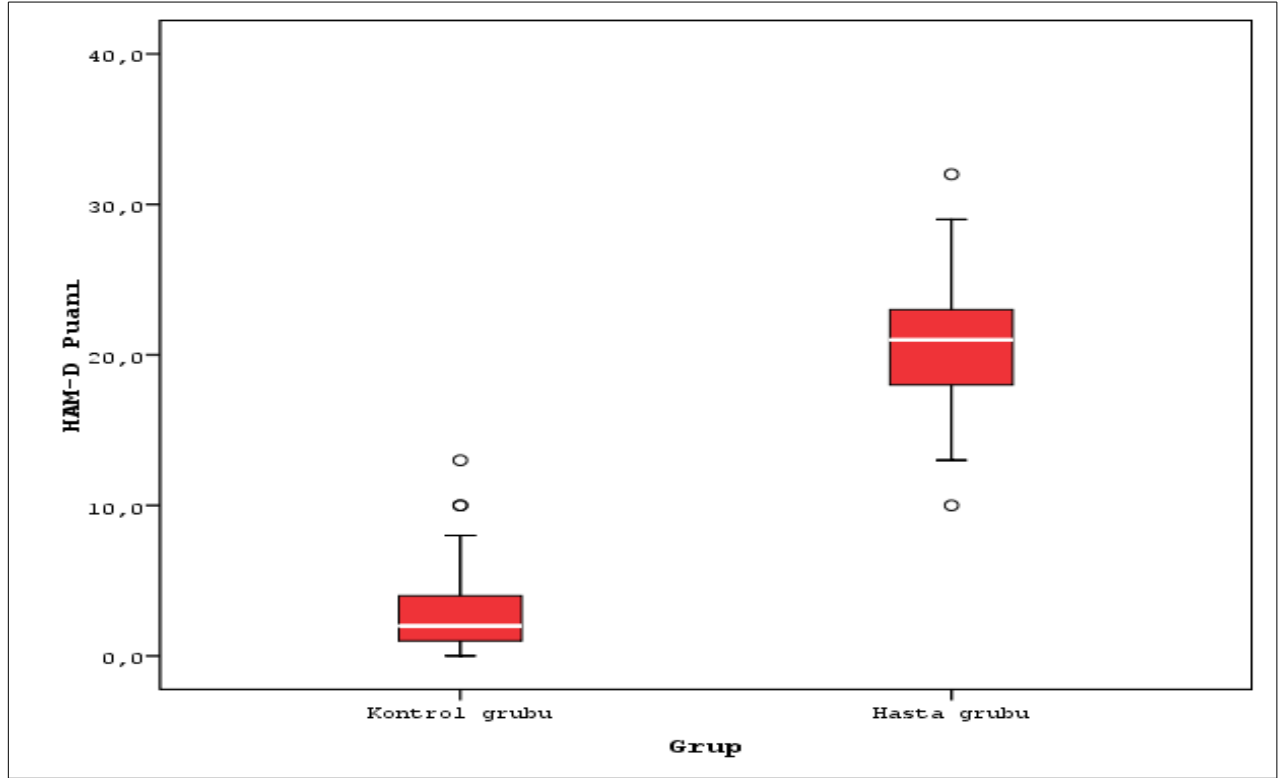
Tablo 8. Grupların alkol tüketimi

Grup	Sayı	Alkol		Toplam
		İçmiyor	İçiyor	
Kontrol	N	87	2	89
	%	%97.8	%2.2	%100
Hasta	N	81	5	86
	%	%94.2	%5.8	%100
Toplam	N	168	7	175
	%	%96	%4	%100

4.2 Klinik değerlendirme ölçekleri

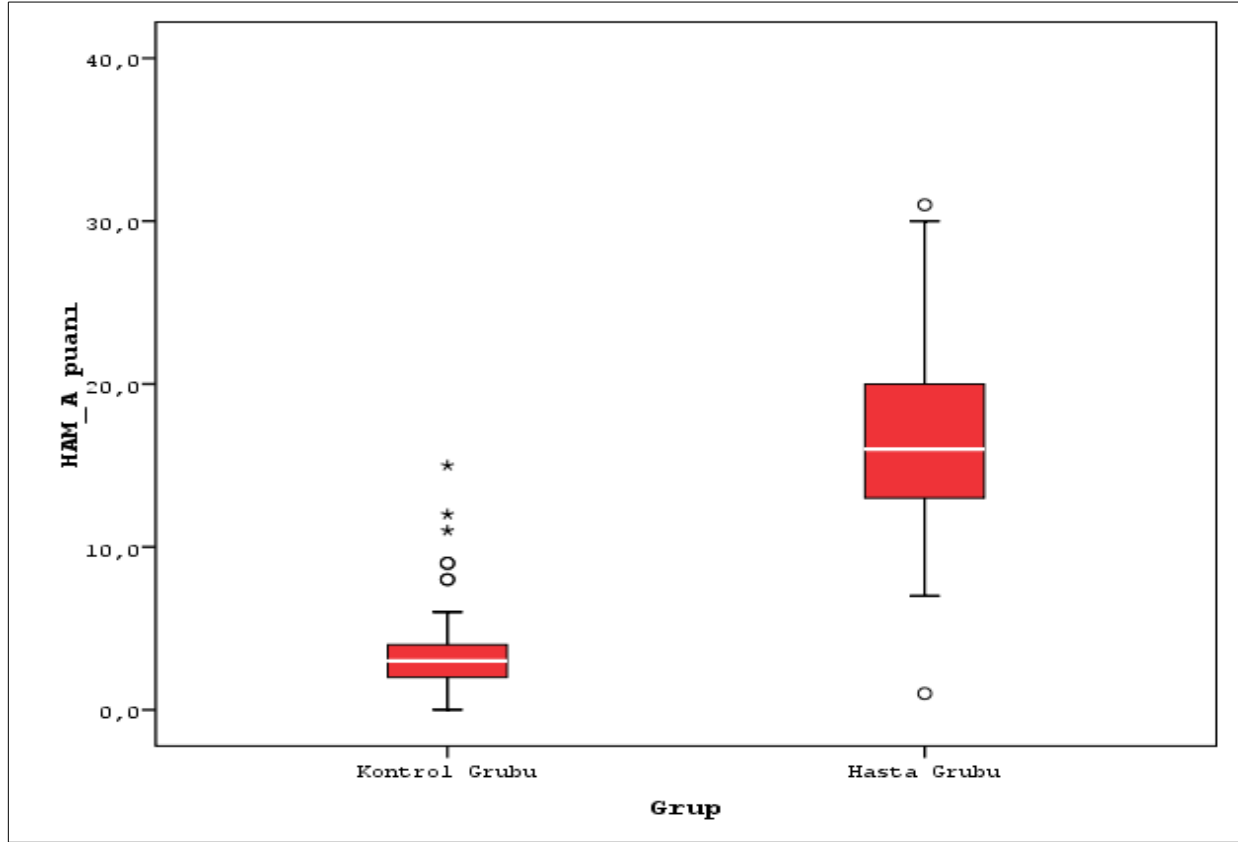
Hastaların **HAM-D** skorlarının ortanca (min-maks) değeri 21 (10-32)'dir, kontrol grubunda ise bu değer 2 (0-13) olarak saptanmıştır. 2 grup arasındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur.(p<0,001) (**Şekil 2**)

Şekil 2. Grupların HAM-D puanlarının karşılaştırılması



Hastaların **HAM-A** ortanca (min-maks) değeri 16 (1-31) iken, kontrol grubunun 3 (0-15) olarak saptanmıştır. 2 grup arasındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Şekil 3).

Şekil 3. Grupların HAM-A puanlarının karşılaştırması



Hastaların uyku düzenlerinin değerlendirildiği **Pittsburgh** ölçeğinde aldıkları puanların hesaplanması sonucu elde edilen ortanca değer 9 (1-19) iken kontrol grubunda bu değer 3 (0-10) olarak gözlenmiştir. İki grup arası farkın istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu gözlenmiştir.($p < 0,001$)

Somatik yakınmaların şiddetini değerlendirmek için uyguladığımız **SCL90-R somatizasyon** alt ölçek puanları için hasta grubunda ortanca (min-maks) değeri 1,3 (0,25-3,2), kontrol grubunda ise 0,33 (0-2,1) olarak saptanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$) (Tablo 9).

