



Şizofreni, Bipolar Bozukluk ve Major Depresif Bozukluk Hastalarında Farmakoterapinin Vitamin B12 ve Folik Asit Düzeylerine Etkileri

Saliha Özsoy¹, Hasan Basri İzgi², Ertuğrul Eşel³, Tayfun Turan⁴, Mustafa Baştürk³, Seher Sofuoğlu³

ÖZET:

Şizofreni, bipolar bozukluk ve major depresif bozukluk hastalarında farmakoterapinin vitamin B12 ve folik asit düzeylerine etkileri

Amaç: Folik asit ve vitamin B12, nörobiyolojik ve hematolojik işlevlerde önemli rolleri olan biyokimyasal yollarda temel kofaktör görevi görürler. Vitamin B12 ve folat eksikliği şizofreni ve depresyonu olan hastalarda bildirilmiştir, ancak tedavinin serum folik asit ve vitamin B12 düzeyleri üzerine etkisini araştıran az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmada, depresyon, şizofreni ve bipolar bozukluklu hastalarda serum folik asit ve vitamin B12 düzeylerini ve ilaç tedavisinin bu vitaminler üzerine etkisini araştırmak amaçlanmıştır. **Yöntem:** Yirmi altı şizofrenili, 16 major depresyonlu ve 47 bipolar bozukluklu (manik, depresif veya karma atak) yatan hasta (DSM-IV ölçütlerine göre tanı konulmuş) ve 21 sağlıklı kontrol çalışmaya dâhil edilmiştir. Serum vitamin B12 ve folik asit düzeyleri tedavi başlanmadan önce ölçülmüştür. Hastalar 5 hafta boyunca terapötik dozlarda tedavi almışlardır. Şizofrenili hastaların 15'i risperidon, olanzapin, keti-yapin gibi atipik antipsikotikler ile, 11'i tipik antipsikotikler (haloperidol, zuklupentiksol) ile tedavi edilmiştir. Bipolar bozukluklu hastalar mevcut epizodlarına göre mizaç düzenleyici ve antipsikotik ve/veya antidepresan almışlardır. Major depresif bozukluklu hastalar çeşitli antidepresanlarla tedavi edilmiştir. Beş hafta sonra tüm hastaların serum vitamin B12 ve folik asit düzeyleri tekrar ölçülmüştür. Aynı ölçümler kontrollerde bir kez yapılmıştır.

Bulgular: Hasta grupları ve kontroller arasında, serum folik asit ve vitamin B12 düzeyleri tedavi öncesinde farklı bulunmamıştır. Şizofrenili hastalarda, serum folik asit düzeyi atipik antipsikotik tedavi alan hastalarda değişmezken, tipik antipsikotik tedavi sonrasında, tedavi öncesi ve kontrolle-rinkine kıyasla düşük bulunmuştur. Lityum alan bipolar hastalarda tedavi sonrasında serum folik asit düzeyi tedavi öncesinden daha düşük bulunmuştur. Major depresif bozukluklu hastalarda, serum folik asit düzeyi ile depresyonun şiddeti arasında negatif ilişki tespit edilmiştir.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları, şizofreni, bipolar bozukluk ve major depresif bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklarda serum folik asit ve vitamin B12 değerlerinin sağlıklı kontrollerinkinden farklı olmadığına işaret etmiştir. Fakat bazı ilaç tedavileri folik asit düzeyinin düşmesine neden oluyor gibi görünmektedir. Ancak bu vitaminler üzerine özgül ilaç tedavilerinin etkisini doğrulayan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Şizofreni, bipolar bozukluk, depresyon, antipsikotik, lityum, folik asit, vitamin B12

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19:128-134

ABSTRACT:

The effects of pharmacotherapy on serum folic acid and vitamin B12 levels in patients with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder

Objective: Folic acid and vitamin B12 are essential cofactors in several biochemical pathways that are critical for neurobiological and hematological functions. Vitamin B12 and folate deficiencies are reported in schizophrenia and depression patients but there are only a few studies investigating the effects of the treatment on serum folic acid and vitamin B12 levels. This study aimed to investigate serum folic acid and vitamin B12 levels in patients with depression, schizophrenia and bipolar disorder and the effects of the drug treatment on these vitamin levels.

Method: Twenty-six schizophrenia, 16 major depressive, and 47 bipolar (manic, depressive or mixed episode) disorder inpatients diagnosed according to DSM-IV criteria and 21 healthy controls were included in the study. Serum vitamin B12 and folic acid levels were measured before the treatment. The patients received the treatment at therapeutic doses for 5 weeks. Fifteen of the schizophrenic patients were treated with atypical antipsychotics including risperidone, olanzapine, quetiapine and 11 of them with typical antipsychotics (haloperidol or zuclopenthixole). Bipolar patients received mood stabilizer and antipsychotic and/or antidepressant according to their present episode. The patients with major depressive disorder were treated with various antidepressant drugs. Serum vitamin B12 and folic acid levels were measured again in all patients after five weeks. The same measurements were performed only once in the controls.

