

DERLEME

Vitaminlerin psikiyatrideki rolü: Bir gözden geçirmeYavuz YILMAZ¹, Ali ERDOĞAN², Çiçek HOCAOĞLU³¹Gümüşhane Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Gümüşhane,²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Antalya,³Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Rize.

Geliş tarihi: 15.06.2021; Kabul tarihi: 26.01.2022

Sorumlu yazar: Yavuz YILMAZ, Adres: Gümüşhane Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Hasanbey Mahallesi 29000 Gümüşhane/Türkiye, E-posta: dr.yavuzz@hotmail.com, Telefon:+904562131556.

ÖZET

Genetik faktörler, stres, beslenme, ilaçlar ve çevresel değişkenler psikiyatrik bozuklukların oluşumunu etkileyen faktörlerdir. Diyetteki besin maddelerinin ruh sağlığına etkisi bir asır öncesinden beri araştırmacıların ilgisini çeken ve üzerinde çalışmalar yapılan bir alandır. Vitaminlerin psikiyatrik bozukluklardaki yeri, beslenme faktörü içerisinde ele alınabilecek bir konudur. Bazı vitamin eksikliklerinin psikiyatrik belirti ve bozukluklara neden olabileceği bilinmektedir. Şizofreni, duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, yeme bozuklukları ve nörobilişsel bozuklukların oluşumunda ve tedavisinde vitaminlerin rolü araştırılmıştır. Literatüre bakıldığında zaman bu alanda yapılmış çalışmalardan elde edilen verilerin tutarlı olmadığı görülmektedir. Özellikle vitamin takviyelerinin bu bozuklukların tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya çıkarmıştır.

Anahtar kelimeler: Psikiyatri, vitaminler, şizofreni, depresyon, anksiyete, nörobilişsel bozukluklar

The role of vitamins in psychiatry: A review

ABSTRACT

Genetic factors, stress, nutrition, medications and environmental variables are factors that affect the occurrence of psychiatric disorders. The effect of dietary nutrients on mental health is an area that attracted the attention of researchers and has been studied for over a century. The role of vitamins in psychiatric disorders is an issue that can be addressed within the nutritional factor. It has been known that some vitamin deficiencies can cause psychiatric symptoms and disorders. The role of vitamins in the formation and treatment of schizophrenia, mood disorders, anxiety disorders, eating disorders and neurocognitive disorders has been investigated. When the literature is reviewed, it is seen that the data obtained from the studies in this field are not consistent. Especially, studies on the use of vitamin supplements in the treatment of these disorders have revealed conflicting results.

Keywords: Psychiatry, vitamins, schizophrenia, depression, anxiety, neurocognitive disorders

GİRİŞ

Şizofreni, bipolar afektif bozukluk, depresyon, anksiyete bozuklukları ve madde kullanım bozuklukları başta olmak üzere psikiyatrik bozukluklar oldukça yaygın görülmektedir [1]. Yetişkinlerin yaklaşık üçte biri yaşamları boyunca yaygın görülen ruhsal bozukluklardan birine yakalanmaktadır [2]. Bu durum, erken ölümler ve sağlık sistemleri üzerinde artmış yükü beraberinde getirmektedir [3]. Engelliliğe göre ayarlanmış yaşam yıllarının %13'ünü psikiyatrik bozuklukların oluşturduğu tahmin edilmektedir [4]. Yaklaşık bir asır önce yapılan araştırmalar, diyetteki besin maddelerinin ruh sağlığı açısından önemini göstermektedir. Zihinsel hastalıklarla ilgili besinler üzerine yapılan en eski araştırma çalışmalarından bazıları, B vitaminlerinde eksik olduğu bilinen kişilerde sinirlilik ve ruh hali problemleri gözlemlediğini ve ayrıca manganez ve nikotinik asit gibi besinler ile tedavi edildiğinde ruhsal hastalıklarında olumlu iyileşmeler olduğunu göstermektedir [5-7]. Kişinin ruh hali

hem anlık hem de zaman içerisinde dalgalanan bir seyir göstermektedir. Günümüzde bu durumun dış faktörlerden etkilendiği gibi, kişinin hormonal durumu, nörotransmitter seviyeleri, beslenme değişiklikleri gibi fizyolojik süreçlerden de etkilendiği bilinmektedir [8].

Genetik faktörler, stres, beslenme, ilaçlar ve çevresel faktörler psikiyatrik bozuklukların oluşumunu etkileyen faktörlerdir [9]. Beslenme faktörü içerisinde ele alınabilecek bir konu da vitaminlerin psikiyatrik bozukluklardaki yeridir. Son yıllarda araştırmacıların bu alana olan ilgisinin arttığı gözlenmektedir. Yapılan çalışmalara bakıldığında D vitaminin nörobilişsel bozukluklar, psikotik bozukluklar, depresyon ve anksiyete bozukluklarındaki rolünü araştıran çalışmalar karşımıza çıkmaktadır [10-13]. Yine literatüre bakıldığında zaman B vitamini ve folik asidin depresyon, anksiyete bozuklukları ve psikotik bozukluklar ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [8, 14]. Çalışmamızda, vitaminlerin psikiyatrik bozuklukların etiyoloji ve tedavisindeki rollerini mevcut literatür ışığında tartışmaya çalışacağız.

ŞİZOFRENİ

İnsan vücudunun sağlıklı şekilde işleyebilmesi için vitaminler dahil birçok maddeye ihtiyaç vardır. Vitaminlerin ve minerallerin eksiklik ya da fazlalıkları insan vücudunun işleyişini ve hastalıkların oluşmasını etkileyebilir [15]. Şizofreni de bu hastalıklardan biridir. Şizofreni, en sık 18-35 yaş aralığında görülen ve toplumun yaklaşık %1'ini etkileyen psikiyatrik bir bozukluktur [16]. Şizofreninin santral sinir sisteminde anormalliklere neden olan, genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan, nörogelişimsel bir hastalık olduğu düşünülmektedir [17].

