



D Vitamini ve Şizofreni

Vitamin D and Schizophrenia

Mahmut Gürbüz, Nevzat Yüksel

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

D vitamini kalsiyum metabolizmasında temel rolü oynayan steroid yapıda bir hormondur. Kalsiyumla yakından ilişkisi dışında D vitamininin, hücre büyümesi ve farklılaşması ile ilgili işlevleri de keşfedilince nörolojik ve psikiyatrik patolojilerdeki rolleri tartışılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda D vitamininin nöronların büyüme, gelişme ve farklılaşmasında önemli rol oynadığı; bu duruma ikincil olarak yaşamın erken dönemlerinde D vitamini eksikliğinin birçok nöropsikiyatrik hastalığın (şizofreni, otizm, multipl skleroz, alzheimer, parkinson v.b) insidansında artışa neden olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Özellikle D vitamini ve şizofreni patogenezi arasındaki ilişki incelenmeye değer bulunmuş; deneysel hayvan modelleri oluşturularak birçok bilimsel çalışma yapılmıştır. Bu derleme şizofreni ve D vitamini ilişkisine toplu bir bakış sağlayabilmek amacıyla hazırlanmıştır. (Türk Osteoporoz Dergisi 2013;19: 20-4)

Anahtar kelimeler: D vitamini, gün ışığı, şizofreni

Summary

Vitamin D is a steroid hormone which has a fundamental role in calcium metabolism. Apart from its close relationship with calcium, after functions of vitamin D about cell growth and differentiation were found, its role in neurologic and psychiatric pathologies has begun to be discussed. Studies suggest that vitamin D has an important role in neuronal growth and differentiation; secondary to this findings, vitamin D deficiency at early stages of life, is found to cause an increase in the incidence of several neuropsychiatric diseases (schizophrenia, autism, multiple sclerosis, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, etc.). Especially, the relationship between vitamin D and schizophrenia pathogenesis is found to be worth researching; many scientific studies are made by creating experimental animal models. This review is written with the aim of providing a collective view about schizophrenia and vitamin D relationships. (Turkish Journal of Osteoporosis 2013;19: 20-4)

Key words: Vitamin D, sunlight, schizophrenia

Giriş

Şizofreni psikotik hastalıkların başında gelen ve tüm toplumun yaklaşık %1'ini etkileyen bir hastalıktır (1,2). Mental fonksiyonlarda, duygulanımda, davranışlarda bozulmalarla karakterizedir. Algılama ve yargılama süreçlerini de oldukça etkilemektedir. Tipik olarak şizofrenide görülen belirtiler; pozitif belirtiler, negatif belirtiler ve bilişsel belirtiler olmak üzere 3 ana gruba ayrılmaktadır (3-7). Pozitif belirtiler; normal bir bireyde görülmeyen fakat hasta bir bireyde; hastalık süreciyle birlikte ortaya çıkan belirtilerdir (işitsel ve görsel varsanılar, sanrılar). Negatif belirtiler ise genellikle, uyaranlara duygularla yanıt verebilmede kısıtlanmayı, düşünce ve konuşmanın üretkenliğindeki ve akıcılığindeki bir yoksulluğu, amaca yönelik davranışları başlatmadaki güçlüğü ve isteksizliği ifade eder. Bilişsel belirtiler ise bellekte zayıflama, dikkat toplamada güçlük, anlama ve öğrenmede yetersizlik vb. gibi belirtileri ifade etmektedir.

Şizofreni tanımlandığı ilk günlerden beri yaşam boyu sürmesi, ciddi yeti kaybına yol açması nedeni ile dikkatleri üzerine çekmiştir. Şizofreninin etiolojisi, nöropatolojisi, psikofarmakolojisi ve genetiği ile ilgili detaylı araştırmalar yapılmıştır. Ne yazık ki bu detaylı çalışmalardan elde ettiğimiz bilgiler şu an için şizofreniyle ilgili birçok soruya cevap verememektedir. Özellikle şizofreninin etiyojik temelleri halen gizemini korumaktadır. Şizofreniye sebep olan faktörler kesin bir biçimde aydınlatılamamakla birlikte yapılan çalışmalar bazı öngörülerde bulunma şansını bize tanımıştır. Örneğin şizofreniyle ilgili net bir gen ifade edilememiş bile olsa şizofrenide bir genetik yatkınlıktan ve genetik geçişten bahsetmek mümkündür. Benzer biçimde erken dönem yaşam olaylarının ve beslenme bozukluklarının da şizofreniye zemin hazırlayabileceği öngörülebilmektedir.