Tablo 9. Grupların ölçek puanları

Ölçekler	Hasta Grubu Ortanca (min-maks)	Kontrol Grubu Ortanca (min-maks)	p
HAM-A	13 (1-31)	3 (0-15)	(p<0,001)
HAM-D	21 (10-32)	2 (0-13)	(p<0,001)
Pittsburgh	9 (1-19)	3 (0-10)	(p<0,001)
SCL-90	1.3 (0.25-3.2)	0.33 (0-2.1)	(p<0,001)

Dürtüsellik dikkat- motor alan- plan yapamama şeklinde alt başlıklarda değerlendirildiği **Barratt** dürtüsellik ölçeğinin puanları ise şöyledir. Dürtüsellik-dikkat (Barratt –D) alt ölçeği ortalama \pm SS değerleri hastalar için $17.4 \pm 3,3$, kontrol grubu için 13.3 ± 2.8 olarak hesaplanmıştır. Dürtüsellik-dikkat alt ölçeği ortalama puanları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0.001$). Dürtüsellik- motor alan (Barratt- M) alt ölçeği ortalama \pm SS değerleri hastalar için 16.4 ± 4.2 , kontrol grubu için 17.1 ± 3.1 olarak saptanmıştır ($p=0.244$). Plan yapamama (Barratt- P) alt ölçeğinde ise hastalarda 24.5 ± 5.7 , kontrol grubunda ise 23.6 ± 5.2 olarak hesaplanmıştır ($p=0,278$). Hasta ve kontrol grupları arasında Barratt-M ve Barratt-P alt ölçek ortalama puanları açısından ve toplam puanı gösteren Barratt-T puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 10).

Tablo 10. Grupların Barratt dürtüsellik ölçeği puanları

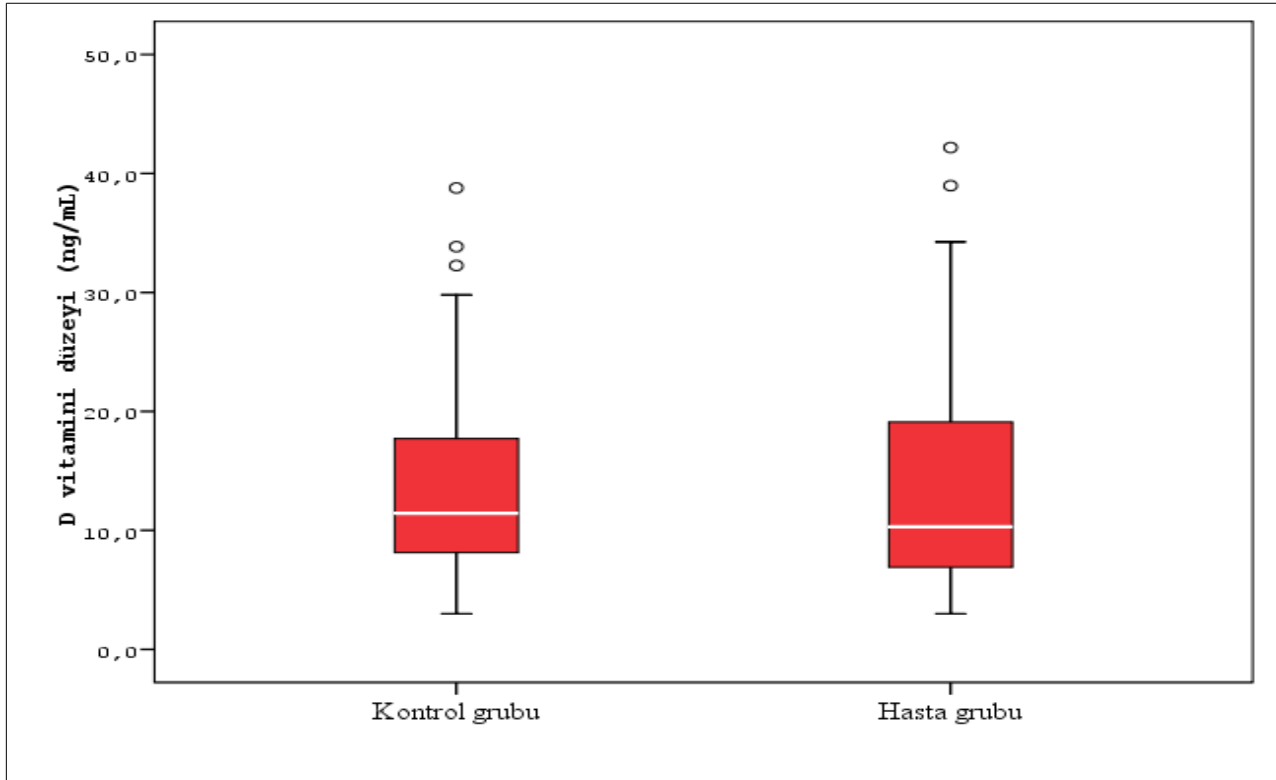
Ölçekler	Kontrol		Hasta		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
BarratsD	13,3	2,8	17,4	3,3	<0.001
BarratsM	17,1	3,1	16,4	4,2	0.244
BarratsP	23,6	5,2	24,5	5,7	0.278
BarratsT	53,8	8,6	56,8	9,8	0.035

HAM-A ve HAM-D skorları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı, pozitif yönde kuvvetli korelasyon bulunmuştur. ($r:0,864$, $p<0,001$) Barrats-D ve HAM-D arasında da istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı orta derecede ve pozitif yönde korelasyon gözlenmiştir. ($r:0,573$, $p<0,001$)

4.3 D vitamini düzeyleri

D vitamini düzeyleri ortanca (min-maks) değerleri hasta ve kontrol gruplarında sırasıyla 10.3 ng/mL (3.0- 42.1) ve 11.4 ng/mL (3.0- 38.8) olarak gözlenmiştir. D vitamini düzeyleri açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir ($p=0,729$) (Şekil 4).

Şekil 4. Grupların D vitamini düzeyleri



D vitamini düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, kontrol grubunun %82'sinde, hasta grubunun ise %77.9'unda vitamin düzeyleri, D vitamini yetmezliği için referans değer kabul edilen 20ng/mL altında bulunmuş olup hasta ve kontrol grupları arasında D vitamini yetmezliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0,496$) (Tablo 11).

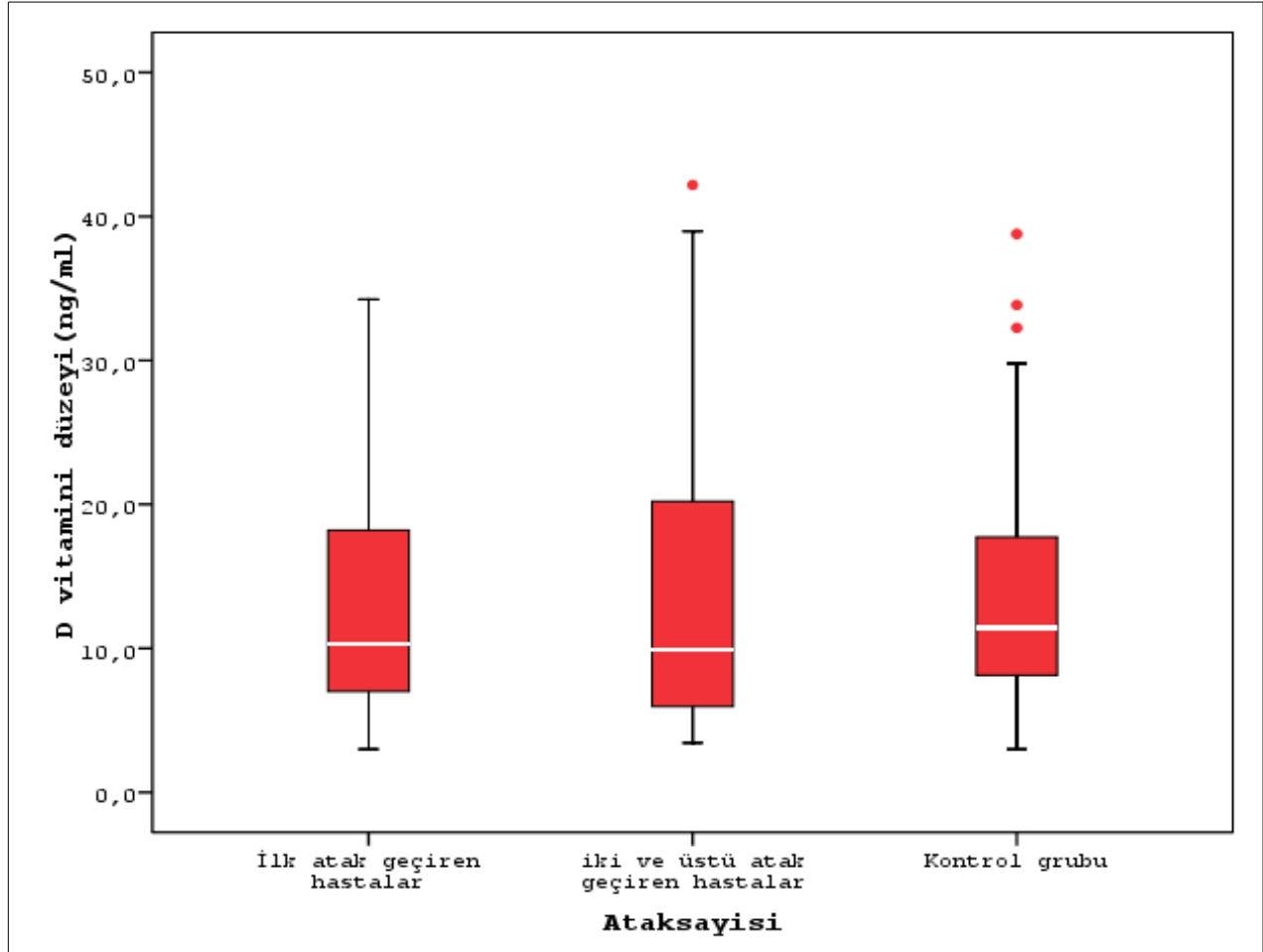
Tablo 11. Grupların D vitamini düzeyleri

Grup	Sayı	D vitamini düzeyleri (ng/mL)		Toplam
		0-20	20 ve üzeri	
Kontrol	N	73	16	89
	%	%82	%18	%100
Hasta	N	67	19	86
	%	%77.9	%22.1	%100
Toplam	N	140	35	175
	%	%96	%4	%100

D vitamini düzeyleri ve klinik değerlendirme ölçeklerine bakıldığında hiçbir ölçek ile D vitamini arasında korelasyon bulunamamıştır.

