

Depresyon ve D Vitamini

Depression and Vitamin D

Ezgi Bellikci Koyu^{1,2}, Zehra Büyüktuncer Demirel²

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İzmir, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

ÖZET

Uzun yıllar kemik sağlığını koruyucu özelliği ile bilinen D vitamininin, son yıllarda kemik sağlığı dışında da sağlık üzerine birçok etkisinin olduğu ortaya konulmuştur. Yapılan araştırmalar; D vitamini eksikliğinin duygudurum bozukluklarının etiyolojisinde de rol alabileceğine işaret etmektedir. D vitamini reseptörlerinin (VDR) beyinde birçok bölgede bulunması bu ilişkiyi desteklemektedir. Epidemiyolojik çalışmalar da, depresyonu olan bireylerde serum 25-hidroksi D vitamini (25(OH)D) düzeylerinin düşük olduğunu göstermektedir. Bu derleme çalışmada, depresyon ve D vitamini arasındaki ilişki mevcut literatür ışığında ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: D vitamini, 25-hidroksivitamin D, depresyon

ABSTRACT

For long years vitamin D was known with its function on bone protection. However, in recent years it has been stated that there are lots of extra-bone effects. Studies show that vitamin D deficiency may have a role in the etiology of mood disorders. Discovering vitamin D receptors (VDR) in the multiple parts of the brain supports this relationship. Epidemiological studies also show that serum 25-hydroxy vitamin D levels are low in people with depression. In this review article, the relationship between vitamin D and depression was reviewed using the current literature.

Keywords: Vitamin D, 25-hydroxyvitamin D, depression

GİRİŞ

Yağda çözünen eriyen vitaminlerden biri olan D vitamini, ilk olarak 1922 yılında Mc Callum tarafından morina balığı karaciğerinden izole edilmiştir. Yakın zamana kadar, kemik sağlığı ve kalsiyum emilimi üzerine olan etkisi ile bilinen D vitamininin, iskelet sistemi dışında da oldukça etkin rol oynayan bir hormon olabileceği son yıllarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (1). Günümüzde D vitamini yetersizliğinin kardiyovasküler hastalıklardan kansere, dermatolojik hastalıklardan psikiyatrik rahatsızlıklara kadar çok farklı hastalıklarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (2-4). Öte yandan

D vitamini yetersizliği önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Dünyada 1 milyar kişide D vitamini yetersizliği veya eksikliği olduğu tahmin edilmektedir (5). Güneşin en yoğun olduğu, ekvatora yakın bölgelerde bile D vitamini eksikliğine rastlanmaktadır. Ülkemizde de D vitamini yetersizliği adolesanlarda kışın %15.6-59, yazın %15.6-25, yaşlı nüfusta %33.4, menopoz dönemindeki kadınlarda ise %51 olarak saptanmıştır (6-8). Ege bölgesinde yapılan bir çalışmada, yetişkin bireylerin sadece %11.3'ünde yeterli serum 25-hidroksivitamin D [25 (OH) D] düzeyi saptanmış, %74.9'unda yetersizlik, %13.8'inde ise eksiklik olduğu bildirilmiştir (9).

İletişim/Correspondence:

Araş. Gör. Ezgi Bellikci Koyu

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Çiğli Ana Yerleşkesi, 35620, İzmir, Türkiye

E-posta: ezgi.bellikci@ikc.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 09.02.2015

Kabul tarihi/Accepted: 17.06.2015

Amerikan Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine, IOM) D vitamini için günlük tavsiye edilen alım düzeyini yetişkinler için 600 IU olarak belirlemiştir. Serum 25 (OH)D düzeylerinin ise 50 nmol/L'nin (20 ng/mL) üstünde olmasının, kemik yoğunluğunu korumak ve kalsiyum emilimini sağlamak için önemli olduğunu vurgulamıştır (10). Bununla birlikte bu düzeyin yetersiz olduğu, alt limit olarak 75 nmol/L'nin (30 ng/mL) belirlenmesi gerektiğini savunan görüşler de mevcuttur (11). Türkiye için geliştirilen Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberinde ise D vitamini güvenilir alım düzeyi yetişkin kadın ve erkekler için 400 IU (10 mcg) olarak belirlenmiştir (12).

