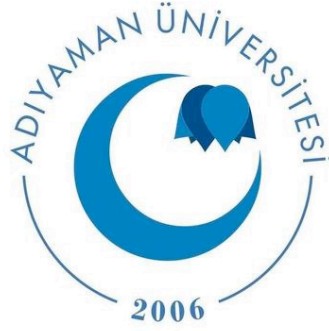




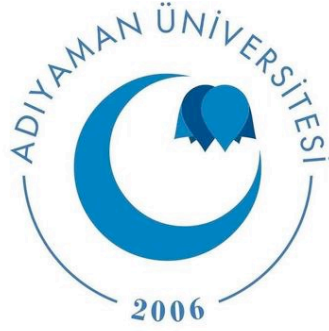
**T.C.  
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**İLK EPİZOD PSİKOZ VE İLK EPİZOD MANİ HASTALARININ VİTAMİN  
B12 VE FOLAT DÜZEYLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK SAĞLIKLI  
KİŞİLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
DR. YAŞAR KAPICI**

**TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. BEHİCE HAN ALMIŞ**

**ADYAMAN - 2021**



**T.C.  
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**İLK EPİZOD PSİKOZ VE İLK EPİZOD MANİ HASTALARININ VİTAMİN  
B12 VE FOLAT DÜZEYLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK SAĞLIKLI  
KİŞİLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
DR. YAŞAR KAPICI**

**TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. BEHİCE HAN ALMIŞ**

**ADYAMAN – 2021**

## ONAY SAYFASI

Doç. Dr. Behice Han Almış danışmanlığında Dr. Yaşar Kapıcı tarafından yapılan “İlk Epizod Psikoz ve İlk Epizod Mani Hastalarının Vitamin B12 ve Folat Düzeylerinin Retrospektif Olarak Sağlıklı Kişilerle Karşılaştırılması” başlıklı tez çalışması ...../...../..... tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Psikiyatri Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

gün...../ay...../.....yıl

..... Dr. ....

Adıyaman Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

## TEŞEKKÜR SAYFASI

Tez çalışmamın planlanmasında, araştırılmasında ve yürütülmesinde ilgi ve desteğini esirgemeyen, çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren, uzmanlık eğitimimde emekleri olan değerli hocam ve tez danışmanım Doçent Doktor Behice Han Almış'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Uzmanlık eğitimim sürecinde mesleki ve etik anlamda örnek aldığım değerli hocam Psikiyatri Anabilim Dalı Başkanı Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan Bekir Eğilmez'e, mesleki ve akademik anlamda kendisinden çok şey öğrendiğim kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi Atilla Tekin'e, dört yıl boyunca beraber çalıştığım asistan ve uzman arkadaşlarıma, psikiyatri servis hemşirelerine, güvenlik görevlilerimize, servis personellerimize, poliklinik sekreterlerimize, tez sürecimde destek olan bilgi işlem personeli Mahmut Güven'e teşekkür ederim.

Öğrenim hayatım boyunca üzerimde emekleri olan başta ilkokul öğretmenim Merdan Deveci olmak üzere tüm öğretmenlerime, üniversite hocalarıma saygılarımı sunarım.

Beni yetiştiren, bugünlere getiren, hayatlarını bizlere adayan anneme ve babama en içten şükranlarımı sunarım. Hayatım boyunca beraber zaman geçirmekten çok keyif aldığım kardeşlerime, eşlerine ve yeğenlerime çok teşekkür ederim.

Asistanlığımın ilk günlerinde tanıştığım, her zaman yanımda olan, hayatımın aşkı sevgili eşim *Olgam'a* ve yakında doğacak olan canım oğlum *Ekin Aras'a* teşekkür ederim.

Dr. Yaşar Kapıcı  
Adıyaman, 2021

## İÇİNDEKİLER

|                                                                            |      |
|----------------------------------------------------------------------------|------|
| ONAY SAYFASI.....                                                          | II   |
| TEŞEKKÜR SAYFASI .....                                                     | III  |
| İÇİNDEKİLER .....                                                          | IV   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR.....                                               | VI   |
| GRAFİKLER DİZİNİ .....                                                     | VIII |
| RESİMLER DİZİNİ.....                                                       | IX   |
| TABLolar DİZİNİ .....                                                      | X    |
| ÖZET.....                                                                  | XI   |
| İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY) .....                                             | XIII |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                                     | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                                    | 3    |
| 2.1. ŞİZOFRENİ.....                                                        | 3    |
| 2.1.1. Tanım .....                                                         | 3    |
| 2.1.2. Tarihçe.....                                                        | 3    |
| 2.1.3. Epidemiyoloji.....                                                  | 4    |
| 2.1.4. Risk Faktörleri.....                                                | 4    |
| 2.1.5. Etiyoloji ve Patofizyoloji .....                                    | 5    |
| 2.1.6. Tanı .....                                                          | 8    |
| 2.1.7. Ayırıcı Tanı .....                                                  | 10   |
| 2.1.8. Tedavi.....                                                         | 11   |
| 2.2. BİPOLAR BOZUKLUK .....                                                | 12   |
| 2.2.1. Tanım .....                                                         | 12   |
| 2.2.2. Tarihçe.....                                                        | 13   |
| 2.2.3. Epidemiyoloji.....                                                  | 13   |
| 2.2.4. Risk Faktörleri.....                                                | 14   |
| 2.2.5. Etiyoloji ve Patofizyoloji .....                                    | 14   |
| 2.2.6. Tanı .....                                                          | 17   |
| 2.2.7. Ayırıcı Tanı .....                                                  | 20   |
| 2.2.8. Tedavi.....                                                         | 21   |
| 2.3. VİTAMİN B12 VE FOLAT .....                                            | 21   |
| 2.3.1. Vitamin B12 Metabolizması ve Fonksiyonları .....                    | 21   |
| 2.3.2. Vitamin B12 eksikliği .....                                         | 22   |
| 2.3.3. Folat Metabolizması ve Fonksiyonları.....                           | 23   |
| 2.3.4. Folat Eksikliği .....                                               | 24   |
| 2.3.5. Tek Karbon Metabolizması.....                                       | 25   |
| 2.3.6. Vitamin B12 ve Folatın Nöropsikiyatrik Hastalıklarla İlişkisi ..... | 26   |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                                                   | 28   |
| 3.1. ÇALIŞMANIN ŞEKLİ .....                                                | 28   |
| 3.2. ÇALIŞMA GRUBU.....                                                    | 28   |
| 3.3. GÖNÜLLÜLERİN ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ....      | 28   |
| 3.4. LABORATUVAR ANALİZİ .....                                             | 29   |

|                                                     |    |
|-----------------------------------------------------|----|
| 3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....                      | 30 |
| 4. BULGULAR.....                                    | 31 |
| 4.1. SOSYODEMOGRAFİK BULGULAR .....                 | 31 |
| 4.2. VİTAMİN B12 VE FOLAT KAN DÜZEYİ BULGULARI..... | 32 |
| 5. TARTIŞMA .....                                   | 45 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....                          | 52 |
| 7. KAYNAKÇA.....                                    | 54 |
| EK-1: ETİK KURUL ONAY BELGESİ                       |    |



## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                    |                                                                                |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 5-HİAA             | 5-hidroksi indol asetik asit                                                   |
| 5-HT               | 5-Hidroksi Triptofan                                                           |
| 5-MTHF             | 5-Metil Tetra Hidro Folat                                                      |
| AAP                | Atipik Antipsikotikler                                                         |
| APA                | Amerikan Psikiyatri Birliği                                                    |
| AST                | Aspartat Transaminaz                                                           |
| BB                 | Bipolar Bozukluk                                                               |
| BOS                | Beyin Omurilik Sıvısı                                                          |
| D                  | Dopamin                                                                        |
| DAOA               | D-Amino Asit Oksidaz Aktivatör                                                 |
| DHA                | Dokosoheksanoik Asit                                                           |
| DISC1              | Disrupted in Schizophrenia 1                                                   |
| DNA                | Deoksiribo Nükleik Asit                                                        |
| DSM-5              | Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı               |
| DSM-5 (İngilizce)  | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5 <sup>th</sup> Edition |
| dUMP               | Deoksi Ürodilat Mono Fosfat                                                    |
| EKG                | Elektrokardiyogram                                                             |
| EKT                | Elektrokonvülsif Tedavi                                                        |
| FOLH1              | Folat Hidrolaz 1                                                               |
| GABA               | Gama Aminobütirik Asit                                                         |
| ICD-10             | Uluslararası Hastalık Sınıflandırması, Versiyon 10                             |
| ICD-10 (İngilizce) | International Classification of Diseases, 10 <sup>th</sup> Version             |
| IF                 | İntrinsik Faktör                                                               |
| LDH                | Laktat Dehidrogenaz                                                            |
| LSD                | Liserjik asit dietilamid                                                       |
| MCV                | Ortalama Eritrosit Hacmi                                                       |
| MDMA               | 3,4-Metilenedioksi-N-Metilamfetamin                                            |
| MRG                | Manyetik Rezonans Görüntüleme                                                  |
| MTHFR              | Metil Tetra Hidro Folat Redüktaz                                               |
| NADPH-d            | Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat Diaphorase                               |
| NMDA               | N-Metil D-Aspartat                                                             |
| NRG1               | Nöreregülin 1                                                                  |
| NTD                | Nöral Tüp Defekti                                                              |
| PABA               | P-Amino Benzoik Asit                                                           |
| PANSS              | Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği                                              |
| PCP                | Fensiklidin                                                                    |
| PG/ML              | Pikogram/Mililitre                                                             |
| RDW                | Eritrosit Dağılım Genişliği                                                    |
| SAH                | S-Adenozil Homosistein                                                         |
| SAM                | S-Adenozil Metionin                                                            |
| SANS               | Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği                                       |
| SAPS               | Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği                                       |
| SERT               | Serotonin Taşıyıcısı                                                           |

SPSS (İngilizce)  
TAP  
THF  
TS  
UTP  
YMDÖ

Statistical Package for The Social Sciences  
Tipik Antipsikotikler  
Tetra Hidro Folat  
Timidilat Sentaz  
Timidilat Mono Fosfat  
Young Mani Değerlendirme Ölçeği





## GRAFİKLER DİZİNİ

|          |                                                                                            | Sayfa |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Grafik 1 | Şizofreni, Bipolar Bozukluk ve Kontrol Grubunun Cinsiyetlere Göre Dağılımı                 | 31    |
| Grafik 2 | Şizofreni, Bipolar Bozukluk ve Kontrol Grubunun Vitamin B12 Düzeylerinin Box Plot Grafiği  | 33    |
| Grafik 3 | Şizofreni, Bipolar Bozukluk ve Kontrol Grubunun Folat Düzeylerinin Box Plot Grafiği        | 34    |
| Grafik 4 | Şizofreni, Bipolar Bozukluk ve Kontrol Grubunda Vitamin B12 Eksikliği Olan Olguların Oranı | 41    |



## RESİMLER DİZİNİ

|         |                        |             |
|---------|------------------------|-------------|
| Resim 1 | Metionin-Folat Döngüsü | Sayfa<br>25 |
|---------|------------------------|-------------|



## TABLÖLAR DİZİNİ

|          |                                                                                                                              | Sayfa |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Tablo 1  | Bipolar Bozukluk Depresyon, Mani ve Karma Dönemlerinde Görülen Nörotransmitter Düzeyi Değişiklikleri                         | 16    |
| Tablo 2  | Şizofreni, Bipolar Bozukluk ve Kontrol Grubunun Vitamin B12 ve Folat Değerlerinin Kıyaslanması                               | 35    |
| Tablo 3  | Şizofreni, Bipolar Bozukluk ve Kontrol Grubunun Vitamin B12 Değerlerinin Gruplar Arası İstatistiksel Farkı                   | 36    |
| Tablo 4  | Şizofreni, Bipolar Bozukluk ve Kontrol Grubunun Cinsiyetlere Göre Vitamin B12 ve Folat Değerleri                             | 37    |
| Tablo 5  | Şizofreni, Bipolar Bozukluk ve Kontrol Grubunun Cinsiyetlere Göre Vitamin B12 Değerlerinin Gruplar Arası İstatistiksel Farkı | 38    |
| Tablo 6  | Şizofreni, Bipolar Bozukluk ve Kontrol Grubunun Cinsiyetlere Göre Folat Değerlerinin Gruplar Arası İstatistiksel Farkı       | 40    |
| Tablo 7  | Grupların Vitamin B12 Eksikliği Yaygınlığı Açısından Karşılaştırılması                                                       | 41    |
| Tablo 8  | Şizofreni Tanılı Hastalarda Vitamin B12 ve Folat Düzeylerinin Yordayıcı Etkileri                                             | 42    |
| Tablo 9  | Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalarda Vitamin B12 ve Folat Düzeylerinin Yordayıcı Etkileri                                      | 43    |
| Tablo 10 | Şizofreni Tanılı Hastalarda Vitamin B12 Eksikliği Tanısının Yordayıcı Etkisi                                                 | 43    |
| Tablo 11 | Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalarda Vitamin B12 Eksikliği Tanısının Yordayıcı Etkisi                                          | 44    |

## ÖZET

### **İlk Epizod Psikoz ve İlk Epizod Mani Hastalarının Vitamin B12 ve Folat Düzeylerinin Retrospektif Olarak Sağlıklı Kişilerle Karşılaştırılması**

Yaşar Kapıcı, Tıp Doktoru; Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Psikiyatri Anabilim Dalı; Adıyaman, Türkiye

Şizofreni tanılı hastalarda ve bipolar bozukluk tanılı hastalarda genetik, biyopsikososyal, nörogelişimsel, nörokimyasal ve psikanalitik risk faktörleri öne sürülmüş olmakla beraber bu hastalıkların etyolojisi net olarak açıklanamamıştır. Tek karbon metabolizmasında görev alan vitamin B12 ve folatın eksik kan düzeylerine sekonder olarak gelişen homosistein düzeyindeki artışın nöronların oksidatif strese duyarlılığını artırdığı bu nedenle oluşan nörodejenerasyonla beraber bu hastalıklara yatkınlığın arttığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda şizofreni tanılı hastaların ilk atak psikoz ve bipolar bozukluk tanılı hastaların ilk atak mani dönemlerine ait vitamin B12 ve folat kan düzeyleri sağlıklı kontrollerle kıyaslanarak retrospektif olarak incelendi. Her üç gruptan ek psikiyatrik veya organik hastalığı olmayan 18-65 yaş aralığında 67 gönüllü alınarak değerlendirme yapıldı.

Yapılan istatistiksel analize göre, şizofreni tanısı olanların ilk atak psikoz dönemine ait vitamin B12 kan düzeyi sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde düşük çıktı ( $p=0,002$ ). Şizofreni tanılı erkeklerde ise ilk atak psikoz döneminde sağlıklı erkek kontrollere göre kan folat düzeyi anlamlı şekilde düşük çıktı ( $p=0,045$ ).

Bipolar bozukluk tanısı olanlarda ise ilk atak mani dönemindeki vitamin B12 ve folat düzeyi sağlıklı kontrollere göre düşük olmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla  $p=0,115$  ve  $p=0,102$ ). Ayrıca şizofreni tanılı ve bipolar bozukluk tanılı hastalarda vitamin B12 eksikliği tanısı ( $<189$  pg/ml) almış olan hastaların sıklığı sağlıklı gönüllülere göre anlamlı olarak yüksek çıktı (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p=0,025$ ).

Oluşturulan lojistik regresyon modeline göre şizofreni tanılı hastalarda vitamin B12 kan düzeyinin şizofreni tanısında yordayıcı etkisi olduğu bulundu ( $p=0,009$ ). Yine vitamin B12 eksikliği klinik tanısını almış olmanın şizofreni

üzerinde yordayıcı etkisi olduğu saptandı ( $p=0,002$ ). Folat kan düzeyi şizofreni tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre düşük çıksa da hastalık üzerinde yordayıcı etkisi saptanmadı. Bipolar bozuklukta vitamin B12 ve folat kan düzeyinin hastalık üzerinde yordayıcı etkisi bulunmadı.

Şizofreni ve bipolar bozukluk tanılı hastalarda hastalığın ilk atağını esas alarak yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz bulgulara göre şizofreni ve bipolar bozuklukta vitamin B12 ve folat kan düzeyinde düşme mevcuttur. Özellikle şizofreni tanılı hastaların ilk epizodunda vitamin B12 eksikliğinin klinik olarak da mevcut olması bize vitamin B12'nin şizofreninin ortaya çıkmasında bir risk faktörü olabileceğini düşündürmüştür.

**Anahtar Sözcükler:** Şizofreni, bipolar bozukluk, vitamin B12, folat

## İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)

### **Retrospective Comparison of Vitamin B12 and Folate Levels of Patients with First Episode Psychosis and First Episode Mania with Healthy People**

Yaşar Kapıcı, MD; Adiyaman University Faculty of Medicine Department of Psychiatry; Adiyaman

Although genetic, biopsychosocial, neurodevelopmental, neurochemical and psychoanalytic risk factors have been proposed in patients diagnosed with schizophrenia and patients with bipolar disorder, the etiology of these diseases has not been clearly explained. It is thought that the increase in homocysteine level, which develops secondary to deficient blood levels of vitamin B12 and folate, which are involved in single carbon metabolism, increases the sensitivity of neurons to oxidative stress, therefore, the susceptibility to these diseases increases with neurodegeneration.

In our study, vitamin B12 and folate blood levels of patients diagnosed with schizophrenia in the first episode of psychosis and bipolar disorder were compared with healthy controls retrospectively. Sixty-seven volunteers between the ages of 18-65 without any additional psychiatric or organic diseases were recruited from all three groups.

According to the statistical analysis, vitamin B12 blood level was found to be significantly lower in schizophrenia patients during the first episode of psychosis compared to healthy controls ( $p = 0,002$ ). In male patients with schizophrenia, blood folate level was significantly lower in the first episode of psychosis than healthy male controls ( $p = 0,045$ ).

In bipolar disorder patients, although vitamin B12 and folate levels in the first episode manic period were lower than healthy controls, this difference was not statistically significant ( $p = 0,115$  and  $p = 0,102$ ).

According to the chi-square analysis applied, the frequency of patients with a diagnosis of vitamin B12 deficiency ( $<189$  pg / ml) in patients with schizophrenia and bipolar disorder was found to be significantly higher than healthy volunteers ( $p < 0,001$  and  $p = 0,025$ ).

Vitamin B12 blood level was found to have a predictive effect on the diagnosis of schizophrenia in patients diagnosed with schizophrenia according to the logistic regression model created ( $p = 0,009$ ). It was also found that having a clinical diagnosis of vitamin B12 deficiency had a predictive effect on schizophrenia ( $p = 0,002$ ). Although the folate blood level was lower in schizophrenia patients compared to healthy controls, no predictive effect was found on the disease. Vitamin B12 and folate blood levels did not have a predictive effect on the disease in bipolar disorder.

According to the findings we obtained in our study based on the first attack of the disease in patients with schizophrenia and bipolar disorder, there is a decrease in the blood levels of vitamin B12 and folate in these diseases. The clinical presence of vitamin B12 deficiency in the first episode period, especially in schizophrenia patients, suggests that it may be a risk factor in the emergence of schizophrenia.

**Keywords:** Schizophrenia, bipolar disorder, vitamin B12, folate

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psikoz; kişinin sosyal yaşantısını ve duygusal tepkilerini etkileyen, gerçeklik algısında yaygın bozulmaların görüldüğü, sanrı ve varsanılar eşlik edebildiği, dezorganize konuşma ve davranışlar gibi belirtilerin bulunduğu bir ruhsal bozukluktur (1).

Psikoz belirtilerinin en az 6 aylık süre boyunca devam etmesi durumunda ise şizofreniden söz edilir (2). Şizofreni; genellikle ergenlik döneminde başlayan, duyu, düşünce ve davranışlarda bozulmanın görüldüğü, algısal çarpıklıklar, içe kapanma, özbakımda azalma, sosyal ve mesleki işlevsellikte düşme, bilişsel fonksiyonlarda azalma gibi belirtilerin bulunduğu bir ruhsal bozukluktur (3).

Şizofreninin ilk belirtilerinin tipik olarak ergenlik döneminde veya genç erişkinlik döneminde kendini gösterdiği düşünülmektedir (4). Şizofreni için genetik faktörler, madde kullanımı, perinatal komplikasyonlar, nörokimyasal değişiklikler, nörogelişimsel bozukluklar risk etmeni olarak ileri sürülmüştür (3).