D vitamini düzeylerinin geçirilen atak sayısı ile karşılaştırıldığında ilk depresyon atağı olan hastalarda ortanca (min-maks) değeri 11.2 (3.0-38.8), şu andaki atağı ikinci atak ve üzeri olan hastalarda 9.9 (3.4-42.2), kontrol grubunda ise 11.4 (3.0-38.7) olarak görülmüştür. Hastaların atak geçirme sıklığı açısından D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanamamıştır ($p=0,546$) (**Şekil 5**).

Şekil 5. Geçirilen atak sayısına göre D vitamini düzeyleri



4.4 Genetik sonuçların değerlendirilmesi

Çalışmamızda, *FokI* polimorfizmi genotip dağılımı açısından kontrol ve MDB grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($P=0.396$). D vitamini düzeyleri ve BMI de dahil edilerek yapılan çok değişkenli analizlerde, bu değişkenlerin istatistiksel sonucu değiştirebilecek ölçüde etkili olmadığı belirlenmiştir. Yaş ve cinsiyet açısından kontrol grubu hasta grubu ile eşleştirilerek alındığından bu parametreler çok değişkenli analizlere dahil edilmemiştir. Allel frekanslarına bakıldığında *F* alleli görülme sıklığı hasta grubunda % 90,7, kontrol grubunda ise

% 94.4; *f* alleli görülme sıklığı ise hasta ve kontrol gruplarında sırasıyla %62.8 ve % 53.9 olarak gözlenmiştir. Her 2 grup da Hardy-Weinberg dengesinde bulunmuştur (Tablo 12).

Tablo 12. *FokI* polimorfizmi genotip dağılımları.

VDR geni	Hasta (n=86)	Kontrol (n=89)	OR (%95 GA)	p
FF	32 (%43.8)	41 (%56.2)	0.694 ^a (0.38-1.27)	0.236 ^a
Ff	46 (%51.7)	43 (%48.3)	1.23 ^b (0.68-2.23)	0.494 ^b
ff	8 (%61.5)	5 (%38.5)	1.723 ^c (0.54-5.50)	0.358 ^c

^a*FF*<>*Ff*+*ff*; ^b*Ff*<>*FF*+*ff*; ^c*ff*<>*FF*+*Ff*

5)TARTIŞMA

D vitamini kalsiyum ve fosfor dengesi üzerindeki etkisi uzun süredir bilinen steroid yapıda bir hormondur. Diyetle alınabildiği gibi, derideki 7- dehidrokolesterolden güneş ışığı yardımıyla sentez edilebilir. Aktif metabolit olan 1,25 (OH)₂ D hem genomik hem de genom dışı etkilere sahiptir. Kalsiyum emilimi ve mineral dengesindeki etkisinin yanı sıra kendi reseptörü olan VDR 'ye bağlanarak bir dizi genin transkripsiyonuna aracılık eder .

D vitamini eksikliği dünya üzerinde çok sayıda insanda görülmesi nedeni ile global bir problem olarak tanımlanmaktadır . Amerika Birleşik Devletleri, Suudi Arabistan, Birleşik Arap Emirlikleri, Avustralya, Hindistan ve Türkiyede' ki çalışmalarda D vitamininin çocuklarda %30-50 oranları arasında 20 ng/mL altında olduğu belirtilmiştir .

Kemik metabolizmasına etkileri iyi bilinse de VDR'nin ve D vitaminini aktif hale getiren enzimlerin beyinde bulunması, bu vitaminin beyin gelişimi ve nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkisini açıklama çabalarını başlatmıştır . Hayvan modellerinde beynin çeşitli bölgelerinde (temporal lob, cingulat korteks, serebellum, amygdala, ve hipokampal alanlar gibi) VDR tanımlanmış ve BOS'ta 1,25 (OH)₂ D₃ bulunmuştur .

D vitaminin beyin fonksiyonlarını nasıl etkilediğine dair farklı mekanizmalar tartışılmaktadır. Çalışmalarda D vitamininin detoksifikasyon mekanizmaları ve nörotrofin sentezini düzenleyerek nöronların yapısını ve yoğunluğunu koruduğu bildirilmiştir . Detoksifikasyon mekanizmaları arasında, indüklenebilir nitrik oksit sentaz sentezinin ve glutatyon seviyelerindeki artışın inhibe edilmesi yer almaktadır . Ratlarda D vitaminin nörotoksik dozda verilen metamfetaminin serotonin ve dopamin üzerindeki olumsuz etkilerine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir . Ek olarak D vitamini tirozin hidroksilaz enziminin genetik ekspresyonunu arttırdığı bildirilmiştir. Bu enzim katekolamin biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzim olarak rol almaktadır .

Kış ve bahar aylarında doğanlarda şizofreni sıklığının fazla olması, soğuk iklimlerde hastalık görülme sıklığındaki artış ve annedeki beslenme yetersizliği ve şizofreni arasındaki ilişki de, D vitaminin düşük olması ile şizofreni arasındaki ilişkiyi düşündürmektedir . Kuzey Finlandiya'da 9114 katılımcı ile yapılan bir izlem çalışmasında, ilk 1 yılda D vitamini desteği almak, erkeklerde şizofreni görülme sıklığında azalma ilişkilendirilmiştir .

Depresyonda yapılan çalışmaların sonuçları ise birbirinden farklıdır. Depresyonun mevsimsel özellikler gösterebildiği ve özellikle kış aylarında görülen depresyonun fototerapiye iyi cevap verdiği bilinmektedir . Bu nedenle son yıllarda depresyon ile D vitamini eksikliğini ilişkilendirme çalışmaları yaygınlaşmıştır. D vitamininin düşük olduğu durumlarda , parathormon (PTH) düzeyleri artar ve hiperparatiroidizme sıklıkla depresif semptomlar eşlik eder . Joborn ve arkadaşları birincil hiperparatiroidili ve hafif hiperkalsemili hastalarda anksiyete, depresyon ve kognitif yakınmaların sık olduğunu belirtmiş, paratiroid cerrahisinden 1 yıl sonra ruhsal belirtilerde düzelme gözlemiştir . Mccue ve arkadaşları psikiyatri kliniğine başvuran 107 hastayı değerlendirdiği bir çalışmada hastaların %52.3 'ünde D vitamini düzeyini 20 ng/mL'nin altında bulmuştur ve psikiyatrik tanılarla D vitamini arasında anlamlı ilişki saptamamıştır . Benzer şekilde Zeng ve arkadaşları da 52 hastayı değerlendirdiği çalışmalarında hastaların %28.8'inde D vitamini düzeyini düşük bulmuşlar ve major psikiyatrik tanılar arasında fark gözlememişlerdir . Özellikle yaşlılarda D vitamini eksikliği bilişsel fonksiyonlarda bozulma ve depresif duygudurumla ilişkilendirilmiştir . Milaneschi ve arkadaşlarının yaptığı bir izlem çalışmasında yine 65 yaş ve üstü kişilerde bazal D vitamininin düşük olması, 6 yıllık takip sonrasında depresif duygudurum geliştirme olasılığında artış ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle bu ilişki kadınlarda daha güçlü olarak saptanmıştır . Schneider ve arkadaşları, 34 şizofreni, 25 depresyon ve 30 alkol bağımlısı hastayla sağlıklı kontrolleri karşılaştırdığı çalışmada; 25 (OH)D ve 1,25 (OH)D seviyelerini hasta grubunda daha düşük seviyede bulmuştur. Bu düşüklüğün sosyoekonomik düzey ve beslenme düzeniyle ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir . Ganji ve arkadaşlarının yürüttüğü ve 15-39 yaş arası 7970 kişide depresif duygu durum ve D vitamini ilişkisinin araştırıldığı geniş populasyon çalışmasında; aktif depresif yakınmaları olanlarda D vitamini düzeylerinin depresif yakınmaları olmayanlara göre %8.4 oranında düşük olduğu raporlanmıştır . Yılmaz ve arkadaşlarının 2014 'te yaptığı bir çalışmada premenapozal kadınlarda D vitamini düzeyi ve Beck depresyon ölçeği skorları arasında negatif korelasyon bulunmuştur . Bununla beraber bizim çalışmamıza benzer şekilde, 2010 yılında Zhao ve arkadaşları yaptıkları çalışmada D vitamini düzeyleri ile major veya minör depresif bozukluk arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir . Pan ve arkadaşları da çalışmalarında 50 yaş ve üzeri kişilerde D vitamini düzeyleri ve depresyon arasında herhangi bir ilişki bulamadıklarını belirtmişlerdir .