Results: Serum folic acid and vitamin B12 levels were not significantly different among the patient groups and the controls in pre-treatment. In schizophrenic patients, serum folic acid levels were significantly reduced after typical antipsychotic treatment compared to those in pre-treatment and to those of the controls while they did not change after atypical antipsychotic treatment. Bipolar patients who received lithium had lower serum folic acid levels in post-treatment than in pre-treatment. There was a negative correlation between serum folic acid levels and severity of depression in the patients with major depressive disorder.

Conclusion: The results of the study suggest that serum folic acid and vitamin B12 values in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder did not differ from healthy controls. However, it seems that some drug treatments might lead to a decrease in folic acid levels. Nevertheless, further studies are needed to confirm the effects of specific drug treatments on these vitamins.

Key words: Schizophrenia, bipolar disorder, depression, antipsychotic, lithium, folic acid, vitamin B12

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19:128-134

¹Yard. Doç. Dr., ²Uzm. Dr., ³Prof. Dr., ⁴Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Kayseri -Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Saliha Özsoy, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Talas Yolu, 38039 Kayseri -Türkiye

Telefon / Phone: +90-352-437-5702

Faks / Fax: +90-352-437-5702

Elektronik posta adresi / E-mail address: sozsoy@erciyes.edu.tr

Kabul tarihi / Date of acceptance: 22 Kasım 2008 / November 22, 2008

Bağıntı beyanı: S.Ö., H.B., E.E., T.T., M.B., S.S.: yok.

Declaration of interest: S.Ö., H.B., E.E., T.T., M.B., S.S.: none.

GİRİŞ

Vitamin B12 ve folik asitin aktif formları, deoksiribonükleik asit (DNA), proteinler, fosfolipidler ve nörotransmitterlerin sentezinde gerekli olan karbon döngüsünde kofaktör olarak rol alırlar. Dolayısıyla nörobiyolojik ve hematolojik işlevlerde önemli görevleri vardır (1). Folik asit (vitamin B9) ve kobalamin (vitamin B12) eksikliğinin anemiye ve nöropsikiyatrik belirtilere neden olduğu yıllardır bilinmektedir ve psikiyatrik hastalıklarda da bu vitamin düzeyleri birçok kez araştırılmıştır (2-6).

Folik asit ve vitamin B12 eksikliği ve depresyon ilişkisi bu alanda en çok araştırılan konulardandır. Bazı çalışmalarda folik asit eksikliği ile depresyonun ilişkili olduğu ve depresyonlu hastalarda folik asit düzeyinin düşük olduğu bildirilirken (7-9), bazılarında böyle bir ilişki bulunamamıştır (10,11). Folik asit eksikliğinin depresyonun bir sonucu olabileceği öne sürülmüştür (12). Antidepresan tedavi ile folat eksikliğinin düzelebileceği ve düşük folat düzeyinin tedaviye zayıf cevap ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (13). Antidepresan tedavi ile eritrosit folik asit düzeyindeki değişimin, tedaviye iyi cevap veren hastalarda daha yüksek olduğu bulunmuştur (14,15). Hatta depresyon tedavisinde folik asitin etkili olup olmadığı araştırılmıştır (16).

Vitamin B12 eksikliğinin de depresyon için risk faktörü olabileceği öne sürülmüş ve bazı çalışmalarda depresyonlu hastalarda vitamin B12 düzeyinin düşük olduğu (17,18), çoğu çalışmada ise farklı olmadığı (9-11) bildirilmiştir. Vitamin B12 düzeyinin de folik asitte olduğu gibi tedaviye cevap ile ilişkili olduğu bulunmuştur (19,20).

Şizofrenide bu vitamin düzeyleri daha az araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda, şizofrenili hastalarda folat düzeyinin düşük olduğu (21,22) ve düşük folat düzeylerinin negatif belirtilerle ilişkili olduğu (23) bildirilirken, bazı çalışmalarda ise kontrollerden farksız olduğu belirtilmiştir (24). Vitamin B12 düzeyinin de şizofrenili hastalarda normal olduğu (21,24) bildirilmiştir. Antipsikotik tedavinin folat ve vitamin B12 düzeyleri üzerine etkisi ile ilgili çalı-

lışmaya ise rastlanmamıştır.

