

PAPER DETAILS

TITLE: SIZOFRENI TANILI HASTALARDA D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN PSİKOTİK VE DEPRESİF BELİRTİLERLE İLİSKİSİNİN İNCELENMESİ

AUTHORS: Mehmet Baltacıoğlu,Meltem Pusuroğlu,Bulent Bahceci,Cicek Hocaoglu,Fatma Gül
Helvacı Çelik

PAGES: 84-91

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/2479709>

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Original Article

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Mehmet BALTACIOĞLU
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi,
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Psikiyatri Kliniği,
Rize, Türkiye
mhmtblt6117@gmail.com

Geliş Tarihi : 10 Haziran 2022
Received

Kabul Tarihi : 25 Ağustos 2022
Accepted

E Yayın Tarihi : 01 Ocak 2024
Online published

Bu makalede yapılacak atıf
Cite this article as

Baltacioğlu M, Puşuroğlu M,
Bahçeci B, Hocaoglu Ç,
Helvacı Çelik FG.
Şizofreni Tanılı Hastalarda
D Vitamini Düzeylerinin Psikotik ve
Depresif Belirtilerle İlişkisinin
İncelenmesi
Akd Tıp D 2024;10(1): 84-91

Mehmet BALTACIOĞLU
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi,
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Psikiyatri Kliniği,
Rize, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-3332-7117

Meltem PUŞUROĞLU
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi,
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Psikiyatri Kliniği,
Rize, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-1970-3262

Bülent BAHÇECİ
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi,
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Psikiyatri Kliniği,
Rize, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-7591-3643

Çiçek HOCaoğlu
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi,
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Psikiyatri Kliniği,
Rize, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-6613-4317

Fatma Gül HELVACI ÇELİK
Giresun Üniversitesi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Psikiyatri Kliniği,
Giresun, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-4802-9641

DOI: 10.53394/akd.1129103

Şizofreni Tanılı Hastalarda D Vitamini Düzeylerinin Psikotik ve Depresif Belirtilerle İlişkisinin İncelenmesi

Evolution of the Relationship of Vitamin D Levels with Psychotic and Depressive Symptoms in Patients with Schizophrenia

ÖZ

Amaç:

Şizofreni pozitif, negatif, afektif ve bilişsel belirtilerle karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur. Şizofrenide etiyoijiyi aydınlatmaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Son dönem çalışmalar D vitamini düzeyleri ve şizofreni ilişkisine odaklanmıştır. Bu çalışmada D vitamini düzeyleri ile şizofreni hastalarındaki semptom şiddeti ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler:

Çalışmaya Rize Devlet Hastanesi Toplum Ruh Sağlığı Merkezine kayıtlı toplam 93 hasta dahil edildi. Katılımcıların D vitamini düzeylerini tespit etmek için dolaşımda en yüksek konsantrasyonda bulunan 25(OH)D vitamini formu kullanıldı. Tespit edilen D vitamini değerleri Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (Scale for the Assessment of Negative Symptoms-SANS), Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (Scale for the Assessment of Positive Symptoms-SAPS), Calgary Depresyon Ölçeği (Calgary Depression Scale-CDÖ) ortalama puanları ve sosyodemografik verilerle karşılaştırıldı.

Bulgular:

Çalışmamızda, şizofreni hastalarının % 61,3'ünde optimal seviyelerin altında D vitamin düzeyleri saptandı. Katılımcıların % 23,7'inde D vitamini eksikliği, %37,6'sında D vitamini yetersizliği vardı. Ortalama ölçek puanlarının D vitamini düzeyleri ile ilişkisine bakıldığında SANS ve SAPS ölçek puanları ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. CDÖ ölçeği puanları ile D vitamini düzeyleri arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı negatif bir ilişki saptandı. D vitamini eksikliği olan grupta CDÖ puanları diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksekti (p: 0,001).

Sonuç:

Çalışmamızda şizofreni hastalarının büyük bir çoğunluğunda optimal seviyelerin altında D vitamini düzeyleri saptandı. Tespit edilen düşük D vitamini düzeylerinin de depresif belirtilerle ilişkili olduğu gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler:

Şizofreni, Vitamin D, Vitamin D eksikliği

ABSTRACT**Objective:**

Schizophrenia is a neurodevelopmental disorder characterized by positive, negative, affective and cognitive symptoms. Numerous studies have been conducted to elucidate the etiology of schizophrenia. Recent studies have focused on the relationship between vitamin D levels and schizophrenia. In this study, the relationship between vitamin D levels and symptom severity in schizophrenia patients was investigated.

Material and Methods:

A total of 93 patients registered in Rize State Hospital Community Mental Health Center were included in this study. To determine the vitamin D levels of the participants, the 25(OH) D form of vitamin D, which has the highest concentration in circulation, was used. Detected vitamin D values were compared with the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), the Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS), Calgary Depression Scale (CDS) mean scores and sociodemographic data.

Results:

In our study, vitamin D levels below optimal levels were found in 61.3% of schizophrenia patients. 23.7% of the participants had vitamin D deficiency and 37.6% had vitamin D insufficiency. Considering the relationship between mean scale scores and vitamin D levels, no significant relationship was found between SANS and SAPS scores and vitamin D levels. A statistically significant relationship was found between CDS scores and vitamin D levels. In the group with vitamin D deficiency, CDS scores were significantly higher than the other groups ($p: 0.001$).

Conclusion:

In our study, vitamin D levels below optimal levels were found in the majority of patients with schizophrenia. It was observed that low vitamin D levels detected were also associated with depressive symptoms.