D vitamininin temel kaynakları güneş ışığı ve diyetdir. D vitamini gereksinmemizin %90'ı güneş ışığı aracılığı ile vücutta sentez edilmektedir. Diyetle D vitamini gereksinmesinin sadece %10'u karşılanabilmektedir (2). D vitamini diyetle bitkisel kaynaklardan genellikle ergokalsiferol (D2), hayvansal kaynaklardan ise kolekalsiferol (D3) formunda alınmaktadır. Yağlı balıklar, balık karaciğeri yağı, yumurta sarısı, bazı mantarlar ve zenginleştirilmiş ürünler D vitamininin besinsel kaynaklarıdır (5).

Depresyon veya depresif bozukluk şiddetli ve kişinin yaşamını olumsuz olarak etkileyen, hatta tüm yaşamsal işlevlerini bozan, çeşitli semptom gruplarından oluşan bir duygudurum bozukluğudur. Bu semptom grubunun içinde, duygudurum anormalliğinin yanı sıra vejetatif (uyku, iştah, vücut ağırlığı), bilişsel (dikkat süresi, bellek, algıda olumsuz çarpıtmalar), dürtüsel (intihar, cinayet), davranışsal (motivasyon, haz, ilgi alanları) ve bedensel (mide ağrıları, kas gerginliği) özelliklerde değişimler yer almaktadır (13).

Depresyon oldukça sık görülen bir duygudurum bozukluğu olup küresel hastalık yükünde de oldukça önemli bir paya sahiptir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, depresyon 350 milyondan fazla kişiyi etkilemektedir (14). Depresyon için etkili tedavi yöntemleri olmasına karşın, bu sendroma sahip kişilerin yarısından daha azı (hatta bazı ülkelerde %10'u) tedavi almaktadır. Depresyonun farklı türleri olmakla birlikte

depresyon denildiğinde genellikle majör depresif bozukluktan bahsedilir (15). Depresyonun risk etmenleri arasında cinsiyet, ırk, medeni durum, aile öyküsü, erken dönem çocukluk yaşantıları, olumsuz yaşam olayları ve stres etkenleri, sosyo-ekonomik durum ve genetik etmenler yer almaktadır (16). Tüm bunların yanı sıra, son yıllarda diyet kalitesinin kötü olmasının da depresyon için bir risk etmeni olduğu gösterilmiştir. Özellikle folat, B₆, B₁₂ gibi B grubu vitaminler, çinko, demir, magnezyum gibi mineraller ve omega-3 yağ asidi depresyonla sıklıkla ilişkilendirilmektedir. Yapılan çalışmalarda folat, B₁₂ gibi mikrobesein öğelerinin diyetle alımlarının düşük olmasının depresyon riskini arttırabileceği belirtilmiştir (17-19). Diyetinde balık tüketimi ve omega-3 yağ asidi alımı az olan bireylerde de depresyon riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (20). Yapılan bir meta-analizde depresyon olan kişilerde eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokozahexaenoik asit (DHA) ve toplam n-3 yağ asidi düzeylerinin düşük olduğu bulunmuştur (21). Ayrıca doymuş yağ asidi ve sodyum alımının yüksek olması ve artmış şeker tüketimi depresyon şiddeti ile ilişkilendirilmiştir (22). Hızlı-hazır besinler ve karbonhidrat içeriği yüksek pastacılık ürünlerinin fazla tüketimi de depresyon riskinde artışa neden olmaktadır (23). Buna karşın Akdeniz diyeti gibi meyve, sebze ve tam tahıllı ürünlerden zengin, doymuş yağ içeriği düşük beslenme biçiminin depresyon riskini azaltmada etkili olabileceği bilinmektedir (24-25).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, D vitamininin de depresyon ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Birçok epidemiyolojik araştırmada, serum 25 (OH)D düzeyi ile depresyon arasındaki negatif ilişki gösterilmiştir (26-37). D vitamini reseptörlerinin (VDR) beynin depresyonla ilişkili olabilecek bölgelerinde de bulunması, D vitamininin depresyonun etiyolojisinde rol alabileceği tezini güçlendirmektedir (26). Bu derlemede de, D vitamini ve depresyon arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar özetlenmiştir.