Vitamin düzeyleri ile şizofreni gelişimi arasındaki ilişkiyi ve vitamin tedavilerinin şizofrenideki etkinliğini inceleyen çalışmalar vardır. Yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarında negatif belirtilerin ortaya çıkması ile kan serum folat düzeylerindeki düşüklük arasında anlamlı ilişki bulunmuştur [18]. Yapılan başka bir çalışmada da şizofreni hastalarının kan serum folat düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edilmiş, ancak şizofreni alt türleri arasında fark saptanmamıştır [19]. Yine folat ve B vitaminlerinin homosistein düzeyi üzerinden şizofreni gelişimini etkilediğini gösteren çalışmalar vardır (20). Homosistein, metiyoninden sentezlenen bir aminoasittir ve vücuttaki düzenlenmesi folat ve B vitaminleri aracılığı ile olmaktadır [20]. Şizofreni tanılı hastalarda serum homosistein seviyelerinin yüksek olduğu ve yüksek prenatal homosistein seviyelerinin şizofreni riskini artırdığı tespit edilmiştir [20, 21]. Yüksek homosistein seviyelerinin şizofreninin klinik görünümü ile ilişkili olabileceği düşünülmüş olup, birçok çalışmada folat, B12, B6 vitaminleri gibi homosistein düşürücü ajanların şizofreninin klinik sonuçları üzerindeki etkileri araştırılmıştır [14]. Folik asit takviyesinin şizofrenideki etkinliğini araştırmak için hastalara 12 hafta boyunca folik asit takviyesi yapılmış ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. Bu arada hastalara sabit dozlarda antipsikotik uygulanmaya devam edilmiştir. Tedavi sonrası yapılan değerlendirmede, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği toplam puanı, negatif belirtiler ve genel psikopatoloji alt ölçeklerinde iyileşmeler olduğu gözlenmiştir [22]. B vitamininin şizofreni tanılı hastalarda kullanımının incelendiği bir meta analizde, B vitamini tedavisinin şizofreni semptomlarına orta düzeyde etki ettiği, B vitamin komplekslerinin kullanıldığı çalışmalarda etkinliğin daha fazla olduğu ve daha kısa hastalık sürelerinin gözlendiği tespit edilmiştir [23].

D vitamini eksikliği ile şizofreni gelişimi arasında ilişki olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. D vitamini eksikliği olan sıçanların beyinlerinde şizofreni hastalarınınkine benzer şekilde ventriküllerde genişleme ve kortekste incelmeye olduğu saptanmıştır [24]. Yine gebelikte düşük 25 (OH) D3 düzeylerinin beyin gelişimini olumsuz etkilediği ve etkilenen yavrularda yetişkinlikte şizofreni gelişmesi riskini artırdığı bildirilmiştir [25]. Yapılan araştırmalar şizofreni hastaların bakılan kan serum D vitamini düzeylerinin genel nüfusa oranla düşük olduğu [26-28] ancak bu

düşüklüğün hastalık şiddeti ile korelasyon göstermediği saptanmıştır [27]. Şizofreni oluşumunda otoimmün mekanizmalar da rol oynamaktadır. Nörotransmitter reseptörlerine ve sitokinlere karşı antikor oluşması, bu hastalarda antinükleer antikorların ortaya çıkması, interlökin-3 üreten CD5+B hücrelerin konsantrasyonunun artması gibi immünolojik değişiklikler tespit edilmiştir [29-31]. D vitamininin, anti-inflamatuvar sitokinlerin üretimini artırdığı, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini ve oksidatif stresi azalttığı buna bağlı hasar oluşumunu engellediği gösterilmiştir [32, 33]. Şizofrenin kış doğumlarında, koyu tenli göçmenlerde, soğuk iklimlerde daha fazla görülmesi de şizofreni ve D vitamini arasında ilişkiyi gösteren bir kanıt olarak değerlendirilebilir [34]. D vitamini ve şizofreni arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma olmasına rağmen, şizofreni tanılı hastalarda D vitamini desteğini araştıran çalışmalar oldukça kısıtlıdır [35]. Klozapin tedavisi alan kronik şizofreni tanılı hastalara sekiz haftalık D vitamini takviyesi uygulanmıştır. Bu hastalarda psikotik, depresif, metabolik belirtilerinde anlamlı değişiklikler izlenmezken, hastaların bilişsel işlevlerinde iyileşme olduğu tespit edilmiştir [36]. Başka bir çalışmada yüksek doz D vitamini alımı ile psikotik semptomlar arasındaki ilişki incelenmiş, diyetle yüksek doz D vitamini alan kadınlarda psikotik semptomların daha az gözlendiği belirtilmiştir [37]. D vitamini takviyesi, psikotik belirtilerin azalmasını sağlarken, psikotik hastalarda gözlenen kemik mineral dansitesinde azalma, inflamasyon, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık riskinde artış gibi fiziksel komorbiditenin azalmasına da katkı sağlamaktadır [35].

DUYGUDURUM BOZUKLUKLARI

Duygudurum bozuklukları, dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen yaygın, kronik, tekrarlayan ruhsal bozukluklardır [38, 39]. Bipolar bozukluk (BB) ve majör depresif bozukluk (MDB) önde gelen duygudurum bozukluklarıdır. BB, yineleyen mani, hipomani, depresyon ya da karma görünümlü duygudurum dönemleri ile giden, kronik seyir gösteren bir bozukluktur [40]. Bir spektrum olarak düşünüldüğünde, eşik altı belirtilerin izlendiği ve tedaviden fayda görenlerin de dahil edilmesiyle genel nüfusta yaygınlığının %6.4 oranında olduğu düşünülmektedir [41]. MDB, çökkün duygudurum, ilgi azlığı, anhedoni, yoğun sıkıntı hissi ve bunaltı, umutsuzluk, karamsarlık, intihar düşünceleri, uyku ve iştah sorunları, enerji azlığı, dikkat ve konsantrasyon güçlükleri gibi belirtilerle ortaya çıkan, tek bir atak ya da yineleyici ataklarla seyreden, kişinin işlevselliğini belirgin derecede bozan bir hastalıktır [42]. En sık karşılaşılan duygudurum bozukluğu olan MDB'un yaşam boyu yaygınlığı %1.5 ile %19 arasında değişmektedir [43]. BB ve MDB etiolojisinde, biyolojik, çevresel ve psikososyal faktörler rol oynamaktadır [42, 44].

Vitamin düzeyleri ile duygudurum bozuklukları arasındaki ilişkiyi ve vitamin tedavilerinin duygudurum bozukluklarının tedavisindeki etkinliğini inceleyen