Mani; taşkın bir duygudurum içinde düşünce, konuşma, devinimde hızlanma, büyüklük duyguları ve sanrıları, uyku gereksiniminde azalma, dikkat dağınıklığı, aşırı neşeli veya öfkeli olma halinin olduğu duygudurum bozukluğu dönemidir. Tek bir manik atak Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskısına (Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders, 5<sup>th</sup> Edition; DSM-V) göre bipolar bozukluk tanısı için yeterlidir (5). Bipolar bozukluğun etiyolojisi şu ana kadar net olarak açıklanamasa da genetik, biyokimyasal ve psikososyal faktörler üzerinde durulmuştur (6).

Günümüzde psikiyatrik hastalıkların tanı ve tedavisinde olan gelişmeler etiyolojik nedenlere olan ilgiyi de artırmıştır. Diyetin etiyolojideki nedenlerine ilişkin çalışmalar kısıtlı olsa da beslenme alışkanlıklarındaki farklılıklar ve esansiyel vitaminlerin eksikliklerinin psikiyatrik hastalıklarda daha fazla görülmesi hastalığın patogenezeine ilişkin biyokimyasal çalışmaları da artırmıştır.

Tek karbon metabolizmasında görev alan vitamin B12 ve folatın azalan seviyeleri, homosistein seviyesinde bir artış oluşturur (7). Homosistein nöral ve vasküler gelişim üzerine toksik etkisi olan bir molekül olmasının yanı sıra katekolaminler, fosfolipidler ve kromatinlerin metilasyonunu etkileyerek epigenetik



değişiklikler meydana gelmesine neden olur ve bu yolla homosisteinin şizofreninin patogeneğinde yer aldığı düşünülmektedir (8). Yapılan çalışmalarda bipolar bozukluk ve şizofreni tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre vitamin B12 ve folat kan düzeyleri daha düşük bulunmuştur (9-11).

Homosisteinin artmış seviyelerinin ve vitamin B12 ile folatın eksikliklerinin nörogelişimsel problemler, kalp hastalıkları, şizofreni, inme, duygudurum bozuklukları ve bilişsel zayıflık gibi birçok hastalıkta risk faktörü olduğu düşünülmektedir (12). Yine aynı şekilde annenin folat düzeylerinin düşük olmasının da şizofreni gelişme riskini artırdığı düşünülmektedir (13).

Birçok nöropsikiyatrik sendrom folat ve vitamin B12 eksiklikleri ile ilişkilendirilmiştir. Vitamin B12'nin emiliminde görev alan intrinsik faktör eksikliğinde görülen pernisiyöz aneminin ileri dönemlerinde nöropsikiyatrik belirtiler görülmesinden sonra folat eksikliğinde de buna benzer nöropsikiyatrik belirtiler oluşması bu iki esansiyel vitamin üzerine ilginin artmasına neden olmuştur. Bu iki vitaminin eksikliğinde birçok nöropsikiyatrik hastalığa ait belirtiler ortaya çıkabilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda vitamin B12 eksikliği olan bazı vakalarda görülen psikotik semptomların vitamin B12 tedavisi sonrası düzelmesi, psikotik depresyondaki hastaların vitamin B12 düzeylerinin nonpsikotik depresyondaki hastalara göre daha düşük çıkması gibi araştırmalar sonrası vitamin B12'nin psikoz patofizyolojisi üzerinde etkisi olabileceği hipotezi ortaya çıkmıştır (14).

Biz yaptığımız çalışmada hastalık öncesi dönemde bu biyokimyasal faktörlerin değişen seviyelerinin hastalığın patogeneğinde etkileri olabileceği hipotezinden yola çıkarak ilk atak psikoz ve ilk atak mani hastalarının vitamin B12 ve folat düzeylerini sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırarak bulduğumuz sonuçları literatüre kazandırmayı amaçladık.

Bu çalışma, şizofreni ve bipolar bozukluk tanıları ile takip edilen hastaların, hastalığın başlangıç dönemi olan ilk epizod psikoz ve ilk epizod mani dönemlerindeki plazma vitamin B12 ve folat düzeylerini retrospektif olarak kendi aralarında ve sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslayan ilk çalışmadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ŞİZOFRENİ

#### 2.1.1. Tanım

Psikoz; sanrı, halüsinasyon, dezorganize konuşma ve davranışlar ile negatif belirtilerin bir veya daha fazlasının bulunduğu ruhsal bozukluğu tanımlar. Psikozda kişinin gerçeklik algısında, düşüncelerinde, duygularında ve diğer insanlarla olan ilişkilerinde yaygın bozulma görülür. Birçok psikiyatrik, nörolojik, nörogelişimsel ve tıbbi durum psikoza yol açabilir (15). Psikozun kronik bir seyir aldığı şizofreni ise pozitif, negatif ve bilişsel belirtilerle seyreden; kişinin sosyal ve mesleki işlevselliğinde ciddi bozulmaya neden olan ilerleyici bir ruhsal bozukluktur. Bu pozitif belirtiler arasında halüsinasyonlar, delüzyonlar, dezorganize konuşma, dezorganize davranış ve katatoni bulunurken negatif belirtiler ise duygulanımda azalma, avölüsyon, aloji, anhedoni, sosyal geri çekilmeden oluşur. Ayrıca dikkatte, konsantrasyonda, problem çözme becerisinde bozulma gibi bilişsel belirtiler bu ruhsal bozukluğa eşlik eder (16). Bilişsel belirtiler hastalığa tanı konmasından çok önce başlayabilir. Bu durum kişinin işlevselliğini bozarak mesleki ve sosyal yaşantısını etkileyebilir (17).

#### 2.1.2. Tarihçe

Şizofreninin tanısı ve tedavisi üzerine ilk modern bilgiler 18. yüzyıla Philippe Pinel'e uzanmaktadır. 1860 yılında Benedict Morel şizofreni için dementia precocce (erken bunama) kavramını kullanmıştır. Sonrasında 1899 yılında Emil Kraepelin o zamana kadar hebefreni, katatoni ve dementia precocce olarak tanımlanan durumların aslında tek bir hastalığa ait olduğunu düşünerek tüm bu durumlar için dementia praecox kavramını kullanmıştır. Kraepelin şizofreniyi, manik depresif psikozdan ayırmıştır ve günümüzde kullanılan şizofreni tanımlamasını yapan ilk hekimidir (18).

1908 yılında Eugen Bleuler dementia praecox'ta gören çağrışımsal bozulmaya ithafen bu hastalığa yunanca skhizein (bölünme) ve phren (zihin) kelimelerini kullanarak şizofreni adını vermiştir. Bleuler şizofrenide en belirgin sorunun düşünce yapısındaki parçalanma olduğunu öne sürmüştür. Bleuler ayrıca şizofreni için ambivalans, otizm (autism), çağrışım gevşemesi (loosening of association), affekt küntleşmesi olmak üzere 4a belirtisini tanımlamıştır (18).

Kurt Schneider 1930'larda düşünce sokulması, düşünce yayınlanması, düşünce çekilmesi, kendisi hakkında konuşan yorum yapan sesler duyma, davranışların ve düşüncelerin dışardan kontrol edildiği gibi sanrı ve varsanılardan oluşan bir grup belirtiyi şizofreni için birinci sıra belirtiler olarak tanımlamıştır (18).

Şizofreniden DSM-I'de şizofreni ve şizofrenik reaksiyonlar olarak bahsedilmiştir. Daha sonrasında DSM-II'de gerçeğin yanlış yorumlandığı bir düşünce bozukluğu olarak bahsedilen şizofreni DSM-III'te daha net sınırlarla tanımlanmıştır. DSM-III'te hastalığın kronik seyirli olduğu belirtilmiş, işlev bozukluğu ve pozitif belirtiler öne çıkarılmış, organik nedenlerin ekarte edilmesi vurgulanmıştır. DSM-IV'te hastalığın negatif belirtileri tanıya daha fazla dahil edilmiştir. DSM-V'te Schneiderian belirtilerin bulunma şartı ve hastalığın daha önce kullanılan alt tipleri kaldırılmıştır (19).

### **2.1.3. Epidemiyoloji**

Şizofreni ile ilgili epidemiyolojik çalışmalarda hastalığın sıklığı tanı ölçütlerine, cinsiyete, yaşanan coğrafyaya, göçmen veya yerleşik olmaya göre değişebilmektedir. 2008 yılında yapılan bir çalışmada şizofreni insidansı 15,2/100000, prevalansı 4/1000, hayat boyu riski 7,2/1000 olarak bulunmuştur. Yapılan meta-analizde erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 1,4 kat sık görüldüğü bulunmuştur (20).

Türkiye'de kesitsel yapılan bir araştırmada şizofreni prevalans ortalaması 8,9/1000 kişi olarak bulunmuştur. İzmir'de yapılan bir çalışmada şizofreninin yaşam boyu prevalansı 7,4/1000 kişi olarak bulunmuştur (21).

### **2.1.4. Risk Faktörleri**

Şizofreni belirtileri sıklıkla geç ergenlik ve genç erişkinlik dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. Şizofreninin, erkek cinsiyette kadınlara göre yaklaşık 1,5 yıl daha erken başladığı ve kadınlara göre 1,4 kat daha sık görüldüğü çalışmalarda gösterilmiştir (4,19). Kış mevsiminde doğmuş olanlarda şizofreni daha fazla saptanmıştır. Bunun nedeninin viral enfeksiyonların soğuk mevsimde doğan bebeklerin nöral gelişimini etkilemesi olduğu düşünülmektedir (22).

Gebelik sırasında kanama, diyabet, preeklampsi, kan uyuşmazlığı olması; düşük doğum ağırlığı, konjenital malformasyonlar, küçük kafa çapı gibi fetüs gelişiminde patolojiler olması; doğum sırasında uterin atoni, asfiksi, acil sezaryen ihtiyacı gibi problemler olması şizofreni geliştirme riskini artırmaktadır (23). İleri paternal yaş şizofreni geliştirme riskini artıran diğer bir faktördür (24).

Gebelik sırasında rubella, toxoplazma ve herpes simpleks enfeksiyonu geçirmenin şizofreni geliştirme riskini artırdığı gösterilmiştir (25). Esrar kullanımının şizofreni riskini artırdığı çalışmalarda gösterilmiştir (26).

Şehirde yaşayanlarda kırsalda yaşayanlara göre 2 ila 4 kat daha fazla şizofreni geliştirme riski fazla bulunmuştur. Bunun nedeni olarak şehirdeki havada ve toprakta kurşun oranının fazla olması, kültürel farklılıklar, hayattan beklentilerin artması gibi nedenlerden bahsedilmektedir (27).

#### **2.1.5. Etiyoloji ve Patofizyoloji**

Her ne kadar şizofreni bir beyin hastalığı olarak tanımlanmış olsa da belirtilerinin hastadan hastaya değişkenlikler göstermesinden dolayı tek bir hastalıktan ziyade bir sendrom olarak değerlendirilir. Şizofreni etyolojisini aydınlatmak amacıyla genetik, nörogörüntüleme ve nörokimyasal birçok çalışma yapılmıştır (28).

##### **2.1.5.1. Kalıtsal Görüş**

Şizofreni hastalığında genetik geçişin önemli bir rolü olduğu düşünülmesine rağmen hastaların %85'inde genetik geçiş gösterilememiştir (29). Şizofreni için en önemli risk genetik geçiş olmakla beraber bu durumun hastalığa neden olması farklı etkenlerin de var olmasına bağlıdır. Şizofrenide genetik geçişe ilişkin bilgiler aile ve ikiz çalışmalarından elde edilmiştir. Yapılan araştırmalara göre anne veya babadan biri şizofreni hastasıysa çocukta risk % 12-13 civarındayken eğer her ikisi de şizofreni hastasıysa çocukta risk % 35-46 arasındadır (30).

Yapılan genetik çalışmalarda D3 ve 5-HT2A reseptörlerini kodlayan iki allel genin şizofreniye yatkınlığı artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca şizofreni ile disbindin,

nöroregülin-1, prolin dehidrogenaz, katekol-o-metiltransferaz genleri arasında bağlantı saptanmıştır (3).

Yapılan kromozom analizlerine göre şizofreniye yatkınlık oluşturan iki bölge bulunmuştur. Bunlardan ilki 22q11 bölgesindeki delesyon olup bu anomali velokardiofasial sendroma neden olmaktadır. Diğer yatkınlık bölgesi ise 1. ve 11. kromozomlardaki translokasyondur (31).

Metil tetrahidro folat redüktaz (MTHFR) enzimini kodlayan gendeki polimorfizmler metil vericisi olan s-adenozil metionin (SAM) sentezini azaltarak DNA, protein ve yağ sentezini bozarak nörogelişimi etkiler ve şizofreni geliştirme riskini artırır (9).

#### **2.1.5.2. Psikanalitik Görüş**

Psikanalitik kuramda şizofrenide libido gelişmesi ruhsal veya organik nedenlerle narsist düzeyde kalır. Yaşamın ilerleyen dönemlerde değişik stresörlerin etkisiyle benlik bu ilkel düzeye regrese olur ve libido, nesnelerden çekilerek özbenliğe yönlendirilir (ikincil narsizm). Bu durum şizofreni hastalarında otistik yaşantıya ve kendi bedenleriyle aşırı uğraşmalarına neden olur. Psikanalistler, şizofreni hastalığında doğuştan bir yatkınlığın yani birincil narsistik döneme gerileme eğiliminin fazla olduğunu kabul ederler (32).

#### **2.1.5.3. Nörokimyasal Görüş**

Dopamin şizofreni ile en fazla ilişkilendirilen nörotransmitter olmuştur. Amfetamin, kokain gibi dopamin salınımını artıran psikostimülanların normal insanlarda psikotik tablolara yol açması ve dopamin reseptör blokajı yapan ilaçların şizofreni belirtilerinde düzelmeye neden olması bu teoriyi desteklemektedir. Mezolimbik yolaktaki dopaminerjik aktivitenin artmasının şizofreninin pozitif belirtilerini artırdığı, mezokortikal yolaktaki dopaminerjik aktivitenin azalmasının ise şizofrenideki negatif belirtilere ve bilişsel bozukluklara neden olduğu kabul edilir (33).

Fensiklidinin bir glutamat reseptörü olan NMDA'yı bloke edip psikoz belirtilerine yol açması ve şizofreni hastalarına verildiğinde hastalığın belirtilerini artırmasından dolayı glutamatın da şizofreni patogenezinde rolü olduğunu düşündürmüştür (3).

Liserjik asit dietilamid (LSD) ve fenfluramin gibi serotonin antagonisti maddelerin sağlıklı kişilere verildiğinde şizofreni benzeri halüsinasyonlara neden olmalarından dolayı şizofrenide serotonin işlevinin azalmış olabileceği öne sürülmüştür. Akut psikotik hastalarda beyin-omurilik sıvısında (BOS) 5-HIAA (5-hidroksi indol asetik asit) değerinin azalmış olduğu gösterilmiştir. Özellikle kronik ve negatif belirtileri daha fazla olan hastalarda serotonin metabolizmasıyla ilgili sorunlar daha fazla görülmektedir. Klozapin gibi D2 reseptörü dışında 5-HT reseptör blokajı yapan atipik antipsikotik ilaçların şizofrenin negatif belirtilerine ve bozulmuş bilişsel işlevlere olan tedavi edici etkisinden dolayı şizofrenide dopamin ve serotonin sistemleri arasında bir bozukluk olduğu düşünülmektedir (34).

Şizofrenide prefrontal korteksin işlevinin azalarak kognitif bozulmalara neden olması GABA nörotransmisyonundaki değişikliklere bağlanmıştır. Yapılan bazı postmortem çalışmalarda GABA sentezini sağlayan enzim seviyelerinde düşüklük saptanmıştır. GABA nöronlarındaki azalmanın ve aktivite düşüklüğünün, GABA'nın inhibitör etkisinin ortadan kalkmasına neden olduğu ve böylece dopaminerjik hiperaktiviteye yol açarak şizofreni belirtilerine yol açtığı düşünülmektedir (35).

Vitamin B12 ve folat eksikliklerinde tek karbon metabolizmasındaki bozulmaya bağlı olarak artan homosistein düzeylerinin nörotoksik etkisinin ve meydana getirdiği epigenetik değişikliklerin şizofreni patogenezinde yer aldığı düşünülmektedir. Folat, membran lipidlerinden uzun zincirli poliansatüre yağ asitlerinin, omega-3'ün ve dokosaheksanoik asitin (DHA) metabolizmasında görev alır. DHA'nın beyin gelişiminde davranışlarda ve bilişte olan önemli rolü vardır ve yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında DHA seviyeleri düşük bulunmuştur (11).

#### ***2.1.5.4. Nörogelişimsel-Nörodejeneratif Görüş***

Şizofrenide beyin manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) yaygın olarak görülen ventriküler genişleme ve kortikal atrofi gibi bulgular ile prefrontal bölgenin işlevsel anormalliklerinin hastalığın başlangıcından bu yana bulunması şizofrenide gelişimsel bir bozukluk olabileceği düşüncesine neden olmuştur. Şizofrenide nöronların korteksin yüzeyine ulaşamamış olması ve korteksin derinlerinde yoğunlaşmış olması, gelişimsel sorunun kortikal yapıların oluştuğu prenatal 2.

trimester döneminde meydana gelen nöron göçü sırasında oluştuğunu göstermektedir (36).

Kortikal nöronlarda NADPH-d enzim düzeyinin prefrontal korteks yüzeyinde azalmış, korteksin derin yapılarında artmış olması ve talamokortikal projeksiyon nöronlarında parvalbüminin azalması şizofrenide beynin ve nöronların gelişiminde bir sorun olduğu görüşüne katkı sağlamaktadır (37).

#### **2.1.5.5. *Biyopsikososyal Görüş***

Tek yumurta ikizlerinde eş hastalanma oranlarının %45-50 civarında olması genetik geçişin şizofreni etyolojisini tek başına açıklayamamasına neden olmuştur. Özellikle erken yaşlarda olumsuz yaşam tecrübelerinin, istismara uğramanın, cinsel olarak kötüye kullanılmanın ve ihmal edilmenin şizofreni olma riskini artırdığı kabul edilmektedir. Ebeveyn ayrılığının, küçük yaşta ebeveyn kaybının ve ebeveyninden ayrı kalmanın şizofreni riskini artırdığı gösterilmiştir (38).

Şehirde yaşayanların kırsalda yaşayanlara göre şizofreni olma riski daha yüksek bulunmuştur. Kent yaşamının olumsuzluklarına daha erken maruz kalanlarda şizofreni oranı daha fazla bulunmuştur (39). Göçmenlerde şizofreninin daha fazla görülmesi sosyal eşitsizlik ve sosyal izolasyona bağlanmıştır (40).

#### **2.1.6. Tanı**

##### **2.1.3.1. *DSM-V'e Göre Şizofreni Tanı Kriterleri***

Amerikan Psikiyatri Birliği Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders, 5<sup>th</sup> Edition; DSM-5) şizofreni tanı kriterleri:

A. Aşağıdaki belirtilerden en az iki tanesi veya daha fazlası bir aylık sürenin (veya başarı ile tedavi edilmişse daha kısa) önemli kısmında bulunur. Bu iki belirtiden en az biri (1), (2) veya (3) olmalıdır.

1.Sanrılar

2.Varsanılar

3.Dezorganize konuşma

4.İleri derecede dezorganize ya da katatonik davranış

5.Affektif katılımın azalması ya da irade kaybı gibi negatif belirtiler

B. Bu bozukluğun başlangıcından itibaren zamanın önemli bir kısmında, iş, kişilerarası ilişkiler ya da özbakım gibi, bir ya da daha fazla alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluktan önceki düzeye göre belirgin olarak azalmıştır. (ya da çocukluk ya da ergenlikte başlamışsa, kişilerarası, okulda ya da işle ilgili işlevsellik, erişilmesi gereken düzeye erişemez.)

C. Bu bozukluğun süregelen bulguları en az altı ay sürer. Bu altı aylık evre, A tanı kriterini karşılayan, en az bir aylık (ya da başarı ile tedavi edilmişse daha kısa süreli) belirtileri kapsamalıdır ve prodromal ve rezidüel belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluk prodromal ya da rezidüel evreler sırasında, yalnızca negatif belirtilerle ya da bu bozukluğun A tanı kriterinde sıralanan iki ya da daha fazla belirtinin eşikaltı biçimleriyle (yadırganacak denli aykırı inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.

D. Şizoaffektif bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon ya da bipolar bozukluk dışlanır. Çünkü ya açık evre belirtileriyle eşzamanlı olarak majör depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da açık evre belirtilerinin olduğu sırada duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile bunlar hastalığın açık ve rezidüel dönemlerinin en az bir kesiminde bulunmuştur.

E. Bu bozukluk, bir maddenin (örneğin kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojik etkilerine bağlanamaz.

F. Otizm spektrumu kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü var ise, şizofreni tanısı konabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanında belirgin sanrılar ya da varsanılar da en az bir aylık (başarı ile tedavi edilmişse daha kısa) bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı konur (15).