D vitamininin destek olarak dışarıdan verildiği çalışmaların sonuçları da farklıdır. Gloth ve arkadaşları, mevsimsel affektif bozukluk tanısı olan 15 hastanın 8 'ine 100000 IU tek doz D vitamini verirken, kalan 7 hastaya fototerapi uygulamıştır. D vitamini alan grupta depresif skorlarda iyileşme gözlenirken, fototerapi alanlarda gözlenmemiştir. Lansdowne ve Provost, kış aylarında sağlıklı kişilere D vitamini desteğini sağlamışlar ve pozitif duygulanım skorlarında artış saptamışlardır . Bununla beraber Dumville ve arkadaşları kış aylarında ortalama 800 IU/günlük D vitamini almanın 70 yaş üstü kadınlarda mental iyilik halinde değişiklik yapmadığını bildirmişlerdir . Haris ve arkadaşları da mevsimsel duygudurum dalgalanmaları olan 125 kadın hastada 1 yıllık D vitamini desteğinin bu değişikliklere olumlu etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada 25 (OH)D düzeylerine bakılmamıştır ve kullanılan 400 IU ergokalsiferolün D vitamininin doğal yollardan sentez edilen formundan daha az potent olduğu bilinmektedir. Khoraminy ve arkadaşlarının çift-kör plasebo kontrollü randomize çalışmasında major depresif bozukluk tanısı alan 42 hastanın yarısına 8 haftalık süre ile 20 mg fluoksetin + 1500 IU D vitamini verilmiş, diğer yarısı da sadece fluoksetin ile tedavi edilmiştir. Kombinasyon tedavisinin 4. haftadan itibaren sadece fluoksetin tedavisine göre daha üstün olduğunu belirtmişlerdir . 2014 yılında Spedding tarafından yapılan 15 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde biyolojik hatalar dışlandıktan sonra D vitamini desteğinin depresyonda istatistiksel olarak anlamlı derecede iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Biyolojik hatalar arasında; uygun olmayan preparatlar kullanılması, vitamin desteği alındıktan sonra D vitamini seviyesinin düşmesi, etkili olmayan dozlarda kullanma, bazal D vitamini düzeyinin ölçülmemesi ve bazal D vitamin düzeyinin eksiklik düzeyinde kaldığı durumlar olarak listelenmiştir .

Polimorfizm analizlerine ilişkin sonuçların, her toplumda farklı çıkması nedeni ile her populasyonun kendi VDR genotip frekanslarına hesaplaması uygun olacaktır. VDR'nin yapısını değiştiren tek polimorfizm ekzon 2 de bulunan polimorfizmdir ve *FokI* restriksiyon enzimi kullanılmaktadır . Türkiye'de 2002 yılında sağlıklı 100 bireyin VDR gen polimorfizmine bakıldığı bir çalışmada; VDR allel (F:0,73, f:0,27) ile genotip frekansları (FF: %55, Ff: %36, ff: %9) saptanmıştır . Bizim çalışmamızda sonuçlar benzer olmakla beraber, hasta ve kontrol grubunda genotip dağılımı arasında fark gözlenmemiştir.

VDR mutant farelerde deneysel olarak sosyal davranışta bozulma, anormal tımarlama hareketi ve anksiyete benzeri davranışta artış gözlenmiştir. Kalueff ve arkadaşları bu farelerde depresyon benzeri davranış saptamamışlardır . İnsan çalışmalarında; Yan ve arkadaşlarının yaptığı 192 şizofreni hastasının DNA analizinde VDR varyantlarının şizofreni ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir . Ahmadi ve arkadaşları bipolar hastalarda ff genotipine daha sık rastlandığını belirtmiş ve bu genotipin D1 dopamin reseptörü gen ekspresyonunda azalma ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir . Kuningas ve arkadaşları 85 yaş üzeri bireylerde, BsmI ve TaqI polimorfizmi olanların yaşa bağlı kognitif yıkıma daha duyarlı olduklarını, ApaI polimorfizmin ise bu yıkımdan ve depresif semptomlardan koruyucu etkisinin olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde FokI polimorfizmi ile depresif semptomların varlığı ve/veya şiddeti arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir. Depresyonun çok sık eşlik ettiği fibromiyalji tanılı kadın hastalarda D vitamini düzeyleri ve VDR gen polimorfizmi sıklığının belirlenmesi amaçlı Özdolap ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde hasta ve kontrol grupları arasında hem vitamin düzeyleri hem de allel sıklığı açısından anlamlı farka rastlanamamıştır .

Çalışmamızda D vitamini ve FokI polimorfizmi ile klinik ölçekler arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Fakat major depresyon tanısı alan hastalarda literatürdeki bilgilerle uyumlu olarak uyku kalitesinde bozulma belirgin çıkmıştır. Özellikle depresyonda, hastaların büyük bir çoğunluğu uykuya dalma güçlüğünden, sık gece uyanmalarından ve sabah erken uyanmalarından yakınmaktadırlar . PUKI uyku bozukluğunun değerlendirilmesinde güvenilir bir ölçektir ve hasta grubunda kesme değeri olan 5'in üzerinde değerler gözlenmiştir. Benzer şekilde somatik yakınmalar da depresyonda siktir. Özellikle ileri yaşta görülen ağrı yakınmalarında altta yatan depresif bozukluk tanısı mutlaka gözden geçirilmelidir. Depresif bozukluğun somatik yakınmalar ve belirtilerle ortaya çıkması çoğunlukla yanlış tanı ve yetersiz tedavi ile sonuçlanmaktadır. En yaygın semptomlar ağrı, halsizlik, baş dönmesi, nefes darlığı, çarpıntı, gastrointestinal belirtiler ve paretezilerdir. Kadınlarda en sık sırt ve eklem ağrılarına, erkeklerde ise en sık baş ağrısına rastlanmaktadır . Depresyonu olan hastalarda başta anksiyete bozuklukları, alkol ve madde bağımlılığı, kişilik bozuklukları, davranım bozukluğu olmak üzere psikiyatrik hastalık eş tanı oranının genel topluma göre yüksek olduğu bilinmektedir. Birliktelik gösteren diğer bir hastalık

grubu da dürtü kontrol bozukluklarıdır. Annagür ve Tamam'ın yaptığı bir çalışmada bir yıllık süreçte polikliniğe ayaktan başvuran depresyon hastalarının %34.7'sinde en az bir dürtü kontrol bozukluğu eş tanısı saptanmıştır . Çalışmamızda dürtüselliği 3 aşamada değerlendiren Barrat dürtüsellik ölçeği kullanılmış olup, özellikle depresif bozukluk hastalarında özellikle dikkat alt ölçeğinde bozulma belirgin çıkmıştır. Bu durum depresyonda meydana gelen bilişsel disfonksiyon ile ilişkilendirilebilmektedir.

Çalışmamızın üstünlükleri olduğu kadar sınırlılıkları da mevcuttur. D vitamini düzeyinin en iyi göstergesi olan 25 (OH)D'nin ölçülmesi, depresyon tanısının klinisyen tarafından konulması ve klinik değerlendirme ölçeklerinin deneyimli kişiler tarafından uygulanması, yaş, fiziksel aktivite, kronik hastalık, kanser, kardiyovasküler sistem patolojileri, otoimmün hastalıklar gibi D vitamini düzeyini etkileyebilecek karıştırıcı faktörlerin dışlanması çalışmamızı üstün kılan alanlardır. Fakat her ne kadar toplumda depresyon görülme sıklığı kadınlarda fazla olsa da çalışmamızdaki kadın sayısının erkek sayısının 3 katından fazla olması çalışmanın sonuçlarının genel popülasyona genellenmesini engellemektedir.

SONUÇLAR

Çalışmamızda mör depresif bozukluk tanısı alan hastaların D vitamini düzeyleri ve VDR genindeki polimorfizmi sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdık.

Çalışmamızın sonucunda hasta grubu ve kontrol grubu arasında hem D vitaminleri açısından hem de *FokI* polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlamadık.