Beslenme bozukluklarının şizofreni etiolojisindeki rolü yaşamın erkendönemlerini; prenatal dönemleri de kapsamaktadır. Prenatal

beslenme bozuklukları biyolojik açıdan önemlirisaketkenleridir (8). Beslenme bozuklukları arasında da son yıllarda özellikle D vitamini üzerinde durulmaktadır.

D vitamini keşfedildiği ilk günlerden beri başlıca endokrinologların ilgi alanında olmuştur. Neredeyse bir yüzyıl boyunca D vitamini yalnızca kalsiyum metabolizmasında ve sağlıklı kemik yapısının oluşumunda rol alan bir hormon [C1] olduğuna [C2] inanılmıştır (9). İlerleyen yıllarda kanser araştırmacılarınca D vitamini özellikle osteoklastlarda hücre yaşam döngüsünde inhibisyon ve hücre farklılaşmasını uyarma gibi etkileri olduğu keşfedilmiştir (10).

Son 20 yılda D vitamini ile ilgili yapılan çalışmalar nörobilimi de kapsamaya başlamıştır. D vitamini ve nöropsikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkinin dikkatleri üzerine çekmeye başlamasının üzerinden henüz pek fazla zaman geçmemiştir. "D vitamini ve beyin arasındaki ilişkinin ilk dolaylı kanıtı; sağlıklı yetişkinlerde yapılan serebrospinal sıvı incelemesinde D vitamini metabolitlerinin bulunmasıyla ortaya çıkmıştır (11). " (Daha sonraki yıllarda bu bulgu kemirgen beynindeki 1,25- 2 hidroksi vitamin D (1,25 (OH)2D) dağılımının gösterilmesiyle de desteklenmiştir) (12,13). Elde edilen bu kanıtlar dolaylı kanıtlardır ve bilim adamları için pek de ikna edici değildir çünkü henüz özgül bir reseptör tanımlanmamıştır. Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarla beyin birçok bölgesinde spesifik D vitamini reseptörlerinin gösterilmesi ise D vitamini beyin gelişiminde rol alması ile ilgili ilk önemli kanıt olarak bilim dünyasına damgasını vurmuştur (14-16)."

Bilim dünyasının bu konuyla ilgili son zamanlardaki keşfi olan insan beyninde 1-hidroksilaz varlığının [g3][u4] gösterilmesi ise santral sinir sisteminin, D vitamini inaktif formu olan 25 hidroksi vitamin D (25 (OH)D) den aktif formu olan 1, 25 (OH) 2D sentezleyebileceğini akıllara getirmiştir (17). Böylece serum 25 (OH)D seviyesi, santral sinir sisteminde aktif D vitamini sentezini etkileyebilecektir (18-20).

Gelişimsel D vitamini eksikliklerinin başta şizofreni ve otizm (21,22) olmak üzere birçok psikiyatrik hastalığa yol açtığı hipotezi, hayvan modelleri (23-26) kullanılarak yapılan birçok çalışmada da doğrulanmıştır. Birçok hayvan çalışmasında ve klinik çalışmada D vitamini Parkinson hastalığı, multipl skleroz, epilepsi ve kronik stres durumlarında nöral koruyucu etkisinin olabileceğine dikkat çekilmektedir.

Bu derleme, D vitamini ve şizofreni arasındaki ilişki hakkında kısa bir gözden geçirme sunabilmek amacıyla hazırlanmıştır.

D Vitamini

D vitamini yağda eriyebilen bir vitamin ve steroid yapıda bir hormondur (27). D vitamini öncülleri derideki keratinositlerde 7-dehidrokolestrol olarak sentezlenir. Bu öncüller 275-305 nm dalga boyutundaki ultraviyole ışıktan yayılan ışık ışınlarının etkisi altında provitamin-D'ye dönüştürülür. Oluşan provitamin-D ise güneş ışınlarının ısı enerjisi yardımıyla vitamin-D'ye dönüştürülür (28).