#### **2.1.3.2. ICD-10'a Göre Şizofreni Tanı Kriterleri**

ICD-10 (International Classification of Diseases-10<sup>th</sup> Version)'a göre şizofreni tanısı konabilmesi için: A grubu belirtilerden en az 1 tanesi açıkça; eğer belirtiler açık değilse en az 2 tanesi ya da B grubu belirtilerden en az 2 tanesi; en az 1 aydır zamanın büyük kısmında devam etmelidir.

A.

1. Düşünce yankılanması, düşünce sokulması ya da çekilmesi ve düşünce yayınlanması



2. Kontrol edilme, etkilenme ya da edilgenlik hezeyanları (bunlar vücut hareketlerine, özgül düşüncelere, eylemlere ya da duyulara ait olabilir)

3. Hezeyanlı algılama, hastanın davranışlarını yorumlayan ya da kendi aralarında hastayı tartışan işitsel halüsinasyonlar ya da bedenin belli bölgesinden gelen varsanısal sesler

4. Tamamen olanaksız, kültürel açıdan uygunsuz, süreklilik gösteren başka sanrılar. Örneğin dinsel/siyasal kimliğe ya da insanüstü güç ve yeteneklere sahip olma (hava durumunu kontrol etme, uzaylılarla iletişim kurabilme gibi)

B.

1. Herhangi bir türden inatçı halüsinasyonlar, bu halüsinasyonlar duygulanımla uyum göstermeyen gelip geçici ya da aşırı yüklü fikirlerle birlikte olmalı; ya da haftalarca, aylarca aralıksız olarak her gün bulunmalıdır.

2. Düşünce akışında kopma ve başka düşünce sokulmaları, bunun sonucu oluşan çağrışımlarda dağınıklık, enkoherans ya da neolojizm

3. Katatonik davranış, örneğin taşkınlık, postür alma, balmumu esnekliği, negativizm, mutizm ve stupor hali.

4. Yoksunluk belirtileri, örneğin belirgin apati, konuşma azlığı, duygusal cevaplarda küntleşme ya da uygunsuzluk gibi; bu belirtiler genellikle toplumsal çekilme ve toplumsal başarının düşmesine yol açar; bu belirtiler depresyona ya da nöroleptik ilaç tedavisine bağlı değildir.

**Alt tipler:** DSM-5'e göre şizofreninin alt tipleri kaldırılmış olup, ICD-10'a göre şizofreninin dokuz alt tipi yer almaktadır. Bunlar: paranoid, hebefrenik, ayrışmamış, katatonik, postşizofrenik, basit, kalıntı, başka ve belirlenmemiş şizofreni alt gruplarıdır (41).

### 2.1.7. Ayırıcı Tanı

Şizofreni ayırıcı tanısında psikoz ve şizofreni benzeri belirtilere neden olan; zihinsel gelişim bozukluğu, otizm spektrum bozukluğu gibi nörogelişimsel hastalıklara, temporal lob epilepsisi, multiple skleroz, ensefalit gibi nörolojik hastalıklara, velokardiofasial sendrom, frajil-X sendromu gibi genetik geçişli hastalıklara, sistemik lupus eritematozus, otoimmün ensefalopatiler gibi otoimmün hastalıklara, wilson hastalığı, metakromatik lökodistrofi, Niemann-Pick tip-C gibi metabolik hastalıklara dikkat edilmelidir (42).

Psikoz özellikleri taşıyan ancak klinik seyir ve prodromal açıdan farklılıklar gösteren bipolar bozukluk mani dönemi, şizoaffektif bozukluk, psikotik özellikli depresyon, şizotipal kişilik bozukluğu, sanrısız bozukluk, akut psikotik bozukluk, şizofreniform bozukluk, kültürel psikozlar ve postpartum psikoz gibi diğer psikiyatrik hastalık ya da bozukluklar da şizofreni ayırıcı tanısında önemlidir (43).

Kokain, amfetamin, MDMA gibi psikostimülanlar; PCP, ketamin gibi anestezi maddeleri; kannabis, LSD gibi halüsinojenler psikozla yola açabildiğinden şizofreni ve psikoz ayırıcı tanısında madde bağımlılığı ve madde kötüye kullanımı incelenmelidir (44).

### **2.1.8. Tedavi**

Antipsikotikler, hem şizofreninin akut döneminde hem de idame döneminde kullanılan ilaçlardır. Şu ana kadar 70’den fazla antipsikotik keşfedilmiştir. Bu antipsikotikler birinci ve ikinci jenerasyon antipsikotikler olmak üzere ikiye ayrılmış olup çoğunlukla etkilerini D-2 reseptörü blokajı yaparak göstermektedirler. Birinci jenerasyon antipsikotik ilaçlar ya da diğer adıyla tipik antipsikotikler (TAP) ilk olarak 1950’lerde tanıtılmış olup daha sonra son 30 yıl içerisinde ikinci jenerasyon ya da diğer adıyla atipik antipsikotikler (AAP) şizofreni tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. AAP’ler, şizofreni tedavisindeki başarılı sonuçlarından ve hasta tarafından daha kolay tolere edilebilmelerinden dolayı artık ilk seçenek olarak kullanılmaya başlanmıştır (45).

Şizofreni tedavisinde kullanılan ilk TAP, klorpromazin olup zamanla onu haloperidol, trifluoperazin, tioridazin, sülpirid, flufenazin, pimozid gibi TAP’lar takip etmiştir. TAP’lar şizofreninin özellikle pozitif semptomları üzerinde etkili olup sedasyon, hareket bozukluğu, endokrin bozukluklar, metabolik bozukluklar ve elektrokardiyogram (EKG) değişiklikleri gibi yan etkilere sahiptirler. TAP’ların şizofreninin anhedoni, sosyal geri çekilme, irade kaybı gibi negatif belirtilerine ve bilişsel işlevlerdeki kayba olan tedavi edici etkilerinin azlığı yeni antipsikotiklerin bulunması gerekliliğine neden olmuştur (45).

İlk olarak bulunan AAP, klozapin olup özellikle tedaviye dirençli şizofrenide etkisi gösterilmiş olup bu hastalarda suisid riskini azalttığı çalışmalarda ortaya konulmuştur. Zamanla risperidon, olanzapin, ketiapin, sertindol, aripipirazol,

amisülpirid gibi AAP'lerin keşfedilmesi ve şizofreni tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmaları ile hastaların tedaviyi terketme oranı, hasta memnuniyetsizliği azalmış olup hastaların sosyal ve bilişsel işlevlerinde düzelme kaydedilmiştir (46).

Elektrokonvülsif tedavi (EKT), anestezi altında uygulanan hastaya elektriksel uyarı verilerek klonik epilepsi nöbetine neden olan ilk olarak 1930'larda kullanılmaya başlanan bir tedavi modalitesi olup antipsikotiklere düşük yanıt alınan, suisid riski olan katatonik özellikler taşıyan şizofreni hastalarında kullanılmaktadır (47).

Folik asit eksikliğinin görüldüğü folat hidrolaz 1 (FOLH1) mutasyonu bulunan şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda folik asit ve vitamin B12 tedavisinin negatif bulgularda iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir. Ancak yine aynı çalışmalarda pozitif bulgular ile bilişsel bozulmada herhangi bir düzelme saptanmamıştır (48,49).

## **2.2. BİPOLAR BOZUKLUK**

### **2.2.1. Tanım**

Bipolar bozukluk (BB); depresif, manik, hipomanik ve karma duygudurum epizodlarının olduğu, epizodlar arası ötimik dönemlerle seyreden, kronik, sosyal, mesleki ve ailevi yaşantıda işlevsellikte ciddi derecede bozulmaya neden olan bir duygudurum bozukluğudur (50). BB'nin manik dönemlerinde taşkın duygudurum, yerinde duramama, riskli eylemlerde bulunma, uyku ihtiyacında azalma, grandiyözite, amaca yönelik aktivite artışı, basınçlı konuşma, fikir uçuşmaları gibi belirtiler bulunurken, depresif dönemlerde değersizlik düşünceleri, ilgi ve istek azlığı, disfori, yorgunluk, halsizlik, ölüm düşünceleri, psikomotor retardasyon gibi belirtiler mevcuttur. Karma özellikli dönemlerde ise depresif ve manik dönemin özellikleri beraber bulunur. Bipolar bozuklukta hastalığın başlama şekli ve zamanı, seyri, tedaviye olan yanıtı ciddi farklılıklar gösterdiğinden heterojen bir hastalık grubu olarak ele alınması daha doğrudur. BB'nin ilk duygudurum atağından sonra iki sene içerisinde tekrar atak geçirme ihtimali %60'tır (51).

### 2.2.2. Tarihçe

Depresif ve taşkın duygudurum Hipokrat öncesi dönemden beri hekim ve filozoflar tarafından bilinmekte beraber mani ve melankoli ilk olarak Hipokrat (MÖ 460-337) döneminde tanımlanmıştır. Hipokrat insan bedenindeki sıvı miktarlarının kişilik yapısında ve duygudurumunda yaptığı değişikliklerden yola çıkarak kolerik, flegmatik, sanguin ve melankolik olmak üzere dört tip mizaç tanımlamıştır. Hipokrat döneminde enerjisizlik, mutsuzluk, sinirlilik, hüznün halinin olduğu duygudurumunu tanımlamak için “melan” yani kara ve “kholi” yani safra kelimelerinin birleştirilmesiyle oluşturulan ve vücutta kara safra miktarının artmasının bu duruma yol açtığı düşünülerek melankoli terimi kullanılmıştır. Kapadokyalı Areteus, mani ve melankolinin aynı kişide farklı dönemlerde ortaya çıkabileceğinden söz ederek bugünkü BB tanımına en yakın tanımlı yapan ilk kişidir (52). Kahlbum 1882’de siklotimiği tanımlamış ve 1895’te Kraepelin manik depresif psikoza tanımlamıştır. Kraepelin’in tanımladığı manik depresif psikozda hastanın depresyon ve öfori dönemlerinin olması, bu dönemlerin birden çok olması ve bu dönemler arası normal işlevsellğe dönebilmesi gerekiyordu. Bleuer 1930’larda afektif bozukluklar ismiyle bu klinik tablolardan söz etmiştir (53). BB, 1952 yılında Amerikan Psikiyatri Birliği (American Psychiatric Association; APA) yayınladığı DSM-I’de manik depresif reaksiyon olarak yer almıştır. Daha sonra Leonhard tarafından 1957’de, mani ve depresyonun beraber bulunduğu bipolar bozukluk ile sadece depresyon ya da maninin bulunduğu unipolar kavramı öne sürülmüştür. 1976’da David Dunner hastalığın bipolar 1 ve bipolar 2 olarak ikiye ayrılmasını önermiş. DSM-III’te majör depresyon ve BB, afektif bozukluklar tanımı içerisinde iki farklı hastalık olarak yer almış, DSM-III-R’de afektif bozukluklar tanımı duygudurum bozuklukları olarak değiştirilmiştir. BB, DSM-V’te ise bipolar bozukluk ve ilişkili hastalıklar olarak yer almıştır (54).

### 2.2.3. Epidemiyoloji

Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre genel popülasyonda BB’nin yaşam boyu prevalansı %1 civarında bildirilse de son yapılan çalışmalarda eşik altı süre veya şiddette belirtileri olan ancak tedaviye ihtiyaç duyan hastaların da eklenmesiyle bu oranın %6,4’e kadar çıktığı gösterilmiştir (54). BB’de insidans erkeklerde yaklaşık olarak 100 bin kişide 15 iken kadınlarda bu oran 100 bin kişide 30’dur (32).

ABD’de yapılan bir çalışmada BB tip 1 için %0,8, BB tip 2 için %0,5 ve siklotimi için %0,8-1 şeklinde prevalans oranları bildirilmiş (55). Yapılan bazı çalışmalarda BB tip 1’in erkeklerde, BB tip 2’nin ise kadınlarda daha yaygın olduğu gösterilmiştir. BB’nin çoğunlukla yirmili yaşların başlarında kendini gösterdiği düşünülmektedir (56). Ancak yapılan bir çalışmada BB’nin 15-45 yaş ve 45-54 yaş olmak üzere iki yaş döneminde pik yaptığı bulunmuştur (57). BB’nin erkeklerde kadınlara göre 4-5 yaş kadar önce başladığı düşünülmektedir (54).

#### **2.2.4. Risk Faktörleri**

Sosyoekonomik düzeyin BB prevalansı üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar mevcut olmakla birlikte sonuçlar tutarsız olup bazı çalışmalarda düşük sosyoekonomik grupta, işsiz ve bekar olanlarda BB prevalansının daha fazla olduğunu bildirirken, bazı çalışmalarda ise yüksek sosyoekonomik grupta ve özellikle yaratıcılığın öne çıktığı mesleklerde çalışanlarda BB prevalansının daha fazla olduğunu gösterilmiştir. Bu duruma açıklama olarak yaratıcı işlevselliği fazla olanlarda BB açısından bir genetik risk olabileceği fikri öne sürülmüştür. (58-60).

Yapılan çalışmalarda ailesinde BB, şizofreni, şizoaftif bozukluk, rekürren depresyon olan kişilerde BB gelişme riskinin anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir (61). Erken yaşlarda yaşanan aile üyelerinin kaybının da BB gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir (62).

#### **2.2.5. Etiyoloji ve Patofizyoloji**

##### **2.2.5.1. Kalıtsal Görüş**

Yapılan çalışmalara göre BB hastalarının birinci derece yakınlarında BB hastalığının görülme oranı %8,7 bulunurken, unipolar depresyon %14,1 oranında görülmüştür (63). Yine başka bir çalışmada birinci derece akrabalarında BB olan kişilerde BB hastalığına yakalanma ihtimalinin normal topluma göre 5-10 kat yüksek olduğu bulunmuştur. Monozigotlarda yapılan çalışmalarda ikizlerden birinde BB olması durumunda diğerinde BB görülme riskinin normal topluma göre 45-75 kat yüksek bulunmuştur (64).

Kromozomal gen çalışmalarında DAOA (d-amino asit oksidaz aktivatör), DISC1 (disrupted in schizophrenia1), NRG1 (nöroregülin1) genleriyle BB hastalığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş (65). BB’nin gen ve çevre etkileşimi neticesinde

ortaya çıktığı şu andaki hakim görüş olup genetik geçişten çok sayıda genin sorumlu olduğu düşünülmektedir (54).

#### **2.2.5.2. Psikanalitik Görüş**

Sigmund Freud melankoli ve mani arasında gidip gelen hastalarını analiz ederek ego temelli bir teori öne sürmüştür. Öne sürdüğü teoriye göre melankoli erken dönemde benlik için önemli bir nesnenin kaybedilmesine bağlanmakta ve dolayısıyla bir yas süreci olarak değerlendirilmektedir. Bu kaybın sonrasında oluşan nefret ve öfke gibi duygular süper-ego tarafından kabul edilmediğinden içselleştirilerek benlik için yıkıcı olan bir suçluluk duygusuna dönüştürülmektedir. Bu süreçte benlikte olan süper-ego baskısından korunmak için maninin bir savunma düzeneği olarak ortaya çıktığı savunulmaktadır (66).

#### **2.2.5.3. Nörokimyasal Görüş**

Serotonin; ağrı algılanması, lokomotor aktivite, beslenme, öfke ve seksüel davranışlar üzerinde etkili olan bir nörotransmitter olup; kimyasal olarak 5-hidroksi triptofan (5-HT) olarak adlandırılır ve primer metaboliti 5-hidroksi indol asetik asittir (5-HIAA). Serotoninin unipolar depresyondaki hastalarda beyindeki azalmış etkinliğinin gösterilmesi, çalışmalarda oluşturulan serotonin eksikliğinde sinirlilik, saldırganlık, uygunsuz cinsel davranışlar, ağrı eşiğinde düşme, lokomotor aktivite artışı gibi semptomların görülmesi araştırmacıları serotoninin bipolar depresyon ve manideki etkinliğinin araştırılmasına yönlendirmiştir (67).

Yapılan çalışmalarda bipolar depresyon hastalarında beyindeki 5-HT ve 5-HIAA düzeyi düşük bulunmuştur (68). Yapılan başka bir çalışmada bipolar depresyon hastalarında 5-HIAA düzeyi düşük bulunurken (67) diğer bir çalışmada ise mani hastalarında 5-HIAA düzeyi yüksek bulunmuştur (69). Ayrıca serotonin taşıyıcı gen (SERT) ile bipolar bozukluk arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (70).

BB'de katekolaminerjik-kolinerjik dengenin bozulduğunu savunan hipotezlere göre mani döneminde hipokolinerjik hiperkatekolaminerjik aktivasyon mevcutken depresyon döneminde ise hiperkolinerjik hipokatekolaminerjik tablo hakimdir. Dopamin/norepinefrin geri alım inhibitörü olan metilfenidatın mani benzeri tabloya neden olması ve mani hastalarının semptomlarını şiddetlendirmesi, kolinesteraz

inhibitörü fizostigminin depresif şikayetlere yol açması katekolaminerjik-kolinerjik hipotezi desteklemektedir. Antipsikotik ilaçların ve valproik asitin BB’de dopamin düzeyini azaltarak manik semptomları hafifletmeleri, bazı antidepresanların sinaptik katekolaminleri artırarak manik kaymaya neden olması de yine mani döneminde mevcut olan hiperkatekolaminerjik hipotezi desteklemektedir (71).

GABA (gama aminobütirik asit) glutamattan, glutamik asit dekarboksilaz enzimi yoluyla sentezlenen beyinde bol miktarda bulunan inhibitör bir nörotransmitter olup bir dizi davranışsal ve fizyolojik mekanizmayı düzenler. BB hastalarında yapılan çalışmalarda limbik ve paralimbik bölgelerde GABAerjik nöron kaybı gösterilmiştir. GABAerjik aktiviteyi artıran valproik asit, topiramat gibi ajanların BB hastalarında antimanik etkisinin gösterilmesi altta yatan GABAerjik aktivite bozulmasını desteklemektedir (72).

**Tablo 1: Bipolar Bozukluk Depresyon, Mani ve Karma Dönemlerinde Görülen Nörotransmitter Düzeyi Değişiklikleri**

| Depresyon                                      | Karma Dönem                                                                                                                                                             | Mani                                           |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Hipokatekolaminerjik/<br>Hiperkolinerjik Tablo | Katekolaminerjik/<br>Kolinerjik Dengesizlik<br>Tablosu                                                                                                                  | Hiperkatekolaminerjik/<br>Hipokolinerjik Tablo |
| Serotonin ↓                                    | Depresyon ve mani<br>dönemine ait<br>nörotransmitter<br>değişikleri görülebilir.<br>Ancak bu değişim<br>depresyon veya mani<br>tablosu oluşturacak<br>düzeyde değildir. | Dopamin ↑                                      |
| Norepinefrin ↓                                 |                                                                                                                                                                         | Norepinefrin ↑                                 |
| Asetikolin ↑                                   |                                                                                                                                                                         | Serotonin ↑                                    |
|                                                |                                                                                                                                                                         | GABA ↓                                         |
|                                                |                                                                                                                                                                         | Asetikolin ↓                                   |

Vitamin B12 ve folat düzeylerinin düşmesine bağlı olarak artan homosistein seviyelerinin nöral tüp defektleri, parkinson hastalığı, bilişsel zayıflama ve şizofreni üzerine olan etkisinin ortaya çıkması, homosistein seviyelerinin artışına bağlı olarak SAM seviyelerinin artmasının ve SAM’ın dopamin, serotonin ve noradrenalinin nörotransmitter sentezini inhibe etmesinin BB’ye neden olabileceği hipotezine neden olmuştur (9).

#### **2.2.5.4. Biyopsikososyal Görüş**

Diğer psikiyatrik hastalıklara benzer şekilde BB tanısı alanlarda da hastalığın başlangıcında ve sonrasında yaşamsal stres ve kaygı verici olayların önemli etkisi olduğu düşünülmektedir. Stres yaratan hayati bir olay kişide ilk manik atağı tetikleyebilmektedir. Bunun altında yatan durumun travmatik olayların epigenetik mekanizmalar yoluyla beynin nörokimyasal işleyişini etkilemesi olduğu savunulmaktadır (73).

#### **2.2.6. Tanı**

DSM-V’te Bipolar Bozukluk, “İki Uçlu (Bipolar) ve İlişkili Bozukluklar” başlığı altında tanı kriterleri sıralanmıştır (15).