Klinik değerlendirme ölçeklerine baktığımızda ise bulduğumuz bilgiler, depresyonda uyku problemleri, somatik yakınmalarda artma ve dikkatte azalma olduğuna ilişkin literatür bulgularını destekler nitelikteydi.

Sonuç olarak araştırmamızda elde ettiğimiz veriler bizlere D vitamini düzeyleri veya VDR genindeki *FokI* polimorfizminin major depresif bozukluk etyolojisinde rol oynamadığını göstermektedir. Depresyon ve D vitamini eksikliği arasındaki ilişkinin sebep-sonuç ilişkisinden ziyade birbirini tetikleyen iki olay gibi durmakta olduğu kanaatindeyiz. Depresyonda meydana gelen birtakım yaşam tarzı değişiklikleri, örneğin beslenmenin azalması veya psikomotor retardasyon nedeni ile dışarı çıkmanın azalması, D vitamini eksikliğine neden olabilir. D vitaminin pozitif duygu durumu arttırdığına yönelik kanıtlar vardır. Fakat bunun kesin tespiti için major depresif bozuklukla takip edilen hastaların bazal D vitamini seviyeleri ölçüldükten sonra D vitamini seviyelerini optimal doza getirecek seviyede D vitamini takviyesi almaları ve bu grubun da plasebo grubu ile karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Birliği AP. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı (DSM-5) Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2013.
2. Sadock B, Sadock VA, . Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Sekizinci Baskı. Ankara: Güneş Kitapevi; 2007.
3. Segal ZV, Pearson JL, Thase ME. Challenges in preventing relapse in major depression. *Journal of Affective Disorders*. 2003;77(2):97-108.
4. Garcion E, Wion-Barbot, N., Monteros-Menei, C.N., Berger, F., Wion, D., . New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13:100-5.
5. Brown J, Bianco JI, McGrath JJ, Eyles DW. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neuroscience Letters*. 2003;343(2):139-43.
6. McGrath J. Hypothesis: Is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia? *Schizophrenia research*. 1999;40:173-7.
7. McGrath J, Saari K, Hakko H, Jokelainen J, Jones P, Jarvelin MR, et al. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophrenia research*. 2004;67(2-3):237-45.
8. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *Journal of chemical neuroanatomy*. 2005;29(1):21-30.
9. Handoko HY, Nancarrow DJ, Mowry BJ, McGrath JJ. Polymorphisms in the vitamin D receptor and their associations with risk of schizophrenia and selected anthropometric measures. *American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council*. 2006;18(3):415-7.
10. Wrzosek M, Lukaszkiwicz J. Poster Session 1: Basic Research and Internal Medicine * Basic Research * P01 * Association between Fok I Vitamin D Receptor (Vdr) Gene Polymorphism and Impulsiveness in Alcohol-Dependent Patients. *Alcohol and Alcoholism*. 2011;46(Supplement 1):i36-i44.
11. Üstün BT, Ayuso- Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJL. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *British Journal Psychiatry* 2004;184:386-92.
12. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri; 2008.
13. Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar Bozukluklar. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık; 2013.
14. Birliği AP. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı İkinci baskı (DSM-IV-TR): Hekimler Yayın Birliği; 2007.

15. Hasin DS, R.D. G, Stinson FS. Epidemiology of Major Depressive Disorder Results From the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:1097-106.
16. Slavich GM, Monroe SM, Gotlib IH. Early parental loss and depression history: associations with recent life stress in major depressive disorder. *Journal of psychiatric research*. 2011;45(9):1146-52.
17. Uslu E, Berksun O. *Yas ve Melankoli Kriz Dergisi*. 1993;1.
18. Işık E. *Biyolojik Psikiyatri* 1. Baskı 2012.
19. Sharpley C. Malfunction in GABA and Glutamat as Pathways to Depression: A review of the Evidence. *Clinical Medicine*. 2009;1:1511-9.
20. Hasler G vdWJ, Tumonis T. Reduced Prefrontal Glutamat/Glutamin and Gamma-Aminobutyric acid Levels in Major Depression Determined Using Proton Magnetic Resonance Spectroscopy. *Arc Gen Psychiatry*. 2007;64:193-200.
21. Eşel E. Depresyonda Nöroendokrinolojik Değişiklikler. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2002;5(Ek 4):35-50.
22. Albayrak E.Ö. CME. Depresyon Etiyolojisinde Nörobiyolojik Etkenler. *Düşünen Adam*. 2004;17(1):27-33.
23. Gargari BP SM. Nutritional Status in Patients with Major Depressive Disorders: A Pilot Study in Tabriz. *Iran Health Promotion Perspectives*. 2012;2(2):145-52.
24. Stahl S. *Essential Psychopharmacology*: Lippincott, Williams and Wilkins; 2000.
25. Uzbay T. Anksiyete ve Depresyonun Nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2004;4:3-11.
26. Vyas A, Mitra R. Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *The Journal of Neuroscience*. 2008;22(15):6810-8.
27. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biological psychiatry*. 1999;45(9):1085-98.
28. Hajek T, Kozeny J, Kopecek M, Alda M, Hoschl C. Reduced subgenual cingulate volumes in mood disorders: a meta-analysis. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*. 2008;33(2):91-9.
29. Levinson DF. The genetics of depression: a review. *Biological psychiatry*. 2006;60(2):84-92.
30. Fernandes de Abreu DA, Eyles D, Feron F. Vitamin D, a neuro-immunomodulator: implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34 Suppl 1:S265-77.
31. Özen B, Haspolat K. D Vitamini, Kalsiyum, Kemik Metabolizması ve Psikiyatrik Bozukluklar. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2003;6:102-13.
32. Bertone-Johnson ER. Vitamin D and the occurrence of depression: causal association or circumstantial evidence? *Nutrition reviews*. 2009;67(8):481-92.

33. Bouvard B, Annweiler C, Salle A, Beauchet O, Chappard D, Audran M, et al. Extraskelatal effects of vitamin D: facts, uncertainties, and controversies. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2011;78(1):10-6.
34. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2003;88(2):296-307.
35. Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutrition reviews*. 2008;66(10 Suppl 2):S182-94.
36. Risteli J KM, Risteli L. *Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 5 ed. Burtis CA AE, Bruns DE. Tietz editor. Missouri: Elsevier; 2012.
37. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(7):1911-30.
38. Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, Hsieh JC, Thompson PD, Selznick SH, et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1998;13(3):325-49.
39. Sahin MO, Canda AE, Yorukoglu K, Mungan MU, Sade M, Kirkali Z. 1,25 Dihydroxyvitamin D(3) receptor expression in superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a possible prognostic factor? *European urology*. 2005;47(1):52-7.
40. Taymans SE, Pack S, Pak E, Orban Z, Barsony J, Zhuang Z, et al. The human vitamin D receptor gene (VDR) is localized to region 12cen-q12 by fluorescent in situ hybridization and radiation hybrid mapping: genetic and physical VDR map. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1999;14(7):1163-6.
41. Gross C, Eccleshall TR, Malloy PJ, Villa ML, Marcus R, Feldman D. The presence of a polymorphism at the translation initiation site of the vitamin D receptor gene is associated with low bone mineral density in postmenopausal Mexican-American women. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1996;11(12):1850-5.
42. Khanal RC, Nemere I. Membrane Receptors for Vitamin D Metabolites. *Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression*. 2007;17(1):31-48.
43. Stumpf WE, O'Brien LP. 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ sites of action in the brain. An autoradiographic study. *Histochemistry*. 1987;87(5):393-406.
44. Balabanova S, Richter HP, Antoniadis G, Homoki J, Kremmer N, Hanle J, et al. 25-Hydroxyvitamin D, 24, 25-dihydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in human cerebrospinal fluid. *Klinische Wochenschrift*. 1984;62(22):1086-90.
45. Feron F, Burne TH, Brown J, Smith E, McGrath JJ, Mackay-Sim A, et al. Developmental Vitamin D₃ deficiency alters the adult rat brain. *Brain research bulletin*. 2005;65(2):141-8.