D vitamini bu haliyle yeterli aktivite gösterememektedir. Etkili olabilmesi için 2 adet hidroksilasyon basamağından daha

geçmesi gerekmektedir. Önce karaciğerde 25 (OH)D'ye sonra böbreklerde 1,25 (OH)2D'ye dönüştürülür. Böylece yeterli aktivite gösterebilecek yapıya dönüştürülmüş olur.

Besinlerden elde edilen D vitamini ise derideki ışık reaksiyonlarına maruz kalmak zorunda değildir. Hidroksilasyon basamaklarından geçtikten sonra vücut tarafından kullanılabilir.

D vitamini özellikle karaciğer, balık, yumurta, süt ve süt ürünleri gibi gıdalarda bol miktarda bulunmaktadır.

D vitamini ve Beyin

D vitamini Reseptörleri ve Beyin

Beyinde D vitamini reseptörlerinin varlığının ortaya konması birçok araştırma için zemin hazırlamıştır. D vitamini reseptörleri insan ve sıçan beyinde talamus, hipotalamus, bazal gangliyonlar, hipokampus, olfaktör sistem, temporal-orbital ve singulat korteks, serebellum bölgelerinde yaygın biçimde bulunmaktadır (29). D vitamini reseptörleri tiroid ve steroid hormon ailesinin ligand kapılı grubunda yer almaktadır (30). Sıçan beyinde mezensefalonda ilk D vitamini reseptörlerinin görülmeye başlanması gestasyonun 12. gününden itibaren olmaktadır; ki bu aynı zamanda dopamin nöronlarında görülmeye başlama zamanıdır (31). Gestasyon boyunca beyin farklı bölgelerinde de bu reseptörler görülmeye başlar (32). Neonatal bebeklerin beyinde de subventriküler alanda D vitamini reseptörlerinin yoğun biçimde buldukları gösterilmiştir (32). Bu reseptörlerin etkinliği ile ilgili yapılan in vitro deneylerde D vitamini reseptörlerinin glioma hücrelerinde hücre ölümü yollarını tetikleyebildiği gösterilmiştir (33,34).

D vitamini ve Gelişen Beyin

D vitamini sinir hücresi büyüme faktörlerinin sentezini güçlü biçimde indüklediği gösterilmiştir (35). Bu büyüme faktörleri hücrelerin farklılaşmasına katkıda bulunmaktadır. Bahsi geçen büyüme faktörlerinin sentezinin azalması; beyinde birçok bölgede hücre farklılaşmasının azalmasına ve buna ikincil farklılaşmayan hücrelerin anormal biçimde çoğalmasına neden olmaktadır. Nitekim bir çalışmada D vitamini fakir diyetle beslenen anne sıçanların yavrularında, kontrol grubu annelerin yavru sıçanlarına kıyasla dentat gyrusta ve hipotalamusta önemli ölçüde fazla olmak üzere hücresel mitozla rastlanmıştır (36). Aynı çalışmada D vitamini fakir diyetle beslenen anne sıçanların yavrularında kontrol grubuna göre beyinlerinin daha ağır olduğu ve değişik şekillere sahip oldukları gözlenmiştir (36).

John McGrath 1999'da yayınlanan makalesinde, prenatal D vitamini düşüklüğünün şizofreni etiolojisinde rol oynadığı ile ilgili bir görüş ortaya atmış ve hipoteziyle ilgili bir deneysel hayvan modeli geliştirmiştir. Bu model sıçanlarda da gestasyon boyunca ve erken neonatal dönemde olmak üzere D vitamini kısıtlı diyetle dayanıyordu. Ayrıca konsepsiyondan 6 hafta öncesinden başlanarak, gestasyon boyunca da devam edip, hayvanlara D vitamini fakir diyet verilerek de D vitamini eksikliği oluşturulabiliyordu. Bu model son yıllarda biraz daha değiştirilerek geliştirildi (37). D vitamini fakir diyet sadece prekonsepsiyonel dönemde verildi ve konsepsiyondan sonra D vitamini zengin diyetle yerine konuldu. D vitamini normal

düzeyine erişmesi kontrol grubuna göre günler aldı (37). D vitamininden fakir diyetin yalnızca prekonsepsiyonel dönemde sınırlandırılması D vitamininin erken fetal dönemlerdeki etkisinin araştırılmasına olanak sağladı (36). Deneysel modellerle ilgili çalışmalar halen devam etmektedir.