Bipolar ve İlişkili Bozukluklar:

- Bipolar I Bozukluk
- Bipolar II Bozukluk
- Siklotimik Bozukluk
- Madde veya İlaç ile İndüklenmiş Bipolar Bozukluk ve İlişkili Hastalıklar
- Diğer Tanımlanmış Bipolar Bozukluklar
- Diğer Tanımlanmamış Bipolar Bozukluklar

#### **DSM-V manik dönem tanı kriterleri:**

- A. Kabarmış, taşkın ya da iritabl, anormal ve sürekli bir duygudurumun ve amaca yönelik eylemde ve içsel güçte olağandışı ve devamlı bir artışın olduğu ayrı bir dönemin asgari bir hafta süre ile (veya eğer hastaneye yatırılmayı gerektirmişse herhangi bir süre) hemen hemen her gün, günün büyük kısmında bulunması
- B. Duygudurum bozukluğunun bulunduğu ve içsel güçte ya da eylemde artma olduğu dönemde, aşağıdaki semptomlardan en az üçü (iritabl duygudurum varsa en az dördü) belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde farklıdır:
  - (1) Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük fikirleri
  - (2) Uyku ihtiyacında azalma
  - (3) Konuşma miktarında artış ya da lafa tutma



- (4) Fikir uçuşması
- (5) Dikkat dağınıklığı
- (6) Amaca yönelik etkinlik artışı ya da psikomotor huzursuzluk
- (7) Kötü sonuçlara neden olabilecek etkinliklere daha fazla katılma
- C. Duygudurum bozukluğu sosyal ya da mesleki işlevsellikte belirgin bozulmaya neden olacak kadar ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek kadar ağırdır ya da psikoz özellikleri mevcuttur.
- D. Bu duygudurum bozukluğu dönemi bir maddenin ya da bir sağlık durumunun fizyolojik etkilerine bağlanamaz.

**DSM-V hipomanik dönem tanı kriterleri:**

- A. Kabarmış, taşkın ya da irritabl, anormal ve sürekli bir duygudurumun ve etkinlikte ve içsel güçte olağandışı ve devamlı bir artışın olduğu ayrı bir dönemin birbirini takip eden en az dört gün boyunca, hemen hemen her gün, günün büyük kısmında bulunması
- B. Duygudurum bozukluğunun bulunduğu ve içsel güçte ya da eylemde artma olduğu dönemde, aşağıdaki semptomlardan en az üçü (irritabl duygudurum varsa en az dördü) belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde farklıdır
  - (1) Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük fikirleri
  - (2) Uyku ihtiyacında azalma
  - (3) Konuşma miktarında artış ya da lafa tutma
  - (4) Fikir uçuşması
  - (5) Dikkat dağınıklığı
  - (6) Amaca yönelik etkinlik artışı ya da psikomotor huzursuzluk
  - (7) Kötü sonuçlara neden olabilecek etkinliklere daha fazla katılma
- C. Bu dönemde kişi herhangi bir belirtinin olmadığı dönemlere göre oldukça farklıdır ve işlevsellikte belirgin bir değişiklik vardır.
- D. Duygudurum belirtileri ve işlevsellikteki değişiklik başkalarının gözlemlenebilir.

E. Duygudurum bozukluğu sosyal ya da mesleki işlevsellikte belirgin bozulmaya neden olacak kadar ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek kadar ağır değildir. Eğer psikoz özellikleri mevcutsa söz konusu dönem manik dönem olarak tanımlanır.

F. Bu dönem maddenin fizyoloji ile ilgili etkilerine bağlanamaz.

**DSM-V'e göre majör depresyon dönemi tanı kriterleri:**

A. İki haftalık süre boyunca, aşağıdaki belirtilerin en az beşi (ya da daha fazlası) vardır ve önceki işlevsellik düzeyinde değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri depresif duygudurum ya da ilgi azalması ya da anhedonidir.

(1) Depresif duygudurum, hemen hemen her gün, günün önemli kısmında bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi tarif eder ya da bu durum başkaları tarafından gözlenir.

(2) Hemen hemen bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan keyif alamama durumu, hemen hemen her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur.

(3) Herhangi bir kilo verme çabası olmadan çok kilo verme ya da kilo alma ya da hemen hemen her gün, iştahta azalma ya da artma

(4) Hemen hemen her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma

(5) Hemen hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da yavaşlama

(6) Hemen hemen her gün, halsizlik ya da içsel gücün kalmaması

(7) Hemen hemen her gün, değersizlik, aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrı düzeyinde olabilir)

(8) Hemen hemen her gün, düşünmede, odaklanmakta zorlanma ya da kararsızlık yaşama

(9) Tekrarlayıcı ölüm düşünceleri, özel bir eylem tasarlamadan tekrarlayıcı ölüm düşünceleri, kendini öldürme teşebbüsü ya da kendini öldürmek için özel bir eylem tasarlama

B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da sosyal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

- C. Bu dönem, bir maddenin ya da bir başka sağlık durumunun fizyolojik etkilerine bağlanamaz.

### **Bipolar I Bozukluğu**

- A. En az bir mani dönemi için tanı kriterleri karşılanmıştır.
- B. Mani ve majör depresyon dönemlerinin ortaya çıkışı şizofreni, şizofreniform bozukluk, şizoafektif bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer bipolar ve ilişkili bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.

### **Bipolar II Bozukluğu**

- A. En az bir hipomani dönemi ve en az bir majör depresyon dönemi için tanı kriterleri karşılanmıştır.
- B. Herhangi bir manik dönem geçirilmemiştir.
- C. Hipomani ve majör depresyon dönemlerinin ortaya çıkışı şizofreni, şizofreniform bozukluk, şizoafektif bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer bipolar ve ilişkili bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.
- D. Depresyon belirtileri ya da hipomani ve depresyon dönemleri arasında sık gidip gelmelerin olduğu öngörülemez olma durumu, klinik olarak belirgin sıkıntıya, sosyal, mesleki alanlarda ya da diğer önemli işlevsellik alanlarında işlevsellikte bozulmaya neden olur.

#### **2.2.7. Ayırıcı Tanı**

Özellikle bipolar depresyondaki hastaların unipolar depresyondan ayırt edilmesinde çoğu zaman güçlükler bulunurken; mevsimsel depresyon atakları, suisid girişimi, hastanede yatış öyküsü, ailede bipolar bozukluk hikayesi, birden fazla depresif atak geçirmiş olmak, erken yaşlardaki şiddetli depresif ataklar, tedaviye dirençli depresyon bulunmasının bipolar depresyonun lehine olduğu düşünülmektedir (74).

Şizofreni ve mani ayrımının yapılması da çoğu zaman klinisyen açısından zorluklar taşımaktadır. Manik hastada sanrılar, şiddetli taşkın davranışlar, konuşma

bozukluğu olması, maninin hipomanik evreden itibaren gelişiminin gözlenmeden hastanın ileri evrede görülmesi maniye şizofreniden ayırmayı güçleştirebilir. Yine şizofreni ve maninin grandiyöz ve perseküsyon sanrıları, iritabilite, psikomotor ajitasyon gibi ortak semptomlarının bulunması ayırıcı tanıda zorluklar oluşturur (75).

### **2.2.8. Tedavi**

Bipolar bozukluk tedavisinde akut depresif ve manik semptomların düzeltilmesinin yanı sıra yeni atak geçirilmesini önlemek de büyük önem taşır. BB tanılı hastaların %10-20'si suisid nedeniyle öldüğü için suisidal girişimlerin önlenmesi de oldukça önemlidir. Akut mani atağında hastanın riskli davranışlarının kontrol altına alınması, çevreye ve kendisine zarar vermesinin önlenmesi sağlanmalıdır. Akut manik atakta lityum başta olmak üzere duygudurum düzenleyiciler, antipsikotik ilaçlar ve benzodiazepinler kullanılmaktadır. Karma atakta ve psikotik manide valproik asit tercih edilmektedir. Dirençli manik atakta, gebelerde, şiddetli ajitasyonlarda tedavide EKT önerilmektedir. Akut mani tedavisinden sonra duygudurum düzenleyicilerle idame tedavisi yapılmalıdır. Lityum bipolar depresyonda sıklıkla tercih edilmekte olup yanıt alınamadığında lamotrijin de kullanılabilir. Bipolar depresyonda seçici serotonin geri alım inhibitörü antidepressanlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Suisidal düşüncelerin olması durumunda, tedaviye dirençli bipolar depresyonda ve gebelerdeki bipolar depresyonda EKT önerilmektedir (54,76).

## **2.3. VİTAMİN B12 ve FOLAT**

### **2.3.1. Vitamin B12 Metabolizması ve Fonksiyonları**

Kobalamin olarak da bilinen vitamin B12 merkezinde kobalt elementi bulunan korin halka sistemi içerir. Suda eriyebilir ve insan vücudunda sentezlenemez. Besinlerde proteine bağlı şekilde bulunan vitamin B12 serbest kalmak için midedeki pepsin enzimine ihtiyaç duyar. Vitamin B12 pepsin enzimi yardımıyla serbest kaldıktan sonra R proteinine bağlanıp ince bağırsağa ilerler. İnce bağırsakta R proteininden ayrılan vitamin B12 intrinsik faktör (IF) proteinine bağlanır. IF, midede üretilen B12'ye spesifik bir proteindir. B12 emiliminin sadece %1 kadarı basit difüzyon yoluyla olup geri kalan kısmında aktif taşıma kullanılmakta ve bu taşıma

işleminde IF proteinine ihtiyaç vardır. Sağlıklı ve yeterli beslenen bireylerde karaciğerde depolanan B12, 5-7 yıl kadar gereksinimi karşılayabilecek kapasitededir. Karaciğer, böbrek, yumurta, süt, balık, peynir gibi hayvansal gıdalar vitamin B12 açısından zengindir (77).

Vitamin B12 kemik iliğinde eritrosit üretiminde, sinir sistemi fonksiyonlarında ve DNA sentezinde görev alır. Ayrıca çeşitli enzimatik reaksiyonlarda kofaktör olarak da görev alabilmektedir. Yağ ve proteinlerden enerji elde edilmesinde kullanılan metilmalonil-CoA'nın süksinil-CoA'ya dönüşümünde kofaktör olarak kullanılan B12 bu göreviyle vücutta enerji üretiminin daha hızlı ve daha verimli olmasını sağlar. B12 vitamini eksikliğinde megaloblastik anemi görülmektedir (78).

Vitamin B12, homosisteinin metionine dönüşümünde görev alan metionin sentazın koenzimi olarak görev yapmakta olup 5-metiltetrahidrofolattan (5-MTHF) homosisteine bir karbon aktarılmasını sağlamaktadır. B12 vitamini folat metabolizmasında görev alan enzimlerin aktivitelerinin düzenlemesinde önemli rol oynamaktadır. Vitamin B12 tek karbon metabolizmasının aktivitesini ve SAM üretimini düzenleyerek DNA metilasyonunu etkilemektedir. B12 vitamini yetersiz olduğunda folat 5-MTHF olarak kalmakta ve metionin oluşamamaktadır. Bu durumda homosistein düzeyi artmakta ve hücre toksik etki göstermektedir (79).

Vitamin B12'nin normal serum düzeyi 200-900 pg/ml aralığındadır (80).

### **2.3.2. Vitamin B12 eksikliği**

B12 vitamini eksikliğinde halsizlik, kilo kaybı, büyüme gelişme geriliği, uyarılara hassasiyet ile hematolojik, nörolojik ve gastrointestinal sisteme ait belirtiler görülebilmektedir. Makrositer/megaloblastik anemi, lökopeni, trombositopeni ve sarılık gibi hematolojik sisteme ait bulgular; bulantı kusma, karın ağrısı, karında distansiyon, kabızlık, dil papillerinde atrofi, glossit, düz parlak kırmızı dil gibi gastrointestinal sisteme ait bulgular ve parestezi, ataksi, hissizlik, dengesiz yürüme, periferik sinir paralizileri, spastisite, vibrasyon ve pozisyon hissinde azalma, bilişsel değişiklikler, konvülsiyon, psikiyatrik değişiklikler gibi nöropsikiyatrik bulgular vitamin B12 eksikliğinde görülebilir (81). Vitamin B12 eksikliğinde hafızada bozulmalar, irritabilite, depresyon, psikoz ve demans görülebilmektedir (80).

Vitamin B12 eksikliği durumunda tam kan sayımında eritrosit dağılım genişliği (RDW) ve ortalama eritrosit hacminde (MCV)' de artış saptanabilmektedir. Periferik yaymada makrositoz, makroovalositler, hipersegmente nörofiller, anizositoz, megaloblastik ve çekirdekli eritrositler görülebilir. İntramedüller hemolize bağlı laktat dehidrogenaz (LDH) ve aspartat aminotransferaz (AST) yüksekliği ve indirekt hiperbilirubinemi görülebilir. Metilmalonik asit ve homosistein düzeyleri vitamin B12 eksikliğinde yüksek bulunur (82).

B12 vitamini eksikliği diyetle yetersiz alım, IF eksikliği, kobalamin emiliminde bozukluk, transport proteinlerinin yokluğunda oluşabilir. Yetersiz veya vegan beslenme ve malnütrisyon yetersiz B12 alımına neden olabilir. Genetik nedenlere ya da gastrik mukozal hasara bağlı olarak IF eksikliği oluşabilir ve bu durum pernisiyöz anemiye yol açar. Kobalaminin enterosit transport defekti (Imerslund- Grasbeck Sendromu), bağırsak rezeksiyonu, rejional ileit, terminal ileum tüberkülozu, çölyak hastalığı ince bağırsaktan yetersiz vitamin B12 emilimine neden olabilir. İnce bağırsakta bulunan divertiküller, kör bağırsak sendromu, skleroderma gibi bağırsakta aşırı bakteri çoğalmasına neden olan hastalıklar ve diphyllbothrium latum, giardia lamblia, strongyloides stercoralis gibi bağırsak parazitleri vitamin B12 emilim eksikliğine neden olabilir. Kobalamin taşınmasını sağlayan transkobalamin II eksikliği de vitamin B12 eksikliğine neden olur (80).

Vitamin B12 eksikliği tedavisinde oral ve intramusküler vitamin B12 replasmanı uygulanmaktadır. Oral tedavide günlük 1000-2000 mcg dozla bir ya da iki hafta tedaviden sonra 1000 mcg dozda günlük olarak idame tedavisine ömür boyu devam önerilirken, intramusküler tedavide 100-1000 mcg dozlarında bir iki haftalık gūnaşırı tedaviyi takiben bir ya da üç aylık enjeksiyonlarla idame yapılır (80).

### **2.3.3. Folat Metabolizması ve Fonksiyonları**

Folat bir pteridin halkasına bir molekül p-aminobenzoik asit (PABA) ile bir veya daha fazla glutamik asit molekülün eklenmesi sonucu oluşan bir molekül olup suda çözünebilir. Folik asit, folatın sentetik formu olup gıda ve vitamin takviyelerinde kullanılır. Nükleik asit ve aminoasit metabolizmasında önemli rolü olan tek karbon metabolizmasında, tek karbonlu birimlerin taşınmasını sağlar. Metionine metil grubunun aktarılmasında, pürin ve primidinlerin sentezinde folat

substrat ve koenzim olarak görev alır. İnsanlarda PABA sentezlenemediğinden ve glutamati pteroiik asite bağlayamadıklarından diyetle folik asit alınması zorunludur. Tetrahidrofolat (THF) şekli folatın organizmada reaksiyonlara katılma formudur. DNA yapısında bulunan timidilatın sentezinde metil eklenmesi görevini yerine getiren tetrahidrofolat olup bu nedenle folat eksikliğinde megaloblastik anemi görülür. Folatın 5,10 metilen tetrahidrofolat haline geçmesini sağlayan vitamin B12 olup vitamin B12 eksikliğinde bu nedenle megaloblastik anemi ortaya çıkar (83).

Özellikle DNA yapım yıkımının hızlı olduğu gastrointestinal kanal mukozası, embriyo gelişimi ve hematopoetik dokular için folat oldukça önemlidir. Folat vücutta absorpsiyondan sonra dihidrofolat redüktaz ile önce dihidrofolata ve sonra tetrahidrofolata çevrilir. THF tek karbon birimlerinin taşınmasında rol alır. Folat ince bağırsaktan emilir ve aktif transport ile taşınır. Plazmada 5-MTHF şeklinde bulunan folat THF şeklinde depolanmaktadır (84). Plazma 5-MTHF düzeyi 3-30 pg/ml aralığındadır (85).

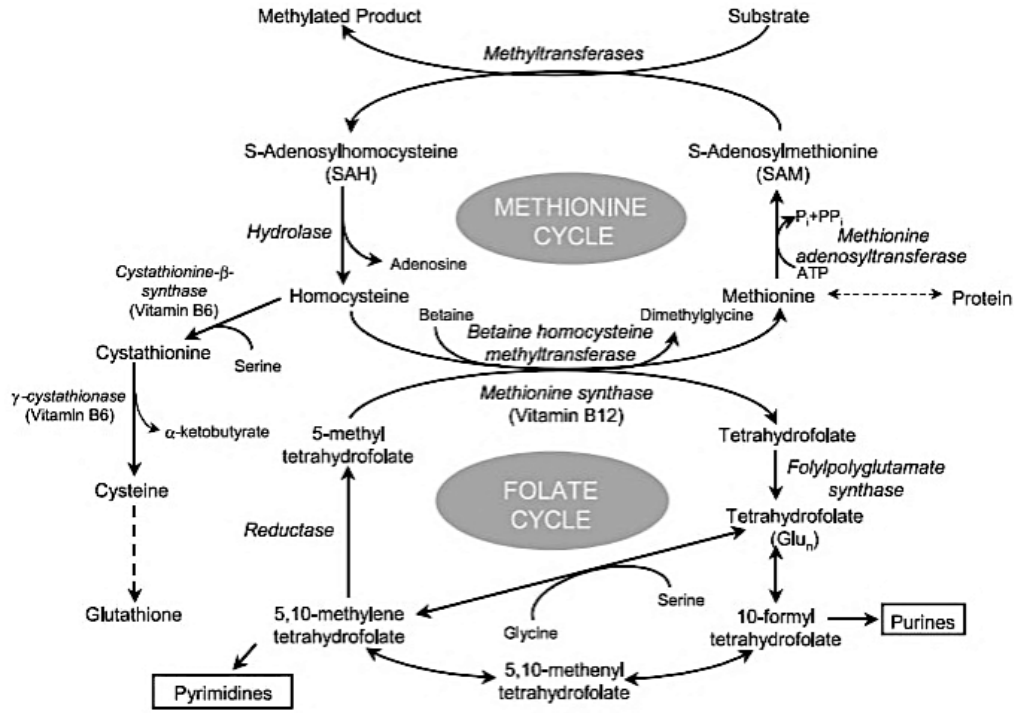
#### **2.3.4. Folat Eksikliği**

Folat yeterli beslenen yetişkin bir insanda 12-28 mg kadar depolanır ve bunun yaklaşık yarısı karaciğerdedir. Düşük folat alımı ya da folat absorpsiyonunda bozulma olması durumunda serum folat düzeyi düşer ve bunu eritrosit folat seviyesi düşüklüğü, plazma homosistein yüksekliği ve sonunda megaloblastik anemi takip eder. Folatın günlük 400 µg kadar alınması önerilmektedir. Alkolizmde düşük folat alımı, bozulmuş karaciğer depolanması ve intestinal malabsorpsiyon nedeniyle düşük folat düzeyleri sıklıkla gözlenir. Metotreksat, fenitoin, fenobarbital, sülfasalazin, primetamin gibi ilaçlar serum folat düzeyinin düşmesine neden olabilirler (86).

Gebelik döneminde kadınların folat gereksinimleri artmış olup folat kullanımının da artması ile gebeler folat eksikliği açısından risk altındadırlar. Folat takviyesi yapılmadığında gebelerin serum folat düzeylerinin düşük bulunması olağandır. Gebelerde folat eksikliği düşük, prematür doğum, ablasyo plasenta, beyin ve omuriliği etkileyen nöral tüp defektleri (NTD) gibi ağır fetüs anomalileri riskini artırmaktadır. Folat eksikliğine bağlı anormal DNA metilasyonunun NTD'ye yol açtığı düşünülmektedir. Folat eksikliğinde düşen metil seviyelerinin DNA metilasyonunu bozduğu savunulmaktadır. Bunun altında yatan nedenin ise metil tetra

hidro folat redüktaz (MTHFR) gen polimorfizmi olduğu düşünülmektedir. Bir başka mekanizma ise metionin ve SAM öncülü homosistein birikimidir. Homosisteinin bu birikimi DNA metil transferazlara SAM bağlanmasını engelleyerek DNA hipometilasyonuna neden olur (79).