Key Words:

Schizophrenia, Vitamin D, Vitamin D Deficiency

GİRİŞ

Şizofreni yaklaşık olarak toplumun % 1'ini etkileyen pozitif, negatif, afektif ve bilişsel belirtilerle karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur (1,2). Yaşam boyu sürmesi ve ciddi yeti yitimiyle sonuçlanması nedeniyle tanımlandığı ilk günden beri bozukluğu anlamaya yönelik çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu çok sayıdaki araştırmaya rağmen ne yazık ki şizofrenideki birçok bilinmezlik halen aydınlatılamamıştır. Özellikle de şizofreninin etiyolojik temellerini aydınlatmaya yönelik çalışmalar halen bir sonuca varamamıştır (2,3). Son yıllarda bu çalışmalar nöroendokrin sistem üzerine odaklanmıştır. Bunlar içerisinde de D vitamini ve şizofreni ilişkisi son 20 yıldaki çalışmaların ilgi odağı olmuştur (4,5). D vitamini, ultraviyole ışık etkisiyle ciltte sentez edilebilen ya da eser miktarda diyetle alınan steroid yapılı bir hormondur. Ciltte sentez edildiği haliyle

aktif halde olmayan bu hormon karaciğer ve böbrekte geçirmiş olduğu iki adet hidroksilasyon reaksiyonu ile aktif hale gelebilmektedir. Aktif hale döndükten sonra da vücutta birçok sistemde etkili olabilmektedir (4-6). D vitamininin kemik metabolizması üzerindeki etkileri iyi bilinmesine rağmen diğer sistemler üzerindeki etkisi; özellikle de santral sinir sistemi üzerindeki etkisi görmezden gelinmiştir. Son dönemde yapılan çalışmalarla D vitamininin merkezi sinir sistemi üzerinde önemli etkilerinin olduğu (nörotransmitter sentezi, nörotrofik faktörlerin salınımı, nöroprotektif etki gibi) anlaşılmıştır.

Yine yapılan çalışmalarla düşük D vitamini düzeylerinin parkinson hastalığı, alzheimer hastalığı, otizm ve şizofreni gibi pek çok nörogelişimsel ve nörodegeneratif bozuklukla ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (7-9). Ayrıca çalışmalarda güneş ışığından yeterince faydalanamama, kuzey enleminde yaşama, koyu pigmente deriye sahip olma ve kış mevsiminde doğma gibi faktörlerin hem D vitamini eksikliği ve hem de şizofrenide ortak nedensel faktörler olması, “şizofreni ve D vitamini eksikliği arasında bir ilişki olabilir mi?” sorusunu aklı getirmiştir. D vitamini reseptörlerinin ve 1-alfa hidroksilaz enziminin beyinde tespit edilmesi ile beraber bu hipotez daha da güçlenmiştir (3,10). Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarının yaklaşık % 65'inde D vitamini eksikliğinin olduğu ve D vitamini seviyelerinin de sağlıklı kontrollere göre 5,91 ng/ml daha düşük olduğu ortaya konulmuştur (11). D vitamini seviyeleri ile şizofreni arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışan ilk çalışmalar Mc Grath ve arkadaşlarının bebeklerle yapmış olduğu çalışmalara dayanmaktadır.

Mc Grath ve arkadaşları bir yaş civarı bebeklerde D vitamini takviyesinin şizofreni riskini önemli ölçüde azalttığını göstermişlerdir (12). Yine Mc Grath ve arkadaşları 2010 yılında geriye dönük olarak 800 şizofreni hastasını taramış oldukları başka bir çalışmada ise bebeklikteki düşük D vitamini seviyelerinin ileri yaşta artmış şizofreni riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (13). Benzer sonuçlar yaşamlarının ilk yılında D vitamini takviyesi alan bebeklerin almayanlara göre ileri yaşta şizofreni riskinin azaldığını gösteren bir Finlandiya çalışmasında da gösterilmiştir (14). Daha küçük ölçekli başka bir çalışmada üçüncü trimesterde anne kanında vitamin D düzeyine bakılmış ve doğan bebekler 30 yaşına kadar takip edilmişlerdir. Süreçte şizofreni tanısı alan çocukların annelerinde, şizofreni tanısı almayanlara oranla vitamin D düzeyi anlamlı derecede düşük bulunmuştur (15).

Yetişkinlik döneminde yapılan çalışmalara bakıldığında ise Schneider ve arkadaşları 2000 yılında 34 şizofreni, 30 alkol bağımlılığı ve 25 major depresyon tanılı toplam 89 hasta ile yapmış oldukları bir çalışmada; D vitamini seviyelerinin majör depresyon ve şizofreni tanılı grupta alkol bağımlılığı olan gruba ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğunu saptamışlardır (16). Valipour ve arkadaşları da yine yetişkinlik döneminde yapmış oldukları bir meta-analiz çalışmasında D vitamini eksikliğinin artmış şizofreni riski ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Yapmış oldukları çalışmada D vitamini eksikliği olan grupta şizofreni riskinin 2,16 kat arttığını ortaya koymuşlardır (17). Tüm bunlara rağmen düşük D