Bipolar bozuklukta ise, ilaçsız hastalardaki az sayıda çalışmada eritrosit folat düzeyi düşük bulunmuştur (25). Daha çok lityumun bu vitaminler üzerine etkisi araştırılmıştır. Lityum profilaksisinin, serum ya da eritrosit folik asit düzeyini etkilemediğini (26,27) ve vitamin B12 düzeyinde düşmeye neden olduğunu (28) bildiren çalışmalar vardır. Ancak bu konudaki çalışmaların çoğu uzun süreli lityum kullanımının folik asit düzeyini düşürebileceğini (7) ve lityumun terapotik etkinliğini artırmak için folik asit desteğinin faydalı olacağını bildirmişlerdir (29,27).

Psikiyatrik hastalıklarda vitamin B12 ve folik asit düzeylerini araştıran pek çok çalışma olmasına rağmen, şizofreni ve bipolar bozukluklu hastalardaki çalışmalar az sayıdadır ve sonuçlar çelişkilidir. Ayrıca bu hasta gruplarının hepsinde hem sağlıklı kontrollerle karşılaştırmanın yapıldığı hem de tedavinin etkisinin araştırıldığı çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada, şizofreni, bipolar bozukluk ve major depresif bozukluklu hastalarda serumda vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin ölçülerek sağlıklı kontrollerle de karşılaştırılması ve ilaç tedavilerinin bu vitamin düzeylerine etkisinin olup olmadığının araştırılması planlanmıştır.

YÖNTEM

Hastalar ve kontroller:

Yirmi altı şizofreni, 16 major depresif bozukluk, 47 bipolar bozukluk tanısı konulmuş hasta çalışmaya dâhil edilmiştir (Tablo 1). Hastaların psikiyatrik tanıları, psikiyatrist tarafından klinik muayene ile DSM-IV tanı ölçütlerine göre konulmuştur. Hastalar bir yıl boyunca (2005 yılında) Erciyes Üniversitesi psikiyatri kliniğine tedavi için yatırılan şizofreni, major depresif bozukluk veya bipolar bozukluk tanılı 130 hasta arasından yatış sırasına göre seçilmiştir. Bir hafta veya daha uzun süredir psikotrop ilaç kullanmayan hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastaların daha önceki tedavileri dikkate alınmamıştır.

Tablo 1: Hasta gruplarının ve kontrollerin demografik özellikleri

	Şizofreni n=26 Ort±SS	Depresyon n=16 Ort±SS	Bipolar n=47 Ort±SS	Kontrol n=21 Ort±SS
Yaş	34.00±10.45	39.75±11.56	36.42±12.69	35.28±11.89
Cinsiyet (K/E)	8/18	6/10	23/24	9/12
Hastalık süresi (yıl)	10.83±7.58	8.63±8.83	8.88±8.21	-

Alkol ve madde kullanım bozukluğu, ciddi fiziksel hastalığı (nörolojik, metabolik, hematolojik, endokrinolojik), vitamin düzeylerini etkileyebilecek ilave ilaç kullanımı (vitamin vb.) olan hastalar ve vejetaryen beslenme alışkanlığı olanlar (vitamin B12 eksikliği olabileceği için) çalışmaya alınmamıştır. Bu ölçütlere göre 41 hasta çalışmadan dışlanmıştır.

Yirmi bir fiziksel ve psikiyatrik açıdan sağlıklı gönüllü katılımcı kontrol grubu olarak alınmıştır (Tablo 1). Kontrol grubu hastane personeli arasından seçilmiştir. Kontroller için de hastalardaki dışlama ölçütleri dikkate alınmış, ayrıca geçmişte ve halen psikiyatrik hastalığı olanlar çalışmaya alınmamıştır. Hastalar ve kontroller psikiyatrik ve fizik muayeneleri yapılarak seçilmiştir. Katılımcılara elektroensefalografi (EEG), elektrokardiyografi (EKG), akciğer grafisi, rutin biyokimyasal ve tiroid hormon ölçümleri yapılarak fiziksel hastalığı olanlar dışlanmıştır.

Araştırma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunca onaylanmıştır. Hasta ve kontrollere, planlanan araştırmanın amaçları ve yapılış biçimi anlatılarak yazılı onayları alınmıştır.