### 2.3.5. Tek Karbon Metabolizması



**RESİM 1: Metionin-Folat Döngüsü (87)**

**Reductase: metil tetrahidro folat redüktaz (MTHFR).**

Folat, hücrelere 5-MTHF olarak girmekte olup B12 vitaminine bağlı metionin sentaz oranı folatın hücrelere alınımı için sınırlayıcıdır. Bunun nedeni 5-MTHF'ın tetrahidrofolata (THF) dönüştürülmesinde metionin sentazın görev yapmasıdır. Tek karbon metabolizmasındaki karbon atomlarının sağlayıcısı serinin beta karbonudur. Serin aminoasiti, serinhidroksimetiltransferaz ile glisine dönüştürülürken; THF, 5,10-MTHF'a çevrilir (85).

Folat ve türevleri pürin ve pirimidin nükleotidlerinin sentezinde kullanılmaktadır. 5,10 MTHF, pirimidin nükleotidlerinin sentezinde deoksiürodilatmonofosfatı (dUMP) metilleyerek timidilatmonofosfatı (TMP)



oluşturur. TMP, DNA sentezinde sınırlayıcı etkisi olan timidilat sentaz (TS) için gereklidir (88).

MTHFR, 5,10-MTHF'ı homosisteinden metionin sentezinde kullanılmak üzere metil vericisi olarak görev yapacak olan 5-MTHF'a dönüştürür. MTHFR aktivitesi düştüğünde, 5-MTHF düzeyi azalmakta, homosistein ve 5,10-MTHF düzeyi artmaktadır. Yüksek homosistein düzeyleri folat metabolizmasında bozulmaya işaret eder. Homosisteinden metionin sentezi, sistationin beta sentaz ve 5,10-MTHFR arasında SAM tarafından regüle edilen transsülfürasyon döngüsüdür. Homosisteinden metionin sentezlenmesinde betain kullanımı homosistein metil transferazı içermektedir. Metionin sentezlendikten sonra adenzil metil transferaz ile ATP ve metil vericisi SAM'a dönüştürülür. SAM yeni bir remetilasyon döngüsü için daha sonra homosisteine hidrolize olacak olan s-adenozil homosisteine (SAH) çevrilir. Homosistein transsülfürasyonu, sistationin betasentazün katalizör olarak görev aldığı sistationin oluşumu reaksiyonunda homosistein serin ile yoğunlaştırılır. Sistationin daha sonra B6 vitaminin koenzim olarak görev aldığı gama sistationaz tarafından sistein ve alfa-ketobütirata dönüştürülür. SAM, sistation beta sentazı aktive eder, 5,10-MTHFR'ı inhibe eder (85).

Metionin ve homosisteini içeren tek karbon metabolizmasındaki bozuklukların şizofreni etiyolojisinde rolü olabileceği ileri sürülmüştür. Anormal metillenmiş bileşiklerin şizofreniye neden olabileceği hipotezinden yola çıkarak tek karbon metabolizmasındaki bozulmalar daha fazla dikkat çekmiştir. Metilasyon süreçleri DNA, protein, yağ metabolizmasında, gen ekspresyonunda, nörotransmitter sentezinde ve detoksifikasyonda önemli role sahiptir. Yapılan çalışmalarda kontrol gruplarına göre şizofreni hastalarında metilasyon düzeylerinin düşük bulunması, şizofreni hastalarında l-metionin kullanılmasının semptomları alevlendirmesi, 5,10-MTHFR disfonksiyonu olan bazı hastalarda şizofreni semptomları görülmesi şizofreni patogeneğinde tek karbon metabolizmasının rolüne olan ilgiyi artırmıştır (89).

### **2.3.6. Vitamin B12 ve Folatın Nöropsikiyatrik Hastalıklarla İlişkisi**

Homosistein tek karbon metabolizmasında ara bir üründür ve metionin metabolizması sırasında oluşur. Metioninden oluşan SAM metil grubu vericisi

olarak görev yapar ve nükleik asitlerin, proteinlerin, miyelinin, polisakkaritlerin, fosfolipitlerin, katekolaminlerin sentezinde kullanılır. SAM demetillendiğinde oluşan SAH bir hidroliz reaksiyonuyla homosisteine çevrilir. Homosistein, vitamin B12'nin koenzim olarak kullanıldığı MTHF'nin karbon vericisi olduğu reaksiyonda metionin sentaz enzimiyle metionine dönüştürülür. Vitamin B12 ve folatın serum düzeylerinin düşüklüğü bu reaksiyonların oluşmasında aksamaya neden olarak serum homosistein düzeyini artırır (90).

Serum homosistein düzeylerinin yüksekliği ve serum vitamin B12 ile folat düzeylerinin düşüklüğünün psikiyatrik hastalıklarla olan ilişkisi yönünde önemli kanıtlar bulunmakla beraber bu konu hala tam aydınlatılamamıştır. Homosistein yüksekliğinin metilasyonu etkileyerek membran fosfolipitlerinin ve nörotransmitterlerin sentezinin azalmasına yol açtığı düşünülmektedir (90). Yapılan bir çalışmada düşük vitamin B12 ve folat düzeylerine sahip depresyon hastalarında antidepresan yanıt alınamadığı, adjuvan tedavi olarak vitamin B12 ve folat eklendiğinde hastaların depresif semptomlarında gerileme olduğu görülmüştür (91). Finlandiya merkezli bir çalışma günlük folat alımının düşük olmasının depresyon şiddetinde artışla ilişkili olduğunu bildirmiştir (92).

MTHFR eksikliği olan hastalarda homosisteinin metionine dönüşmesi için gereken 5-MTHF oluşamaz ve homosistein yüksekliği meydana gelir. MTHFR eksikliği olan hastalarda büyüme gelişmede gecikme, motor anomaliler, epilepsi, psikotik bozukluklar ve vasküler anomaliler görülebilir (93).

Homosistein yüksekliğinin şizofreni ile ilişkisine ait kanıtlar her geçen gün artmaktadır. Homosistein seviyesi yaş, cinsiyet, sigara ve alkol tüketimi, kullanılan ilaçlar ve tek karbon metabolizmasında görev alan enzimlerin mutasyonundan etkilenir. Yapılan bir çalışmada homosistein seviyesinde 5 µmol/l artışın şizofreni riskinde %70 artışa neden olduğu bildirilmiştir (89).

Homosistein nöronları eksitoksisiteye bağlı apoptoza karşı duyarlı hale getirebilir. Homosistein ADP-riboz polimerazı aktive hale getirebilir, glutamat reseptörlerini uyarır ve böylece hücrelerin oksidatif strese toleransını azaltır (89).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışmanın Şekli

Çalışmamız kesitsel, tanımlayıcı ve retrospektif bir çalışma olup Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 17/12/2019 tarih ve 2019/9-6 sayılı karar ile izin alınmıştır (Ek 1).

#### 3.2. Çalışma Grubu

Bu çalışmada 01.01.2015 ile 31.12.2019 tarihleri arasında Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri polikliniğine başvurmuş daha sonra DSM-V tanı kriterlerine göre şizofreni ve bipolar bozukluk tanıları ile takip edilmiş hastaların ilk epizodlarına ait serum vitamin B12 ve folat değerleri hastane kayıt sistemi üzerinden incelenmiştir. Hastalar ilk epizod psikoz ve ilk epizod mani atakları sırasında psikiyatri servisinde yatarak tedavi görmüşlerdir.

Çalışmamızda kontrol grubu olarak psikiyatri polikliniğine işe giriş muayenesi, sürücü ehliyeti başvurusu muayenesi ve askerlik muayenesi gibi nedenlerle psikiyatrik açıdan sağlam raporu almak için başvuran kişiler kullanılmış olup bu kişilere ait serum vitamin B12 ve folat değerleri hastane kayıt sistemi üzerinden incelenmiştir. Kontrol grubunun yaş ve cinsiyet olarak hasta grubuna benzer olmasına dikkat edilmiştir.

Çalışmamız öncesinde yaptığımız power analize göre  $p < 0,05$ , gücü 0,80, etki büyüklüğü 0,5 olarak kabul edildiğinde uygulanacak olan standart t testi / one way anova testine göre önceki çalışmaların değerlendirilmesi sonucu standart deviasyon=3,99 öngörülerek örneklem büyüklüğü hesaplandığında her grupta en az 66 kişi bulunması gerektiği saptanmıştır.

#### 3.3. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

##### *Gönüllü-Hasta Grubunun Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri*

1. 18-65 yaş aralığında olması
2. Şizofreni tanısı olup ilk psikoz atağı sırasında hastanemizde yatarak tedavi görmüş olması
3. Bipolar bozukluk tanısı olup ilk mani atağı sırasında hastanemizde yatarak tedavi görmüş olması
4. Düzenli psikiyatrik takibi olması
5. Yaş, cinsiyet gibi demografik bilgilerinde eksiklik olmaması

6. Hem vitamin B12 hem de folat değerinin hastane sisteminde bulunması
7. İlk epizod psikoz veya ilk epizod mani öncesinde herhangi bir tedavi almıyor olması

#### ***Gönüllü-Hasta Grubunun Araştırmadan Dışlanma Kriterleri***

1. 18-65 yaş aralığı dışında olması
2. Sistemik bir hastalık tanısı olması
3. Sosyodemografik bilgilerinin veya vitamin B12 ve folat değerlerinin hastane sisteminde bulunmaması
4. Düzenli psikiyatrik takibi olmaması
5. İlk epizod psikoz ve ilk epizod mani dönemi öncesinde herhangi bir düzenli ilaç kullanımı olması
6. İlk epizod psikoz ve ilk epizod mani döneminde hastanemiz dışında tedavi görmesi
7. Ek bir psikiyatrik bozukluk tanısı almış olması

#### ***Gönüllü-Kontrol Grubunun Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri***

1. 18-65 yaş aralığında olması
2. Psikiyatrik bir hastalık tanısı olmaması
3. Sistemik bir hastalık tanısı olmaması
4. Yaş, cinsiyet gibi demografik bilgilerinde eksiklik olmaması
5. Vitamin B12 ve folat değerlerinin hastane sisteminde bulunması

#### ***Gönüllü-Kontrol Grubunun Araştırmadan Dışlanma Kriterleri***

1. 18-65 yaş aralığı dışında olması
2. Psikiyatrik bir hastalık tanısı olması
3. Sistemik bir hastalık tanısı olması
4. Sosyodemografik bilgilerinin veya vitamin B12 ve folat değerlerinin hastane sisteminde bulunmaması

### **3.4. Laboratuvar Analizi**

Bütün kan ölçümleri Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında yapılmıştır. Serum vitamin B12 ve folat düzeyi immunoassay yöntemi ile ölçülmüştür. Serum vitamin B12 ve folat seviyeleri UniCel® DxI 800 immünoassaysistem (Beckman Coulter, Inc., Brea, CA, USA) cihazı ile ölçülmüştür.

Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı verilerine göre değerlendirme yapılmıştır. Serum folat düzeyi 2,50-20,00 pg/mL değerleri, serum vitamin B12 düzeyi 189-833 pg/mL değerleri arasında normal kabul edilmiştir.

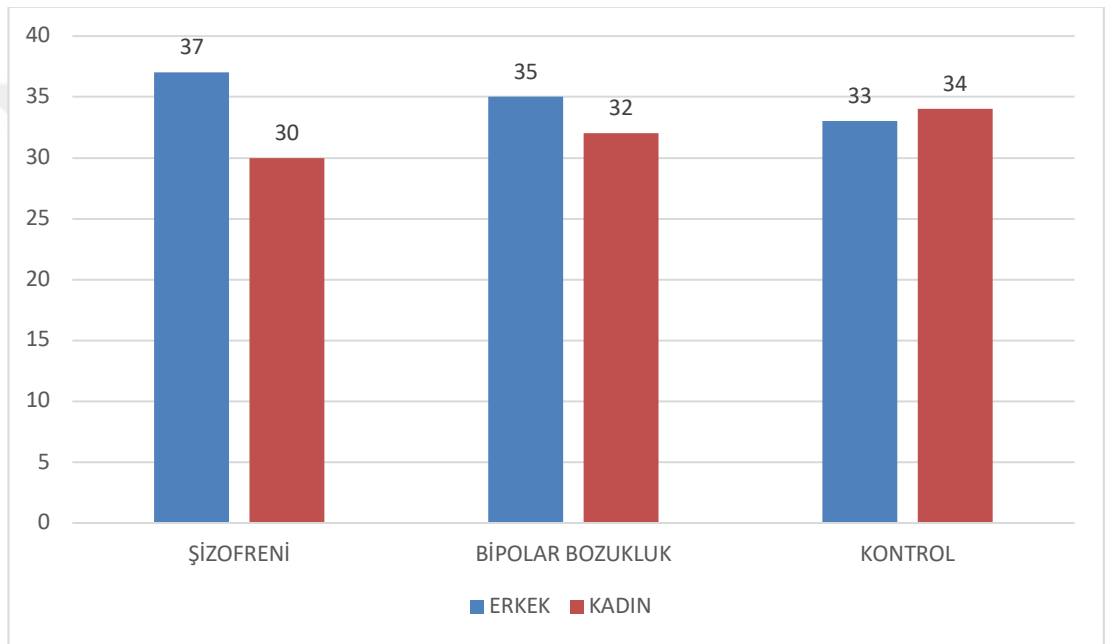
### **3.5. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analiz için IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22.0 sürümü programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ve sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak verildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı basıklık, çarpıklık değerleri ile Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Verilerin homojen dağılıma uyup uymadığının belirlenmesinde Levene testi kullanıldı. Çoklu gruplar için tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Gruplar arası farklılıkların belirlenmesinde ise Post-hoc analizlerinden Tukey hsd testinden faydalandı. Gruplar arasında vitamin B12 eksikliğinin yaygınlık farkını saptayabilmek için pearson ki kare analizi kullanıldı. Şizofreni ve bipolar tanılı hasta gruplarında vitamin B12 ve folat seviyeleri ile vitamin B12 eksikliği tanısı varlığının bu hastalıklar açısından risk faktörü olup olmadıklarının değerlendirilmesi amacıyla lojistik regresyon analizi yöntemi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm değerler için  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Sosyodemografik Bulgular

Çalışmaya 67 şizofreni tanıli hasta, 67 bipolar bozukluk tanıli hasta ve 67 sağlıklı kontrol dahil edildi. Şizofreni tanıli hastaların 37'si (%55,2) erkek, 30'u (%44,8) kadındı. Bipolar bozukluk tanıli hastaların 35'i (%52,2) erkek, 32'si (%47,8) kadındı. Kontrol grubunun 33'ü (%49,3) erkek, 34'ü (%50,7) kadındı. Şizofreni tanıli hastaların, bipolar bozukluk tanıli hastaların ve kontrol grubunun cinsiyetlere göre dağılımı grafik 1'de gösterilmiştir.



**Grafik 1: Şizofreni, Bipolar Bozukluk ve Kontrol Grubunun Cinsiyetlere Göre Dağılımı**

Şizofreni tanıli hastalar arasında ilk epizod psikoz atağı sırasında erkek cinsiyettekilerin yaş ortalaması  $24,62 \pm 4,49$  iken, kadın cinsiyettekilerin yaş ortalaması  $30,46 \pm 11,80$  idi. Bipolar bozukluk tanıli hastalar arasında ilk mani atağı sırasında erkek cinsiyettekilerin yaş ortalaması  $27,11 \pm 6,86$  iken, kadın cinsiyettekilerin yaş ortalaması  $27,66 \pm 8,17$  idi. Kontrol grubunda erkek cinsiyettekilerin yaş ortalaması  $26,90 \pm 8,14$  iken, kadın cinsiyettekilerin yaş ortalaması  $27,82 \pm 9,58$  idi.

Şizofreni tanıli hastalarda ilk epizod psikoz atağı sırasında erkeklerin yaş ortalaması kadınların yaş ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede

küçüktü ( $p=0,015$ ). Bipolar bozukluk tanılı hastalarda ilk epizod mani atağı sırasında kadın ve erkek cinsiyet arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak fark yoktu ( $p=0,732$ ). Kontrol grubunda da kadın ve erkek cinsiyetler arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak fark yoktu ( $p=0,676$ ).

Tüm gruplardaki cinsiyete bakılmaksızın yaş ortalaması açısından değerlendirildiğinde şizofreni tanılı hastaların ilk epizod psikoz atağı sırasındaki yaş ortalaması  $27,23\pm 8,98$ , bipolar bozukluk tanılı hastaların ilk epizod mani atağı sırasındaki yaş ortalaması  $27,38\pm 7,48$  ve kontrol grubunun ise yaş ortalaması  $27,37\pm 8,85$ 'ti. Şizofreni tanılı hastalar, bipolar tanılı hastalar ve kontrol grubu cinsiyete bakılmaksızın kıyaslandığında üç grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,994$ ).

Ayrıca tüm katılımcılar yaş ortalaması açısından cinsiyete göre değerlendirildiğinde erkeklerin yaş ortalaması  $26,16\pm 6,61$  iken kadınların yaş ortalaması  $28,58\pm 9,87$  idi. Erkek ve kadın katılımcılar arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,43$ ). Tüm katılımcıların yaş ortalaması ise  $27,33\pm 8,42$  idi.

Şizofreni tanılı hastalar, bipolar bozukluk tanılı hastalar ve kontrol grubunun erkek katılımcıları kendi aralarında kıyaslandığında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,265$ ). Şizofreni tanılı hastalar, bipolar bozukluk tanılı hastalar ve kontrol grubunun kadın katılımcıları kendi aralarında kıyaslandığında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,514$ ).

#### **4.2. Vitamin B12 ve Folat Kan Düzeyi Bulguları**

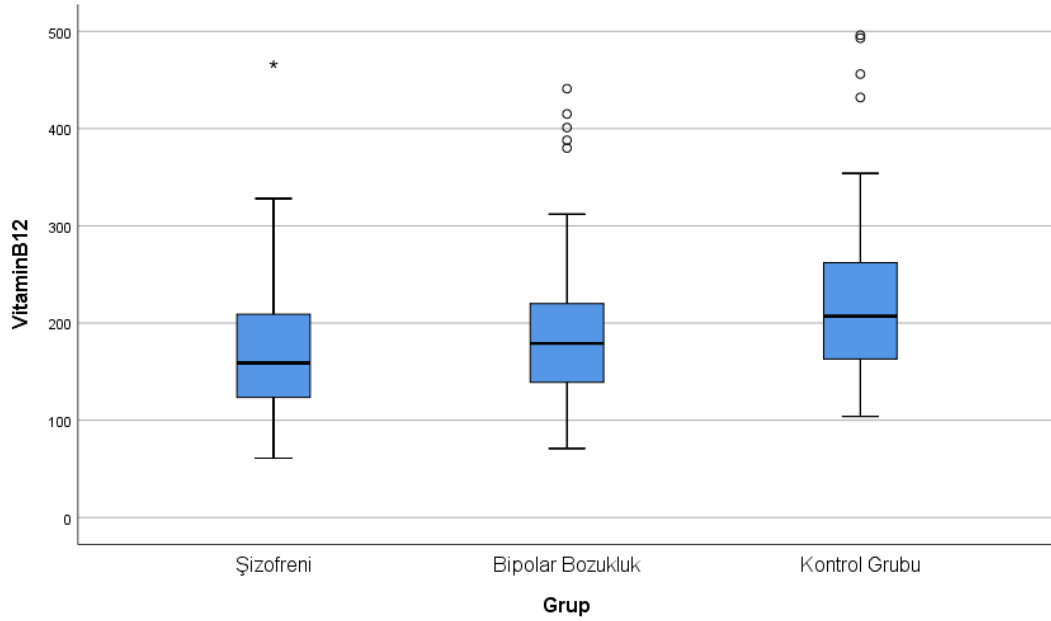
Tablo 2'de şizofreni tanılı hastaların, bipolar bozukluk tanılı hastaların ve kontrol grubunun vitamin B12 ve folat kan düzeyi değerinin ortalamaları ve standart sapmaları ile grupların vitamin B12 ve folat kan düzeyi açısından kıyaslanması gösterilmiştir.

Şizofreni tanılı hastalarda cinsiyete bakılmaksızın tüm grubun ilk epizod sırasındaki vitamin B12 kan düzeyi ortalaması  $174,26\pm 71,87$  pg/ml idi. Bipolar bozukluk tanılı hastalarda cinsiyete bakılmaksızın tüm grupta ilk epizod mani

dönemindeki vitamin B12 kan düzeyi ortalaması  $195,22 \pm 84,09$  pg/ml olarak bulundu. Kontrol grubunda cinsiyete bakılmadığında tüm grupta vitamin B12 kan düzeyi ortalaması  $223,28 \pm 86,74$  pg/ml olarak elde edilmiştir.