Gözlemsel Çalışmalar

Depresyonu olan bireylerde serum D vitamini düzeyinin düşük olduğuna işaret eden birçok epidemiyolojik çalışma mevcuttur. Farklı ölçekler

uygulanarak depresyon varlığı saptanmış birçok grupta bu ilişki gösterilmiştir (27-37). D vitamini ve depresyon ilişkisini inceleyen sistematik derleme ve meta-analizin yapıldığı bir çalışmada, bir vaka-kontrol, 10 kesitsel ve 3 kohort çalışma dahil edilerek toplam 31.424 bireyin verileri analiz edilmiştir. Analiz sonucunda, depresyonu olan kişilerde kontrol grubuna kıyasla serum D vitamini düzeylerinin daha düşük olduğu [ortalama fark: 17.5 nmol/L, standardize ortalama fark (SAM): 0.60], serum D vitamini düzeyleri en düşük olan grubun en yüksek olan gruba göre olasılık oranlarının (1.31, %95 güven aralığında 1.0-1.71) daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kohort çalışmalarının sonuçları da, D vitamini düzeyi en düşük olan grup için tehlike oranlarının (2.21, %95 güven aralığında, 1.40-3.49) arttığına işaret etmektedir (27).

Bu konudaki ilk bilimsel araştırmalar yaşlı nüfusta yapılmıştır. Amsterdam'da 1282 yaşlı katılımcı (65-95 yaş) ile gerçekleştirilen çalışmada, bireyler CES-Depresyon Ölçeği (Center for Epidemiological Studies-Depression Scale) ve Tanı Koyucu Görüşme Ölçeği (Diagnostic Interview Schedule) kullanılarak depresyon varlığı açısından değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, hem majör (n=26) hem de minör depresyonu (n=169) olduğu belirlenen bireylerde 25 (OH)D düzeylerinin depresyonu olmayan bireylere göre (n=1087) %14 daha düşük olduğu saptanmıştır. D vitamini düzeyleri majör, minör depresyonu olanlar ve depresyonu olmayanlar için sırasıyla 19 ng/mL, 19 ng/mL, 22 ng/mL olarak saptanmıştır (28).

Benzer bir çalışma, huzurevinde kalan Avrupalı yaşlı erkekler ile gerçekleştirilmiş ve bu çalışmada da yaşam tarzından ve sağlık etmenlerinden bağımsız olarak 25 (OH)D düzeylerinin depresyon ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yaş düzeltmesinin yapıldığı doğrusal regresyon modelinde de serum 25 (OH)D düzeylerinde 10 nmol/L'lik azalışın depresyon ölçeği skorlarında ortalama %5.2'lik bir artışa neden olduğu gösterilmiş ve bu artışın istatistiksel olarak önemli olduğu kaydedilmiştir (29).

Yaşlı bireyler üzerinde gerçekleştirilen bir başka çalışmada 531 kadın ve 423 erkek katılımcı 6

yıl süreyle izlenmişlerdir. Başlangıçta serum 25 (OH)D düzeyleri ölçülen bireylerde depresif semptomların varlığı CES-Depresyon Ölçeği ile başlangıç, 3.yıl ve 6.yılda değerlendirilmiştir. 25 (OH)D düzeyi 50 nmol/L'den az olan kadın ve erkeklerde izlem süresince CES-Depresyon Ölçeği skorlarında artışın daha fazla olduğu görülmüştür. Bunun yanı sıra, D vitamini düzeyi düşük olan bireylerde izlem süresince depresyon insidansının daha yüksek olduğu saptanmıştır (30).