46. Kalueff AV, Keisala T, Minasyan A, Kuuslahti M, Miettinen S, Tuohimaa P. Behavioural anomalies in mice evoked by "Tokyo" disruption of the Vitamin D receptor gene. *Neuroscience research*. 2006;54(4):254-60.
47. Puchacz E, Stumpf WE, Stachowiak EK, Stachowiak MK. Vitamin D increases expression of the tyrosine hydroxylase gene in adrenal medullary cells. *Brain research Molecular brain research*. 1996;36(1):193-6.
48. Smith MP, Fletcher-Turner A, Yurek DM, Cass WA. Calcitriol protection against dopamine loss induced by intracerebroventricular administration of 6-hydroxydopamine. *Neurochemical research*. 2006;31(4):533-9.
49. Baksi SN, Hughes MJ. Chronic vitamin D deficiency in the weanling rat alters catecholamine metabolism in the cortex. *Brain research*. 1982;242(2):387-90.
50. Obradovic D, Gronemeyer H, Lutz B, Rein T. Cross-talk of vitamin D and glucocorticoids in hippocampal cells. *Journal of neurochemistry*. 2006;96(2):500-9.
51. Schneider B, Weber B, Frensch A, Stein J, Fritz J. Vitamin D in schizophrenia, major depression and alcoholism. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*. 2000;107(7):839-42.
52. 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. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2006;14(12):1032-40.
53. Jorde R, Waterloo K, Saleh F, Haug E, Svartberg J. Neuropsychological function in relation to serum parathyroid hormone and serum 25-hydroxyvitamin D levels. The Tromso study. *Journal of neurology*. 2006;253(4):464-70.
54. Eskandari F, Martinez PE, Torvik S, Phillips TM, Sternberg EM, Mistry S, et al. Low bone mass in premenopausal women with depression. *Archives of internal medicine*. 2007;167(21):2329-36.
55. Hoogendijk WJ, Lips P, Dik MG, Deeg DJ, Beekman AT, Penninx BW. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(5):508-12.
56. Pan A, Lu L, Franco OH, Yu Z, Li H, Lin X. Association between depressive symptoms and 25-hydroxyvitamin D in middle-aged and elderly Chinese. *J Affect Disord*. 2009;118(1-3):240-3.
57. Herrán A, Amado JA, García-Unzueta MT, Vázquez-Barquero JL, Perera L, González-Macías J. Increased Bone Remodeling in First-Episode Major Depressive Disorder. *Psychosomatic Medicine*. 2000;62(6):779-82.
58. 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. *Journal of internal medicine*. 2008;264(6):599-609.

59. Armstrong DJ, Meenagh GK, Bickle I, Lee AS, Curran ES, Finch MB. Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia. *Clinical rheumatology*. 2007;26(4):551-4.
60. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research*. 1988;16(3):1215.
61. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders , Clinical Version (SCID/CV). Washington: American Psychiatric Pres, Inc; 1997.
62. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M. DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi*. 1999;12:233-6.
63. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1960;23:56-62.
64. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*. 1996;4:251-9.
65. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *The British journal of medical psychology*. 1959;32(1):50-5.
66. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karaağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, derecelendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. *Türkiye Psikiyatri Dergisi*. 1998;9:114-7.
67. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*. 1995;51(6):768-74.
68. Guleç H, Tamam L, Gulec MY. Psychometric properties of Turkish version of BIS-11. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2008.
69. Buysse DJ RCr. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193-213.
70. Agargün MY, Kara H, Anlar O. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksinin geçerliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg*. 1996;7:107-15.
71. Derogatis LR CP. Confirmation of the dimensional structure of the scl-90: A study in construct validation. *J CLIN PSYCHOL*. 1977;33(4):981-9.
72. Aydemir Ö, Köroğlu E. *Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler: Hekimler Yayın Birliği* 2000.
73. Dağ İ. Belirti Tarama Listesi (SCL-90-R)'nin üniversite öğrencileri için güvenilirliği ve geçerliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 1991;2(1):5-12.
74. Buell JS, Dawson-Hughes B. Vitamin D and neurocognitive dysfunction: Preventing "D"ecline? *Molecular Aspects of Medicine*. 2008;29(6):415-22.
75. Bhimani MM. Vitamin D: does it play a role in psychiatry. *Journal of the Pakistan Medical Association*. 2012;62(2):181.

76. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(3):266-81.
77. Neveu I, Naveilhan P, Baudet C, Brachet P, Metsis M. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates NT-3, NT-4 but not BDNF mRNA in astrocytes. *Neuroreport*. 1994 6(1):124-6.
78. Neveu I, Naveilhan P, Jehan Fdr, Baudet C, Wion D, De Luca HF, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulates the synthesis of nerve growth factor in primary cultures of glial cells. *Molecular Brain Research*. 1994;24(1):70-6.
79. Cass WA, Smith MP, Peters LE. Calcitriol Protects against the Dopamine- and Serotonin-Depleting Effects of Neurotoxic Doses of Methamphetamine. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1074(1):261-71.
80. Rosenthal NE, Sack DA, Skwerer RG, Jacobsen FM, Wehr TA. Phototherapy for seasonal affective disorder. *Journal of Biological Rhythms*. 1988;3(2):101-20.
81. Joborn C, Hetta J, Lind L, Rastad J, Akerstrom G, Ljunghall S. Self-rated psychiatric symptoms in patients operated on because of primary hyperparathyroidism and in patients with long-standing mild hypercalcemia. *Surgery*. 1989;105(1):72-8.
82. McCue RE, Charles RA, Orendain GCM, Joseph MD, Abanische JO. Vitamin D Deficiency Among Psychiatric Inpatients. *The Primary Care Companion to CNS Disorders*. 2012;14(2):PCC.11m01230.
83. Zeng Q, Dellenbaugh T, Maldonado M, Moon J, Hornstra R. Vitamin D status of psychiatric inpatients at a community teaching hospital in the Midwest. *Nordic journal of psychiatry*. 2015:1-7.
84. Milaneschi Y, Michelle, Corsi AM, Vazzana R, Bandinelli S, Guralnik JM, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D and Depressive Symptoms in Older Women and Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(7):3225-33.
85. 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. *International archives of medicine*. 2010;3(1):29.
86. Yilmaz H, Bodur S, KaracA G. The Association between Vitamin D Level and Chronic Pain and Depression in Premenopausal Women. *Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation/Turkiye Fiziksel Tip ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2014;60(2).
87. Zhao G, Ford ES, Li C, Balluz LS. No associations between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone and depression among US adults. *British Journal of Nutrition*. 2010;104(11):1696-702.
88. Gloth Fr, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. *J Nutr Health Aging*. 1999;3(1):5-7.
89. Lansdowne ATG, Provost SC. Vitamin D3 enhances mood in healthy subjects during winter. *Psychopharmacology*. 1998;135(4):319-23.

90. Dumville J, Miles J, Porthouse J, Cockayne S. Can vitamin D supplementation prevent winter-time blues? A randomised trial among older women. *The journal of nutrition, health & aging*. 2006;10(2):151.
91. Harris S, Dawson-Hughes B. Seasonal mood changes in 250 normal women. *Psychiatry Research*. 1993;49(1):77-87.
92. Khoraminy N, Tehrani-Doost M, Jazayeri S, Hosseini A, Djazayeri A. Therapeutic effects of vitamin D as adjunctive therapy to fluoxetine in patients with major depressive disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2013;47(3):271-5.
93. Spedding S. Vitamin D and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Studies with and without Biological Flaws. *Nutrients*. 2014;6(4):1501.
94. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*. 2004;338(2):143-56.
95. Dayangaç D, Özaydın E, Özbaş Gerçeker F, Coşkun T, Erdem Yurter H. Sağlıklı Türk Populasyonunda Vitamin D Reseptör (VDR) Gen Polimorfizm Analizi *Türk Biyokimya Dergisi*. 2002;27(1):11-6.
96. Kalueff AV, Lou YR, Laaksi I, Tuohimaa P. Increased anxiety in mice lacking vitamin D receptor gene. *Neuroreport*. 2004;15(8):1271-4.
97. Yan J, Feng J, Craddock N, Jones IR, Cook Jr EH, Goldman D, et al. Vitamin D receptor variants in 192 patients with schizophrenia and other psychiatric diseases. *Neuroscience Letters*. 380(1-2):37-41.
98. Ahmadi S, Mirzaei K, Hossein-Nezhad A, Shariati G. Vitamin D receptor FokI genotype may modify the susceptibility to schizophrenia and bipolar mood disorder by regulation of dopamine D1 receptor gene expression. *Minerva medica*. 2012;103(5):383-91.
99. Kuningas M, Mooijaart SP, Jolles J, Slagboom PE, Westendorp RGJ, van Heemst D. VDR gene variants associate with cognitive function and depressive symptoms in old age. *Neurobiology of Aging*. 2009;30(3):466-73.
100. Özdolap Ş, Dursun A, Maraşlı E. Fibromiyalji tanılı hastalarda vitD reseptörü gen polimorfizmi sıklığının belirlenmesi. *Bilimsel Araştırma Projesi Kesin Rapor*. 2012:Ek 5.
101. Çalıyurt O, Güdücü F. Depresyonda Uyku Yoksunluğu Tedavisi Uygulamaları. *Klinik Psikiyatri*. 2004;7:120-6.
102. Kesebir S. Depresyon ve somatizasyon. *Klinik Psikiyatri*. 2004;1:14-9.
103. Annagür BB, Tamam L. Depresyon Hastalarında Dürtü Kontrol Bozuklukları Eş Tanıları. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2011;48:22-30.

EKLER

Ek 1.