Yukarıda da kısmen bahsedildiği gibi D vitamini eksikliğinin nörobiyolojisi hakkında birçok gerçek ortaya çıkarılmıştır. Gelişimsel D vitamini eksikliğinin beyinde önemli kimyasal yollarda kullanılan 36 kadar proteinin düzenlenmesinde ciddi eksikliklere neden olduğu gösterildi ki bunlardan bazıları; oksidatif fosforilasyon proteinleri, kalsiyum metabolizmasıyla ilgili proteinler, nörotransmisyon ve sinaptik plastisiteyle ilgili proteinlerdir (38). D vitamini eksikliğinin bu proteinlerin ve bazı enzimlerin sentezinde azalma, fonksiyonlarında bozulmalara neden olabileceği de görülmüştür. D vitamini eksikliği nedeniyle beyinde oluşan bu eksikliklerin erişkin yaşamda da devam ettiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Lateral ventriküllerde hacimsel artış, nöron büyüme faktörlerinde azalma, nöronal yapılar ve nörotransmisyonunda rol alan genlerin ekspresyonunda azalma erişkin çalışmalardan elde edilen bulgulardır (39). Bu bulguların hangilerinin şizofreni gelişiminde ne ölçüde rolü olduğu, hangi bozukluğa zemin yarattığı araştırma konularıdır.

D vitamini, coğrafik özellikler ve şizofreni

D vitamini ve beyin gelişimi arasındaki ilişkiyle ilgili bildiklerimizin artması ve bazı psikiyatrik hastalıkların belli bölgelerde epidemiyolojik olarak görülmesi, bu hastalıklarla gün ışığına maruz kalınan sürenin bir ilişkisi olup olmadığı sorusunu gündeme getirmiştir.

Kuzey yarım kürenin kış ve sonbahar doğumlarının yoğun olduğu bölgelerinde, Kuzeybatı Avrupa'da yaşayan koyu deri renkli göçmenlerde şizofreni sıklığı daha yüksektir. Ayrıca kent merkezlerindeki doğumlarda kırsal kesimlerdeki doğumlara oranla şizofreni insidansının artması belki de bu gün ışığıyla ilişkili olabilir (40).

Daha önce de bahsedildiği gibi gün ışığından kast edilen 280-320 nm dalga boyutu aralığındaki ultraviyole B (UVB) ışınlarıdır. Ultraviyole B ışınlarının gün ışığı içerisindeki miktarı ise birçok coğrafik faktörden etkilenebilmektedir. Örneğin 90 derece ve üstü enlemler yeterli D vitamini sentezleyebilecek UVB ışınlarını alamamaktadır. Tam tersi 0 derece ekvator bölgesi ve yakın bölgeler ise aşırı miktarda UVB ışınlarına maruz kalmaktadır. D vitamininin optimal sentezi için en uygun konumun 40 derece enlemleri olduğu yapılan ölçümlerle ortaya konmuştur. Hatta yaşanan coğrafyayı örten ozon tabakasının kalınlığı bile araştırmalara konu olmuştur. Ozon tabakasının ince olduğu bölgelerde UVB'nin Dünya yüzeyine ulaşan miktarının arttığı ve daha fazla D vitamini sentezlenebildiği kanıtlanmıştır. Güney yarım kürenin 27.5 derece enleminde ölçümler yapılmış ve bu bölgenin en ince ozon tabakasına sahip olduğu, bu lokalizasyonda ortalama %15 oranında daha fazla D vitamini sentezlenebileceği ispatlanmıştır. Her ne kadar ozon tabakasının inceliği D vitamini sentezini artırsada ozon kalınlığı farklı bölgeleri şizofreni insidansı açısından kıyaslayabilen bir çalışma değişkenlerin fazlalığı nedeniyle sağlıklı bir biçimde yapılamamaktadır.

Kentsel bölgelerde doğan bireylerdeki şizofreni insidansıyla kırsal kesimlerde doğan bireyler arasındaki şizofreni insidansı farkı birçok kohort çalışmasının konusu olmuştur (41,42). Kentselleşmekle bağlantılı olarak psikotik bozukluklar arasında doğrusal artış ilişkisine benzer bir ilişki den bahsedilmiştir (42). Bu durum kısmen kentsel bölgelerde kapalı mekanlarda, gün ışığından uzak yaşamakla ilişkilendirilmiştir.