Yetişkin nüfusta yapılan çalışmalar da serum D vitamini düzeyi ile depresyon arasındaki ilişkiye dikkat çekmiştir. Hollanda Depresyon ve Anksiyete Çalışması'nın katılımcıları ile yürütülen bir araştırmada, depresyonu olan (n=1102) veya remisyon döneminde olan (n=790) hastalar, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Depresyonu olan grubun 25 (OH)D düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca iki yıllık izlem sonucunda depresyonu olan kişilerde serum 25 (OH)D düzeyleri ile semptomların şiddeti arasında ters ilişki olduğu gözlenmiştir (31).

Örnekleme geniş bir başka çalışmada da (n=10086) depresif semptomların varlığı ve serum 25 (OH)D düzeyleri araştırılmıştır. Yaş, beden kütle indeksi (BKİ), medeni durum, eğitim düzeyi, alkol tüketimi, fiziksel aktivite ve kronik hastalıklara ilişkin düzeltme yapıldıktan sonra 25 (OH)D düzeyleri açısından, en yüksek çeyreklik (78.4 nmol/L) ile en düşük çeyreklik (39 nmol/L) karşılaştırıldığında, en yüksek çeyreklik için olasılık oranı sigara içenlerde 0.59, sigara içmeyenlerde ise 0.74 olarak hesaplanmıştır. İlişkinin özellikle kadınlarda daha güçlü olduğu gözlenmiştir (32).

Benzer yöntemle ilişkinin araştırıldığı başka çalışmalarda da depresyonu olan hastalarda serum 25 (OH)D düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir (33-37). Buna karşın ilişkinin gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur. Yetişkin 3916 Amerikan bireyin katıldığı bir çalışmada, orta ve ciddi düzey depresyonun ve majör depresyonun serum 25 (OH)D düzeyleri ile negatif ilişkili olduğu saptansa da, demografik değişiklikler, yaşam tarzı etmenleri ve kronik durumlara ilişkin düzeltmeler yapıldıktan sonra ilişki anlamlılığını koruyamamıştır (38).

Benzer şekilde, 118 Avrupalı yaşlı ile yapılan bir çalışmada yüksek serum 25 (OH)D düzeyi düşük depresyon skorları ile ilişkili bulunsa da, demografik özelliklere ve yaşam tarzına ilişkin düzeltmeler yapıldıktan sonra ilişki anlamlılığını koruyamamıştır (39).

Diyet D vitamininin en önemli kaynağı olmasa da, yağlı balıklar ve zenginleştirilmiş ürünler ile D vitamini alınmasına önemli katkılar yapılabilmektedir. Diyetle D vitamini alımının depresyon riskiyle ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, 81189 kadının besin tüketimi sıklıkları alınarak günlük aldıkları D vitamini miktarları belirlenmiştir. Diyetle >400 IU/gün D vitamini alanlarda <100 IU/gün D vitamini alanlara göre %20 daha az depresyon görüldüğü saptanmıştır. Çalışmanın devamında, başlangıçta depresyonu olmayan kişilerde izlem yapılmış ve 3 yıl sonra >400 IU/gün D vitamini alanlarda <100 IU/gün D vitamini alanlara göre depresyon insidansının %20 daha az olduğu ortaya konulmuştur (40).

Doğum sonrası gelişen depresyon da D vitamini düzeyi ile ilişkilendirilmiştir. Hamilelik süresince serum 25 (OH)D düzeylerinin düşük olmasının doğum sonrası depresyon riskini arttırabileceği gösterilmiştir (41).