İşlem:

Hastalara tedavi başlanmadan önce hastalık şiddetini belirlemeye yönelik klinik değerlendirme ölçekleri uygulanmıştır. Şizofrenili hastalar için Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS) (30), bipolar bozukluklu hastalarda manik belirtilerin şiddetini ölçmek için Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) (31), depresif belirtilerin şiddetini belirlemek için Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) (32), major depresif bozukluklu hastalarda da HAM-D ölçeği uygulanmıştır. Hastalarda bir gece açlıktan sonra sabah saat 7.00-8.00'da venöz kan örnekleri alınmıştır. Biyokimyasal ölçümler aynı gün içinde yapılmıştır. Vitamin B12 ve folik asit düzeyleri radyoimmuno assay kitleri (Simul TRAC-SNB, United States) ile ölçülmüştür. Folik asit ve vitamin B12 için ölçüm içi varyasyon katsayıları sırasıyla 1.5-16.9 ng/ml ve 160-970 pg/ml idi. Normal aralığın minimum ölçülen limitleri sırasıyla %7.5-8.2 ve %4.2-6.8 idi. Aynı işlemler 5 haftalık ilaç tedavisinden sonra tekrarlanmıştır. Kontrol grubunda ölçümler bir kez yapılmıştır.

Hastalar çalışma boyunca hastanede kalmışlardır. Şizofrenili hastalardan 15'i atipik (7'si ketiapin, 5'i olanzapin, 3'ü risperidon), 11'i tipik (7'si haloperidol, 4'ü oral

züklopentiksol) olmak üzere 5 hafta tedavi edici dozlarda antipsikotik tedavi almışlardır. Hastalar tekli antipsikotik kullanmışlardır ve ekstra piramidal semptomlar (EPS) gelişen 10 hastadaki biperiden ve propranolol kullanımı dışında bir tedavi almamışlardır. Bipolar bozukluklu hastalardan 11'ine depresif atak, 25'ine manik atak, 11'ine karma atak tanısı konulmuştur. Hastalara mevcut epizodlarına göre tedavi edici dozlarda mizaç düzenleyici ve antipsikotik ve/veya antidepresan tedavi başlanmıştır. Hastalar lityum (n=19) ve lityum dışı mizaç düzenleyici (valproik asit, karbamazepin) (n=28) alan hastalar şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Ancak hastaların bir kısmı (40 hasta) mizaç düzenleyici yanında antipsikotik (33 hasta) (haloperidol, züklopentiksol, olanzapin, risperidon) ve/veya antidepresan (13 hasta) (trisiklik antidepresan (TCA), serotonin geri alım inhibitörü (SSRI), venlafaksin, mirtazapin, moklobemid) tedavisi almışlardır. Major depresif bozukluğu olan hastalar 5 hafta boyunca tedavi edici dozlarda tekli antidepresan ilaç (2'si TCA, 5'i SSRI, 3'ü venlafaksin, 3'ü mirtazapin, 2'si moklobemid, 1'i tianeptin) tedavisi almışlardır. İlaç yan etkisi vb. nedenlerle 5 haftalık tedaviyi tamamlamayan hastalar değerlendirmeye hiç alınmamıştır.

İstatistiksel analiz:

Hastalarda tedavi ile vitamin düzeylerindeki değişim (delta vitamin B12 ve delta folik asit), tedavi öncesi vitamin düzeylerinden tedavi sonrası vitamin düzeyleri çıkarılarak hesaplanmıştır. Verilerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar (hasta grupları ve kontroller) arası karşılaştırmalarda "tek yönlü ANOVA" testi kullanılmıştır. Hasta grupları ile kontrollerin karşılaştırılmasında post hoc "Dunnett testi", hasta grupları arasındaki karşılaştırmalarda ise post hoc "Tukey testi" (varyanslar homojen olduğu için) uygulanmıştır. Şizofrenili hastalar atipik ve tipik antipsikotik alanlar şeklinde iki gruba ayrılmış ve kontrollerle karşılaştırmaları "bağımsız gruplar t testi" ile yapılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırılırken "eşleştirilmiş t testi" kullanılmıştır. Hastaların demografik ve klinik verileri ile vitamin düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak için Pearson korelasyon testi uygulanmıştır.

BULGULAR

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet oranla-

rı ve toplam hastalık süreleri açısından fark bulunmamıştır (sırasıyla; $F=0.818$, $p=0.487$; $\chi^2=4.035$, $p=0.258$; $F=0.568$, $p=0.569$) (Tablo 1).

Tedavi öncesinde ve sonrasında hasta gruplarının vitamin B12 ve folik asit düzeyleri ile kontrollerin vitamin düzeyleri arasında fark bulunmamıştır. Tedavi ile vitamin düzeylerindeki değişim (delta vitamin B12 ve delta folat) karşılaştırıldığında, hasta grupları arasında fark tespit edilmemiştir (sırasıyla; $F=0.446$, $p=0.642$; $F=0.627$, $p=0.537$). Her bir hasta grubu için tedavi öncesi ve sonrası vitamin düzeyleri karşılaştırıldığında, şizofreni hastalarında antipsikotik tedavi sonrası folik asit düzeyleri tedavi öncesine göre düşük bulunmuştur ($t=2.717$, $p=0.012$) (Tablo 2).