çalışmalar vardır. Altı makalenin dahil edildiği bir meta analizde, bipolar bozukluk tanılı hastalar ile sağlıklı kontrollerin kan serum folat düzeyleri karşılaştırılmış ve BB tanılı hastaların kan serum folat düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin düşük olduğu tespit edilmiştir [45]. BB tanılı hastalarda folat seviyelerinin düşük olmasının metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen polimorfizmi ile ilişkili olduğu ve bunun da BB gelişimi için bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir [46, 47]. BB hastalarının ciddi düzeyde kötü beslenme alışkanlıklarına sahip olduğunu bilinmektedir [48]. Bu nedenle folat eksikliğinin bir beslenme yetersizliği sonucu ortaya çıkabileceği akıld tutulmalı ve bu hastalarda folat takviyesi tedavinin bir parçası olarak ele alınmalıdır. BB tedavisinde lityumun folat ile güçlendirilmesinin, valproik asitle tedavi edilen mani dönemindeki hastalarda folat takviyesinin ve depresyondaki bipolar I hastalarının standart tedavisine folat eklenmesinin olumlu sonuçları olduğu belirtilmiştir [49]. Literatüre bakıldığı zaman BB hastalarında D vitamini rolünün incelendiği çalışmalar çok azdır. Ayaktan tedavi gören BB, şizofreni ve şizoafektif bozukluk hastalarının dahil edildiği bir çalışmada bu hastalık grubunda olan bireylerde D vitamini eksikliğinin normal nüfusa oranla 4.7 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir [50]. B12 ve folat, genellikle metiyonin ve folat döngüsündeki enzimatik reaksiyonlar için kofaktör olarak görev almaktadırlar. Bu besinlerdeki eksiklikler ilgili metabolik yollarda bozukluğa ve homosistein birikimine ve depresif yakınmaların ortaya çıkmasına neden olmaktadır [8]. Yapılan bir çalışmada depresif hastaların yaklaşık %30'unda homosistein yüksekliği bulunmuştur ve bu durum hiperhomosisteinemi ile ruh sağlığı arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir [51]. MDB'da folat ve B12 vitaminlerinin rolünün incelendiği başka bir çalışmada, 110 depresyon hastası ve 220 sağlıklı kontrolün kan serum folat ve B12 düzeyleri karşılaştırılmıştır. MDB hastalarında folat ve B12 düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla düşük olduğu tespit edilmiştir. Azalmış serum folat ve B12 düzeylerinin depresyon riskinde artış ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [52]. Ayrıca B vitaminleri, antidepressan ilaçların için ortak hedef olan dopaminerjik ve serotonerjik nörotransmitterlerin sentezlenmesi ve düzenlenmesinde de önemli rol oynamaktadır. Bu anlamda yapılacak olan vitamin takviyeleri hem depresif yakınmaların azalmasına katkı sağlayacak hem de antidepressan tedavilere kıyasla daha az yan etki riski taşıyacaktır [53].

D vitamininin aktif formu olan kalsitriol, dopamin, adrenalin ve noradrenalin gibi nörotransmitterlerin salınımında hız sınırlayıcı bir basamak olarak kabul tirozin hidroksilazın gen ekspresyonunu aktive etmede önemli bir rol oynar. Bu nörotransmitterler duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde önemli bir yere sahiptirler [54]. Dolayısıyla D vitamini MDB patofizyolojisinde de önemli bir rol oynamaktadır. MDB'da D vitamininin rolünün incelendiği bir derlemede, depresyon tanısı konulmuş kişilerde kan serum

D vitamini seviyelerinin düşük olduğu ve düşük vitamin D düzeyleri ile anhedoni arasında pozitif korelasyon olduğu belirtilmiştir. Ayrıca düşük vitamin D düzeylerine sahip depresyon hastalarında bilişsel fonksiyonların anlamlı düzeyde etkilendiği tespit edilmiştir. Yine aynı gözden geçirmede, gebeliğin ikinci trimesterinde düşük D vitamini düzeylerine bağlı olarak doğum sonrası depresyon riskinin yüksek olabileceği öngörülmüştür [55]. Yine depresyon tanısı konulan 50 hasta ve 50 sağlıklı kontrolün serum D vitamini düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, depresyon hastalarının serum D vitamini düzeylerinin kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur [56]. Birçok çalışmada D vitamini düşüklüğü ile depresyon arasında ilişki olduğu bulunmuştur ancak D vitamini düzeyi ile depresyon arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da vardır [55]. Depresyon tedavisinde D vitamininin etkinliğinin ele alındığı bir derlemede, fluoksetin ile D vitamini kombinasyonunun tek başına fluoksetin kullanımından daha etkili olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada D vitamini takviyesi yapılan hastaların bir yıllık izlemlerinde Beck Depresyon Ölçeği puanlarında anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir. D vitamini takviyesinin düşük serum D vitamini düzeyine sahip olan ve daha şiddetli depresif belirtiler gösterenlerde daha etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca D vitamininin etkili bir antidepressan tedavi olmasının yanında, depresyon tedavisinde daha düşük maliyetli bir yöntem olabileceği vurgulanmıştır [57].

Geriatrik depresyon ileri yaşta önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Oldukça yaygın görülmemekte, daha fazla sekel bırakmakta, daha fazla sağlık hizmetinden faydalanma ve daha yüksek sağlık maliyetlerine neden olmaktadır. Uygun şekilde tedavi edilse dahi kalıntı belirtiler bırakma olasılığı yüksektir [58]. İtalya'da geniş toplum temelli bir çalışmada düşük D vitamini düzeylerine sahip yaşlı yetişkinlerin daha yüksek D vitamini düzeylerine sahip olanlara kıyasla 3 ve 6 yıl sonra daha fazla depresif yakınmalar gösterdikleri belirlenmiştir [59]. Yine kardiyovasküler hastalığı olan yaşlılarda yapılan bir çalışmada, düşük D vitamini düzeyine sahip bireylerde bir yıl sonra MDB gelişme riski üç kat fazla bulunmuştur [60]. Ancak D vitamini desteğinin geriatrik depresyonun önlenmesi ve tedavisindeki rolü hala tartışmalıdır. Oral D vitamini desteğinin etkinliğinin plaseboya göre etkinliğinin değerlendirildiği bir sistematik derlemede, depresyon belirtilerinde D vitamini desteğinin etkili olduğuna dair yeterli kanıt olmadığı belirtilmiştir [61]. Bunun aksine, başka bir meta analizde D vitamini desteğinin antidepressanlarla kıyaslanabilir düzeyde etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır [62]. Bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

ANKSİYETE BOZUKLUKLARI

Anksiyete bozuklukları en yaygın görülen psikiyatrik bozukluklardandır. On iki aylık yaygınlığı %17.7'dir ve her dört kişiden biri bir anksiyete bozukluğu

ölçütlerin karşılamaktadır [63]. Anksiyete bozuklukları arasında ayrılma kaygısı bozukluğu, seçici konuşmazlık (mutizm), özgül fobi, sosyal anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, agorafobi ve yaygın kaygı bozukluğu bulunur [64].

Anksiyete bozukluklarının gelişmesinde vitaminlerin rolü ve tedavideki yerlerinin araştırıldığı çalışmalar vardır. B vitaminlerinin dopaminerjik ve serotonerjik nörotransmitterlerin sentezinde ve düzenlenmesinde kofaktör olarak görev yaptıklarını daha önce belirtmiştik. Bu özellikleri nedeni ile B vitaminleri anksiyete belirtilerinin oluşmasında önemli rol oynamaktadırlar [53]. Daha az yan etki ve daha düşük maliyet nedeniyle B vitaminleri depresyon tedavisinde olduğu gibi, anksiyete bozuklukları tedavisinde de standart tedavilere ek alternatif tedaviler olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak literatür bulguları B vitaminlerinin anksiyete bozukluklarındaki faydası konusunda tutarlı değildir. On iki çalışmanın dahil edildiği ve depresif belirtiler ile anksiyete üzerine B vitamini desteğinin incelendiği bir gözden geçirmede; iki çalışmada kısa süreli vitamin takviyesinin anksiyete belirtilerinde azalma sağladığı, bir çalışmada hafif anksiyete belirtileri üzerine faydalı olduğu, bir çalışmada ise sadece erkek katılımcılarda anksiyete belirtilerinin azalmasını sağladığı, kalan çalışmalarda ise plaseboya üstünlüğünün olmadığı belirtilmiştir [8].