Epidemiyolojik şizofreni çalışmaları doğumun gerçekleştiği mevsim ile şizofreni arasındaki ilişkiyi birçok kez tutarlı biçimde açıklayabilmiştir. Kış mevsimi ve ilkbahar mevsiminin erken dönemleri arasında kalan bu zaman diliminde doğanlarda şizofreni oluşma riski %5-15 oranında artmış olarak bulunmuştur (43,44). Doğumun gerçekleştiği mevsim ile şizofreni arasındaki bu ilişki gün ışığına; dolayısıyla D vitamini sentezine bağlanabilmekle beraber bu konuyla ilgili farklı teoriler de gündeme gelmektedir. Son çalışmalar yılın belirli dönemlerinde salgınlara yol açan enfeksiyon hastalıklarının şizofreni riskinde artmadan sorumlu olabileceğini gösterebilmektedir (45). Bu konuyla ilgili bilgilerimiz henüz netlik kazanmamıştır.

D vitamini ve beyin gelişiminin bu kadar ilişkilendirilmesi dikkatleri D vitamininin diyetle eklenmesi konusuna çekmiştir. Finlandiya'da yapılan bir kohort çalışmasında yaşamın ilk yılında D vitamini desteği verilen bebeklerde ileriki yıllarda verilmeyenlere kıyasla şizofreni görülme insidansı araştırılmış ve riskte anlamlı derece düşüş tespit edilmiştir (46). Küçük çaplı başka bir kohort çalışmasında 3. trimesterde anne kanında 25 (OH)D düzeyine bakılmış ve doğan bebekler 30 yaşlarına kadar izlenmişlerdir. Şizofreni gelişen çocukların annelerinde, gelişmeyenlere oranla 25 (OH)D düzeyi anlamlı derecede düşük bulunmuştur (%46 vs %29 (36)).

“Nöroanatomik görüntüleme çalışmaları ve genetik çalışmalar şizofrenide nöronal bir distrofinin gerçekleştiğini ortaya koymuştur. Bu nöronal distrofinin nöron büyüme faktörleriyle ilgili önemli enzimler olan; fosfatidilinozitol-3 kinaz (PI3K) ve proteinkinaz-B (PKB)'de oluşan mutasyonların sorumlu olduğu düşünülmektedir. PI3K ve PKB aktivitesinin azaldığı bir sinir sistemi viral enfeksiyonlara,hipoksinin olumsuz etkilerine, doğum komplikasyonlarına daha duyarlı hale gelmektedir. Şizofreni için risk faktörleri olan steroid ve kanabis kullanımı bu enzimlerin aktivitesini azaltırken; D vitamini, östrojen, uzun süreli anti-psikotik ilaç kullanımı ve elektrokonvulzif şok tedavisi bu enzimlerin aktivitesini artırarak nöroprotektif bir etki göstermektedirler” (47).

D vitamini gibi nükleer reseptörleri olan retinoik asidin ve tiroid hormonlarının bu enzimlerle olan yakın ilişkisiyle ilgili birçok araştırma da yürütülmektedir.

D vitamini ve nöropsikiyatrik diğer hastalıklar

Erişkinlerde D vitamini düzeylerinin düşüklüğü birçok psikiyatrik hastalıkla ilişkilendirilmiştir.Şizofreni dışında mevsimsel affektif bozukluk (48), depresyon (49,50), bunlardan birkaçıdır.

Epidemiyolojik çalışmalarda D vitamini ve multiplskleroz arasında zıt bir ilişki bulunmuştur. Ekvator'a yakın bölgelerde yaşayıp gün ışığından faydalanabilen toplumlarda yüksek D vitamini düzeyi yüksekliği ile multiplskleroz insidansında azalma bağlantılı bulunmuştur (51,52).