Şizofreni tanılı hastalarda cinsiyete bakılmaksızın tüm grubun ilk epizod sırasındaki folat kan düzeyi ortalaması  $6,69 \pm 2,81$  pg/ml idi. Bipolar bozukluk tanılı hastalarda cinsiyete bakılmaksızın tüm grupta ilk epizod mani dönemindeki folat kan düzeyi ortalaması  $7,40 \pm 3,03$  pg/ml olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda cinsiyete bakılmadığında tüm grupta folat kan düzeyi ortalaması  $7,78 \pm 3,03$  pg/ml olarak elde edilmiştir.

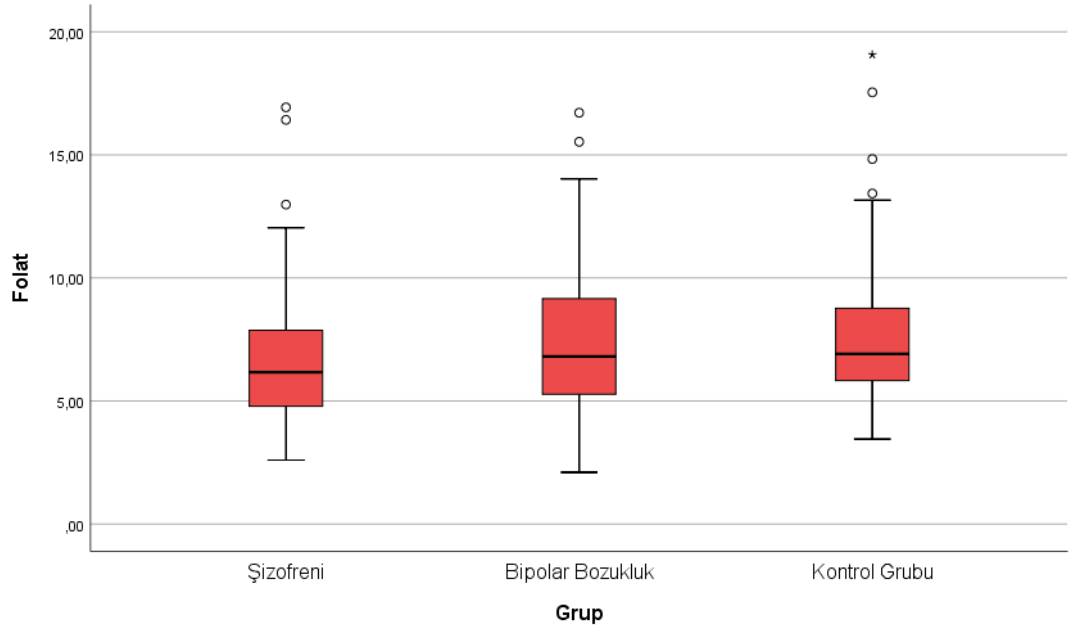
Grafik 2’de şizofreni tanılı hastalar, bipolar tanılı hastalar ve kontrol grubunun vitamin B12 kan düzeylerinin dağılımı verilmiştir.



**Grafik 2: Şizofreni, Bipolar Bozukluk ve Kontrol Grubunun Vitamin B12 Düzeyleri**

Grafik 3’te şizofreni tanılı hastalar, bipolar bozukluk tanılı hastalar ve kontrol grubunun folat kan düzeyleri kutu dağılımı şeklinde gösterilmiştir.





**Grafik 3: Şizofreni, Bipolar Bozukluk ve Kontrol Grubunun Folat Düzeyleri**

Bu üç grup arasındaki vitamin B12 kan düzeyi ortalamasının istatistiksel farkının hangi iki grup arasından kaynaklandığını anlamak için yapılan analiz sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Şizofreni tanılı hastalar, bipolar bozukluk tanılı hastalar ve kontrol grubunun folat kan düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,102$ ). Bununla birlikte şizofreni tanılı hastaların ilk epizod psikoz sırasındaki folat kan düzeyi ortalaması diğer iki gruba göre daha düşüktü. Bipolar bozukluk tanılı hastaların ilk epizod mani sırasındaki folat kan düzeyi ortalaması şizofreni grubuna göre daha yüksek olmakla beraber, sağlıklı kontrollere göre düşüktü.

**Tablo 2: Şizofreni, Bipolar Bozukluk ve Kontrol Grubunun Vitamin B12 ve Folat Değerlerinin Kıyaslanması**

|                     | <b>Şizofreni</b> | <b>Bipolar Bozukluk</b> | <b>Kontrol Grubu</b> | <b>p değeri</b> |
|---------------------|------------------|-------------------------|----------------------|-----------------|
| Vitamin B12 (pg/ml) | 174,26±71,87     | 195,22±84,09            | 223,28±86,74         | <b>0,03*</b>    |
| Folat (pg/ml)       | 6,69±2,81        | 7,40±3,03               | 7,78±3,03            | 0,102           |

Tek yönlü Anova testi kullanılmıştır. \*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi.

**Tablo 3: Şizofreni, Bipolar Bozukluk ve Kontrol Grubunun Vitamin B12 Değerlerinin Gruplar Arası İstatistiksel Farkı**

| Grup I           | Grup II          | p değeri      |
|------------------|------------------|---------------|
| Şizofreni        | Bipolar Bozukluk | 0,296         |
|                  | Kontrol Grubu    | <b>0,002*</b> |
| Bipolar Bozukluk | Şizofreni        | 0,296         |
|                  | Kontrol Grubu    | 0,115         |

Tek yönlü ANOVA testi ve Post hoc testlerinden Tukey's hsd testi uygulanmıştır.

\*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi.

Şizofreni tanılı hastaların, bipolar bozukluk tanılı hastaların ve kontrol grubunun cinsiyetlere göre vitamin B12 ve folat kan değerlerinin ortalamaları ile standart sapmaları Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tüm katılımcılar cinsiyetlere ayrılarak değerlendirildiğinde erkeklerin vitamin B12 kan düzeyi ortalaması 185,30±77,12 pg/ml iken, kadınların vitamin B12 kan düzeyi ortalaması 211,03±87,88 pg/ml idi. Tüm katılımcıların vitamin B12 kan düzeyi ortalaması ise 197,59±83,23 pg/ml olarak bulunmuştur.

Tüm katılımcılar cinsiyetlere ayrılarak değerlendirildiğinde erkeklerin folat kan düzeyi ortalaması 6,81±2,51 pg/ml iken, kadınların folat kan düzeyi ortalaması 7,81±3,35 pg/ml'ydı. Tüm katılımcıların folat kan düzeyi ortalaması ise 7,29±2,98 pg/ml olarak bulunmuştur.

Şizofreni tanılı hastalarda erkek ve kadın cinsiyetteki katılımcılar, ilk epizod psikoz sırasındaki vitamin B12 kan düzeyi ortalaması açısından kıyaslandığında erkeklerin ilk epizod psikoz sırasındaki vitamin B12 kan düzeyi ortalaması kadınların ilk epizod psikoz sırasındaki vitamin B12 kan düzeyi ortalamasına göre düşük olmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,211).

Bipolar bozukluk tanılı hastalarda erkek ve kadın cinsiyetteki katılımcılar ilk epizod mani dönemindeki vitamin B12 kan düzeyi ortalaması açısından kıyaslandığında erkeklerin ilk epizod mani dönemindeki vitamin B12 kan düzeyi ortalaması kadınların ilk epizod mani dönemindeki vitamin B12 kan düzeyi ortalamasına göre düşük olmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,077$ ).

Kontrol grubundaki katılımcılar cinsiyetlere göre vitamin B12 kan düzeyi ortalaması açısından kendi aralarında kıyaslandığında cinsiyetler arasında vitamin B12 kan düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,544$ ).

Tüm katılımcılar erkek ve kadın cinsiyete ayrılarak vitamin B12 kan düzeyi ortalaması açısından kıyaslandığında erkeklerin vitamin B12 kan düzeyi ortalaması kadınların vitamin B12 kan düzeyi ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü ( $p=0,028$ ).

**Tablo 4: Şizofreni, Bipolar Bozukluk ve Kontrol Grubunun Cinsiyetlere Göre Vitamin B12 ve Folat Değerleri**

|                        | Şizofreni     |               | Bipolar Bozukluk |               | Kontrol Grubu |               |
|------------------------|---------------|---------------|------------------|---------------|---------------|---------------|
| Cinsiyet               | Erkek<br>N=37 | Kadın<br>N=30 | Erkek<br>N=35    | Kadın<br>N=32 | Erkek<br>N=33 | Kadın<br>N=34 |
| Vitamin B12<br>(pg/ml) | 164,32±54,47  | 186,53±88,27  | 177,89±77,11     | 214,19±88,45  | 216,70±89,92  | 229,68±84,39  |
| Folat<br>(pg/ml)       | 6,24±1,64     | 7,25±3,76     | 6,61±2,99        | 8,28±2,86     | 7,67±2,61     | 7,87±3,42     |

**Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.**

Şizofreni tanılı hastalar, bipolar bozukluk tanılı hastalar ve kontrol grubunun erkek katılımcıları kendi aralarında kıyaslandığında vitamin B12 kan düzeyi ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,013$ ). Şizofreni tanılı

hastalar, bipolar bozukluk tanılı hastalar ve kontrol grubunun kadın katılımcıları kendi aralarında kıyaslandığında vitamin B12 kan düzeyi ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,142$ ). Şizofreni tanılı hastalar, bipolar bozukluk tanılı hastalar ve kontrol grubunda aynı cinsiyete sahip katılımcılar arasındaki vitamin B12 kan düzeyi ortalaması arasındaki bu farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını anlamak için yapılan istatistiksel analizin sonuçları Tablo 5'te gösterilmiştir. Şizofreni tanılı hastaların erkek katılımcılarının ilk epizod psikoz sırasındaki B12 kan düzeyi ortalaması ile bipolar bozukluk tanılı hastaların erkek katılımcılarının ilk epizod mani sırasındaki vitamin B12 kan düzeyi ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,722$ ). Şizofreni tanılı hastaların erkek katılımcılarının ilk epizod psikoz sırasındaki vitamin B12 kan düzeyi ortalaması ile kontrol grubunun erkek katılımcılarının vitamin B12 kan düzeyi ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,012$ ). Buna göre şizofreni tanılı hastaların erkek katılımcılarının ilk epizod psikoz sırasındaki vitamin B12 kan düzeyi ortalaması sağlıklı erkek kontrollerin vitamin B12 kan düzeyi ortalamasına göre anlamlı şekilde düşüktü.

**Tablo 5: Şizofreni, Bipolar Bozukluk ve Kontrol Grubunun Cinsiyetlere Göre Vitamin B12 Değerlerinin Gruplar Arası İstatistiksel Farkı**

| Cinsiyet | Grup I           | Grup II          | p değeri      |
|----------|------------------|------------------|---------------|
| Erkek    | Şizofreni        | Bipolar Bozukluk | 0,722         |
|          |                  | Kontrol Grubu    | <b>0,012*</b> |
|          | Bipolar Bozukluk | Şizofreni        | 0,722         |
|          |                  | Kontrol Grubu    | 0,086         |
| Kadın    | Şizofreni        | Bipolar Bozukluk | 0,426         |
|          |                  | Kontrol Grubu    | 0,123         |
|          | Bipolar Bozukluk | Şizofreni        | 0,426         |
|          |                  | Kontrol Grubu    | 0,751         |

Tek yönlü ANOVA testi ve Post hoc testlerinden Tukey's hsd testi uygulanmıştır.

\* $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi.

Şizofreni tanılı hastalarda erkek ve kadın cinsiyetteki katılımcılar, ilk epizod psikoz sırasındaki folat kan düzeyi ortalaması açısından kıyaslandığında erkeklerin ilk epizod psikoz sırasındaki folat kan düzeyi ortalaması kadınların ilk epizod psikoz sırasındaki folat kan düzeyi ortalamasına göre düşük olmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,180$ ).

Bipolar bozukluk tanılı hastalarda erkek ve kadın cinsiyetteki katılımcılar ilk epizod mani dönemindeki folat kan düzeyi ortalaması açısından kıyaslandığında erkeklerin ilk epizod mani dönemindeki folat kan düzeyi ortalaması kadınların ilk epizod mani dönemindeki folat kan düzeyi ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü ( $p=0,023$ ).

Kontrol grubundaki katılımcılar cinsiyetlere göre folat kan düzeyi ortalaması açısından kendi aralarında kıyaslandığında cinsiyetler arasında folat kan düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,787$ ).

Tüm katılımcılar erkek ve kadın cinsiyete ayrılarak folat kan düzeyi ortalaması açısından kıyaslandığında erkeklerin folat kan düzeyi ortalaması kadınların folat kan düzeyi ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü ( $p=0,018$ ).

Şizofreni tanılı hastalar, bipolar bozukluk tanılı hastalar ve kontrol grubunun erkek katılımcıları kendi aralarında kıyaslandığında folat kan düzeyi ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,048$ ). Şizofreni tanılı hastalar, bipolar bozukluk tanılı hastalar ve kontrol grubunun kadın katılımcıları kendi aralarında kıyaslandığında folat kan düzeyi ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,483$ ). Şizofreni tanılı hastalar, bipolar bozukluk tanılı hastalar ve kontrol grubunda aynı cinsiyete sahip katılımcılar arasındaki folat kan düzeyi ortalaması arasındaki bu farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını anlamak için yapılan istatistiksel analizin sonuçları Tablo 6'de gösterilmiştir.

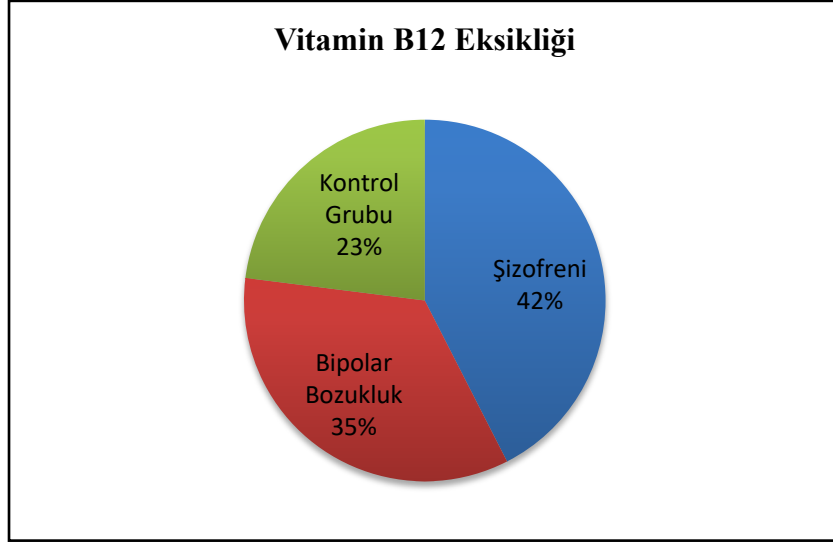
**Tablo 6: Şizofreni, Bipolar Bozukluk ve Kontrol Grubunun Cinsiyetlere Göre Folat Değerlerinin Gruplar Arası İstatistiksel Farkı**

| Cinsiyet | Grup I           | Grup II          | p değeri      |
|----------|------------------|------------------|---------------|
| Erkek    | Şizofreni        | Bipolar Bozukluk | 0,806         |
|          |                  | Kontrol Grubu    | <b>0,045*</b> |
|          | Bipolar Bozukluk | Şizofreni        | 0,806         |
|          |                  | Kontrol Grubu    | 0,180         |
| Kadın    | Şizofreni        | Bipolar Bozukluk | 0,454         |
|          |                  | Kontrol Grubu    | 0,739         |
|          | Bipolar Bozukluk | Şizofreni        | 0,454         |
|          |                  | Kontrol Grubu    | 0,877         |

Tek yönlü ANOVA testi ve Post hoc testlerinden Tukey's hsd testi uygulanmıştır.

\*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi.

Vitamin B12 kan düzeyi 189 pg/ml altında olduğunda vitamin B12 eksikliği ve folat düzeyi 2.5 pg/ml altında olduğunda ise folat eksikliği olduğu kabul edilerek yapılan değerlendirmede şizofreni tanılı hasta grubunda ilk epizod psikoz sırasında 48 olguda (%71,6), bipolar bozukluk tanılı hasta grubunda ilk epizod mani sırasında 39 olguda (%58,2) ve kontrol grubunda 26 olguda (%38,8) vitamin B12 eksikliği olduğu saptandı. Ayrıca folat eksikliği sadece 1 bipolar bozukluk tanılı hastada mevcuttu. Şizofreni tanılı hasta grubunda ve sağlıklı kontrollerde folat eksikliği olan olgu saptanmadı. Şizofreni tanılı hastalar, bipolar bozukluk tanılı hastalar ve kontrol grubunda vitamin B12 eksikliği olanların yüzdesi Grafik 4'de gösterilmiştir.



**Grafik 4: Şizofreni, Bipolar Bozukluk ve Kontrol Grubunda Vitamin B12 Eksikliği Olan Olguların Oranı**

Şizofreni tanıılı hasta grubu, bipolar bozukluk tanıılı hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun Vitamin B12 eksikliği yaygınlığı Tablo 7’de karşılaştırılmıştır.

**Tablo 7: Grupların Vitamin B12 Eksikliği Yaygınlığı Açısından Karşılaştırılması**

| Grup I           | Grup II          | $\chi^2$ değeri | p değeri           |
|------------------|------------------|-----------------|--------------------|
| Şizofreni        | Bipolar Bozukluk | 2,654           | 0,103              |
|                  | Kontrol Grubu    | 14,607          | <b>&lt;0,001**</b> |
| Bipolar Bozukluk | Şizofreni        | 2,654           | 0,103              |
|                  | Kontrol Grubu    | 5,049           | <b>0,025*</b>      |

$\chi^2$  : Pearson ki kare değeri. \*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi.

\*\*p<0,001 istatistiksel olarak ileri anlamlılık düzeyi.

Gruplar arasında vitamin B12 eksikliği yaygınlığı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir (p=0,001). Şizofreni tanıılı hastalarda vitamin B12 eksikliği



yaygınlığı, sağlıklı kontrollere göre ileri düzeyde anlamlı yüksek saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Ayrıca bipolar bozukluk tanılı hastalarda vitamin B12 eksikliği yaygınlığı, sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,025$ ). Şizofreni ve bipolar bozukluk tanılı hasta grupları arasında ise, vitamin B12 eksikliği yaygınlığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,103$ ).

**Tablo 8: Şizofreni Tanılı Hastalarda Vitamin B12 ve Folat Düzeylerinin Yordayıcı Etkileri**

| Bağımsız Değişken  | B      | Wald  | df | Risk Katsayısı | p             | Güven Aralığı |           |
|--------------------|--------|-------|----|----------------|---------------|---------------|-----------|
|                    |        |       |    |                |               | En Düşük      | En Yüksek |
| Vitamin B12 Düzeyi | 0,006  | 6,850 | 1  | 1,006          | <b>0,009*</b> | 1,001         | 1,010     |
| Folat Düzeyi       | 0,103  | 3,245 | 1  | 1,019          | 0,072         | 0,991         | 1,240     |
| Sabit              | -1,125 | 3,851 | 1  | 0,325          | 0,050         |               |           |

Lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. \* $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi.

Şizofreni tanılı hastalarda vitamin B12 ve folat kan düzeylerinin hastalık gelişmesi üzerindeki yordayıcı etkisi lojistik regresyon analizi ile incelenmesi Tablo-8’de gösterilmiştir. Oluşturulan regresyon modeline göre, vitamin B12 ve folat kan düzeylerinin şizofreni tanısı üzerindeki toplam etki oranı %5,9 olarak elde edilmiştir ( $R^2=0,059$ ). Lojistik regresyon analizi verilerine göre tek başına vitamin B12 kan düzeylerinin tanı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki gücüne sahip olduğu tespit edilmiştir ( $p=0,009$ ; Risk Katsayısı:1,006 ve %95 güven aralığı: 1,001-1,0109).

**Tablo 9: Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalarda Vitamin B12 ve Folat Düzeylerinin Yordayıcı Etkileri**

| Bağımsız Değişken  | B      | Wald  | df | Risk Katsayısı | p     | Güven Aralığı |           |
|--------------------|--------|-------|----|----------------|-------|---------------|-----------|
|                    |        |       |    |                |       | En Düşük      | En Yüksek |
| Vitamin B12 Düzeyi | 0,001  | 0,100 | 1  | 1,006          | 0,752 | 0,997         | 1,004     |
| Folat Düzeyi       | -0,020 | 0,166 | 1  | 1,019          | 0,684 | 0,888         | 1,081     |
| Sabit              | 0,728  | 1,999 | 1  | 0,157          | 2,071 |               |           |

Lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. \* $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi.