Folik asit düzeyinin antipsikotik tedaviden etkilendiği görüldüğü için, hangi grup antipsikotiklerin bu etkiden sorumlu olduğunu tespit edebilmek amacı ile atipik ve tipik antipsikotik tedavi alan şizofreni hastalar ayrıca analiz edilmiştir. Tipik antipsikotik tedavisi alan hastalarda tedav

vi öncesi folik asit düzeyleri kontrollerinkinden farklı değilken ($t=1.203$, $p=0.234$), tedavi ile folik asit düzeyleri düşmüş ($t=2.983$, $p=0.014$) ve tedavi sonrasında kontrollerinkinden daha düşük hale gelmiştir ($t=2.997$, $p=0.005$). Atipik antipsikotik tedavisi alan hastalarda ise, folik asit düzeyinin tedaviden etkilenmemiş olduğu bulunmuştur ($t=1.520$, $p=0.151$). Tedavi ile vitamin düzeylerindeki değişim değerlendirildiğinde atipik ve tipik antipsikotik alan hastaların hem delta vitamin B12 hem de deltafolik asit düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (sırasıyla; $t=0.636$, $p=0.531$; $t=0.363$, $p=0.720$) (Tablo 3, Şekil 1).

Bipolar bozukluklu hastalarda da tedavi öncesi ve sonrasında vitamin düzeyleri kontrollerinkinden farklı bulunmamıştır. Ancak lityum alan bipolar bozukluklu hastalarda tedavi sonrasında folik asit düzeyinin tedavi öncesine göre düştüğü tespit edilmiştir ($t=2.862$, $p=0.010$). Lityum dışı mizaç düzenleyici alan hastalarda ise tedavi ile folik asit düzeyinin değişmediği görülmüştür ($t=1.119$, $p=0.273$) (Şekil 2).

Tablo 2: Hasta gruplarının ve kontrollerin tedavi öncesi ve sonrası vitamin B12, folik asit değerleri

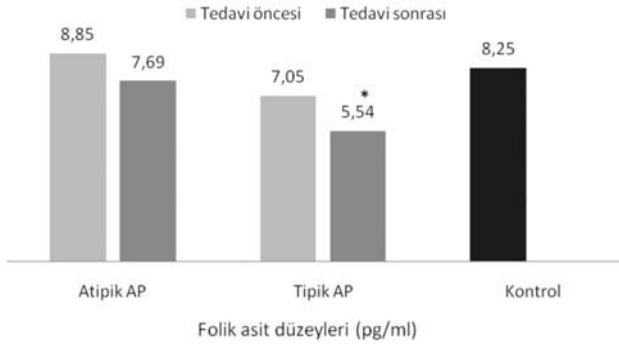
	Şizofreni n=26 Ort±SS		Depresyon n=16 Ort±SS		Bipolar n=47 Ort±SS		Kontrol n=21 Ort±SS
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Vitamin B12 (ng/ml)	346.58±151.78	330.16±109.00	321.75±107.42	334.60±130.90	340.71±146.00	350.39±153.09	302.19±119.31
Folik asit (pg/ml)	8.09±4.09	6.78±3.12*	9.42±3.48	9.43±3.20	8.36±3.97	7.98±3.26	8.25±2.18
Delta vitamin B12	16.42±90.47		-12.85±111.71		-9.68±140.36		-
Delta folik asit	1.30±2.45		-0.01±2.61		0.37±5.10		-

*: tedavi öncesinden düşük (alfa 0.050 iken istatistiksel analizin gücü 0.685)

Tablo 3: Atipik ve tipik antipsikotik (AP) alan şizofreni hastaların vitamin düzeyleri

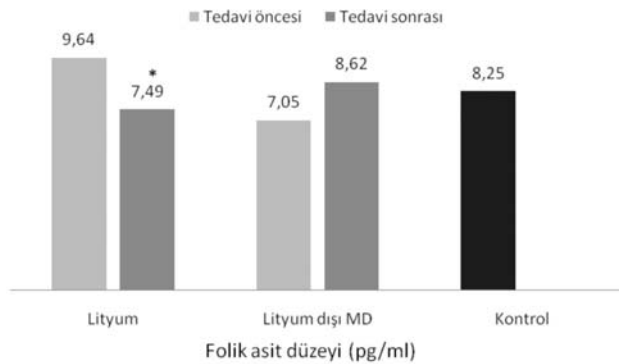
	Şizofreni Hastalar n=26 Ort±SS		Kontrol n=21 Ort±SS
	Atipik AP alanlar n=15	Tipik AP alanlar n=11	
Vitamin B12 (ng/ml)			
Tedavi öncesi	366.20±193.76	319.83±60.53	302.19±119.31
Tedavi sonrası	340.00±129.68	316.74±76.28	
Folik asit (pg/ml)			
Tedavi öncesi	8.85±4.46	7.05±3.46	8.25±2.18
Tedavi sonrası	7.69±3.07	5.54±2.86*	
Delta vitamin B12	26.20±110.41	3.09±55.27	-
Delta folik asit	1.15±2.94	1.51±1.68	-