vitamini seviyeleri ile şizofreni semptom ilişkisi çok fazla araştırılmamıştır. Kısıtlı sayıda yapılan çalışmada çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Psikotik tanılı göçmen ve Norveçlilerin kontrol grubu ile karşılaştırılmış oldukları bir çalışmada psikotik tanılı göçmen ve Norveçlilerde kontrol grubuna göre D vitamini düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada düşük D vitamin düzeyleri ile şizofreninin negatif ve depresif belirtileri arasında negatif yönlü bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur (18). İlk atak psikotik tanılı hastalarla yapılan başka bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan bu çalışmada düşük D vitamini düzeyleri negatif belirtiler ve bilişsel bozulma ile ilişkilendirilmiştir (19). Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale-PANSS) skorları ve Klinik Genel Değerlendirme Ölçeği (Clinical Global Impression Scale-CGIS) skorlarının D vitamini düzeyleri ile ilişkisinin incelendiği başka bir çalışmada ise orta düzeyde negatif bir korelasyon tespit edilmiştir (20). Diğer yandan Itzhaky ve arkadaşları D vitamini düzeyleri ile PANSS skorunu karşılaştırmış oldukları bir çalışmada hastalık şiddeti ile D vitamini düzeyleri arasında bir korelasyon olmadığını, benzer şekilde Crews ve arkadaşları da ilk atak psikoz tanılı hastaların D vitamini düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında bir ilişki bulamadıklarını ifade etmişlerdir (21,22). Biz de bu çalışmada D vitamini seviyeleri ile şizofreni semptom şiddeti arasında bir ilişkinin olup olmadığını araştırmayı ve konu ile ilgili literatüre katkı sunmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Katılımcılar

Çalışmaya 01.01.2018-31.12.2020 tarihleri arasında Rize Devlet Hastanesi Toplum Ruh Sağlığı Merkezine kayıtlı olan, 18-64 yaş arası ve Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-5'inci Basım (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5th Edition-DSM-5)'a göre remisyonda (son 6 aylık süreçte hastane yatışı ve tedavi değişikliği olmayan, klinik olarak atak döneminde olmayan) şizofreni tanı ölçütlerini karşılayan 100 hasta dahil edildi. Merkezimizde takipli bu hastaların kan sayımları ve biyokimyasal parametreleri (Hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, lipit profili gibi) üç aylık periyotlarla düzenli olarak takip edilmekteydi. Düzenli takipler esnasında kan alınması planlanan hastalardan rutin tetkiklerine ilave olarak D vitamini düzeyleri için de örnek alındı.

D vitamini düzeyleri için dolaşımda en yüksek konsantrasyonda bulunan ve en uzun yarılanma ömrü olan 25(OH)D vitamini formu tercih edildi (23). D vitamini düzeyleri <10 ng/ml ise D vitamini eksikliği, 10-20 ng/ml ise D vitamini yetersizliği, >20 ng/ml ise optimal düzeyde D vitamini olarak değerlendirildi (24). Tespit edilen D vitamini değerleri ölçek puanları ve sosyodemografik veriler ile karşılaştırıldı. Araştırmaya katılan tüm katılımcılara araştırma hakkında bilgi verildi ve yazılı onamları alındı. Demans tanılı hastalar, nörolojik bozukluğu olanlar, alkol-madde kullanım bozukluğu olanlar, zeka geriliği olanlar, hamileler, emziren kadınlar, kalsiyum ve vitamin D metabolizmasını etkileyecek hastalığı olanlar ve son altı ay içerisinde vitamin D takviyesi alan hastalar değerlendirme dışı bırakıldı.

Çalışma esnasında D vitamini düzeyini etkileyecek ilaç kullanan ve D vitamini takviyesi alan 7 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışma toplam 93 hasta ile tamamlandı.

Etik Kurul

Araştırmaya katılan tüm katılımcılara araştırma hakkında bilgi verildi ve yazılı onamları alındı. Yazılı onamları alınan hastaların görüşme yapabildiğimiz aile bireyleri ve yakınları da çalışma ile ilgili olarak bilgilendirildi. Çalışma öncesi Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi (RTEÜ) Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 21.06.2017 tarihinde 2017/126 Karar No ile çalışmayla ilgili etik kurul onayı alındı. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmada bilimsel araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur.

Veri Toplama Araçları

Sosyodemografik Veri Formu

Çalışma için araştırmacılar tarafından hazırlanan, bireyin yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, doğum yeri, eğitim durumu, mesleki durumu, klinik özellikleri ve kullanılan ilaçlar gibi araştırmanın bağımsız değişkenlerini sorgulayan bir form kullanıldı.

Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (Scale for the Assessment of Positive Symptoms-SAPS)

Şizofreninin pozitif belirtilerinin şiddet ve değişimini ölçmek amacıyla Andreasen (1990) tarafından geliştirilmiştir (25). Ölçek 4 alt ölçek ve 34 maddeden oluşur. Alt ölçekler sanrılar, varsanılar, dezorganize davranış ve yapısal düşünce bozukluğunu içerir. Ölçeğin içinde yönergesi vardır ve yönergede puanlamanın nasıl yapılacağı belirtilmiştir. Maddeler 0-5 arasında puanlanır. Toplam puan 0-170 arasındadır. Elde edilen puanların yüksekliği pozitif belirtilerin şiddetini göstermektedir. Türkçeye Erkoç ve arkadaşları (1991) tarafından uyarlanmıştır. Türkçe formunun geçerlilik çalışmaları yapılmamış olup ölçeğin iç tutarlılığı geçerliliğe gösterge olarak kullanılmıştır (26).

Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (Scale for the Assessment of Negative Symptoms-SANS)

Şizofreninin negatif belirtilerinin şiddet ve değişimini değerlendirmek amacıyla 1990 yılında Andreasen tarafından geliştirilmiştir (25). Ölçek 5 alt ölçek ve 25 maddeden oluşmaktadır. Alt ölçekler aloji, apati, anhedoni, afektif küntleşme ve dikkat eksikliği gibi parametrelerden oluşmaktadır. Ölçeğin içinde yönergesi vardır ve yönergede puanlamanın nasıl yapılacağı belirtilmiştir. Elde edilen puanların yüksekliği negatif belirtilerin şiddetini göstermektedir.

Türkçeye uyarlanması ve Türkçe formunun güvenilirlik çalışmaları Erkoç ve arkadaşları (1991) tarafından yapılmıştır. Geçerlilik çalışmaları ise yapılmamış olup ölçeğin iç tutarlılığı geçerliliğe gösterge olarak kullanılmıştır (27).