Bipolar bozukluk tanılı hastalarda vitamin B12 ve folat kan düzeylerinin hastalık gelişmesi üzerindeki yordayıcı etkisi lojistik regresyon analizi ile incelenmesi Tablo-9'da gösterilmiştir. Oluşturulan regresyon modeline göre, vitamin B12 ve folat düzeylerinin bipolar bozukluk tanısı üzerindeki toplam etki oranı %0,1 olarak elde edilmiştir ( $R^2 = 0,001$ ). Ancak lojistik regresyon analizi verilerine göre tek başına vitamin B12 ve folat düzeylerinin tanı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki gücüne sahip olmadığı tespit edilmiştir.

**Tablo 10: Şizofreni Tanılı Hastalarda Vitamin B12 Eksikliği Tanısının Yordayıcı Etkisi**

| Bağımsız Değişken     | B     | Wald  | df | Risk Katsayısı | p             | Güven Aralığı |           |
|-----------------------|-------|-------|----|----------------|---------------|---------------|-----------|
|                       |       |       |    |                |               | En Düşük      | En Yüksek |
| Vitamin B12 Eksikliği | 0,986 | 9,417 | 1  | 2,682          | <b>0,002*</b> | 1,428         | 5,036     |
| Sabit                 | 0,303 | 2,538 | 1  | 1,354          | 0,111         |               |           |

Lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. \* $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi.

Şizofreni tanılı hastalarda Vitamin B12 eksikliği tanısının yordayıcı etkisi lojistik regresyon analizi ile incelenmesi Tablo-10'da gösterilmiştir. Buna göre, vitamin B12 eksikliği varlığının şizofreni tanısı üzerindeki yordayıcı etki oranı %4,8 olarak saptanmıştır ( $R^2=0,048$ ). Vitamin B12 eksikliği varlığının şizofreni tanısı üzerindeki yordayıcı etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,002$ ; Risk Katsayısı:2,682 ve Güven Aralığı: 1,428-5,036).

**Tablo 11: Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalarda Vitamin B12 Eksikliği Tanısının Yordayıcı Etkisi**

| Bağımsız Değişken     | B     | Wald   | df | Risk Katsayısı | p             | Güven Aralığı |           |
|-----------------------|-------|--------|----|----------------|---------------|---------------|-----------|
|                       |       |        |    |                |               | En Düşük      | En Yüksek |
| Vitamin B12 Eksikliği | 0,122 | 0,162  | 1  | 1,129          | 0,688         | 0,624         | 2,043     |
| Sabit                 | 0,641 | 10,478 | 1  | 1,897          | <b>0,001*</b> |               |           |

Lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. \* $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi.

Bipolar bozukluk tanılı hastalarda Vitamin B12 eksikliği tanısının yordayıcı etkisi lojistik regresyon analizi ile incelenmesi Tablo-11'de gösterilmiştir. Oluşturulan regresyon modeline göre, vitamin B12 eksikliği varlığının bipolar bozukluk tanısı üzerindeki toplam etki oranı %0,1 olarak elde edilmiştir ( $R^2=0,001$ ). Ancak lojistik regresyon analizi verilerine göre tek başına vitamin B12 eksikliği tanısının bipolar bozukluk tanısı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki gücüne sahip olmadığı tespit edilmiştir.

## 5. TARTIŞMA

Şizofreni ve bipolar bozukluğun altında yatan fizyopatolojik ve nöropatolojik mekanizmalardan birinin tek karbon metabolizmasındaki anormallikler olduğu önceden beri vurgulanmaktadır (94,95). Bu mekanizmalardaki anormalliklere bağlı olarak vitamin B12 ile folatın değişen serum kan düzeyleri ve bunun sonucunda homosisteinin değişen plazma düzeyleri çoğunlukla ilaç tedavisi gören şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarında çalışılmıştır (9,10, 96-101). Ancak bu iki hastalık grubunda henüz ilaç başlanmadan önceki dönemde ilk atak psikoz ve ilk atak manide yapılan çalışmalar sınırlıdır. Çalışmamız daha önce tedavi almamış şizofreni ve bipolar bozukluk tanılı hastalarda vitamin B12 ve folat kan düzeylerini kendi aralarında ve sağlıklı popülasyonla kıyaslaması açısından literatürde bu kapsamda yapılan ilk çalışmadır.

Homosistein sitotoksik bir aminoasit olup Alzheimer hastalığı ve şizofreni gibi nörodejenerasyonla giden nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarla ilişkilidir. Homosisteinin artmış plazma kan düzeyleri şizofreni hastalarında bozulmuş B vitamini metabolizmasına işaret eder (102). Yapılan çalışmalarda (96,103,104) şizofreni hastalarında homosisteinin yüksek kan düzeyleri gösterilmiş olmakla beraber bu bulgu tekrarlayan çalışmalarda tutarlılık göstermemiştir (98,108). Artmış plazma homosistein seviyelerinin belirleyicileri tekli karbon metabolizmasında görev alan düşük serum folat, vitamin B12 ve betain düzeyleridir (96).

Literatürde B vitaminleri ile psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişki üzerine farklı popülasyonlarda birçok çalışma yapılmıştır. Kemperman ve ark. 61 hollandalı şizofreni tanılı hastada yaptıkları çalışmada plazma vitamin B12, folat, vitamin B6, homosistein ve esansiyel yağ asitlerinin düzeylerini incelemişlerdir. Yüksek homosistein düzeyine sahip hastalara 12 hafta boyunca B vitamini suplementasyonu verilerek takip etmişlerdir. Kemperman ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmanın bulgularına göre hastaların %28'ine karşılık kontrollerin %3'ünde vitamin B12 eksikliği (170 pg/ml kan seviyesinin altı) olduğu tesbit edilmiştir. Hastaların %28'inde homosistein plazma düzeyinde yükseklik varken kontrollerin %2'sinde homosistein kan düzeyinde yükselme olduğunu saptamışlardır. Şizofreni hastalarında vitamin B12 serum kan düzeyinin sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğunu ve plazma homosistein düzeyinin ise şizofreni hastalarında

sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde büyük olduğunu bildirmişlerdir. Ancak hasta grubuyla sağlıklı kontroller arasında serum folat ve vitamin B6 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlardır. Hastalardaki yüksek homosistein plazma düzeylerinin folik asit 800 mg/gün dozunda folik asit, 8 mg/gün dozunda vitamin B6 ve 4 mg dozunda vitamin B12 takviyesi sonrasında düşüş gösterdiğini belirtmişlerdir ancak çalışmalarında PANSS ölçeği kullanmamışlardır (97). Bizim çalışmamızda, Kemperman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak erkek şizofreni tanılı hastalardaki folat kan düzeyleri de erkek sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır. Yine şizofreni tanılı hastalarda vitamin B12 kan düzeyini de bu çalışmayla benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulduk. Ayrıca farklı olarak çalışmamızın bulguları, şizofreni hastalarında %71,6 oranında vitamin B12 eksikliği ve kontrol grubunda %38,8 oranında vitamin B12 eksikliği olduğunu göstermiştir (B12<189 pg/ml).

Muntjewerff ve ark. yaptıkları bir çalışmada 35 şizofreni tanılı hastayı 104 sağlıklı kontrol ile serum vitamin B12, vitamin B6, folat düzeyi, plazma homosistein düzeyi ve MTHFR gen mutasyonu açısından kıyaslamıştır. Şizofreni tanılı hastalarda serum vitamin B12 düzeyini, sağlıklı kontrollerin serum vitamin B12 düzeyiyle kıyasladıklarında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Şizofreni hastalarında serum folat düzeyini sağlıklı kontrollerin serum folat düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük saptamışlardır Ancak sonrasında düzeltilmiş homosistein seviyelerine göre yaptıkları analizde serum folat düzeyini şizofreni tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde düşük saptamışlardır. Yaş ve cinsiyete göre serum folat düzeyinin 10. persentilin altında kalan seviyelerinin (<10 pg/ml) şizofreni olma riskini 4.4 kat artırdığını bildirmişlerdir. Bu durumun homosistein düzeyinden kaynaklanma olasılığına karşı düzeltilmiş homosisteine göre serum folat düzeyinin 10. persentildeki kan düzeyinin altında kalması durumunda (<10 pg/ml) odds oranını 6.9 bulmuşlardır. Bu nedenle düşük serum folat düzeyinin şizofreni riskini tek başına artırdığını öne sürmüşlerdir. MTHFR gen mutasyonu açısından ise şizofreni tanılı hastalar ve sağlıklı kontroller arasında fark bulamamışlardır (98). Bizim çalışmamızda folat kan düzeyi erkek şizofreni tanılı hastalarda, erkek sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptanmıştır. Fakat cinsiyet

gözetilmeksizin serum folat düzeyi şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha düşük olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Şizofreni hastalarının normal popülasyona göre daha fazla sigara içtiği göz önüne alındığında plazma folat düzeylerinde olan bu farkın sigaranın plazma folat seviyesini düşüren etkisinden de kaynaklanabildiği daha önce ileri sürülmüştür (105,106).

Kale ve ark. yaptıkları çalışmada daha önce tedavi görmemiş 31 psikoz tanılı hasta ile 48 sağlıklı kontrolü serum vitamin B12, folat, homosistein ve kortizol düzeyi açısından kıyaslamıştır. Psikoz tanılı hastaların serum folat düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada serum vitamin B12 düzeylerinin de psikoz tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca plazma homosistein ve plazma kortizol düzeyleri de psikoz tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olarak bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada psikoz tanılı hastalar arasında erkeklerde kadınlara göre daha düşük vitamin B12 ve folat kan düzeyleri görülmüştür. Uyguladıkları korelasyon analizi sonucunda plazma folat düzeyi ile PANSS skoru arasında ilişki bulamazken, vitamin B12 kan düzeyi ile pozitif semptom skoru arasında negatif korelasyon saptamışlardır. Plazma homosistein düzeyi ile negatif semptom puanları arasında negatif korelasyon olduğunu bulmuşlardır (11). Bizim çalışmamızda da bu çalışmanın bulgularına benzer şekilde ilk atak psikoz hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha düşük serum vitamin B12 ve folat düzeyleri saptanmıştır. Aynı şekilde çalışmamızda erkek ilk atak psikoz hastalarında kadın ilk atak psikoz hastalarına göre daha düşük serum vitamin B12 ve folat değerleri saptanmıştır. Çalışmamızda ilk atak psikoz hastaları sağlıklı kontrollere göre her ne kadar daha düşük serum folat değerlerine sahip olsalar da bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Fakat örneklem büyüklüğünün artırılması durumunda bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olabileceğini düşünüyoruz.

Özbek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 197 bipolar bozukluk tanılı hasta ile 238 sağlıklı kontrol grubunun serum homosistein, vitamin B12 ve folat düzeyleri kıyaslanmış; vitamin B12 ve folat düzeyleri bipolar bozukluk tanılı hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük

bulunmuştur. Serum homosistein düzeylerini ise bipolar bozukluk hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulduklarını bildirmişlerdir (9). Bizim çalışmamızda ise, her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmada da serum folat ve B12 düzeyleri bipolar bozukluk tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre düşük saptanmıştır. Örneklem büyüklüğünün artırılmasının bu durumu değiştirebileceği ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunacağını düşünmekteyiz.

Herran ve ark. yaptıkları bir çalışmada 53 şizofreni tanılı hasta ile 55 sağlıklı gönüllüyü serum folat düzeyi açısından kıyaslamıştır. Yaptıkları çalışmada ayrıca şizofreni tanılı hastalara pozitif ve negatif semptom ölçeği (PANSS) uygulanmıştır. Onların çalışmasında da şizofreni tanılı hastalarda serum folat düzeyi ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bununla birlikte onların çalışmasında her iki grubun ortalama serum folat düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur. Ayrıca total PANSS skoru ile serum folat düzeyi arasında güçlü negatif korelasyon olduğunu da göstermişlerdir. Herran ve ark. bu durumu iki şekilde açıklamaya çalışmıştır. İlk olarak PANSS skoru yüksek olan şizofreni hastalarında nutrisyonun bozulmasına bağlı olarak folat düzeyinin etkilenmesinden kaynaklanabileceğini yorumlamışlardır. Ayrıca şizofreni patofizyolojisinde folat eksikliğinin rolüne bağlı olarak da folat düzeyinde olan bu düşüklüğün gerçekleşmiş olabileceği şeklinde düşünmüşlerdir (99). Bizim çalışmamız da bu çalışmayla benzer sonuçlar gösterse de hasta grubuna PANSS uygulamamış olmamızdan dolayı klinik tablonun şiddeti ile serum folat düzeyi arasında bir ilişki olup olmadığı yorumlanamamıştır. Bu durum da çalışmamızın bir kısıtlılığıdır.

Lerner ve ark. yaptıkları bir çalışmada 4 ay boyunca psikiyatri kliniğine başvuran hastaların serum vitamin B12 ve folat düzeylerini ölçerek sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslamışlardır. Şizofreni tanılı hastaların %50,8'inde vitamin B12 eksikliği (<223 pg/ml) olduğu ve %46,3'ünde folat eksikliği (<3,1 pg/ml) olduğunu bildirmişlerdir (100). Bizim çalışmamızda ise şizofreni tanılı hastaların %71,6'sında vitamin B12 eksikliği (<189 pg/ml) saptanmıştır. Ancak folat eksikliği olan şizofreni tanılı hasta saptanmamıştır. Bununla birlikte çalışmamızda şizofreni tanılı hastaların folat düzeyi ortalaması sağlıklı kontrollere göre daha düşük saptandı.

Ezzaher ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada 92 bipolar bozukluk tanılı hastayla 170 sağlıklı gönüllü homosistein, vitamin B12 ve folat kan düzeyleri açısından kıyaslanmıştır. Yaptıkları çalışmada folat kan düzeyi bipolar bozukluk tanılı hastalarda ortalama 3,2 pg/ml iken sağlıklı gönüllülerde 6,5 pg/ml olarak bildirilmiştir. Folat kan düzeyini bipolar bozukluk tanılı hastalarda sağlıklı gönüllülere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Aynı çalışmada homosistein düzeyi bipolar bozukluk tanılı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuşken, vitamin B12 düzeyi açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir (107). Bizim çalışmamızda diğer çalışmalarla uyumlu olarak ve bu çalışmadan farklı olarak vitamin B12 düzeyini bipolar bozukluk tanılı hastalarda kontrol grubuna göre düşük saptanmış ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir. Ayrıca bu çalışmayla benzer şekilde folat düzeyini bipolar bozukluk tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre düşük bulduk.

Goff ve ark.'nın 91 şizofreni tanılı hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada folat düzeyi ile negatif semptom şiddeti arasında negatif korelasyon saptanmıştır (108). Yapılan başka bir çalışmada bu negatif ilişkiden MTHFR gen aktivitesinin düşük olması ve buna bağlı düşük folat düzeyi ile yüksek homosistein düzeyinin sorumlu olabileceği belirtilmiştir (109). Yapılan bu çalışmalarda vitamin B12 ve folat düzeylerinin psikiyatrik hastalıklarda düşük seviyelerde olması araştırmacıları bu iki vitaminin tedavide bir araç olarak kullanılabileceği düşüncesine itmiştir. Bu fikirden yola çıkan Levine ve ark. hiperhomosisteinemisi olan düzenli antipsikotik tedavisi olan 42 şizofreni hastasına günlük olarak 2 mg folat ve 400 µg vitamin B12 takviyesi vererek yaptıkları çalışmada psikotik semptomlarda düzelme olduğunu göstermişlerdir (110). Hill ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada ise şizofreni hastaları iki gruba ayrılarak bir gruba 2 mg/gün folat ve diğer gruba plasebo verilmiş. İki grup arasında semptom şiddeti açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak MTHFR mutasyonu olanlardan günlük folat takviyesi alan hastalarda, bu gen mutasyonuna sahip olup plasebo alan hastalara göre negatif semptomlarda düzelme görüldüğü bildirilmiştir (111).

Yazıcı ve ark. yaptığı çalışmada ise 189 şizofreni tanılı hastayı 109 sağlıklı kontrolle vitamin B12 ve folat kan düzeyi açısından kıyaslamışlardır. Vitamin B12



ve folat kan düzeyinin şizofreni tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu belirtmişlerdir. Şizofreni tanılı hastalarda vitamin B12 eksikliğini (<200 pg/ml) %45,5 oranında, folat eksikliğini (<3 pg/ml) ise %8,5 oranında tespit etmişlerdir (101). Bizim çalışmamızda şizofreni tanılı hastalarda ilk epizod psikoz döneminde vitamin B12 eksikliğini (<189 pg/ml) %71,6 oranında tespit ederken, folat eksikliğini (<2,5 pg/ml) ise saptamadık. Bizim çalışmamızda folat kan düzeyi alt sınırını daha düşük olarak kabul etmemizden dolayı folat eksikliğini tespit edememiş olabiliriz. B12 vitamin eksikliği oranını ilk atak psikozda yüksek bulmamız bize bu eksikliğin hastalık etyopatogenezinde rol alabileceğini düşündürmüştür.

Şizofreni tanısı alan hastaların retrospektif incelemesinde ilk psikoz atakları sırasında serum B12 vitamin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olması yanında, lojistik regresyon analizi ile düşük serum B12 vitamin düzeyini şizofreni için bir risk faktörü olarak bulmamız en çarpıcı sonucumuzdur. Şizofreni ilk psikotik atağında yani ilaç etkisi ve şizofrenideki yaşam şekline bağlı beslenme faktörleri devreye girmeden yapılmış bir analiz olması sonucumuzu değerli kılmaktadır. Literatürde düşük plazma folatının şizofreni için bir risk faktörü olarak değerlendirildiği çalışma mevcut olmasına rağmen bizim çalışmamızda olduğu gibi B12 vitamin eksikliğunun risk faktörü olarak değerlendirildiği bir çalışma mevcut değildir (98). Muntjewerff ve arkadaşlarının düzenli ilaç kullanan kronik şizofreni tanısı alan hastalarda yaptığı çalışmanın aksine (98), şizofreni tanısı alan hastaların ilaç kullanmadığı ilk atak psikoz dönemine ait retrospektif analizimiz sonucunda düşük folat düzeyini şizofreni için risk faktörü olarak değerlendirmedik.

Yaptığımız çalışma bazı açılardan kısıtlılıklara sahiptir. En önemli kısıtlılığımız, çalışmamızın retrospektif olması nedeni ile bazı bilgilere ulaşamamamızdır. Örneğin hastaların ve sağlıklı kontrollerin beslenme alışkanlıkları değerlendirilememiştir. Retrospektif bir çalışma olması nedeni ile hastalara bazı ölçekler uygulama şansımız olmamıştır. Ayrıca vitamin B12 ve folat eksikliğunun en önemli sonuçlarından olan ve psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi olan homosistein yüksekliği, homosistein plazma düzeylerine bakamadığımız için değerlendirilememiştir. Şizofreni ve bipolar bozuklukla ilişkisi olan MTHFR enzimi ve bunun genetik analizi yapılarak hastalarda serum folat düzeyinin düşmesine neden

olan bu mutasyon değerlendirilmesi çalışmamızı glendirebilirdi İleride yapılacak çalışmalarda bu gen mutasyonu ve varyantları analiz edilebilir diye düşünüyoruz. Çalışmamızda PANSS, Young Mani Değerlendirme lği (YMDÖ) veya Negatif Belirtileri Değerlendirme lği (SANS) ve Pozitif Belirtileri Değerlendirme lği (SAPS) değerlendirmeleri yapılmadığından hastalardaki bu düşük vitamin B12 ve folat düzeyleri ile semptom şiddeti arasında bir ilişki ya da korelasyon belirlenememiştir.

Vitamin B12'nin ve folatın serum düzeylerini ilk atak psikoz ve ilk atak manide sağlıklı kontrollere göre düşük bulmamız, vitamin B12'nin psikoz hastalarında sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olması, folatın erkek şizofreni tanılı hastalarda erkek sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak daha düşük olması nedeniyle vitamin B12 ve folat eksikliğinin şizofreni ve bipolar bozukluk için risk faktörü olabileceğini düşündük. Lojistik regresyon analizi sonuçlarımız da özellikle vitamin B12 eksikliğinin şizofreni ile ilişkisini desteklemektedir. Üstelik henüz ilaç başlanmamış ve hastalığın olumsuz etkileri nedeni ile beslenme bozukluğu gibi faktörler olmadan bu sonucu bulmamız sonuçlarımızı değerli yapmaktadır. İlk atak psikoz ve ilk atak mani ile gelen hastalara ilk değerlendirmede vitamin B12 ve folat bakılması tanı ve tedavide yol gösterici olabilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda şizofreni tanılı hastaların ilk epizod psikoz döneminde vitamin B12 ve folat kan düzeyi ile bipolar bozukluk tanılı hastaların ilk epizod mani dönemindeki vitamin B12 ve folat kan düzeyini sağlıklı kontrol grubunun vitamin B12 ve folat kan düzeyi ile retrospektif olarak karşılaştırdık.