*:kontrollerinkinden ve tedavi öncesindekinden düşük (alfa 0.050 iken istatistiksel analizin gücü 0.723)



Şekil 1: Şizofrenili hastaların ve kontrollerin folik asit düzeyleri

*: kontrollerinkinden ve tedavi öncesindekinden düşük



Şekil 2: Mizaç düzenleyici alan bipolar bozukluklu hastaların folik asit düzeyleri

*: tedavi öncesindekinden düşük

Şizofrenili hastalarda hastalık süresi ile vitamin B12 düzeyi arasında zayıf bir negatif ilişki ($r=-0.414$ $p=0.036$), depresyonlu hastalarda depresyonun şiddeti ile folik asit düzeyi arasında negatif ilişki ($r=-0.783$, $p=0.002$) bulunmuştur.

TARTIŞMA

Çalışmanın önemli bulgularından biri, şizofrenili hastalarda tedavi öncesinde folik asit düzeyi kontrollerden farklı değilken, tedaviden sonra düşmesi ve bu düşmenin özellikle tipik antipsikotik kullanan hastalarda belirgin olmasıdır. Şizofrenili hastalarda folik asit düzeyinin düşük olduğunu bildiren çalışmaların (21,22) aksine çalışmamızda başlangıçta folik asit düzeyi normal bulunmuştur. Tipik antipsikotik kullanan şizofrenili hastalarda folik asit düzeyinin düşmesi yeni bir bulgu sayılabilir. Goff ve arkadaşlarının (23) kesitsel çalışmasında folik asit düzeyi ile

negatif belirti şiddeti arasında ilişki bulunurken, tipik ve atipik antipsikotik almakta olan hastaların folat düzeyleri arasında fark bulunmamıştır. Yine bu çalışmada ilginç bir şekilde ekstrapiramidal belirti şiddeti ile homosistein düzeyi arasında korelasyon bulunmuştur. Artmış homosistein düzeyinin folat ve vitamin B12 eksikliğinin göstergesi olduğu bilinmektedir (1). Dolayısıyla aslında ekstrapiramidal belirtiler ile folat eksikliği arasında da ilişki beklenebilir. Bizim çalışmamızda tipik antipsikotik alan hastalardaki folik asit düzeyi düşüklüğü de tipik antipsikotiklerin ekstrapiramidal yan etkilerinin fazla oluşuyla ilişkili olabilir. Zira folat eksikliği ve homosistein yüksekliğinin dopaminerjik nöronlar üzerine toksik etkiyle Parkinson hastalığı için risk faktörü oldukları bildirilmiştir (33, 34). Ayrıca folik asitin dolaşımdaki major formu olan 5-metiltetrahidrofolatın beyin omurilik sıvısındaki (BOS) düzeyi ile dopamin metabolitleri arasında pozitif ilişki bulunmuş (35) ve folat metabolizması ile dopaminerjik aktivite arasında yakın fonksiyonel ilişki olduğu gösterilmiştir (36). Bu bulgular, dopamine antagonistik etkisi daha fazla olan tipik antipsikotik kullanımının neden folik asit düzeyinin düşmesine neden olduğunu açıklayabilir.

Çalışmanın diğer bir bulgusu da lityum alan bipolar bozukluklu hastalarda tedavi sonrasında folik asit düzeyinin tedavi öncesine göre düşmüş bulunmasıdır. Çalışmamızda lityum alan hastaların bir kısmı ilave antidepresan ve/veya antipsikotik de aldıkları için, aslında tam olarak lityumun folik asit düzeyini düşürdüğünü söylemek mümkün değildir. Lityum alan hastalardaki folat düzeyi ile ilgili az sayıdaki önceki çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Yine de lityum kullanmakta olan unipolar depresyonlu hastalarda folik asit düzeyinin düşük olduğunun bildirilmesi (7), uzun süreli lityum profilaksisinde terapötik etkinlik için günlük folat desteğinin önerilmesi (27, 29), lityumun folik asit düzeyini düşürebileceği düşüncesini desteklemektedir.