Calgary Depresyon Ölçeği (Calgary Depression Scale-CDÖ)

Şizofreni hastalarında depresif belirtilerin şiddet ve değişimini ölçmek amacıyla Addington ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan bir ölçektir (28). Her maddenin 0 ile 3 arasında puanlandığı, görüşmeci tarafından uygulanan ve toplam 9 maddeden oluşan likert tipi bir ölçektir. Ölçekten alınan toplam puan 0-27 aralığındadır. Elde edilen puanların yüksekliği depresif belirtilerin şiddetini göstermektedir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (29).

D Vitamini Düzeylerinin Ölçümü

Katılımcılardan 12 saat açlık sonrası 2 ml venöz kan örnekleri antikoagulanlı tüplere alındı (BD Vacutainer Blood Collection Tube). Toplanan kanlar oda sıcaklığında 3000 rpm de 10 dakika süreyle santrifüj edildi (NF 1200R, NuveR). Santrifüj sonrası D vitamini düzeyleri (25(OH)D) serum kemilüminesans mikropartikül immunoassay (CMIA) teknolojisiyle çalışan Architect i2000 (Abbott, Diagnostics, Wiesbaden, Almanya) cihazı ile ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 25.0 (SPSS Armonk, NY: IBM Corp.)" aracılığıyla yapıldı. Kategorik veriler sayı ve yüzde, sürekli veriler normal dağılıma uygunluklarına göre ortalama, standart sapma ya da median (minimum-maksimum) şeklinde ifade edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov Smirnov testi ile sınılandı. Kategorik veriler Ki-kare testi ile analiz edildi. Sürekli verilerin karşılaştırılmasında ANOVA veya Kruskal Wallis testi kullanıldı. Veriler arasındaki korelasyon spearman korelasyon testi ile incelenmiştir. $p < 0.05$ anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların yaş ortalaması $39,24 \pm 10,34$ idi. Katılımcıların % 68,8'i (n=64) erkek, % 31,2' si (n=29) kadındı. Medeni durum açısından bakıldığında katılımcıların % 65,6' sının (n=61) bekar, %34,4' ünün (n=32) evli olduğu gözlemlendi. Katılımcıların % 58,1'i (n=54) ilkököl mezunuydu ve % 50,5'i (n=47) çalışmıyordu. Katılımcılar, yaşadıkları yer açısından değerlendirildiğinde % 58,1' i (n=54) il merkezinde, % 23,7' si (n=22) kırsal alanda yaşamaktaydı. Katılımcıların ortalama hastalık süreleri yıl bazında 15,00 (2,00-35,00) idi ve hastaların % 44,1'i (n=41) intihar düşüncesine sahipti (Tablo I).

Tablo I: Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri

Değişken		n(%)
Yaş (ort+SD)		39,24 ± 10,34
Cinsiyet	Kadın	29 (%31,2)
	Erkek	64 (%68,8)
Medeni durum	Evli	32 (%34,4)
	Bekar	61 (%65,6)
Eğitim düzeyi	Okur Yazar Değil	12 (%12,9)
	İlkokul	54 (%58,1)
	Lise	17 (%18,3)
	Üniversite	10 (%10,8)
Meslek	Çalışmıyor	47 (%50,5)
	Memur	17 (%18,3)
	İşçi	11 (%11,8)
	Serbest	14 (%15,1)
	Çiftçi	4 (%4,3)
Yaşanılan yer	Köy	22 (%23,7)
	İlçe-Kasaba	17 (%18,3)
	İl	54 (%58,1)
Hastalık süresi ort (min.-maks.)		15,00 (2,00-35,00)
İntihar düşüncesi	Var	41 (%44,1)
	Yok	52 (%55,9)

SD: Standart deviation, Ort: Ortalama, Min: Minimum, Maks: Maksimum

D vitamini düzeylerine göre hastaları 3 gruba ayırdığımızda hastaların % 23,7 sinde D vitamini eksikliği, % 37,6 sında D vitamini yetersizliği ve % 38,7 sinde optimal seviyede D vitamini düzeyleri saptandı.

D vitamini düzeylerine göre ayrılan 3 grup arasında yaş ($p=0,145$), cinsiyet ($p=0,542$), medeni durum ($p=0,394$), eğitim düzeyi ($p=0,267$), meslek ($p=0,848$), yaşadıkları yer ($p=0,968$), ruhsal hastalık süresi ($p=0,140$) ve intihar düşüncesi ($p=0,107$) açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo II).

Tablo II: D vitamini düzeyine göre ayrılan grupların sosyodemografik ve klinik özellikleri

		Vitamin-D Eksikliği Olan Grup (<10 ng/ml)	Vitamin-D Yetersizliği Olan Grup (10-20 ng/ml)	Vitamin-D Düzeyleri Normal Olan Grup (≥20 ng/ml)	p değeri
		(n=22)	(n=35)	(n=36)	
Yaş (ort±SD)		35,50 ± 10,04	38,94 ± 9,93	41,81 ± 10,44	0,145
Cinsiyet	Kadın	7 (%31,8)	13 (%37,1)	9 (%25,0)	0,542
	Erkek	15 (%68,2)	22 (%62,9)	27 (%75,0)	
Medeni durum	Evli	5 (%22,7)	14 (%40,0)	13 (%36,1)	0,394
	Bekar	17 (%77,3)	21 (%60,0)	23 (%63,9)	
Eğitim düzeyi	Okur Yazar Değil	5 (%22,7)	5 (%14,3)	2 (%5,6)	0,267
	İlkokul	9 (%40,9)	19 (%54,3)	26 (%72,2)	
	Lise	5 (%22,7)	8 (%22,9)	4 (%11,1)	
	Üniversite	3 (%13,6)	3 (%8,6)	4 (%11,1)	
Meslek	Çalışmıyor	11 (%50)	17 (%48,57)	19 (%52,78)	0,848
	Memur	4 (%18,18)	5 (%14,29)	8 (%22,22)	
	İşçi	3 (%13,64)	5 (%14,29)	3 (%8,33)	
	Serbest	4 (%18,18)	5 (%14,29)	5 (%13,89)	
	Çiftçi	0 (%0)	3 (%8,57)	1 (%2,78)	
Yaşanılan yer	Köy	5 (%22,73)	9 (%25,71)	8 (%22,22)	0,986
	İlçe-Kasaba	4 (%18,18)	7 (%20)	6 (%16,67)	
	İl	13 (%59,09)	19 (%54,29)	22 (%61,11)	
Ruhsal hastalık süresi ort (min-maks)		12,00 (2,00-27,00)	14,00 (2,00-30,00)	17,50 (2,00-35,00)	0,140
İntihar düşüncesi	Var	11 (%50)	19 (%54,29)	11 (%30,56)	0,107
	Yok	11 (%50)	16 (%45,71)	25 (%69,44)	