Müdahale Çalışmaları

Epidemiyolojik çalışmalarda gösterilen ilişki, ilgiyi klinik çalışmalara yoğunlaştırmış ve depresyon tedavisinde D vitamini verilmesinin etkinliği araştırılmaya başlanmıştır. Ancak klinik çalışmaların sonuçları daha karmaşık ve tutarsızdır. Bu konuyu ele alan bir meta-analiz çalışmasında, D vitamininin depresyon tedavisindeki rolünü inceleyen toplam 15 çalışmanın olduğu saptanmış ve bu çalışmalardan 8'inde çalışma hipotezinin test edilmesini engelleyen kısıtlamaların olduğu bildirilmiştir. Çalışmalarda başlangıç 25 (OH) D düzeylerinin ölçülmemesi, etkin dozun altında (600-800 IU) D vitamini desteği yapılması, çalışmanın başlangıcında 25 (OH)D düzeyleri yüksek olan grubun alınması gibi kısıtlamaların olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle epidemiyolojik çalışmalardaki olumlu ilişkinin klinik çalışma sonuçlarına yansımadağı sonucuna varılmıştır. Bu tarz kısıtlamaların bulunmadığı saptanan yedi

çalışmanın altısında ise D vitamini desteğinin depresif semptomları azaltmada etkili olabileceği gösterilmiştir (42).

Yılın belirli dönemlerinde ortaya çıkan ve yinelenen duygu durum değişiklikleri, mevsimsel duygudurum bozukluğu (MDB) olarak adlandırılmaktadır. Hastalığın en yaygın görünümü kış depresyonlarıdır (Kış Tipi Mevsimsel Duygudurum Bozukluğu). MDB'nin etiyolojisinde gün ışığının biyolojik ritim üzerindeki etkisinin rolü olduğu düşünülmektedir (43). Gün ışığı sayesinde vücutta sentezlenen D vitamininin kış tipi MDB ile ilişkisini araştıran bazı çalışmalar mevcuttur. Bir pilot çalışmada, serum D vitamini düzeyleri <40 nmol/L olan 6 kadın değerlendirilmiştir. Çalışmanın başında katılımcılara günlük 5000 IU D vitamini desteği verilmiş ve Beck Depresyon Ölçeği II uygulanmış, sekiz hafta sonra serum D vitamini düzeyleri tekrar ölçülmüş ve ölçek tekrarlanmıştır. Vitamin desteğinden sonra D vitamini düzeylerinin ortalama 27 ng/mL arttığı ve ölçek skorlarında ortalama 10 puanlık azalma olduğu gözlenmiştir (44). Başka bir müdahale çalışmasında ise, MDB olan sekiz birey 100.000 IU D vitamini, yedi birey ise fototerapi almış, sadece D vitamini alan grubun depresyon skorlarında iyileşme görülmüştür (45).

Potansiyel Mekanizmalar

Yapılan çalışmaların çoğu kesitsel çalışma olduğu için neden sonuç ilişkisi araştırılmamıştır. D vitamininin mental hastalıklarla ilişkisindeki mekanizma(lar) açık bir şekilde bilinmemekle birlikte öne sürülen bazı hipotezler mevcuttur. En çok üzerinde durulan konu, D vitamin reseptörlerinin (VDR) beyinde bulunmasıdır (26). Prefrontal korteks, hippokampus, singulat girus, talamus, hipotalamus gibi depresyonla ilişkili olan bölgelerde VDR'nin bulunması, D vitamininin depresyonun etiyolojisinde yer alabileceğini düşündürmektedir (26). Ayrıca bu bölgelerin birçoğunda 25 (OH)D'yi D vitamininin aktif formu olan 1,25 (OH)D'ye dönüştüren 1-alfa hidroksilaz enziminin varlığı saptanmıştır. Böylece D vitamininin beyinde nöroendokrin bir işlevi olabileceği belirtilmiştir (26). Yapılan bir çalışmada da, VDR genindeki polimorfizmlerin yaşlılarda bilişsel işlevve