Çalışmamızda depresyonlu hastalarda vitamin düzeyleri kontrollerden farklı olmamasına rağmen, depresyonun şiddeti ile folik asit düzeyi arasında negatif ilişki bulunmuştur. Bu aslında önceki bazı araştırmalarda da tespit edilen bir bulgudur (7). Depresyonun şiddeti arttıkça folik asit düzeyinin düşmesi depresyondaki iştah ve gıda alımının azalması veya gastrointestinal rahatsızlıklar gibi belirtilerle ilişkili olabilir. Zira folik asit ve vitamin B12 eksikliğinde beslenme alışkanlıklarının ve vitaminlerin gastrointestinal sistemden emiliminin önemi bilinmektedir (1).

Ayrıca folik asit ve vitamin B12 replasmanının depresyonun tedavisinde cevabı artırması da, depresyonun şiddeti ile bu vitamin düzeyleri arasında ilişki olabileceğini destekler (37).

Çalışmanın kısıtlılıklarından biri, incelenen hastalıklardaki vitamin düzeylerini değerlendirmek için grupların sayılarının az olmasıdır. Diğer bir kısıtlılık da, aynı hastalık grubundaki hastaların farklı gruplardan ilaçlar alıyor olmalarıdır. Tedavinin etkisini değerlendirebilmek için daha homojen, sabit dozlarda, spesifik ilaç kullanımı olan daha geniş hasta grupları alınabilseydi, ilaçların etkileriyle ilgili daha net sonuçlara varılabildi. Laboratuvar imkânlarımız elvermediği için homosistein düzeyi ölçülemedi. Folik asit ve vitamin B12 düzeyleri ile birlikte homosistein düzeyini de ölçebilmiş olsaydık bu hastalıklardaki tek-karbon metabolizması ile ilgili daha detaylı sonuçlara ulaşabilirdik. Kanların toplanarak hepsinin aynı

zamanda analiz edilmemiş olması ölçümün standardizasyonunu azaltmış olabilir. Ayrıca ilave fiziksel hastalık, ilaç kullanımı gibi durumlar dışlanmış olmasına rağmen, vitamin düzeylerini etkileyebilecek diğer bazı durumların (diyet, sigara kullanımı vb.) kontrol edilememiş olması sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Sonuç olarak, bu çalışmanın bulguları şizofreni, depresyon ve bipolar bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklarda folik asit ve vitamin düzeylerinin sağlıklı kontrollerinkinden farklı olmadığına, ancak ilaç tedavilerinin bu vitamin düzeylerini etkileyebileceğine işaret etmektedir. Ancak bu vitaminler üzerine ilaç tedavilerinin etkisini ortaya koyabilmek için; spesifik ilaçlarla, standart dozlarda tedavilerin değerlendirildiği daha homojen gruplarda yapılmış geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca ilgili psikiyatrik bozukluklardaki vitamin düzeylerinin farklı olup olmadığı daha geniş örneklemli çalışmalarla ortaya konabilir.

Kaynaklar:

1. Frankenburg FR. The role of one-carbon metabolism in schizophrenia and depression. *Harv Rev Psychiatry* 2007;15: 146-160.
2. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER, Marcell PD, Stabler SP, Allen RH. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 1720-1728.
3. Carney MWP. Vitamin deficiency and mental symptoms. *Br J Psychiatry* 1990;156: 878-882.
4. Baştürk M, Muhtaroglu S, Oğuz A, Karaaslan F, Şimşek A, Oğuz H. Mental hastalıklarda vitamin eksikliği. *Erciyes Tıp Dergisi* 1993; 15: 390-395.
5. Swiecicki LM. Vitamin B12 and folic acid deficiency in psychiatric in-patients. *European Neuropsychopharmacology* 1995; 5: 322-326.
6. Lerner V, Kanevsky M, Dwolatzky T, Rouach T, Kamin R, Miodownik C. Vitamin B12 and folate serum levels in newly admitted psychiatric patients. *Clin Nutr* 2006; 25: 60-67.
7. Abou-Saleh MT, Coppen A. Serum and red blood cell folate in depression. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80: 78-82.
8. Alpert JE, Mischoulon D, Nierenberg AA, Fava M. Nutrition and Depression: Focus on Folate. *Nutrition* 2000; 16: 544-546.
9. Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, Toone B, Carney M, Reynolds E. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 228-232.
10. Lindeman RD, Romero LJ, Koehler KM, Liang HC, LaRue A, Baumgartner RN, Garry PJ. Serum vitamin B12, C and folate concentrations in the New Mexico elder health survey: correlations with cognitive and affective functions. *J Am Coll Nutr* 2000; 19: 68-76.
11. Bjelland I, Tell GS, Vollset SE, Refsum H, Ueland PM. Folate, vitamin B12, homocysteine, and the MTHFR 677C->T polymorphism in anxiety and depression: the Hordaland Homocysteine Study. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 618-626.
12. Morris MS, Fava M, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH. Depression and folate status in the US Population. *Psychother Psychosom* 2003; 72: 80-87.
13. Papakostas GI, Petersen T, Mischoulon D, Ryan JL, Nierenberg AA, Bottiglieri T, Rosenbaum JF, Alpert JE, Fava M. Serum folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder, Part 1: predictors of clinical response in fluoxetine-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1090-1095.
14. Wesson AV, Levitt AJ, Joffe RT. Change in folate status with antidepressant treatment. *Psychiatry Research* 1994; 53: 313-322.
15. Levitt AJ, Wesson AV, Joffe RT. Impact of suppression of thyroxine on folate status during acute antidepressant treatment. *Psychiatry Res* 1998; 79: 123-129.
16. Coppen A, Bailey J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomized, placebo controlled trial. *J Affect Disord* 2000; 60: 121-130.
17. Penninx BW, Guralnik JM, Ferrucci L, Fried LP, Allen RH, Stabler SP. Vitamin B(12) deficiency and depression in physically disabled older women: epidemiologic evidence from the Women's Health and Aging Study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 715-721.
18. Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, Meijer J, Kiliaan AJ, Breteler MM. Vitamin B12, folate, and homocysteine in depression: the Rotterdam Study. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 2099-2101.
19. Mischoulon D, Burger JK, Spillmann MK, Worthington JJ, Fava M, Alpert JE. Anemia and macrocytosis in the prediction of serum folate and vitamin B12 status, and treatment outcome in major depression. *J Psychosom Res* 2000; 49: 183-187.
20. Hintikka J, Tolmunen T, Tanskanen A, Viinamaki H. High vitamin B12 level and good treatment outcome may be associated in major depressive disorder. *BMC Psychiatry* 2003; 3:17.