a: ANOVA, b: ki-kare test, c: Kruskal Wallis test, SD: Standart deviation, Ort: Ortalama

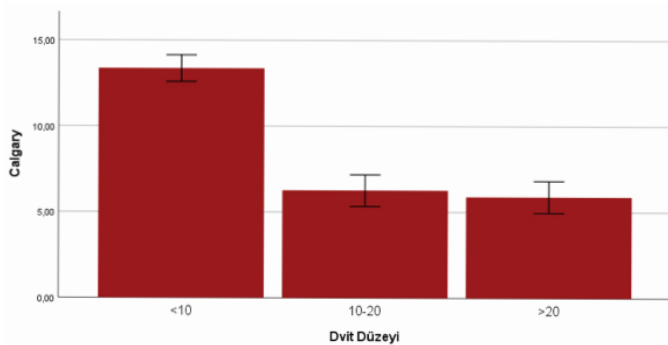
Gruplar ölçek puanlarına göre değerlendirildiğinde gerek SAPS (p=0,157) ve gerekse de SANS (p=0,944) toplam ölçek skorları D vitamini düzeylerine göre ayrılan hasta grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermedi.

CDÖ'den alınan puanların ise D vitamini eksikliği olan grupta diğer gruplara göre daha yüksek olduğu izlendi (p= 0,001) (Tablo III, Şekil 1).

Tablo III: D Vitamini eksikliğinin psikotik ve depresif semptomlarla karşılaştırılması

	Vitamin-D eksikliği olan grup (<10 ng/ml)	Vitamin-D yetersizliği olan grup (10-20 ng/ml)	Vitamin-D düzeyleri normal olan grup (≥20 ng/ml)	p değeri*
SAPS Ortanca (min. -maks.)	18,5 (3-81)	20 (2-73)	27 (3-90)	0,157
SANS Ortanca (min. -maks.)	30 (7-64)	27 (6-79)	28 (8-54)	0,944
CDÖ Ortanca (min. -maks.)	13 (3-20)	4 (0-16)	4 (0-19)	0,001

*Kruskal Wallis testi, Min: Minimum, Maks: maksimum, SAPS: Pozitif semptomları değerlendirme ölçeği, SANS: Negatif semptomları değerlendirme ölçeği; CDÖ: Calgary Depresyon Ölçeği

**Şekil 1:** Calgary Depresyon Ölçeğinden alınan puanların D vitamini düzeylerine göre dağılımı

Ölçek puanları ve D vitamini düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizinde D vitamini düzeyleri ile CDÖ puanları arasında orta düzeyde negatif bir ilişki saptandı (p: 0,00001, r: -0,429) (Tablo IV).

Tablo IV: D vitamini düzeyleri ile ölçek puanlarının ilişkisi

D vitamini düzeyi	p	r
CDÖ	0,00001	-0,429**
SAPS	0,129	0,129
SANS	0,838	-0,021

Spearman korelasyon: ** p<0,05, SAPS: Pozitif semptomları değerlendirme ölçeği, SANS: Negatif semptomları değerlendirme ölçeği, CDÖ: Calgary Depresyon Ölçeği

TARTIŞMA

Çalışmamızda şizofreni hastalarının büyük bir çoğunluğunda optimal seviyelerin altında D vitamini düzeyleri saptandı. Tespit edilen düşük D vitamini düzeylerinin de depresif belirtilerle ilişkili olduğu gözlemlendi. Yapılan korelasyon analizinde D vitamini düzeyleri ile CDÖ skoru arasında orta düzeyde negatif bir ilişki tespit edildi.