50-79 yaş arasında 3000 kişinin katılımıyla gerçekleşen bir kohort çalışması, yüksek D vitamini düzeylerinin, yaşamın daha ileri yıllarında dopaminerjik nöronlardaki spesifik nöroprotektif etkisiyle Parkinson hastalığının gelişimine dair koruyucu etkileri olduğunu ortaya koymuştur (53). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada; sıçanlara özellikle dopaminerjik ve noradrenerjik nöronları tahrip edennörotoksin verilmiş ve 1,25 (OH)2D un koruyucu etkisi araştırılmıştır. 1,25 (OH)2D verilen sıçanların dopaminerjik ve noradrenerjik nöronlarının etkilenmediği tespit edilmiştir (54). D vitamini ile otizm arasında da bir ilişkiden bahsedilse de; D vitamini-şizofreni ilişkisindeki gibi güçlü kanıtlar henüz bulunamamıştır.

D vitaminin beyinde uzun süreli strese yanıt olarak salınan steroidlerin yaptığı olumsuz etkileri antagonize edebildiği, nöronal atrofiyi geri döndürebildiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (55). Yaşlılarda bilişsel yetilerdeki kısıtlanma ve D vitamini ile ilgili yapılan geniş bir prospektif çalışmada; D vitamini takviyesinin bilişsel yetilerde önemli oranlarda düzelme sağladığı gösterilmiştir (56).

Kısıtlılıklar ve Araştırma Alanları

D vitamini ve beyin gelişimiyle ilgili son 25 yılda oldukça önemli hipotezler ortaya konulmuş ve birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan çok güçlü kanıtlar elde edilebilmiştir. Tüm bunlara rağmen D vitamini eksikliğinde gözlenebilen nöropsikiyatrik hastalıkların fizyopatolojileri kesin bir biçimde aydınlatılamamıştır. D vitaminin beyin gelişiminde doğrudan etkili olduğu ve D vitamini eksikliklerinin nöropsikiyatrik hastalıkların oluşumunda doğrudan etkisi olduğu hipotezine karşılık infeksiyon hastalıkları hipotezi de ortaya atılmıştır.

D vitaminin gün ışığında sentezlenebilmesi, gün ışığının yeterli düzeylerde olmadığı kış ve erken ilkbahar dönemi arasındaki dönemde sentezinin azaldığı ve bu nedenle de bu periyottaki doğumlarda şizofreni insidansının arttığından daha önce bahsedilmiştir. Bu zaman diliminin, veritabanları sayesinde daha ayrıntılı incelenmesiyle; influenza, rubella, parvovirüs, sitomegalovirüs, toksoplazmagondii gibi patojenler için epidemik, hatta pandemik bir dönem olduğu dikkatleri çekmiştir. Dolayısıyla D vitamini sentezinin azalmasının immün sistemi zayıflattığı ve buna paralel olarak infeksiyon hastalıklarının daha sık görüldüğü; sonuç olarak da şizofreni insidansının arttığı hipotezi ortaya atılmıştır. Bu şekilde şizofreni etiolojisinde iki görüş birleştirilmeye çalışılmıştır.

Bugün itibarıyla D vitaminin beyin gelişimi üzerindeki doğrudan etkilerinin mi yoksa D vitamini eksikliğinde zayıflayan immün sistem nedeniyle artan infeksiyon hastalıklarının mı daha etkili olduğu bilinmemektedir. Her iki konuda da güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Hangi etiyolojik faktörün daha etkili olduğuyla ilgili daha detaylı çalışmalar gerekmektedir.

Sonuç

Bilim ve teknolojideki gelişmeler sayesinde psikiyatrik hastalıkların, özellikle de şizofrenin karanlık yönleri aydınlatılmaya başlanmıştır. Yakın bir gelecekte belki de şizofrenide tam iyileşme sağlanabilecek, insan beyninde oluşan yıkımlar geri

döndürülebilecektir. Hatta bu derlemenin konusu olduğu gibi, şizofreni gibi hastalıklar prenatal dönemde hiç başlamadan engellenebileceklerdir. Bu konuda disiplinler arası bilgi alışverişinin ve yeniliklerin gerekli olduğu su götürmez bir gerçektir.