D vitamini ile anksiyete bozuklukları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar azdır ve düşük D vitamini düzeylerinin depresyondan bağımsız anksiyete ile olan ilişkisi hala net değildir [65]. Depresyon ve anksiyete bozukluğu tanıları almış kişiler ve sağlıklı gönüllülerin vitamin D düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada hem depresyon hem de anksiyete bozukluğu bulunanların serum D vitamini düzeyi anlamlı şekilde düşük tespit edilmiştir [66]. Yapılan başka bir çalışmada, D vitamini düşüklüğü bulunan 158 hasta, kontrol grubu ve müdahale grubu olarak iki gruba ayrılmış, müdahale grubuna D vitamini takviyesi yapılmış ve her iki grup başlangıç 3. ay ve 6.ayda değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmelerde, D vitamini takviyesi yapılan grupta Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği puanlarında anlamlı değişiklik olmazken, Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği puanlarında anlamlı düzelmeler izlenmiştir [65].

YEME BOZUKLUKLARI

Yeme bozuklukları (YB), yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip ciddi psikiyatrik bozukluklardır. DSM-5'e göre; anoreksiya nervoza (AN), bulimya nervoza (BN), tıknırcasına yeme bozukluğu, pika, geri çıkarma (geviş getirme) bozukluğu, kaçınan/kısıtlı yiyecek alımı bozukluğu, tanımlanmış diğer bir beslenme ve yeme bozukluğu ve tanımlanmamış beslenme ve yeme bozukluğu olmak üzere sekiz alt gruba ayrılırlar [67]. AN ve BN daha sık karşılaşılan ve daha iyi bilinen klinik tablolar olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak daha nadir görülmekle birlikte başka psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olabilecek ve

AN veya BN'ya dönüşebilecek YB tabloları da vardır [68]. Yapılan geniş toplum temelli çalışmalara rağmen YB'larının yaygınlığı tartışmalıdır. 2000-2018 yıllarını içeren bir literatür taramasında, yaşam boyu YB'nın ağırlıklı ortalamaları kadınlar için % 8.4, erkekler için % 2.2, 12 aylık YB prevalansının ağırlıklı ortalamaları kadınlar için % 2.2, erkekler için % 0.7 ve nokta prevalansın ağırlıklı ortalamaları kadınlar için % 5.7, erkekler için % 2.2 olarak tespit edilmiştir [69]. Etiyolojisinde genetik, nörobiyolojik ve psiko-sosyal ve çevresel etkenler rol almaktadır [70].

YB olan hastaların beslenme alışkanlıkları düzensizdir. Bu hastaların beyin devreleri incelendiğinde dorsal striatumdaki nöronal devreler ve bunların frontal sistemle olan bağlantılarında değişikliklerin yanı sıra beyin hacminde azalma ve serebral kortekste incelleme göze çarpmaktadır [71, 72]. YB olan kişiler vitamin eksiklikleri açısından değerlendirildiğinde; A vitamini düzeylerinin tartışmalı olduğu gözlenmektedir. A vitamini metabolizması için gerekli besin maddelerinin eksikliğine bağlı olarak serum A vitamini düzeylerinin yüksek olabileceği ya da yetersiz A vitamini alınmasına bağlı olarak azalmış serum A vitamini düzeyleri tespit edilebilir [70]. Bu hastalarda folat ve B12 eksikliği de sık karşılaşılan tablolardan biridir. Büyüme ve sinir sistemi gelişiminin yanında hematolojik sistemler içinde gerekli olan bu vitaminlerin eksikliklerinde, gelişimsel problemler, anemi ve beyin hasarı gibi durumlar ortaya çıkabilir [70, 73]. Doku onarımı ve antioksidan etkili C vitamini ve kemik gelişimi için gerekli olan D vitamini eksikliği de sık karşılaşılan tablolardır.

Sadece ilaç tedavilerinin YB olan bireylerde kısıtlı etki ettiği akılda tutulmalı, hastalığın nörobiyolojisi ve gıda alımındaki düzensizlikler de göz önünde tutularak gerekli besin takviyelerinin yapılması sağlanmalıdır. Gerek gıda alımındaki eksikliklere bağlı oluşan vitamin ve mineral eksikliklerinin giderilmesi gerek bu eksikliklere bağlı ortaya çıkan klinik tabloların düzeltilmesi için gerekli takviyelerin yapılması önemlidir. Ayrıca bu hastalıkların uzun süreli tedaviler gerektirdiği düşünüldüğü zaman doğal yollarla yapılacak besin takviyelerinin hastalarda tedavi uyumunu artıracığı da akılda tutulmalıdır [70].

NÖROBİLİŞSEL BOZUKLUKLAR

Nörobilişsel bozukluklar, önceden ulaşılan bir bilişsel işlev düzeyinden düşüşle karakterizedir. DSM-5 nörobilişsel bozuklukları, deliryum, hafif nörobilişsel bozukluk ve ağır nörobilişsel bozukluk (demans) olmak üzere üç sendrom şeklinde tanımlar. Hafif ve ağır nörobilişsel bozukluklarda altta yatan etiyoloji benzerdir (Alzheimer hastalığı [AH], frontotemporal demans, levı cisimciği demans, HIV enfeksiyonu vs.). DSM-5 hafif ve ağır bilişsel bozukluk ayırımını işlevselliğe göre yapmaktadır [67].

Deliryum, dikkat, odaklanma, bellek, yönelimde bozulma ile giden, saatler ve günler içerisinde ortaya çıkan, dalgalı bir seyir gösteren, psikomotor davranış bozukluklarının eşlik edebileceği akut bir beyin