Şizofreni oluşumu ile ilgili birçok hipotez ileri sürülmüştür. Bunlar içerisinde en kabul görenleri gen çevre ilişkisi ve nörogelişimsel hipotezdir (1). D vitamininin nöro-gelişim üzerindeki etkilerinin keşfinden sonra dikkatler D vitamini eksikliği ve şizofreni ilişkisine kaymıştır. Prenatal D vitamini eksikliğinin fetal nöral gelişimi olumsuz etkilediği ve dolayısıyla şizofreni riskini artırdığı varsayılmıştır (4,30). Özellikle de gebelik dönemi ve bebeklik çağında ortaya çıkan D vitamini eksiklerinin beynin büyümesini ve gelişimini etkilediği dolayısıyla da erişkin dönem şizofreni riskini artırdığı gösterilmiştir (12,31,32). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, koyu tenli kişilerde, kış sonu/ilkbahar başında doğanlarda, daha yüksek enlemlerde dünyaya gelenlerde ve kentsel ortamlarda doğanlarda şizofreni riskinin arttığını ve bu riske D vitamini eksikliğinin aracılık edebileceğini öne sürmüştür. Ancak bu konudaki veriler çelişkilidir (17,30,33). Biz de çalışmamızda D vitamini düzeyleri ile sosyodemografik veriler ve klinik özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık. Erişkin dönem şizofreni hastalarında D vitamini eksikliklerine sıklıkla rastlanmaktadır (17,18,20,34-38). Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarının yaklaşık % 65'inde D vitamini eksikliğinin olduğu ve D vitamini seviyelerinin de sağlıklı kontrollere göre 5,91 ng/ml daha düşük olduğu vurgulanmıştır (11). Bu oranlar tedaviye dirençli grupta, ilk atak psikotik hastalarda ve hastaneye yatan hastalarda ise daha da yüksek olarak rapor edilmiştir (20,39,40). Kontrol grubu kullanılarak gerçekleştirilen çalışmalarda da yine benzer sonuçlar elde edilmiştir (17,20-22). Ancak bu durumu desteklemeyen çalışmalar da vardır (19,41). Hatta bazı çalışmalar yüksek D vitamini düzeylerini artıran şizofreni riski ile de ilişkilendirmiştir (13). Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu bir şekilde şizofreni hastalarının yaklaşık % 61,3'ünde optimal seviyelerin altında D vitamini düzeyleri saptadık. Şizofreni hastalarında saptanan D vitamini eksikliği bu hastalarının sedanter yaşam tarzları, güneş ışığından yeterince faydalanamamaları ve beslenme eksiklikleri ile ilişkili olabilir. Ayrıca bu hastaların kullanmış oldukları ilaçlar da bu duruma yol açmış olabilir (35).

Çalışmamızı D vitamini düzeylerine göre gruplandırdığımızda D vitamini eksikliği % 23,7, D vitamini yetersizliği % 37,6 ve normal D vitamini düzeyleri de % 38,7 idi. Bu bulgular 2016 yılında Bulut ve arkadaşlarının ülkemizde yapmış oldukları benzer bir çalışma ile de uyumlu idi (35). Bazı yönetsel farklılıklar olmakla birlikte benzer sonuçlara Yüksel ve arkadaşları ile Aras ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda da rastlanmaktadır (20,42).

Şizofreni, pozitif negatif ve afektif semptomlarla giden bir bozukluktur. Şizofreni semptom şiddeti ve D vitamini ilişkisi birçok çalışma ile araştırılmıştır. Bu konuda yapılmış olan çalışmalar daha sıklıkla ilk atak ya da akut alevlenme dönemi ile ilgili çalışmalar olup bildirilen sonuçlar da oldukça değişkendir (20,35,38,42-44). Yapılan çalışmaların bir kısmı şizofreni hastalarında sadece negatif belirtilerle düşük D vitamini düzeyleri arasında ilişki saptarken bir kısmı ise hem negatif ve hem de pozitif belirtilerle D vitamini düzeyi arasında ilişki saptamıştır (9,19,20,33-35,38,43,45-47). Bunun aksine pozitif ve negatif belirtilerle D vitamini seviyeleri arasında ilişki olmadığını belirten çalışmalar da vardır. Itzhaky ve arkadaşları D vitamini düzeyleri ile PANSS puanları arasındaki ilişkiyi araştırmış oldukları çalışmalarında D vitamini düzeyleri ile PANSS puanları arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır (21).

Benzer bir ilişki de yine Crews ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada da gösterilmiştir (22). Biz de bu iki çalışmaya benzer şekilde çalışmamızda D vitamin düzeyleri ile şizofreninin pozitif ve negatif semptom şiddeti arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptamadık. Benzer bulgular 2021 yılında ülkemizde yapılmış olan Aras ve arkadaşlarının çalışmalarında da gösterilmiştir (42). Çalışmamızda elde ettiğimiz bu sonuç seçilen örneklemle ilişkili olabileceği gibi remisyon dönemindeki hastaların seçilmiş olması ile de ilişkili olabilir. Oysaki şizofreni semptom şiddeti ile D vitamini düzeyleri arasında ilişki saptayan çalışmalar sıklıkla daha şiddetli semptom profiline sahip olan akut dönem ya da yatarak tedavi gören hastalardan oluşmaktaydı (20,39,40).

D vitamini eksikliği; psikotik bozukluklar, depresyon ve diğer birçok kronik fiziksel durumla ilişkilendirilmiş olup ruhsal bozukluğu olan kişilerde en güçlü kanıtlar düşük D vitamini düzeyleri ile depresyon arasındaki ilişkide saptanmıştır (30,38,48). Benzer bir ilişkinin depresif belirtilerin sıklıkla görüldüğü şizofrenide de olabileceği ileri sürülmüştür (38,49). Nitekim yapılan çok sayıda çalışma ile de şizofreni hastalarındaki düşük D vitamini düzeylerinin depresif belirtiler ile olan bu ilişkisi ortaya konulmuştur (18,38,48). Bizde çalışmamızda literatürle uyumlu bir şekilde şizofreni hastalarında D vitamini seviyeleri ile CDÖ puanları arasında istatistiksel açıdan negatif bir ilişki saptadık. Bu sonuç 2016 yılında Nerhus ve arkadaşlarının psikotik hastalarda CDÖ puanları ile D vitamini düzeylerini karşılaştırmış oldukları çalışmayla benzerdi. Onlar da çalışmalarında düşük D vitamini düzeyleri ile yüksek CDÖ puanları arasında anlamlı ters ilişki saptamışlardır (38). Bu durum şizofreni hastalarının içe kapanması, kapalı mekanlarda daha fazla vakit geçirmesi dolayısıyla da güneş ışığına maruziyetin azalması şeklinde açıklanabileceği gibi D vitamininin

serotonin sentezi üzerindeki düzenleyici etkileri şeklinde de açıklanabilir. Ayrıca D vitamininin antiinflamatuvar ve antioksidatif etkileri de bu süreçte etkili olmuş olabilir (9).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da vardır. Çalışmamızın tek merkezde yürütülmüş olması, örneklem grubunun küçüklüğü, kesitsel bir çalışma olması, D vitamini eksikliğini etkileyecek faktörlerin dikkate alınmamış olması ve D vitamini seviyelerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmamış olması çalışmamızın kısıtlılığı olarak düşünülebilir. Ayrıca sadece remisyon dönemi hastaların tercih edilmesi de yine bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir.