Şizofreni tanılı hasta grubu, bipolar bozukluk tanılı hasta grubu ve kontrol grubu vitamin B12 kan düzeyi açısından kıyaslandığında şizofreni tanılı hasta grubunun vitamin B12 kan düzeyi ortalaması, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük çıkmıştır. Şizofreni tanılı hasta grubunun vitamin B12 kan düzeyi ortalaması, bipolar bozukluk tanılı hasta grubunun vitamin B12 kan düzeyi ortalamasına göre düşük olmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bipolar bozukluk tanılı hasta grubunun vitamin B12 kan düzeyi ortalaması sağlıklı kontrollerin vitamin B12 ortalamasına göre düşük olmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Şizofreni tanılı hastalarda vitamin B12 kan düzeyinin tanıda anlamlı olarak yordayıcı etkisi olduğunu elde ettik. Vitamin B12'nin kan düzeyinin <189 pg/ml den düşük olduğu durumun klinik olarak vitamin B12 eksikliği kabul edilerek yapılan regresyon analizinde vitamin B12 eksikliği tanısı almış olmanın şizofreni tanısında yordayıcı etkisi olduğunu bulduk.

Şizofreni tanılı hasta grubu, bipolar bozukluk tanılı hasta grubu ve kontrol grubu folat kan düzeyi açısından kıyaslandığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak gruplar cinsiyetlere ayrılarak folat kan düzeyi açısından kıyaslandığında şizofreni tanılı erkeklerde folat kan düzeyi ortalaması, sağlıklı erkek kontrollere göre anlamlı derecede düşük çıkmıştır.

Çalışmamızda ilk epizod psikoz ve ilk epizod manide vitamin B12 ve folat kan düzeyinin sağlıklı kontrollere göre düşük çıkması bu vitaminlerin şizofreni ve bipolar bozukluk etiyolojisinde rol alan patolojik süreçlerin söz konusu vitaminlerin eksikliğinde ortaya çıkabileceğini düşündürmekle beraber bu konuda yapılacak ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu vitaminlerin eksikliğinde bozulan tek karbon metabolizmasının bu hastalıkların oluşumuna hangi mekanizmalarla yol açtığını

mevcut bilgilerimiz yeterince aydınlatamasa da vitamin B12 ve folat eksikliğinin bu hastalıklarda daha sık görüldüğü sonucunu çalışmamızdan elde ettik.

İlk epizod psikoz ve ilk epizod mani ile takip edilen hastalarda vitamin B12 ve folatın kan düzeylerine bakılması bu hastalardaki söz konusu vitaminlerin eksikliğinin tespit edilmesinde ve bu vitaminlerin suplementasyonun sağlanmasında yardımcı olabilir.



## 7. KAYNAKÇA

1. Stahl SM. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi. Alkın T, Çev. Ed, İstanbul: Tıp Kitabevi, 2015:79.
2. Andreasen N. Symptoms, signs, and diagnosis of schizophrenia. *The Lancet* 1995;346(8973):477-81.
3. Karakuş G, Kocal Y, Sert D. Şizofreni: Etiyoloji, klinik özellikler ve tedavi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2017;26(2):251-67.
4. Eranti S, MacCabe J, Bundy H, Murray R. Gender difference in age at onset of schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med* 2013;43(1):155-67.
5. Calabrese JR, Gao K, Sachs G. Diagnosing Mania in the Age of DSM-5. *Am Psychiatric Assoc* 2017.
6. Akiskal H. The bipolar spectrum: research and clinical perspectives. *L'Encephale* 1995;21:3-11.
7. Regland B. Schizophrenia and single-carbon metabolism. *Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29(7):1124-32.
8. Sharma RP. Schizophrenia, epigenetics and ligand-activated nuclear receptors: a framework for chromatin therapeutics. *Schizophr Res* 2005;72(2-3):79-90.
9. Ozbek Z, Kucukali CI, Ozkok E, Orhan N, Aydin M, Kilic G, et al. Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms on homocysteine, folate and vitamin B12 in patients with bipolar disorder and relatives. *Prog Neuropsychopharmacology Biol Psychiatry* 2008;32(5):1331-7.
10. Silver H. Vitamin B12 levels are low in hospitalized psychiatric patients. *Isr J Psychiatry Relat* 2000;37(1):41.
11. Kale A, Naphade N, Sapkale S, Kamaraju M, Pillai A, Joshi S, et al. Reduced folic acid, vitamin B12 and docosahexaenoic acid and increased homocysteine and cortisol in never-medicated schizophrenia patients: implications for altered one-carbon metabolism. *Psychiatry Res* 2010;175(1-2):47-53.
12. Allott K, McGorry PD, Yuen HP, Firth J, Proffitt T-M, Berger G, et al. The Vitamins in Psychosis study: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effects of vitamins B12, B6, and folic acid on symptoms and neurocognition in first-episode psychosis. *Biol Psychiatry* 2019;86(1):35-44.
13. Picker JD, Coyle JT. Do maternal folate and homocysteine levels play a role in neurodevelopmental processes that increase risk for schizophrenia? *Harv Rev Psychiatry* 2005;13:197-205.

14. Hutto BR. Folate and cobalamin in psychiatric illness. *Compr Psychiatry* 1997;38(6):305-14.
15. Amerikan Psikiyatri Birliği. DSM-5 Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı. Köroğlu E, Çev. Ed, Hekimler Yayın Birliği Yayıncılık, 2013.
16. Uno Y, Coyle JT. Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiat Clin Neuros* 2019;73(5):204-15.
17. Lesh TA, Niendam TA, Minzenberg MJ, Carter CS. Cognitive control deficits in schizophrenia: mechanisms and meaning. *Neuropsychopharmacology* 2011;36(1):316-38.
18. Jablensky A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues Clin Neurosci* 2010;12(3):271.
19. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res* 2013;150(1):3-10.
20. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008;30:67-76.
21. Binbay T, Alptekin K, Elbi H, Zağlı N, Drukker M, Tanık FA, et al. Lifetime Prevalence and Correlates of Schizophrenia and Disorders with Psychotic Symptoms in the General Population of Izmir, Turkey. *Turk Psikiyatri Derg* 2012;23(3).
22. Carrión-Baralt JR, Smith CJ, Rossy-Fullana E, Lewis-Fernández R, Davis KL, Silverman JM. Seasonality effects on schizophrenic births in multiplex families in a tropical island. *Psychiatry Res* 2006;142(1):93-7.
23. Leask SJ, Done DJ, Crow TJ. Adult psychosis, common childhood infections and neurological soft signs in a national birth cohort. *Br J Psychiatry* 2002;181:387–92.
24. Zammit S, Allebeck P, Dalman C, Lundberg I, Hemmingson T, Owen MJ, Lewis G, et al. Paternal age and risk for schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2003;183:405-8.
25. Brown AS. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 2006;32(2):200-2.
26. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002;325(7374):1212-3.
27. Messias EL, Chen C-Y, Eaton WW. Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. *Psychiatr Clin North Am* 2007;30(3):323-38.
28. Soyğür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. 2007:500.

29. Murray R, Castle D. Genetic and environmental risk factors for schizophrenia. In: Gelder M, Andreasen N, Lopez-Ibor J, Geddes J, eds. New Oxford textbook of psychiatry. 2nd Ed. Oxford University Press 2009:553-61.
30. Cannon M, Clarke MC. Risk for schizophrenia—broadening the concepts, pushing back the boundaries. *Schizophr Res* 2005;79(1):5-13.
31. Norton N, Williams HJ, Owen MJ. An update on the genetics of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19(2):158-64.
32. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 14. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi 2016:228-9,307.
33. McCutcheon RA, Abi-Dargham A, Howes OD. Schizophrenia, dopamine and the striatum: from biology to symptoms. *Trends Neurosci.* 2019;42(3):205-20.
34. Köroğlu E, Güleç C, Şenol S. Psikiyatri Temel Kitabı. Ankara: HYB Basım Yayın 2007:273.
35. Hoftman GD, Volk DW, Bazmi HH, Li S, Sampson AR, Lewis DA. Altered cortical expression of GABA-related genes in schizophrenia: illness progression vs developmental disturbance. *Schizophr Bull* 2015;41(1):180-91.
36. Picker JD, Coyle JT. Do maternal folate and homocysteine levels play a role in neurodevelopmental processes that increase risk for schizophrenia? *Harv Rev Psychiatry* 2005;13(4):197-205.
37. Karamustafalıoğlu O. Ed. Temel ve Klinik Psikiyatri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2018:227.
38. Bebbington P, Kuipers E. Psychosocial factors. In: Mueser KT, Jeste DV, eds. Clinical handbook of schizophrenia. New York: Guilford Press 2008:74.
39. Krabbendam L, Van Os J. Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence—conditional on genetic risk. *Schizophr Bull* 2005;31(4):795-9.
40. Veling W. Ethnic minority position and risk for psychotic disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2013;26(2):166-71.
41. Dünya Sağlık Örgütü. Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması Klinik Tanımlar ve Tanı Kılavuzları (ICD-10), Şizofreni, Şizotipal ve Sanrılı bozukluklar içinde, Çev. Öztürk O, Uluğ B, Cenevre. Ankara: Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını 1993:77-100.
42. Kokurcan A, Atbaşoğlu EC. Şizofreni Ayırıcı Tanısı: Başka Bir Tıbbi Duruma Bağlı Psikotik Bozukluk ve Nörogelişimsel Bozukluklardaki Psikoz Belirtileri. *Türk Psikiyatri Derg* 2015;26(4):279-90.

43. Oral TE. Şizofreni diğer psikotik hastalıklardan nasıl ayrılmalıdır? In: Candansayar S, Ed. Neden Nasıl Şizofreni. Ankara: Peday Yayınları 2005.
44. Dankı D, Dilbaz N, Okay T, Açıkgöz Ç, Erdiñ IB, Telci Ş. Madde Kullanımına Bağlı Gelişen Psikotik Bozuklukta Atipik Antipsikotik Tedavisi: Bir Gözden Geçirme. Journal of Dependence 2005;6:136-41.
45. Chien WT, Yip AL. Current approaches to treatments for schizophrenia spectrum disorders, part I: an overview and medical treatments. Neuropsychiatr Dis Treat 2013;9:1311.
46. Kapur S, Remington G. Dopamine D2 receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and may even be sufficient. Biol Psychiatry 2001;50(11):873-83.
47. Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2005(2):CD000076.
48. Brown HE, Roffman JL. Vitamin supplementation in the treatment of schizophrenia. CNS drugs 2014;28(7):611-22.
49. Roffman JL, Lamberti JS, Achtyes E, Macklin EA, Galendez GC, Raeke LH, et al. Randomized multicenter investigation of folate plus vitamin B12 supplementation in schizophrenia. JAMA psychiatry 2013;70(5):481-9.
50. Maj M, Akiskal HS, López-Ibor JJ, Sartorius N. Eds. Bipolar disorder. John Wiley & Sons 2003.
51. Fagiolini A, Coluccia A, Maina G, Forgione RN, Goracci A, Cuomo A, et al. Diagnosis, epidemiology and management of mixed states in bipolar disorder. CNS drugs 2015;29(9):725-40.
52. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. J Affect Disord 2001;67(1-3):3-19.
53. Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar.1.Baskı. Ankara: Görsel sanatlar Yayınevi 2003:467-483.
54. Yeloğlu ÇH. Önemli Bir Ruh Sağlığı Sorunu: Bipolar Bozukluk. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi 2017;8(30):41-54.
55. Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. J Affect Disord 2003;73(1-2):123-31.



56. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68(3):241-51.
57. Kroon JS, Wohlfarth TD, Dieleman J, Sutterland AL, Storosum JG, Denys D, et al. Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population: a population-based cohort study. *Bipolar Disord* 2013;15(3):306-13.
58. Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018;8(9):251-69.
59. Tsuchiya KJ, Byrne M, Mortensen PB. Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord* 2003;5(4):231-42.
60. Bebbington P, Ramana R. The epidemiology of bipolar affective disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1995;30(6):279-92.
61. Mortensen PB, Pedersen C, Melbye M, Mors O, Ewald H. Individual and familial risk factors for bipolar affective disorders in Denmark. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(12):1209-15.
62. Agid O, Shapira B, Zislin J, Ritsner M, Hanin B, Murad H, et al. Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1999;4(2):163-72.
63. Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2003;123C(1):48-58.
64. McGuffin P, Rijsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(5):497-502.
65. Farmer A, Elkin A, McGuffin P. The genetics of bipolar affective disorder. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20(1):8-12.
66. Safrancı B. Bipolar bozuklukta Etkin Olan Psikolojik Mekanizmaların Anlaşılması: Duygusal ve Bilişsel Süreçler Üzerine bir Vaka Örneği. *AYNA Klinik Psikoloji Dergisi* 2014;1(3):1-16.
67. Mahmood T, Silverstone T. Serotonin and bipolar disorder. *Journal Affect Disord* 2001;66(1):1-11.
68. Träskman L, Åsberg M, Bertilsson L, Sjöstrand L. Monoamine metabolites in CSF and suicidal behavior. *Arch of Gen Psychiatry* 1981;38(6):631-6.
69. Swann AC, Secunda S, Davis JM, Robins E, Hanin I, Koslow SH, et al. CSF monoamine metabolites in mania. *Am J Psychiatry* 1983;140(4):396-400.

70. Collier DA, Arranz MJ, Sham P, Battersby S, Vallada H, Gill P, et al. The serotonin transporter is a potential susceptibility factor for bipolar affective disorder. *Neuroreport* 1996;7(10):1675-9.
71. van Enkhuizen J, Janowsky DS, Olivier B, Minassian A, Perry W, Young JW, et al. The catecholaminergic–cholinergic balance hypothesis of bipolar disorder revisited. *Eur J Pharmacol* 2015;753:114-26.
72. Kendell SF, Krystal JH, Sanacora G. GABA and glutamate systems as therapeutic targets in depression and mood disorders. *Expert Opin Ther Targets* 2005;9(1):153-68.
73. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Eighth Ed. volume 1, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005.
74. Hirschfeld R. Differential diagnosis of bipolar disorder and major depressive disorder. *J Affect Disord* 2014;169:S12-S6.
75. Yöyen EG. Şizofreni ve Bipolar Affektif Bozukluk Manik Epizod Tanısı Almış Hastaların Rorschach Protokolü Açısından Karşılaştırılması. *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi* 2017;4(1):129-49.
76. Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A, Bauer M. Bipolar disorder. *The Lancet* 2002;359(9302):241-7.
77. Mahan KL, Escott-Stump S. Krause's Food & Nutrition Therapy. 12th Ed. St Louis, Mo: Saunders/Elsevier 2008.
78. O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in Health and Disease. *Nutrients* 2010;2(3):299–316.
79. Yiğit A, Güneş FE. Epigenetik ve Tek Karbon Metabolizması: Folat ve B12 Vitamininin Rolü. *Türkiye Klinikleri J Intern Med* 2018;3(3):95-101.
80. Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician* 2003;67(5):979-86.
81. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013;368:149-60.
82. Andrès E, Affenberger S, Zimmer J, Vinzio S, Grosu D, Pistol G, et al. Current hematological findings in cobalamin deficiency. A study of 201 consecutive patients with documented cobalamin deficiency. *Clin Lab Haematol* 2006;28:50-6.
83. Nazki FH, Sameer AS, Ganaie BA. Folate: metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases. *Gene* 2014;533(1):11-20.

84. Bailey LB, Gregory III JF. Folate metabolism and requirements. *J Nutr* 1999;129(4):779-82.
85. Keser N, Pazarbaşı A, Özpak L. Metilentetrahidrofolat redüktaz aktivitesi ve folat metabolizması. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2014;23(2):237-56.
86. Allen LH. Causes of vitamin B12 and folate deficiency. *Food Nutr Bull*. 2008;29(2 Suppl):S20-34; discussion S35-7.
87. Moreiras GV, González MP, Alonso-Aperte E. Impaired methionine and folate metabolism in colorectal carcinogenesis. *Trends Food Sci Technol* 2005;16(6-7):282-8.
88. Matthews RG, Baugh CM. Interactions of pig liver methylenetetrahydrofolate reductase with methylenetetrahydropteroylpolyglutamate substrates and with dihydropteroylpolyglutamate inhibitors. *Biochemistry* 1980; 19:2040–5.
89. Muntjewerff J-W, Kahn RS, Blom HJ, den Heijer M. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase and risk of schizophrenia: a meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2006;11(2):143-9.
90. Coppen A, Bolander-Gouaille C. Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B12. *J Psychopharmacol* 2005;19(1):59-65.
91. 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(12):2099-101.
92. Tolmunen T, Hintikka J, Ruusunen A, Voutilainen S, Tanskanen A, Valkonen V-P, et al. Dietary folate and the risk of depression in Finnish middle-aged men. *Psychother Psychosom* 2004;73(6):334-9.
93. Cornish S, Mehl-Madrona L. The role of vitamins and minerals in psychiatry. *Integr Med Insights* 2008;3:117863370800300003.
94. Baek JH, Bernstein EE, Nierenberg AA. One-carbon metabolism and bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2013;47(11):1013-8.
95. Krebs MO, Bellon A, Mainguy G, Jay TM, Frieling H. One-carbon metabolism and schizophrenia: current challenges and future directions. *Trends Mol Med* 2009;15(12):562-70.
96. Applebaum J, Shimon H, Sela BA, Belmaker RH, Levine J. Homocysteine levels in newly admitted schizophrenic patients. *J Psychiatr Res* 2004;38(4):413-6.
97. Kemperman RF, Veurink M, van der Wal T, Knegtering H, Bruggeman R, Fokkema MR, et al. Low essential fatty acid and B-vitamin status in a subgroup of

patients with schizophrenia and its response to dietary supplementation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006;74(2):75-85.

98. Muntjewerff JW, van der Put N, Eskes T, Ellenbroek B, Steegers E, Blom H, et al. Homocysteine metabolism and B-vitamins in schizophrenic patients: low plasma folate as a possible independent risk factor for schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2003;121(1):1-9.

99. Herran A, García-Unzueta MT, Amado JA, López-Cordovilla JJ, Díez-Manrique JF, Vázquez-Barquero JL. Folate levels in psychiatric outpatients. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999;53(4):531-3.

100. 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(1):60-67.

101. Yazici AB, Akcay Ciner O, 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.

102. Folstein M, Liu T, Peter I, Buell J, Arsenault L, Scott T, Qiu WW. The homocysteine hypothesis of depression. *Am J Psychiatry* 2007;164(6):861-7.

103. Levine J, Stahl Z, Sela BA, Gavendo S, Ruderman V, Belmaker RH. Elevated homocysteine levels in young male patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159(10):1790-2.

104. Haidemenos A, Kontis D, Gazi A, Kallai E, Allin M, Lucia B, 2007. Plasma homocysteine, folate and B12 in chronic schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:1289–96.

105. Ortega RM, Lopez-Sobaler AM, Gonzalez-Gross MM, Redondo RM, Marzana I, Zamora MJ, et al. Influence of smoking on folate intake and blood folate concentrations in a group of elderly Spanish men. *J Am Coll Nutr* 1994;13(1):68-72.

106. Lohr JB, Flynn K. Smoking and schizophrenia. *Schizophr Res* 1992;8(2):93-102.

107. Ezzaher A, Mouhamed DH, Mechri A, Omezzine A, Neffati F, Douki W, et al. Hyperhomocysteinemia in Tunisian bipolar I patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011;65(7):664-71.

108. Goff DC, Bottiglieri T, Arning E, Shih V, Freudenreich O, Evins AE, Henderson DC, Baer L, Coyle J et al. Folate, homocysteine, and negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161(9):1705-8.

109. Roffman JL, Weiss AP, Deckersbach T, Freudenreich O, Henderson DC, Wong DH et al. Interactive effects of COMT Val108/158Met and MTHFR C677T on

executive function in schizophrenia. *Am J Med Genet B: Neuropsychiatr Genet* 2008;47(6):990-995.

110. Levine J, Stahl Z, Sela BA, Ruderman V, Shumaico O, Babushkin I, et al. Homocysteine-reducing strategies improve symptoms in chronic schizophrenic patients with hyperhomocysteinemia. *Biol psychiatry* 2006;0(3):265-269.

111. Hill M, Shannahan K, Jasinski S, Macklin EA, Raeke L, Roffman JL, et al. Folate supplementation in schizophrenia: a possible role for MTHFR genotype. *Schizophr Res* 2011;127(1-3):41-45.