disfonksiyonudur [67]. İleri yaş, demans, fonksiyon kayıpları deliryum için hazırlayıcı faktörler olarak karşımıza çıkarken, erkek cinsiyet, hafif bilişsel bozukluk, laboratuvar anormallikleri ve alkol kötüye kullanımı ise deliryum için artmış risk faktörleridir [74]. İleri daha sık karşımıza çıkan deliryum, artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. D vitamininin bilişsel fonksiyonların korunmasındaki potansiyel rolü deliryum ve D vitamini arasındaki ilişkinin araştırılması açısından ilgi uyandırıcı olmuştur. D vitamininin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisinin incelendiği bir meta analizde, düşük D vitamini düzeylerinin daha kötü bilişsel performans ve bilişsel gerileme ile ilişkili olduğu bulunmuştur [75]. Başka bir çalışmada kalça kırığı nedeni ile yatan hastalarda düşük D vitamini düzeyleri artan deliryum riski ile ilişkilendirilmiştir [76]. Yine yapılan büyük ölçekli, ileriye dönük bir çalışmada, genetik olarak daha yüksek D vitamini düzeylerine sahip katılımcıların deliryum açısından daha düşük riske sahip oldukları tespit edilmiştir [77]. Deliryum tanılı hastalar ve kontrollerin serum D vitamini düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, deliryumlu hastaların D vitamini düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu ve artmış D vitamini düzeylerinin azalmış deliryum riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur [78]. Serotonin, beyin fonksiyonlarının düzenlenmesinde ve deliryum gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir. D vitamininin de serotonin sentezini regüle edebileceği ve serotonin üzerindeki bu etkisi nedeni ile deliryum gelişiminde rol oynayabileceği de düşünülmektedir [79, 80]. Düşük D vitamini ve deliryum arasındaki ilişki göz önünde bulundurulduğunda, deliryum açısından riskli kişilerde yapılacak D vitamini desteği hem deliryum gelişme riskini hem de deliryuma bağlı artmış mortalite ve morbidite riskini azaltması açısından önemlidir. Monoaminyerjik (norepinefrin, serotonin ve dopamin) ve kolinerjik nörotransmitter sistemleri arasındaki denge kaybı deliryum nedenlerinden biridir. B12 ve folat, monoamin nörotransmitterinin metabolizasında önemli bir rol oynamaktadır ve dolayısıyla eksiklikleri deliryum gelişimi için önemli bir faktör olabilir [81]. B12 ve folat eksikliklerinin homosistein yüksekliğine neden olduğunu belirttik. Artmış homosistein düzeyleri, AH, kardiyovasküler hastalık riskinde artma, vasküler demans, serebral ve hipokampal atrofiyle ilişkilidir ve deliryum için bir risk faktörüdür [82]. B12 vitamin eksikliği ile deliryum gelişme riski arasındaki ilişki özellikle postoperatif hasta gruplarında çalışılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Koroner bypass cerrahisi (CABG) geçiren 200 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, B12 eksikliği olan kişilerde deliryum insidansının daha yüksek olduğu ve deliryum gelişen grupta B12 vitamin seviyesinin anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur [83]. CABG geçiren 296 hastanın dahil edildiği ileriye dönük bir çalışmada, hastaların serum B12, folat ve homosistein seviyeleri ile deliryum gelişimi arasındaki ilişki incelenmiş, aradaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur [81]. Bir başka

çalışmada, hafif ila orta derecede demansı bulunan ve düşük serum B12 düzeylerine sahip 30 yaşlı hastaya on altı hafta boyunca B12 vitamini takviyesi yapılmıştır. Yapılan değerlendirmelerde hastaların bilişsel fonksiyonlarında düzelme olmazken, deliryum derecelendirme ölçeği puanlarında iyileşme olduğu gözlenmiştir [84]. Bu alanda daha geniş katılımlı hasta grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Folat, B6 ve B12 vitaminlerinin eksiklikleri, nörolojik bozukluklara, bilişsel işlevlerde bozulmaya ve demansa yol açabilir [81]. Ek olarak B1 vitamini de bilişsel bozukluk ve demans gelişimi ile ilişkilidir [85]. B vitaminlerinin eksikliği ve yüksek homosistein düzeylerinin bilişsel bozulma ve demans gelişimi üzerindeki etkisinden yola çıkarak, B vitamini takviyesinin bilişsel gerileme üzerinde etkisinin olup olmadığı bir meta analizde incelenmiştir. Bu meta analizde yalnızca önleme denemelerine odaklanılmış olup, hafif bilişsel bozukluk ve demans tanısı olan kişiler dahil edilmemiştir. Meta analiz sonucunda oral B vitamini takviyesinin bilişsel bozukluğu önlediğine dair kanıt bulunamamıştır [85].

D vitamini, nörotrofi, nörotransmisyon, nöroproteksiyon ve nöroplastisitede önemli rol oynamaktadır. Bu etkileri nedeni ile demans etiolojisinde rol alabileceği öne sürülmüştür [86]. Bu olası etkileri nedeni ile D vitamininin bilişsel fonksiyonlarda gerileme ve demans gelişimindeki rolü birçok araştırmada ele alınmış ancak elde edilen verilerin çelişkili olduğu gözlenmiştir. Beş kohort çalışmasının dahil edildiği bir meta analizde, D vitamini düzeylerinin yeterli olmasının daha düşük demans riski ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır [87]. Başka meta-analizde şiddetli D vitamini eksikliğinin demans riskini %54 artırdığını bildirmiştir [88]. Uzun süreli bir izlem çalışmasında, düşük D vitamini konsantrasyonlarının 20 yıllık izlem neticesinde bilişsel gerileme ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığı bulunmuştur [89]. Çalışma sonuçlarındaki tutarsızlık, literatür araştırma stratejilerindeki, dahil etme kriterlerindeki, istatistiksel analizlerdeki ve karıştırıcı faktörlere yönelik ayarlamalardaki farklılıklar gibi birçok faktörden kaynaklanıyor olabilir.

Yine E Vitamini, antioksidatif ve anti-inflamatuvar özellikleri ile iyi bilinen, dolayısıyla beyindeki oksidatif stres ve inflamasyonu önlemedeki rolü olduğu düşünülen ve AH tedavisinde olası faydaları araştırılan bir vitamindir [90]. AH ve mikrobeyinler ile ilgili 80 çalışmanın gözden geçirildiği bir meta analizde, serum E vitamini düzeylerinin AH olanlarda daha düşük olduğu bulunmuştur [91]. On yedi çalışmanın dahil edildiği başka bir meta analizde, 904 AH ve 1153 sağlıklı kontrolün serum E vitamini düzeyleri karşılaştırılmış ve AH olan grupta serum E vitamini düzeyinin anlamlı derecede düşük olduğu belirtilmiştir [92]. 116 çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde AH olanlarda E vitamini seviyelerinin beyin omurilik sıvısı ve beyinde anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur [93]. E vitamini takviyesi ile AH gelişme riskinin azaldığını gösteren çalışmalar vardır. 633

kişiyeye E vitamini takviyesi yapılarak 4.3 yıl boyunca izlendikleri ileriye dönük bir çalışmada katılımcıların hiçbirinde AH gelişmediği bildirilmiştir [94]. Altı yıl süren başka bir çalışma verileri bir önceki çalışmayı destekler nitelikte sonuçlar elde edilmiştir [95]. AH tedavisinde E vitamininin rolü tartışmalıdır, çalışmalardan elde edilen veriler tutarlı değildir. 342 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, iki yıl boyunca E vitamini desteği ve plasebo verilmiş ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda E vitamini desteğinin AH hızını yavaşlattığı bulunmuştur [96]. 769 kişinin katılımı ile yapılan ve katılımcılara üç yıl boyunca E vitamini takviyesi yapılan başka bir çalışmada, E vitamini takviyesinin herhangi bir faydasının olmadığı belirtilmiştir [97].