SONUÇ ve ÖNERİ

Çalışmamızda şizofreni hastalarının büyük bir çoğunluğunda optimal seviyelerin altında D vitamini düzeyleri saptadık. Ayrıca tespit edilen bu düşük D vitamini düzeyleri ile depresif belirtiler arasında negatif bir ilişki olduğunu gözlemledik. Şizofreni hastalarında depresif belirtilerin sıklıkla gözden kaçtığı ve tedaviye uyumu olumsuz etkilediği düşünüldüğünde bu bulgu oldukça önemlidir. Bu bulgular ışığında şizofreni ve D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkiyi aydınlatmaya yönelik bu alanda iyi tasarlanmış çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Etik Komite Onayı:

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından onaylanmıştır (onay numarası: 21.06.2017 / 2017-126).

Hasta Onamı:

Tüm katılımcıların hakları korunmuş ve Helsinki Deklarasyonuna göre prosedürlerden önce yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Fikir - M.B., B.B., Ç.H.; Tasarım - M.B., Ç.H., M.P.; Denetleme - M.B., Ç.H., B.B.; Kaynaklar - M.B., M.P., F.H.Ç.; Malzemeler - M.B., M.P., F.H.Ç.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - M.B., M.P., F.H.Ç.; Analiz ve/veya Yorum - M.B., M.P.; Literatür Taraması - M.B., M.P., F.H.Ç.; Yazıyı Yazan - M.B.; Eleştirel İnceleme - M.B., Ç.H., B.B.

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Karakuş G, Kocal Y, Sert D. Schizophrenia: etiology, clinical features and treatment. *Arch Med Rev J*. 2017;26(2):251-67.
2. Kocovska E, Gaughran F, Krivoy A, Meier UC. Vitamin-D Deficiency As a Potential Environmental Risk Factor in Multiple Sclerosis, Schizophrenia, and Autism. *Front Psychiatry*. 2017;27:8-47.
3. Gürbüz M, Yüksel N. D Vitamini ve Şizofreni. *Türk Osteoporoz Dergisi*. 2013;19:20-4.
4. McGrath J. Hypothesis: is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia? *Schizophr Res*. 1999;40(3):173-7.
5. Cui X, McGrath JJ, Borne THJ, Eyles DW. Vitamin D and schizophrenia: 20 years on. *Molecular Psychiatry*. 2021;26:2708-20.
6. 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.
7. Deluca G, Kimball S, Kolasinski J, Ramagopalan S, Ebers G. Review: the role of vitamin D in nervous system health and disease. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2013;39(5):458-84.
8. Wrzosek M, Lukaszewicz J, Wrzosek M, Jakubczyk A, Matsumoto H, Piatkiewicz P, Radziwon-Zaleska M, Wojnar M, Nowicka G. Vitamin D and the central nervous system. *Pharmacol Rep*. 2013;65(2):271-8.
9. Coentre R, Canelas da Silva I. Symptomatic Correlates of Vitamin D Deficiency in First-Episode Psychosis. *Psychiatry J*. 2019;7839287.
10. Aydın N, Oral E. D Vitamini ve Psikiyatrik Hastalıklar. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*. 2012;8(2):104-9.
11. Siddiqui JA, Qureshi SF, Shawosh YA. Role of Vitamin D in schizophrenia in elderly patient. *Journal of Geriatric Mental Health*. 2018;5:65-7.
12. McGrath J, Saari K, Hakko H, Jokelainen J, Jones P, Jarvelin MR, Chant D, Isohanni M. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr Res*. 2004;67(2-3):237-45.
13. McGrath JJ, Eyles DW, Pedersen CB, Anderson C, Ko P, Borne TH, Norgaard-Pedersen B, Hougaard DM, Mortensen PB. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based casecontrol study. *Arch Gen Psychiatry*. 2010; 67(9):889-94.
14. 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;28:2-13.
15. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience*. 2003;118:641-53.
16. Schneider B, Weber B, Frensch A, Stein J, Fritz J. Vitamin D in schizophrenia, major depression and alcoholism. *J Neural Transm*. 2000;107:839-42.
17. 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.
18. Berg AO, Melle I, Torjesen PA, Lien L, Hauff E, Andreasen OA. A cross-sectional study of vitamin D deficiency among immigrants and Norwegians with psychosis compared to the general population. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(12):1598-1604.
19. Graham KA, Keefe RS, Lieberman JA, Calikoglu AS, Lansing KM, Perkins DO. Relationship of low vitamin D status with positive, negative and cognitive symptom domains in people with first-episode schizophrenia. *Early Interv Psychiatry*. 2015;9(5):397-405.
20. Yüksel RN, Altunsoy N, Tikir B, Cingi Küçük M, Unal K, Goka S, Aydemir C, Goka E. Correlation between total vitamin D levels and psychotic psychopathology in patients with schizophrenia: therapeutic implications for add-on vitamin D augmentation. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2014;4(6):268-75.
21. Itzhaky D, Amital D, Gorden K, Bogomolni A, Amson Y, Amital H. Low serum vitamin D concentrations in patients with schizophrenia. *Isr Med Assoc J*. 2012;14 (2):88-92.
22. Crews M, Lally J, Gardner-Sood P, Howes O, Bonaccorso S, Smith S, Murray RM, Di Forti M, Gaughran F. Vitamin D deficiency in first episode psychosis: a case-control study. *Schizophr Res*. 2013;150(2-3):533-7.
23. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
24. Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3): 266-81.
25. Andreasen NC. Methods for assessing positive and negative symptoms. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*. 1990;24:73-88.

26. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Pozitif semptomların değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam*. 1991;4:20-4.
27. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Negatif semptomların değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam*. 1991;4:16-19.
28. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Specificity of the Calgary Depression Scale for schizophrenics. *Schizophr Res*. 1994;11:239-44.
29. Aydemir Ö, Esen Danacı A, Pınldar ŞA, Deveci A, İçelli İ. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeğinin Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *Arch Neuropsychiatry*. 2000;37:82-6.
30. Lally J, Gaughran F. Vitamin D in schizophrenia and depression: a clinical review. *BJPsych Advances*. 2019;25:240-48.
31. Dawodu A. What's new in mother-infant vitamin D deficiency: A 21 st century perspective. *Med Princ Pract*. 2012;21:2-3.
32. Adamson J, Lally J, Gaughran F, Krivoy A, Allen L, Stubbs B. Correlates of vitamin D in psychotic disorders: a comprehensive systematic review. *Psychiatry Res*. 2017;249:78-85.
33. McGrath JJ, Bume TH, Feron F, Mackay-Sim A, Eyles DW. Developmental vitamin D deficiency and risk of schizophrenia: a 10-year update. *Schizophr Bull*. 2010;36:1073-78.
34. Belvederi Murri M, Respino M, Masotti M, Innamorati M, Mondelli V, Pariante C, Amore M. Vitamin D and psychosis: mini meta-analysis. *Schizophr Res*. 2013;150(1):235-9.
35. Doğan Bulut S, Bulut S, Gökem Atalan D, Berkol T, Gürçay E, Türker T, Aydemir Ç. The Relationship between Symptom Severity and Low Vitamin D Levels in Patients with Schizophrenia. *PLoS One*. 2016;11(10):e0165284.
36. Suetani S, Saha S, Eyles DW, Scott JG, McGrath JJ. Prevalence and correlates of suboptimal vitamin D status in people living with psychotic disorders: data from the Australian survey of high impact psychosis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2017;51(9):921-9.
37. Yazici AB, Ciner OA, Yazici E, Cilli AS, Dogan B, Erol A. Comparison of vitamin B12, vitamin D and folic acid blood levels in patients with schizophrenia, drug addiction and controls. *J Clin Neurosci*. 2019;65:11-16.
38. Nerhus M, Berg AO, Kvitland LR, Dieset I, Hope S, Dahl SR, Weibell MA, Romm KL, Faerden A, Andreassen OA, Melle I. Low vitamin D is associated with negative and depressive symptoms in psychotic disorders. *Schizophr Res*. 2016;178(1-3):44-9.
39. Bogers JP, Bostoen T, Broekman TG. Low levels of vitamin D poorly responsive to daylight exposure in patients with therapy-resistant schizophrenia. *Nord J Psychiatry*. 2016;70(4):262-6.
40. Dealberto MJ. Clinical symptoms of psychotic episodes and 25-hydroxy vitamin D serum levels in black first-generation immigrants. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;128(6):475-87.
41. Norelli LJ, Coates AD, Kovasznay BM. A comparison of 25-hydroxyvitamin D serum levels in acute and long-stay psychiatric inpatients: a preliminary investigation. *e-SPEN*. 2010;5(4):187-9.
42. Aras N, Yılmaz H, Üçüncü Ö. The psychotropic effect of vitamin D supplementation on schizophreniasymptoms. *BMC Psychiatry*. 2021;21:309.
43. Cieslak K, Feingold J, Antonius D, Walsh-Messinger J, Draxler R, Rosedale M, Aujero N, Keefe D, Goetz D, Goetz R, Malaspina D. Low vitamin D levels predict clinical features of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2014;159:543-5.
44. Fond G, Faugere M, Faget Agius C, Cermolacce M, Richieri R, Boyer LC, Lançon C. Hypovitaminosis D is associated with negative symptoms, suicide risk, agoraphobia, impaired functional remission, and antidepressant consumption in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2019;269:879-86.
45. Berg AO, Jorgensen KN, Nerhus M, Athanasia L, Popejoy AB, Bettella F, Norbom LCB, Gurholt TP, Dahl SR, Andreassen OA, Djurovic S, Agartz I, Melle I. Vitamin D levels, brain volume, and genetic architecture in patients with psychosis. *PLoS One*. 2018;13(8):e0200250.
46. Yee JY, See YM, Rashid NAA, Neelamekam S, Lee J. Association between serum levels of bioavailable vitamin D and negative symptoms in first episode psychosis. *Psychiatry Res*. 2016;243:390-4.
47. El Sayed El Taweel M, El Shafei T. Relationship between vitamin D status and psychopathology in patients with first-episode schizophrenia: a cross-sectional study. *Middle East Curr Psychiatry*. 2017;24(1):43-8.
48. Milaneschi Y, Hoogendijk W, Lips P, Heijboer AC, Schoevers R, Van Hemert AM, Beekman AT, Smit JH, Penninx BW. The association between low vitamin D and depressive disorders. *Mol Psychiatry*. 2014;19(4):444-51.
49. Romm KL, Rossberg JJ, Berg AO, Barrett EA, Faerden A, Agartz I, Andreassen OA, Melle I. Depression and depressive symptoms in first episode psychosis. *J Nerv Ment Dis*. 2010;198(1):67-71.