SOSYODEMOGRAFİK BİLGİ FORMU

1. Yaş

2. Cinsiyet 1) Kadın 2) Erkek

3. Kilo:.....Boy uzunluğu:.....BKİ:.....

4. Eğitim yılı 1)0-5 yıl 2)5-8 yıl 3)8-12 yıl 4)12 yıl ve üzeri 5)okuryazar

5. Medeni durumunuz ?1)Evlı 2)Bekar 3)Eşinden ayrılmış (ölmüş) 4) Partneri ile yaşıyor

6. Mesleğiniz 1) Öğrenci 2)Ev hanımı 3) Çalışıyor (.....)

7. Gün içinde ortalama dışarıda geçirilen süre?

8. Sigara içiyor musunuz? 1) İçiyor (.....paket /gün) 2) İçmiyor

9. Alkol içiyor musunuz? 1)İçiyor 2) İçmiyor

10. Herhangi bir kronik hastalığınız var mı?

11. Düzenli kullandığınız bir ilaç var mı? Eğer var ise hangi ilaçları kullanıyorsunuz?

12. Birinci derece yakınlarında bipolar bozukluk ve psikoz öyküsü veya başka bir psikiyatrik tanı alma durumu var mı?

13. Daha önce psikiyatrik tedavi gördünüz mi?

1) Evet Tanı: Tedavi:

2) Hayır

14) İlk depresyon atağınız mı? 1) Evet 2) Hayır

15) Cevabınız hayır ise ; ilk depresyon atak yaşıyorsunuz?

Bu atak kaçınıcı atağınız?

16) Daha önce rahatsızlıklarınızda AD kullanımı oldu mu? 1) evet (.....)

(son 3 ay alınmayacak)

2) hayır

18) Kadın iseniz; Menapoza girdiniz mi? 1)Evet 2)Hayır

19) Son 1 yıl içinde D vit preperatı aldınız mı? 1) Evet 2) Hayır

EK 2. HAM-D

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

HAMİLTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

		Puan
1. DEPRESİF (ÇÖKKÜN) RUH HALİ	(1-5)	<input type="checkbox"/>
2. ÇALIŞMA VE ETKİNLİKLER	(1-5)	<input type="checkbox"/>
3. GENİTAL SEMPTOMLAR	(1-3)	<input type="checkbox"/>
4. SOMATİK SEMPTOMLAR –GASTROİNTESTİNAL	(1-3)	<input type="checkbox"/>
5. KİLO KAYBI		
A. ÖZGEÇMİŞİNİ DEĞERLENDİRİRKEN	(1-4)	<input type="checkbox"/>
B. GERÇEK KİLO DEĞİŞİMİ	(1-4)	<input type="checkbox"/>
6. UYKUSUZLUK (BAŞLARKEN)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
7. UYKUSUZLUK (ORTA)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
8. UYKUSUZLUK (GEÇ)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
9. SOMATİK BELİRTİLER (GENEL)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
10. SUÇLULUK DUYGULARI	(1-5)	<input type="checkbox"/>
11. İNTİHAR	(1-5)	<input type="checkbox"/>
12. PSİŞİK KAYGI	(1-5)	<input type="checkbox"/>
13. SOMATİK KAYGI	(1-5)	<input type="checkbox"/>
14. HİPOKONDİRİ	(1-5)	<input type="checkbox"/>
15. İÇGÖRÜ	(1-3)	<input type="checkbox"/>
16. YAVAŞLAMA	(1-5)	<input type="checkbox"/>
17. AJİTASYON	(1-5)	<input type="checkbox"/>
TOPLAM	

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

HAMİLTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HARS)

Lütfen her konu başlığı için 0-4 arası bir puan verin

	Puan
1. ANKSİYETELİ MİZAÇ	<input type="checkbox"/>
2. GERİLİM	<input type="checkbox"/>
3. KORKULAR	<input type="checkbox"/>
4. UYKUSUZLUK	<input type="checkbox"/>
5. ENTELLEKTÜEL (kognitif)	<input type="checkbox"/>
6. DEPRESİF MİZAÇ	<input type="checkbox"/>
7. SOMATİK (muskuler)	<input type="checkbox"/>
8. SOMATİK (duygusal)	<input type="checkbox"/>
9. KARDİOVASKÜLER SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
10. SOLUNUM SEMPTOMLARI	<input type="checkbox"/>
11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
13. OTONOMİK SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
14. GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞ	<input type="checkbox"/>

EK 4. PUKI

PITTSBURG UYKU KALİTESİ İNDEKSİ

1

İsim: Yaş: Tarih:

Açıklamalar

Aşağıdaki sorular yalnızca geçen ayki mutad uyku alışkanlıklarınızla ilgilidir. Cevaplarınız geçen ay içindeki gün ve gecelerin çoğuna uyan en doğru karşılığı belirtmelidir. Lütfen tüm soruları cevaplandırmınız.

1. Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız?.....
2. Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika olarak) aldı?
3. Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız?
4. Geçen ay, geceleri kaç saat gerçekten uyudunuz? (Bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir)

Aşağıdaki soruların her biri için uygun cevabı seçiniz. Lütfen tüm soruları cevaplandırmınız. Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne kadar sıklıkla yaşadınız?

5. 30 dakika içinde uykuya dalamadınız.
 1. Geçen ay boyunca hiç
 2. Haftada birden az
 3. Haftada bir veya iki kez
 4. Haftada üç veya daha fazla
6. Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız.
 1. Geçen ay boyunca hiç
 2. Haftada birden az
 3. Haftada bir veya iki kez
 4. Haftada üç veya daha fazla
7. Banyo yapmak üzere kalkmak zorunda kaldınız.
 1. Geçen ay boyunca hiç
 2. Haftada birden az
 3. Haftada bir veya iki kez
 4. Haftada üç veya daha fazla
8. Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz.
 1. Geçen ay boyunca hiç
 2. Haftada birden az
 3. Haftada bir veya iki kez
 4. Haftada üç veya daha fazla
9. Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız.
 1. Geçen ay boyunca hiç
 2. Haftada birden az
 3. Haftada bir veya iki kez
 4. Haftada üç veya daha fazla
10. Aşırı derecede üşüdünüz.
 1. Geçen ay boyunca hiç
 2. Haftada birden az
 3. Haftada bir veya iki kez
 4. Haftada üç veya daha fazla
11. Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz.
 1. Geçen ay boyunca hiç
 2. Haftada birden az
 3. Haftada bir veya iki kez
 4. Haftada üç veya daha fazla
12. Kötü rüyalar gördünüz.
 1. Geçen ay boyunca hiç
 2. Haftada birden az
 3. Haftada bir veya iki kez
 4. Haftada üç veya daha fazla
13. Ağrı duydunuz.
 1. Geçen ay boyunca hiç
 2. Haftada birden az
 3. Haftada bir veya iki kez
 4. Haftada üç veya daha fazla

14. Diğer neden(ler). Lütfen belirtiniz _____.
15. Geçen ay bu neden(ler)den dolayı ne kadar sıklıkla uyku problemi yaşadınız?
 1. Geçen ay boyunca hiç
 2. Haftada birden az
 3. Haftada bir veya iki kez
 4. Haftada üç veya daha fazla
16. Geçen ay, uyku kalitenizi tümüyle nasıl değerlendirebilirsiniz?
 1. Çok iyi
 2. Oldukça iyi
 3. Oldukça kötü
 4. Çok kötü
17. Geçen ay, uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?
 1. Geçen ay boyunca hiç
 2. Haftada birden az
 3. Haftada bir veya iki kez
 4. Haftada üç veya daha fazla
18. Geçen ay, araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?
 1. Geçen ay boyunca hiç
 2. Haftada birden az
 3. Haftada bir veya iki kez
 4. Haftada üç veya daha fazla
19. Geçen ay, bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?
 1. Hiç problem oluşturmadı
 2. Yalnızca çok az problem oluşturdu
 3. Bir dereceye kadar problem oluşturdu
 4. Çok büyük bir problem oluşturdu
20. Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?
 1. Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok
 2. Diğer odada bur yatak partneri veya oda arkadaşı var
 3. Partner aynı odada fakat aynı yatakta değil
 4. Partner aynı yatakta

Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona geçen ay aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun

21. Gürültülü horlama.
 1. Geçen ay boyunca hiç
 2. Haftada birden az
 3. Haftada bir veya iki kez
 4. Haftada üç veya daha fazla
22. Uykuda iken nefes alıp vermeler arasında uzun aralıklar.
 1. Geçen ay boyunca hiç
 2. Haftada birden az
 3. Haftada bir veya iki kez
 4. Haftada üç veya daha fazla
23. Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama.
 1. Geçen ay boyunca hiç
 2. Haftada birden az
 3. Haftada bir veya iki kez
 4. Haftada üç veya daha fazla
24. Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık.
 1. Geçen ay boyunca hiç
 2. Haftada birden az
 3. Haftada bir veya iki kez
 4. Haftada üç veya daha fazla
25. Uyurken olan diğer huzursuzluklarınız, lütfen belirtiniz.
 1. Geçen ay boyunca hiç
 2. Haftada birden az
 3. Haftada bir veya iki kez
 4. Haftada üç veya daha fazla

EK 5. SCL 90-R

Adı – Soyadı:

Yaş :

Açıklama :

Cinsiyeti :

Tarih :

Aşağıda zaman zaman herkeste olabilecek yakınma ve sorunların bir listesi vardır. Lütfen her birini dikkatlice okuyunuz. Sonra bu durumun bugün de dahil olmak üzere son bir ay içinde sizi ne ölçüde huzursuz ve tedirgin ettiğini göz önüne alarak aşağıda belirtilen tanımlamalardan uygun olanının numarasını karşısındaki boşluğa yazınız. Düşüncenizi değiştirirseniz ilk yazdığınız numarayı tamamen siliniz. Lütfen başlangıç örneğini dikkatle okuyunuz ve anlamadığınız bir cümle ile karşılaştığınızda uygulayan kişiye danışınız.