21. Muntjewerff JW, van der Put N, Eskes T, Ellenbroek B, Steegers E, Blom H, Zitman F. Homocysteine metabolism and B-vitamins in schizophrenic patients: low plasma folate as a possible independent risk factor for schizophrenia. *Psychiatry Res* 2003; 121: 1-9.
22. Lee YS, Han DH, Jeon CM, Lyoo IK, Na C, Chae SL, Cho SC. Serum homocysteine, folate level and methylenetetrahydrofolate reductase 677, 1298 gene polymorphism in Korean schizophrenic patients. *Neuroreport* 2006; 17: 743-746.
23. Goff DC, Bottiglieri T, Arning E, Shih V, Freudenreich O, Evins AE, Henderson DC, Baer L, Coyle J. Folate, homocysteine, and negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1705-1708.
24. Haidemenos A, Kontis D, Gazi A, Kallai E, Allin M, Lucia B. Plasma homocysteine, folate and B12 in chronic schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 1289-1296.
25. Hasanah CI, Khan UA, Musalmah M, Razali SM. Reduced red-cell folate in mania. *J Affect Disord* 1997; 46: 95-99.
26. McKeon P, Shelley R, O'Regan S, O'Broin J. Serum and red cell folate and affective morbidity in lithium prophylaxis. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 83: 199-201.
27. Lee S, Chow CC, Shek CC, Wing YK, Chen CH. Folate concentration in Chinese psychiatric outpatients on long-term lithium treatment. *J Affect Disord* 1992; 24: 265-70.
28. Cervantes P, Ghadirian AM, Vida S. Vitamin B12 and folate levels and lithium administration in patients with affective disorders. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 214-221.
29. Coppen A, Chaudhry S, Swade C. Folic acid enhances lithium prophylaxis. *J Affect Disord* 1986; 10: 9-13.
30. Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports* 1962; 10: 799-812.
31. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001; 13: 107-114.
32. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996; 4: 251-259.
33. Duan W, Ladenheim B, Cutler RG, Kruman II, Cadet JL, Mattson MP. Dietary folate deficiency and elevated homocysteine levels endanger dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *J Neurochem* 2002; 80: 101-110.
34. Miller JW. Homocysteine, folate deficiency, and Parkinson's disease. *Nutr Rev* 2002; 60: 410-413.
35. Surtees R, Heales S, Bowron A. Association of cerebrospinal fluid deficiency of 5-methyltetrahydrofolate, but not S-adenosylmethionine, with reduced concentrations of the acid metabolites of 5-hydroxytryptamine and dopamine. *Clin Sci (Lond)* 1994; 86: 697-702.
36. Zhao R, Chen Y, Tan W, Waly M, Sharma A, Stover P, Rosowsky A, Malewicz B, Deth RC. Relationship between dopamine-stimulated phospholipid methylation and the single-carbon folate pathway. *J Neurochem* 2001; 78: 788-796.
37. Coppen A, Bolander-Gouaille C. Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B12. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 59-65.