Ayrıca antioksidan etkinliği olan ve beyni oksidatif strese karşı koruyucu etkiye sahip bir vitamin olan C vitamininin AH'daki rolü de araştırılmıştır. Yapılan bir meta analizde AH olanlarda serum C vitamini düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur [91]. C ve E vitamini kombinasyonunun bir yıl süre ile uygulandığı hastalarda, beyin omurilik sıvısında lipit oksidasyonunun önemli derecede azaldığı ancak AH seyri üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir [98]. Galasko ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışma ile de bu veriler desteklenmiştir [99]. AH ile E ve C vitamini takviyesi konusunda daha geniş katımlı, ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

VİTAMİN TEDAVİSİNİN YAN ETKİLERİ

Vitamin tedavileri uygulanırken zaman zaman istenmeyen yan etkilerle de karşılaşılabilir.

Oral ya da intramüsküler (İM) B12 vitamini genellikle iyi tolere edilmekte ve düşük yan etki profili göstermektedir. Nadiren anafilaksi ya da alerjik reaksiyonlar gibi ciddi yan etkiler görülmektedir [100]. İM yapılan B12 vitamini uygulaması sonrası gelişen anafilaksi vakalarının çoğu oral alınan yüksek dozları tolere edebilmiştir. Nadir ancak ölümcül olabilen bir

yan etki ise makrositer anemisi olan hastalarda İM B12 vitamini uygulanması sonrası gelişen potasyum düşüklüğüdür. Yine İM uygulamalarda folikülit vakaları bildirilmiştir ancak tedavinin kesilmesi ile kısa sürede kayboldukları bildirilmiştir. Ayrıca B12'ye bağlı, ağız kuruluğu, bulantı ve bulanık görme de bildirilen yan etkiler arasındadır [101].

D vitamininin yüksek dozlarda kullanılması intoksikasyon tablosuna neden olabilir. İntoksikasyon ile başvuran hastalarda iştahsızlık, kilo alamama, çok su içme, çok idrara çıkma, kabızlık, kusma, ateş yakınmaları gözlenebilir. Ayrıca artmış D vitamini düzeyi, bağırsaklardan kalsiyum eliminasyonunu artırarak, kemiklerden kalsiyum salınmasına, hiperkalsemi ve hiperkalsiüriye neden olur. Gerekli müdahaleler yapılmazsa nefrolitiazis ve nefrokalsinozis gelişebilir [102].

TARTIŞMA

Psikiyatrik bozukluklar dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen, kişilerin işlevselliğini önemli ölçüde bozabilen, iş gücü kaybı nedeni ile ciddi ekonomik sonuçlar doğurabilen, sağlık hizmeti kullanımı ve sosyal güvenlik harcamalarının artmasına neden olan önemli halk sağlığı sorunlarıdır. Bu bozuklukların önlenmesine yönelik atılacak adımlar önem arz etmektedir. İlaç dışı takviyeler ve gıda maddelerinin koruyucu etkisinin bilinmesi bu alanda atılacak adımları daha kolaylaştırır. Yazımızda, vitaminlerin psikiyatrik bozuklukların oluşumundaki rolü ve tedavideki yerleri konusunda genel bir bakış açısı yaratmaya çalıştık. Vitaminlerin psikiyatrik bozukluklardaki rolüne ilişkin birçok kanıt olmakla beraber bu alanda yapılacak çalışmalara hala ihtiyaç olduğu kesindir.

Çıkar çatışması: Yok

Finansal destek: Yok

KAYNAKLAR

- Hyman S, Chisholm D, Kessler R, Patel V, Whiteford H. Mental disorders. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB et al. (Eds). Disease control priorities in developing countries. New York: Oxford University Press, 2006: 605-25.
- Steel Z, Marnane C, Iranpour C, et al. The global prevalence of common mental disorders: A systematic review and meta-analysis 1980–2013. *Int J Epidemiol* 2014;43(2):476-93.
- Charlson FJ, Baxter AJ, Dua T, Degenhardt L, Whiteford HA, Vos T. Excess mortality from mental, neurological and substance use disorders in the Global Burden of Disease Study 2010. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2015;24(2):121-40.
- Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *The Lancet Psychiatry* 2016; 3(2):171-8.
- Hoobler BR. Symptomatology of Vitamin B deficiency in infants. *JAMA* 1928;91(5):307-10.

- Reed GE. The use of manganese chloride as treatment in dementia præcox. *Can Med Assoc J* 1929;21(1):46.
- Sydenstricker V, Cleckley H. The effect of nicotinic acid in stupor, lethargy and various other psychiatric disorders. *American Journal of Psychiatry* 1941;98(1):83-92.
- Young LM, Pipingas A, White DJ, Gauci S, Scholey A. A systematic review and meta-analysis of B vitamin supplementation on depressive symptoms, anxiety, and stress: Effects on healthy and 'at-risk' individuals. *Nutrients* 2019;1(9):2232.
- Lim SY, Kim EJ, Kim A, Lee HJ, Choi HJ, Yang SJ. Nutritional factors affecting mental health. *Clin Nutr Res* 2016;5(3):143-52.
- Belvederi Murri M, Respino M, Masotti M, et al. Vitamin D and psychosis: Mini meta-analysis. *Schizophr Res* 2013;150(1):235-9.
- Casseb GAS, Kaster MP, Rodrigues ALS. Potential role of vitamin D for the management of depression and anxiety. *CNS Drugs* 2019;33(7):619-37.