Aşağıda belirtilen sorundan ne ölçüde rahatsız olmaktadır?

0 Hiç 1 Çok az 2 Orta derecede 3 Oldukça fazla 4 Aşırı düzeyde

Örnek : Bel ağrısı ... 3 ...

- Baş ağrısı
- Sinirlilik ya da içinin titremesi
- Zihinden atamadığınız yineleyici (tekrarlayıcı) hoş gitmeyen düşünceler
- Baygınlık ve baş dönmeler
- Cinsel arzuya ilginin kaybı
- Başkaları tarafından eleştirilme duygusu
- Herhangi bir kimsenin düşüncelerinizi kontrol edebileceği fikri
- Sorunlarınızdan pek çoğu için başkalarının suçlanması gerektiği fikri
- Olayları anımsamada (hatırlamada) güçlülük
- Dikkatsizlik veya sakarlıkla ilgili endişeler
- Kolayca gücenme, rahatsız olma hissi
- Göğüs veya kalp bölgesinde ağrılar
- Caddelerde veya açık alanlarda korku hissi
- Enerjinizde azalma veya yavaşlama hali
- Yaşamınızın sona ermesi düşünceleri
- Başka kişilerin duymadıkları sesleri duyma
- Titreme
- Çoğu kişiye güvenilmemesi gerektiği düşüncesi
- İştah azalması
- Kolayca ağlama
- Karşı cinsten kişilerle ilgili utangaçlık ve rahatsızlık hissi
- Tuzağa düşürülmüş veya tuzağa yakalanmış hissi
- Bir neden olmaksızın aniden korkuya kapılma
- Kontrol edilmeyen öfke patlamaları
- Evden dışarı yalnız çıkma korkusu

- Olanlar için kendini suçlama
- Belin alt kısmında ağrılar
- İşlerin yapılmasında erteleme düşüncesi
- Yalnız hissi
- Karamsarlık hissi
- Her şey için çok fazla endişe duyma
- Her şeye karşı ilgisizlik hali
- Korku hissi
- Duygularınızın kolayca incitilebilmesi hali
- Diğer insanların sizin düşündüklerinizi bilmesi hissi
- Başkalarının sizi anlamadığı veya hissedemeyeceği duygusu
- Başkalarının sizi sevmediği ya da dostça olmayan davranışlar gösterdiği hissi
- İşlerin doğru yapıldığından emin olabilmek için çok yavaş yapmak
- Kalbin çok hızlı çarpması
- Bulantı veya midede rahatsızlık hissi
- Kendini başkalarından aşağı görme
- Adele (kas) ağrıları
- Başkalarının sizi gözlediği veya hakkınızda konuştuğu hissi
- Uykuya dalmada güçlük
- Yaptığınız işleri bir ya da birkaç kez kontrol etme
- Karar vermede güçlük
- Otobüs, tren, metro gibi araçlarla yolculuk etme korkusu
- Nefes almada güçlük
- Soğuk ve sıcak basması
- Sizi korkutan belirli uğraş, yer veya nesnelere kaçınma durumu
- Hiç bir şey düşünmeme hali
- Bedeninizin bazı kısımlarında uyuşma, karıncalanma olması
- Boğazınıza bir yumru tıkanmış hissi
- Gelecek konusunda ümitsizlik
- Düşüncelerinizi bir konuya yoğunlaştırmada güçlük
- Bedeninizin çeşitli kısımlarında zayıflık hissi
- Gerginlik veya coşku hissi
- Kol ve bacaklarda ağırlık hissi
- Ölüm ya da ölme düşünceleri
- Aşırı yemek yeme
- İnsanlar size batığı veya hakkınızda konuştuğu zaman rahatsızlık duyma
- Size ait olmayan düşüncelere sahip olma
- Bir başkasına vurmak, zarar vermek, yaralamak dürtülerinin olması
- Sabahın erken saatlerinde uyanma
- Yılanma, sayma, dokunma gibi bazı hareketleri yenileme hali
- Uykuda huzursuzluk, rahat uyuyamama
- Bazı şeyleri kırıp dökme isteği

- Başkalarının yanında kendini çok sıkılğan hissetme
- Başkalarının yanında kendini çok sıkılğan hissetme
- Çarşı,sinema gibi kalabalık yerlerde rahatsızlık hissi
- Her şeyin bir yük gibi görünmesi
- Dehşet ve panik nöbetleri
- Toplum içinde yer içerken huzursuzluk hissi
- Sık sık tartışmaya girme
- Yalnız bıraktığınızda sinirlilik hali
- Başkalarının sizi başarılarınız için yeterince takdir etmediği duygusu
- Başkalarıyla birlikte olunan durumlarda bile yalnızlık hissetme
- Yerinizde durmayacak ölçüde rahatsızlık duyma
- Değersizlik duygusu
- Size kötü bir şey olacaktıymış duygusu
- Bağırma ya da eşyaları fırlatma
- Topluluk içinde bayılacağımız korkusu
- Eğer izin verirseniz insanların sizi sömüreceği duygusu
- Cinsellik konusunda sizi çok rahatsız eden düşüncelerinizin olması
- Günahlarınızdan dolayı cezalandırmanız gerektiği düşüncesi
- Korkutucu türden düşünce ve hayaller
- Bedeninizde ciddi bir rahatsızlık olduğu düşüncesi
- Başka bir kişiye karşı asla yakınlık duymama
- Suçluluk duygusu
- Aklınızda bir bozukluğun olduğu düşüncesi

EK 6. BIS-11

Barratt Dürtüsellik Ölçeği -11

Açıklamalar: İnsanlar farklı durumlarda gösterdiği düşünce ve davranışları ile birbirlerinden ayrılırlar. Bu test bazı durumlarda nasıl düşündüğünüzü ve davrandığınızı ölçen bir testtir.

Lütfen her cümleyi okuyunuz ve bu sayfanın sağındaki, size en uygun daire içine X koyunuz.

Cevaplamak için çok zaman ayırmayınız. Hızlı ve dürüstçe cevap veriniz.

	Nadiren/ Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/ Her zaman
1. İşlerimi dikkatle planlarım	-	-	-	-
2. Düşünmeden iş yaparım	-	-	-	-
3. Hızla karar veririm	-	-	-	-
4. Hiç bir şeyi dert etmem	-	-	-	-
5. Dikkat etmem	-	-	-	-
6. Uçuşan düşüncelerim var	-	-	-	-
7. Seyahatlerimi çok önceden planlarım	-	-	-	-
8. Kendimi kontrol edebilirim.	-	-	-	-
9. Kolayca konsantre olurum	-	-	-	-
10. Düzenli para biriktirim	-	-	-	-
11. Derslerde veya oyunlarda yerimde duramam	-	-	-	-
12. Dikkatli düşünen birisiyim	-	-	-	-
13. İş güvenliğine dikkat ederim	-	-	-	-
14. Düşünmeden bir şeyler söylerim	-	-	-	-
15. Karmaşık problemler üzerine düşünmeyi severim.	-	-	-	-
16. Sık sık iş değiştiririm	-	-	-	-
17. Düşünmeden hareket ederim	-	-	-	-
18. Zor problemler çözmek gerektiğinde kolayca sıkılırım.	-	-	-	-
19. Aklıma estiği gibi hareket ederim	-	-	-	-
20. Düşünerek hareket ederim	-	-	-	-
21. Sıklıkla evimi değiştiririm	-	-	-	-
22. Düşünmeden alışveriş yaparım	-	-	-	-
23. Aynı anda sadece bir tek şey düşünebilirim.	-	-	-	-
24. Hobilerimi değiştiririm	-	-	-	-
25. Kazandığımdan daha fazla harcarım.	-	-	-	-
26. Düşünürken sıklıkla zihnimde konuyla ilgisiz düşünceler oluşur.	-	-	-	-
27. Şu an ile gelecekte daha fazla ilgilenirim.	-	-	-	-
28. Derslerde veya sinemada rahat oturamam.	-	-	-	-
29. Yap-boz/puzzle çözmeyi severim	-	-	-	-
30. Geleceğini düşünen birisiyim	-	-	-	-