Kaynaklar

1. Tamminga CA, Holcomb HH. Phenotype of schizophrenia: a review and formulation. *Mol Psychiatry* 2005;10:27-39.
2. Ross CA, Margolis RL, Reading SA, Pletnikov M, Coyle JT. Neurobiology of schizophrenia. *Neuron* 2006;1:139-53.
3. Crow TJ. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *Br J Psychiatry* 1980;137:383-6.
4. Nuechterlein KH, Dawson ME. Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophr Bull* 1984;10:160-203.
5. Goldman-Rakic, P.S. Prefrontalcortical dysfunction in workingmemory: therelevance of workingmemory. *Psychopathology in the Brain*1991 Raven, New York.
6. McGlashan TH, Fenton WS. The positive-negative distinction in schizophrenia. Review of natural history validators. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:63-72.
7. Elvevåg B, Goldberg TE. Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Crit Rev Neurobiol* 2000;14:1-21.
8. Brown AS, Susser ES, Butler PD, Richardson Andrews R, Kaufmann CA, Gorman JM. Neurobiological plausibility of prenatal nutritional deprivation as a risk factor for schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1996;184:71-85.
9. McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. Studies on Experimental Rickets:xxi. An Experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J Biol Chem* 1922;53:293-312.
10. Tuohimaa P. Vitamin D, aging, and cancer. *Nutr Rev* 2008;(Suppl 10):147-52.
11. 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. *Klin Wochenschr* 1984;62:1086-90.
13. Stumpf WE, Bidmon HJ, Li L, Pilgrim C, Bartke A, Mayerhofer A, et al. Nuclear receptor sites for vitamin D-soltrilol in midbrain and hindbrain of Siberian hamster (*Phodopus sungorus*) assessed by autoradiography. *Histochemistry* 1992;98:155-64.
14. Stumpf WE, O'Brien LP. 1,25 (OH)2 vitamin D3 sites of action in the brain. An autoradiographic study. *Histochemistry* 1987;87:393-406.
15. Bidmon HJ, Stumpf WE. Distribution of target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the brain of the yellow bellied turtle *Trachemys scripta*. *Brain Res* 1994;640:277-85.
16. Musiol IM, Stumpf WE, Bidmon HJ, Heiss C, Mayerhofer A, Bartke A. Vitamin D nuclear binding to neurons of the septal, substriatal and amygdaloid area in the Siberian hamster (*Phodopus sungorus*) brain. *Neuroscience* 1992;48:841-8.
17. Eyles DW, Feron F, Cui X, Kesby JP, Harms LH, Ko P, et al. Developmental vitamin D deficiency causes abnormal brain development. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34(Suppl 1):247-57.
18. Hosseinpour F, Wikvall K. Porcine microsomal vitamin D(3) 25-hydroxylase (CYP2D25). Catalytic properties, tissue distribution, and comparison with human CYP2D6. *J Biol Chem* 2000;275:34650-55.
19. Sutherland MK, Somerville MJ, Yoong LK, Bergeron C, Haussler MR, McLachlan DR. Reduction of vitamin D hormone receptor mRNA levels in Alzheimer as compared to Huntington hippocampus: correlation with calbindin-28k mRNA levels. *Brain Res Mol Brain Res* 1992;13:239-50.
20. Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:888-94.
21. Cannell JJ. Autism and vitamin D. *Med Hypotheses* 2008;70:750-9.
22. McGrath J. Hypothesis: is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia? *Schizophr Res* 1999;40:173-7.