depresif semptomlara yatkınlığı arttırdığı gösterilmiştir (46). D vitamininin aktif formu olan 1,25 (OH)D, tirozin hidroksilaz enziminin gen ekspresyonunu aktive ederek katekolaminlerin sentezine destek olmaktadır. Aynı zamanda asetilkolin sentezindeki anahtar enzim olan kolin asetil transferaz enzim aktivitesini artırarak kolinerjik işlevlere de katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (47). Bunlara ek olarak, D vitamininin beyindeki oksidatif strese karşı rolü olduğu, immün-modülatör etkisinin bulunduğu ve nöroprotektif etki gösterdiği bildirilmiştir (47-48). Bu mekanizmaların D vitamininin depresyonla ilişkisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Mevsimsel duygudurum bozukluklarına ilişkin ise farklı bir hipotez ortaya atılmıştır. Kış tipi MDB'nın D vitamini ile değil, serotonin ile ilişkili olduğu, bahar dönemi MDB'nın ise D vitamini eksikliği ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. D vitamini yetersizliğinin, güneş ışığı yoksunluğundan 1-2 ay sonra ortaya çıkması, buna karşın serotonin düzeylerinin güneş ışığı yokluğunda hemen azalması, kış dönemi depresyonunun serotonin düzeylerindeki azalma ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (47). Ancak konuya ilişkin farklı görüşler de mevcuttur. Yeni çalışmalarla konunun aydınlatılmasına gereksinme vardır.

Balık ve depresyon arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiş ve bu ilişkideki rol çoğunlukla omega-3 yağ asitlerine atfedilmiştir. Bununla birlikte, D vitamininin en önemli diyet kaynağının balık olduğu bilinmektedir ve balık tüketimi ile depresyon arasındaki ilişkiyi açıklamada D vitamininin de bir etmen olabileceği öne sürülmüştür (49). Nitekim yakın zamanda yapılan bazı meta-analizlerde omega-3 yağ asidi alımı ile depresyon arasında belirgin bir ilişkinin olmadığı ortaya konulmuştur (50). Bu durum balığın içerisindeki besin öğelerinin sinerjik etkisinin depresyona karşı koruma sağladığını ve etkide D vitamininin de rolünün olabileceğini düşündürmektedir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Tarih boyunca açık, güneşli bir gökyüzü mutluluk ve pozitif duygularla ilişkilendirilmiştir. Buna karşın karanlık, kapalı, güneşsiz bir gökyüzü ise

korkuyu ve sıkıntılı duyguları çağrıştırmıştır. Hissedilen bu duyguların, bilimsel bir zemine oturtulması arayışında güneş ışığının insan vücuduna olan yararlarından D vitamininin duygudurum ile ilişkisi son yıllarda sıkça araştırılmıştır. D vitamini eksikliği ya da yetersizliğinin depresyonla ilişkili olduğunu gösteren, özellikle epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen kanıtlar olmasına karşın, bu kanıtlar klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlarla henüz yeterince desteklenmemektedir. Bu nedenle, risk gruplarında depresyonu önlemek ya da tedavi etmek için D vitamini desteği alınmasını önermek uygun değildir. Bunun için, öncelikle daha iyi yöntemlerle planlanmış randomize kontrollü klinik çalışmalarla bu etkinin gösterilmesi, uygun doz ve sürenin tanımlanması gerekmektedir. Bu çalışmalardan olumlu sonuçlar elde edilir ve D vitamini gerçekten etkili bulunursa, ucuz ve güvenilir bir antidepresan olarak kullanımı uygun olacaktır.

Çıkar çatışması/Conflict of interest: Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Barnard K, Colon-Emeric C. Extraskelletal effects of vitamin D in older adults: cardiovascular disease, mortality, mood, and cognition. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010;8:4-33.
2. Holick, MF. Sunlight and Vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1678-1688.
3. Reichrath J. Vitamin D and the skin: an ancient friend, revisited. *Exp Dermatol* 2007;16:618-625.
4. Wang L, Song Y, Manson JE, Marz W, Michaelsson K, Lundqvist A, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:819-829.
5. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281.
6. Olmez D, Bober E, Buyukgebiz A, Cimrin D. The frequency of vitamin D insufficiency in healthy female adolescents. *Acta Paediatr* 2006;95:1266-1269.
7. Atli T, Gullu S, Uysal AR, Erdogan G. The prevalence of Vitamin D deficiency and effects of ultraviolet light on vitamin D levels in elderly Turkish population. *Arch Gerontol Geriatr* 2005;40:53-60.
8. Basaran S, Guzel R, Coskun-Benlidayi I, Guler-Uysal F. Vitamin D status: effects on quality of life in osteoporosis among Turkish women. *Qual Life Res* 2007;16:1491-1499.
9. Hekimsoy Z, Dinc G, Kafesciler S, Onur E, Guvenc Y, Pala T, et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health* 2010;10:782.
10. IOM (InstituteofMedicine). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academy Press 2011.
11. Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:681-691.
12. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye' ye Özgü Beslenme Rehberi. 2. Baskı. Ankara, Mayıs 2006.