12. Landel V, Annweiler C, Millet P, Morello M, Féron F. Vitamin D, cognition and Alzheimer's disease: The therapeutic benefit is in the D-tails. *J Alzheimers Dis* 2016;53(2):419-44.
13. Jamilian H, Amirani E, Milajerdi A, et al. The effects of vitamin D supplementation on mental health, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019;94:109651.
14. Allott K, McGorry PD, Yuen HP, et al. The Vitamins in psychosis study: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effects of vitamins B(12), B(6), and folic acid on symptoms and neurocognition in first-episode psychosis. *Biol Psychiatry* 2019;86(1):35-44.
15. Kozyra M, Klas J, Szabat M, Samoń-Drzewicka AM, Milanowska J. The relationship between the diet, microelements, macronutrients and vitamins on the schizophrenia-literature analysis. *J Educ Health Sport* 2020;10(9):369-77
16. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 2013;382(9904):1575-86.
17. Bobo WV, Rapoport JL, Abi-Dargham A, Fatemi SH, Meltzer HY. The neurobiology of schizophrenia. In: Tasman A, Kay J, Lieberman JA, First MB, Riba MB (Eds). *Psychiatry*. New Jersey: John Wiley & Sons Ltd, 2015.
18. Goff DC, Bottiglieri T, Arning E, et al. Folate, homocysteine, and negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161(9):1705-8.
19. Herrán A, García-Unzueta MT, Amado JA, López-Cordovilla JJ, Díez-Manrique JF, Vázquez-Barquero JL. Folate levels in psychiatric outpatients. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999;53(4):531-3.
20. Muntjewerff JW, Kahn RS, Blom HJ, den Heijer M. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase and risk of schizophrenia: A meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2006;11(2):143-9.
21. Brown AS, Bottiglieri T, Schaefer CA, et al. Elevated prenatal homocysteine levels as a risk factor for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(1):31-9.
22. Roffman JL, Petrucci LJ, Tanner AS, et al. Biochemical, physiological and clinical effects of l-methylfolate in schizophrenia: A randomized controlled trial. *Mol Psychiatry* 2018;23(2):316-22.
23. Firth J, Stubbs B, Sarris J, et al. The effects of vitamin and mineral supplementation on symptoms of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2017;47(9):1515-27.
24. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience* 2003;118(3):641-53.
25. McGrath JJ, Eyles DW, Pedersen CB, et al. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: A population-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(9):889-94.
26. Firth J, Carney R, Stubbs B, et al. Nutritional deficiencies and clinical correlates in first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2018;44(6):1275-92.
27. Itzhaky D, Amital D, Gorden K, Bogomolni A, Arnsion Y, Amital H. Low serum vitamin D concentrations in patients with schizophrenia. *Isr Med Assoc J* 2012;14(2):88-92.
28. Valipour G, Saneei P, Esmailzadeh A. Serum vitamin D levels in relation to schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(10):3863-72.
29. Goldsmith CA, Rogers DP. The case for autoimmunity in the etiology of schizophrenia. *Pharmacotherapy* 2008;28(6):730-41.
30. Sirota P, Bogdanov I, Katzav A, Hershko R, Chapman J. Reduced anticardiolipin antibodies in first episode and chronic schizophrenia. *Psychiatry Res* 2006;144(2-3):211-6.
31. Strous RD, Shoenfeld Y. Schizophrenia, autoimmunity and immune system dysregulation: A comprehensive model updated and revisited. *J Autoimmun* 2006;27(2):71-80.
32. McCann JC, Ames BN. Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? *FASEB J* 2008;22(4):982-1001.
33. Halicka HD, Zhao H, Li J, Traganos F, Studzinski GP, Darzynkiewicz Z. Attenuation of constitutive DNA damage signaling by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Aging (Albany NY)* 2012;4(4):270-8.
34. McGrath J. Hypothesis: Is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia? *Schizophr Res* 1999;40(3):173-7.
35. van der Leeuw C, de Witte LD, Stellinga A, et al. Vitamin D concentration and psychotic disorder: Associations with disease status, clinical variables and urbanicity. *Psychol Med* 2020;50(10):1680-6.
36. Krivoy A, Onn R, Vilner Y, et al. Vitamin D supplementation in chronic schizophrenia patients treated with clozapine: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *EBioMedicine* 2017;26:138-45.
37. Hedelin M, Löf M, Olsson M, et al. Dietary intake of fish, omega-3, omega-6 polyunsaturated fatty acids and vitamin D and the prevalence of psychotic-like symptoms in a cohort of 33,000 women from the general population. *BMC Psychiatry* 2010;10:38.
38. Sanacora G, Zarate CA, Krystal JH, Manji HK. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7(5):426-37.
39. Deligiannidis KM, Byatt N, Freeman MP. Pharmacotherapy for mood disorders in pregnancy: A review of pharmacokinetic changes and clinical recommendations for the therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34(2):244-55.
40. Maj M, Akiskal HS, Lopez-Ibor JJ, Sartorius N. *Bipolar Disorders*. West Sussex: Wiley; 2002.
41. Cederlöf M, Larsson H, Lichtenstein P, Almqvist C, Serlachius E, Ludvigsson JF. Nationwide population-based cohort study of psychiatric disorders in individuals with Ehlers-Danlos syndrome or hypermobility syndrome and their siblings. *BMC Psychiatry* 2016;16:207.
42. Çelik FH, Hocaoglu Ç. Major depresif bozukluk tanımı, etyolojisi ve epidemiyolojisi: Bir gözden geçirme. *Çağdaş Tıp Dergisi* 2016;6(1):51-66.
43. Olchanski N, McInnis Myers M, Halseth M, et al. The economic burden of treatment-resistant depression. *Clin Ther* 2013;35(4):512-22.
44. Yeloğlu ÇH. Önemli bir ruh sağlığı sorunu: Bipolar bozukluk. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi* 2017;8(30):41-54.
45. Hsieh YC, Chou LS, Lin CH, Wu HC, Li DJ, Tseng PT. Serum folate levels in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2019;19(1):305.
46. Kempisty B, Mostowska A, Górska I, et al. Association of 677C>T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene with bipolar disorder and schizophrenia. *Neurosci Lett* 2006;400(3):267-71.
47. Ozbek Z, Kucukali CI, Ozkok E, et al. Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms

- on homocysteine, folate and vitamin B12 in patients with bipolar disorder and relatives. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32(5):1331-7.
48. Abdulle AM, Pathan JY, Moussa N, Gariballa S. Association between homocysteine and endothelial dysfunction markers in stroke disease. *Nutr Neurosci* 2010;13(1):2-6.
49. Łojko D, Stelmach-Mardas M, Suwalska A. Is diet important in bipolar disorder? *Psychiatr Pol* 2018;52(5):783-95.
50. Boerman R, Cohen D, Schulte PF, Nugter A. Prevalence of vitamin D deficiency in adult outpatients with bipolar disorder or schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2016;36(6):588-92.
51. Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, Toone BK, Carney MW, Reynolds EH. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69(2):228-32.
52. Khosravi M, Sotoudeh G, Amini M, Raisi F, Mansoori A, Hosseinzadeh M. The relationship between dietary patterns and depression mediated by serum levels of Folate and vitamin B12. *BMC Psychiatry* 2020;20(1):63.
53. Sarris J, Murphy J, Mischoulon D, et al. Adjunctive nutraceuticals for depression: A systematic review and meta-analyses. *Focus (American Psychiatr Publ)* 2018;16(3):328-40.
54. Parker GB, Brotchie H, Graham RK. Vitamin D and depression. *J Affect Disord* 2017;208:56-61.
55. Hoffmann K, Emons B, Brunnhuber S, Karaca S, Juckel G. The role of dietary supplements in depression and anxiety - a narrative review. *Pharmacopsychiatry* 2019;52(6):261-79.
56. Abraham A, Krishnan S, Subhakumari KN, Chakkalakudy GG. Vitamin D levels in depressive disorder. *J Evid Based Med Healthc* 2019;6(11):862-5.
57. Geng C, Shaikh AS, Han W, Chen D, Guo Y, Jiang P. Vitamin D and depression: Mechanisms, determination and application. *Asia Pac J Clin Nutr* 2019;28(4):689-94.
58. Okereke OI, Reynolds CF 3rd, Mischoulon D, et al. The VITamin D and Omega-3 Trial-Depression Endpoint Prevention (VITAL-DEP): Rationale and design of a large-scale ancillary study evaluating vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for prevention of late-life depression. *Contemp Clin Trials*. *Contemp Clin Trials* 2018;68:133-45.
59. Milaneschi Y, Shardell M, Corsi AM, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in older women and men. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(7):3225-33.
60. May HT, Bair TL, Lappé DL, et al. Association of vitamin D levels with incident depression among a general cardiovascular population. *Am Heart J* 2010;159(6):1037-43.
61. Li G, Mbuagbaw L, Samaan Z, et al. Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: A systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(3):757-67.
62. Spedding S. Vitamin D and depression: A systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws. *Nutrients* 2014;6(4):1501-18.
63. Abay E. Anksiyete Bozuklukları. In: Sadock B, Sadock VA, Ruiz P editors. *Kaplan & Sadock Psikiyatri (Çev. ed. Bozkurt A). Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2016, pp: 387-417.*
64. Kupfer DJ. Anxiety and DSM-5. *Dialogues Clin Neurosci* 2015;17(3):245-6.
65. Zhu C, Zhang Y, Wang T, et al. Vitamin D supplementation improves anxiety but not depression symptoms in patients with vitamin D deficiency. *Brain and Behav* 2020;10(11):e01760.
66. Bičiková M, Dušková M, Vítků J, et al. Vitamin D in anxiety and affective disorders. *Physiol Res* 2015;64(2):101-3.
67. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). American Psychiatric Publishing, Arlington, VA, 2013.
68. Michalska A, Szejko N, Jakubczyk A, Wojnar M. Nonspecific eating disorders - a subjective review. *Psychiatr Polska* 2016;50(3):497-507.
69. Galmiche M, Déchelotte P, Lambert G, Tavolacci MP. Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: A systematic literature review. *Am J Clin Nutr* 2019;109(5):1402-13.
70. Díaz-Marsá M, Alberdi-Páramo I, Niell-Galmés L. Nutritional supplements in eating disorders. *Actas Esp Psiquiatr* 2017;45(Supplement):26-36.
71. Foerde K, Steinglass JE, Shohamy D, Walsh BT. Neural mechanisms supporting maladaptive food choices in anorexia nervosa. *Nat Neurosci* 2015;18(11):1571-3.
72. King JA, Geisler D, Ritschel F, et al. Global cortical thinning in acute anorexia nervosa normalizes following long-term weight restoration. *Biol Psychiatry* 2015;77(7):624-32.
73. Setnick J. Micronutrient deficiencies and supplementation in anorexia and bulimia nervosa: A review of literature. *Nutr Clin Pract* 2010;25(2):137-42.
74. Marcantonio ER. Delirium in hospitalized older adults. *N Engl J Med* 2017;377(15):1456-66.
75. Goodwill AM, Szoek C. A systematic review and meta-analysis of the effect of low vitamin D on cognition. *J Am Geriatr Soc* 2017;65(10):2161-8.
76. Quraishi SA, Litonjua AA, Elias KM, et al. Association between pre-hospital vitamin D status and hospital-acquired new-onset delirium. *Br J Nutr* 2015;113(11):1753-60.
77. Bowman K, Jones L, Pilling LC, et al. Vitamin D levels and risk of delirium: A mendelian randomization study in the UK Biobank. *Neurology* 2019;92(12):e1387-e94.
78. Chouët J, Sacco G, Karras SN, Llewellyn DJ, Sánchez-Rodríguez D, Annweiler C. Vitamin D and delirium in older adults: A case-control study in geriatric acute care unit. *Front Neurol* 2020;11:1034.
79. Patrick RP, Ames BN. Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: Relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior. *FASEB J* 2015;29(6):2207-22.
80. van der Mast RC, Fekkes D. Serotonin and amino acids: Partners in delirium pathophysiology? *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000;5(2):125-31.
81. Vahdat Shariatpanahi M, Velayati A, Jamalian SA, Babavaynejad M, Vahdat Shariatpanahi Z. The relationship between serum cobalamin, folic acid, and homocysteine and the risk of post-cardiac surgery delirium. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019;15:1413-9.
82. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: A synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63(7):764-72.
83. Sevuk U, Baysal E, Ay N, et al. Relationship between cobalamin deficiency and delirium in elderly patients undergoing cardiac surgery. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:2033-9.
84. Kwok T, Lee J, Lam L, Woo J. Vitamin B(12) supplementation did not improve cognition but reduced delirium in demented patients with vitamin B(12) deficiency. *Arch Gerontol Geriatr* 2008;46(3):273-82.

85. Behrens A, Graessel E, Pendergrass A, Donath C. Vitamin B - Can it prevent cognitive decline? A systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2020;9(1):111.
86. Anjum I, Jaffery SS, Fayyaz M, Samoo Z, Anjum S. The Role of vitamin D in brain health: A mini literature review. *Cureus* 2018;10(7):e2960.
87. Jayedi A, Rashidy-Pour A, Shab-Bidar S. Vitamin D status and risk of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis of dose-response †. *Nutr Neurosci* 2019;22(11):750-9.
88. Sommer I, Griebler U, Kien C, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia: A systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr* 2017;17(1):16.
89. Schneider ALC, Zhao D, Lutsey PL, et al. Serum vitamin D concentrations and cognitive change over 20 years: The atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *Neuroepidemiology* 2018;51(3-4):131-7.
90. Aggarwal BB, Sundaram C, Prasad S, Kannappan R. Tocotrienols, the vitamin E of the 21st century: Its potential against cancer and other chronic diseases. *Biochem Pharmacol* 2010;80(11):1613-31.
91. Lopes da Silva S, Vellas B, Elemans S, et al. Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement* 2014;10(4):485-502.
92. Dong Y, Chen X, Liu Y, et al. Do low-serum vitamin E levels increase the risk of Alzheimer disease in older people? Evidence from a meta-analysis of case-control studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2018;33(2):e257-e63.
93. de Wilde MC, Vellas B, Girault E, Yavuz AC, Sijben JW. Lower brain and blood nutrient status in Alzheimer's disease: Results from meta-analyses. *Alzheimers Dement* 2017;3(3):416-31.
94. Morris MC, Beckett LA, Scherr PA, et al. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of incident Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998;12(3):121-6.
95. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA* 2002;287(24):3230-7.
96. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's disease cooperative study. *N Engl J Med* 1997;336(17):1216-22.
97. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005;352(23):2379-88.
98. Arlt S, Müller-Thomsen T, Beisiegel U, Kontush A. Effect of one-year vitamin C- and E-supplementation on cerebrospinal fluid oxidation parameters and clinical course in Alzheimer's disease. *Neurochem Res* 2012;37(12):2706-14.
99. Galasko DR, Peskind E, Clark CM, et al. Antioxidants for Alzheimer disease: A randomized clinical trial with cerebrospinal fluid biomarker measures. *Arch Neurol* 2012;69(7):836-41.
100. Wang H, Li L, Qin LL, Song Y, Vidal-Alaball J, Liu TH. Oral vitamin B(12) versus intramuscular vitamin B(12) for vitamin B(12) deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3(3):Cd004655.
101. Buesing S, Costa M, Schilling JM, Moeller-Bertram T. Vitamin B12 as a treatment for pain. *Pain Physician* 2019;22(1):E45-e52.
102. Buluş D, Yasemin İ, Demet E, Andıran N. D vitamini intoksikasyonuna bağlı hiperkalsemi: Olgu sunumu. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2016;10(4):277-9.