23. Burne TH, Becker A, Brown J, Eyles DW, Mackay-Sim A, McGrath JJ. Transient prenatal Vitamin D deficiency is associated with hyperlocomotion in adult rats. *Behav Brain Res* 2004;154:549-55.
24. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience* 2003;118:641-53.
25. Kesby JP, Burne TH, McGrath JJ, Eyles DW. Developmental vitamin D deficiency alters MK 801-induced hyperlocomotion in the adult rat: An animal model of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006;60:591-6.
26. Kesby JP, Cui X, O'Loan J, McGrath JJ, Burne TH, Eyles DW. Developmental vitamin D deficiency alters dopamine-mediated behaviors and dopamine transporter function in adult female rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2010;208:159-68.
27. McGrath J. Hypothesis: is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia? *Schizophr Res* 1999;40:173-7.
28. Robert M. Berne-Matthew N. Levy. *Physiology* 5.edition. Mosbypress
29. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29:21-30.
30. Miyamoto K, Kesterson RA, Yamamoto H, Taketani Y, Nishiwaki E, Tatsumi S, et al. Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. *Mol Endocrinol* 1997;11:1165-79.
31. Gates MA, Torres EM, White A, Fricker-Gates RA, Dunnett SB Re-examining the ontogeny of substantia nigra dopamine neurons. *Eur J Neurosci* 2006;23:1384-90.
32. Cui X, McGrath JJ, Burne TH, Mackay-Sim A, Eyles DW. Maternal vitamin D depletion alters neurogenesis in the developing rat brain. *Int J Dev Neurosci* 2007;25:227-32.
33. Naveilhan P, Berger F, Haddad K, Barbot N, Benabid AL, Brachet P, et al. Induction of glioma cell death by 1,25(OH)₂ vitamin D₃: towards an endocrine therapy of brain tumors? *J Neurosci Res* 1994;37:271-7.
34. Zou J, Landy H, Feun L, Xu R, Lampidis T, Wu CJ, et al. Correlation of a unique 220-kDa protein with vitamin D sensitivity in glioma cells. *Biochem Pharmacol* 2000;60:1361-5.
35. Musiol IM, Feldman D. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ induction of nerve growth factor in L929 mouse fibroblasts: effect of vitamin D receptor regulation and potency of vitamin D₃ analogs. *Endocrinology* 1997;138:12-8.
36. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D₃ and brain development. *Neuroscience* 2003;118:641-53.
37. O'Loan J, Eyles DW, Kesby J, Ko P, McGrath JJ, Burne TH. Vitamin D deficiency during various stages of pregnancy in the rat; its impact on development and behaviour in adult offspring. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32:227-34.
38. Almeras L, Eyles D, Benech P, Laffite D, Villard C, Patatian A, et al. Developmental vitamin D deficiency alters brain protein expression in the adult rat: implications for neuropsychiatric disorders. *Proteomics* 2007;7:769-80.
39. Feron F, Burne THJ, Brown J. Developmental vitamin D-3 deficiency alters the adult rat brain. *Brain Research Bulletin* 2005;65:141-8.
40. RE Kendell, W Adams. Exposure to sunlight, vitamin D and schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2002;54:193-8.
41. Marcelis M, Takei N, van Os J. Urbanization and risk for schizophrenia: does the effect operate before or around the time of illness onset? *Psychol Med* 1999;29:1197-1203.
42. March D, Hatch SL, Morgan C, Kirkbride JB, Bresnahan M, Fearon P, et al. Psychosis and place. *Epidemiol* 2008;30:84-100.
43. Bradbury TN, Miller GA. Season of birth in schizophrenia: a review of evidence, methodology, and etiology. *Psychol Bull* 1985;98:569-94.
44. Davies G, Welham J, Chant D, Torrey EF, McGrath J. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2003;29:587-93.
45. Torrey EF, Miller J, Rawlings R, Yolken RH. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr Res* 1997;28:1-38.
46. McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med* 2004;2:13.
47. Kalkman HO. The role of the phosphatidylinositol 3-kinase-protein kinase B pathway in schizophrenia. *Pharmacol Ther* 2006;110:117-34.
48. Stumpf WE, Privette TH. Light, vitamin D and psychiatry. Role of 1,25 dihydroxyvitamin D₃ (soltriol) in etiology and therapy of seasonal affective disorder and other mental processes. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;97:285-94.
49. Berk M, Sanders KM, Pasco JA, Jacka FN, Williams LJ, Hayles AL, et al. Vitamin D deficiency may play a role in depression. *Med Hypotheses* 2007;69:1316-19.
50. 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;65:508-12.
51. Hayes CE. Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis. *Proc Nutr Soc* 2000;59: 531-5.
52. Ponsonby AL, Lucas RM, van der Mei IA. UVR, vitamin D and three autoimmune diseases—multiple sclerosis, type 1 diabetes, rheumatoid arthritis. *Photochem Photobiol* 2005;81:1267-75.
53. Knekt P, Kilkkinen A, Rissanen H, Marniemi J, Sääksjärvi K, Heliövaara M. Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010;67:808-11.
54. Wang JY, Wu JN, Cherg TL, Hoffer BJ, Chen HH, Borlongan CV, et al. Vitamin D(3) attenuates 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in rats. *Brain Res* 2001;904:67-75.
55. Sapolsky RM. Stress, Glucocorticoids, and Damage to the Nervous System: The Current State of Confusion. *Stress* 1996;1:1-19.
56. Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, Svartberg J, Waterloo K. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. *J Intern Med* 2008;264:599-609.