13. Stahl SM. *Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. 2nd ed. Cambridge, UK; New York, NY, USA, Cambridge University Press; 2000.
14. WHO (World Health Organisation). Depression. Fact Sheet N369. October, 2012. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/index.html> Accessed March 30, 2015.
15. Savrun M. Depresyonun Tanımı ve Epidemiyolojisi. Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu, İstanbul 1999;11-17.
16. Işık E. Duygu Durumu Bozuklukları Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. Ankara, Görsel Sanatlar Matbaacılık; 2003.
17. Tolmunen T, Hintikka J, Ruusunen A, Voutilainen S, Tanskanen A, Valkonen VP, et al. Dietary folate and the risk of depression in Finnish middle-aged men. A prospective follow-up study. *Psychother Psychosom* 2004;73:334-339.
18. Murakami K, Mizoue T, Sasaki S, Ohta M, Sato M, Matsushita Y, Mishima N. Dietary intake of folate, other B vitamins, and omega-3 polyunsaturated fatty acids in relation to depressive symptoms in Japanese adults. *Nutrition* 2008;24:140-147.
19. Sanchez-Villegas A, Doreste J, Schlatter J, Pla J, Bes-Rastrollo M, Martinez-Gonzalez MA. Association between folate, vitamin B (6) and vitamin B (12) intake and depression in the SUN cohort study. *J Hum Nutr Diet* 2009;22:122-133.
20. Colangelo LA, He K, Whooley MA, Daviglius ML, Liu K. Higher dietary intake of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids is inversely associated with depressive symptoms in women. *Nutrition* 2009;25:1011-1019.
21. Lin PY, Huang SY, Su KP. A meta-analytic review of polyunsaturated fatty acid compositions in patients with depression. *Biol Psychiatry* 2010;68:140-147.
22. Appelhans BM, Whitely MC, Schneider KL, Ma YS, Oleski JL, Merriam PA, et al. Depression severity, diet quality, and physical activity in women with obesity and depression. *J Acad Nutr Diet* 2012;112:693-698.
23. Sanchez-Villegas A, Toledo E, de Irala J, Ruiz-Canela M, Pla-Vidal J, Martinez-Gonzalez MA. Fast-food and commercial baked goods consumption and the risk of depression. *Public Health Nutr* 2012;15:424-432.
24. Sánchez-Villegas A, Delgado-Rodríguez M, Alonso A, Schlatter J, Lahortiga F, Serra Majem L, et al. Association of the Mediterranean dietary pattern with the incidence of depression: the Seguimiento Universidad de Navarra/University of Navarra follow-up (SUN) cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66 (10):1090-1098.
25. Skarupski KA, Tangney CC, Li H, Evans DA, Morris MC. Mediterranean diet and depressive symptoms among older adults over time. *J Nutr Health Aging* 2013;17:441-445.
26. Bertone-Johnson ER. Vitamin D and the occurrence of depression: causal association or circumstantial evidence? *Nutr Rev* 2009;67:481-492.
27. Anglin RE, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatr* 2013;202:100-107.
28. Hoogendijk W, Beekman A, Deeg D, Lips P, Penninx B. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin-D and increased parathyroid hormone levels in old age. *Eur Psychiatr* 2009;24:317.
29. Lee DM, Tajar A, O'Neill TW, O'Connor DB, Bartfai G, Boonen S, et al. Lower vitamin D levels are associated with depression among community-dwelling European men. *J Psychopharmacol* 2011;25:1320-1328.
30. Hoang MT, Defina LF, Willis BL, Leonard DS, Weiner MF, Brown ES. Association between low serum 25-hydroxyvitamin D and depression in a large sample of healthy adults: the Cooper Center longitudinal study. *Mayo Clin Proc* 2011;86:1050-1055.
31. Milaneschi Y, Hoogendijk W, Lips P, Heijboer AC, Schoevers R, van Hemert AM, et al. The association between low vitamin D and depressive disorders. *Mol Psychiatr* 2014;19:444-451.
32. Kjaergaard M, Joakimsen R, Jorde R. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with depression in an adult Norwegian population. *Psychiatry Res* 2011;190:221-225.
33. Schneider B, Weber B, Frensch A, Stein J, Fritz J. Vitamin D in schizophrenia, major depression and alcoholism. *J Neural Transm* 2000;107:839-842.
34. Jaddou HY, Batiha AM, Khader YS, Kanaan SH, El-Khateeb MS, Ajlouni KM. Depression is associated with low levels of 25-hydroxyvitamin D among Jordanian adults: results from a national population survey. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012;262:321-327.
35. Stewart R, Hirani V. Relationship between vitamin D levels and depressive symptoms in older residents from a national survey population. *Psychosom Med* 2010;72:608-612.
36. Chan R, Chan D, Woo J, Ohlsson C, Mellstrom D, Kwok T, et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and psychological health in older Chinese men in a cohort study. *J Affect Disord* 2011;130:251-259.
37. Ganji V, Milone C, Cody MM, McCarty F, Wang YT. Serum vitamin D concentrations are related to depression in young adult US population: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int Arch Med* 2010;3:29.
38. Zhao G, Ford ES, Li C, Balluz LS. No associations between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone and depression among US adults. *Br J Nutr* 2010;104:1696-1702.
39. Brouwer-Brolsma EM, Feskens EJ, Steegenga WT, de Groot LC. Associations of 25-hydroxyvitamin D with fasting glucose, fasting insulin, dementia and depression in European elderly: the SENECA study. *Eur J Nutr* 2013;52:917-925.
40. Bertone-Johnson ER, Powers SI, Spangler L, Brunner RL, Michael YL, Larson JC, et al. Vitamin D intake from foods and supplements and depressive symptoms in a diverse population of older women. *Am J Clin Nutr* 2011;94:1104-1112.
41. Robinson M, Whitehouse AJ, Newnham JP, Gorman S, Jacoby P, Holt BJ, et al. Low maternal serum vitamin D during pregnancy and the risk for postpartum depression symptoms. *Arch Women's Ment Health* 2014;17:213-219.
42. Spedding S. Vitamin D and depression: a systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws. *Nutrients* 2014;6:1501-1518.
43. Noyan MA, Karababa AO, Veznedaroğlu B, Elbi H, Korukoğlu S. İzmir'de yarı-kırsal bir bölgede mevsimsel duygudurum bozukluğunun yaygınlığı. *Anadolu Psikiyat Derg* 2001;2:169-174.
44. Shipowick CD, Moore CB, Corbett C, Bindler R. Vitamin D and depressive symptoms in women during the winter: a pilot study. *Appl Nurs Res* 2009;22:221-225.
45. Gloth FM, 3rd, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. *J Nutr Health Aging* 1999;3:5-7.
46. Kuningas M, Mooijaart SP, Jolles J, Slagboom PE, Westendorp RG, van Heemst D. VDR gene variants associate with cognitive function and depressive symptoms in old age. *Neurobiol Aging* 2009;30:466-473.
47. Humble MB. Vitamin D, light and mental health. *J Photochem Photobiol B* 2010;101:142-149.
48. Milaneschi Y, Shardell M, Corsi AM, Vazzana R, Bandinelli S, Guralnik JM, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in older women and men. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3225-3233.
49. Young SN. Has the time come for clinical trials on the antidepressant effect of vitamin D? *J Psychiatry Neurosci* 2009;34:3.
50. Bloch MH, Hannestad J. Omega-3 fatty acids for the treatment of depression: systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2012;17:1272-1282.