



T.C.
KIRŞEHİR AHI EVRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER TIP ANA BİLİM DALI

**ŞİZOFRENİ VE BİPOLAR BOZUKLUĞU OLAN
HASTALARDA BAZI BİYOKİMYASAL
PARAMETRELERİN İNCELENMESİ VE RİSK
KESTİRİM MODELLERİNİN OLUŞTURULMASI**

İsmail Eren POLAT

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KIRŞEHİR – NİSAN/2019



T.C.
KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER TIP ANA BİLİM DALI

**ŞİZOFRENİ VE BİPOLAR BOZUKLUĞU OLAN
HASTALARDA BAZI BİYOKİMYASAL
PARAMETRELERİN İNCELENMESİ VE RİSK
KESTİRİM MODELLERİNİN OLUŞTURULMASI**

İsmail Eren POLAT

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Dr Öğretim Üyesi Dilek KUZAY

KIRŞEHİR – NİSAN/2019

Bu çalışma 30/04/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Moleküler Tıp Anabilim Dalı Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi


1- Prof. Dr. MUSTAFA KAVUTÇU


2- Prof. Dr. HARUN ÇİFTÇİ


3-Dr. Öğr. Üyesi DİLEK KUZAY

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

İsmail Eren POLAT



20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, intihal yazılım programı kullanılarak Sağlık Bilimleri Enstitüsü’nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.



İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	vi
TabloListesi.....	vii
Denklemlistesi.....	viii
Şekil Listesi.....	ix
Kısaltmalar.....	x
Teşekkür.....	xi
Özet.....	xii
Abstract.....	xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. ŞİZOFRENİ NEDİR?.....	2
2.2. BIPOLAR NEDİR?.....	4
2.3. TIROİT HORMONLARI VE METABOLİZMASI.....	6
2.4. DEMİR VE METABOLİZMASI.....	9
2.5. KALSIYUM, D VİTAMİNİ VE METABOLİZMASI.....	12
2.6. FOLAT VE METABOLİZMASI.....	16
2.7. MAGNEZYUM VE METABOLİZMASI.....	20
2.8. B ₁₂ VİTAMİNİ VE METABOLİZMASI	22
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
4.BULGULAR.....	27
5.TARTIŞMA.....	37
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
KAYNAKLAR.....	43
EKLER.....	48

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 : Kontrol Grubu, Şizofreni hastası ve Bipolar bozukluğu olan hastaların TSH, T₃, T₄, Vitamin B₁₂, Ferritin, D vitamin, Folat, Ca, Fe ve Mg düzeyleri (erkekler)

Tablo 2 : Kontrol Grubu, Şizofreni hastası ve Bipolar bozukluğu olan hastaların TSH, T₃, T₄, Vitamin B₁₂, Ferritin, D vitamin, Folat, Ca, Fe ve Mg düzeyleri (kadınlar)

Tablo 3: Belirteçler arasındaki Spearman Korelasyon Katsayıları (r) (total)

Tablo 4: Belirteçler arasındaki Spearman Korelasyon Katsayıları (r) (erkekler)

Tablo 5: Belirteçler arasındaki Spearman Korelasyon Katsayıları (r) (kadınlar)

Tablo 6: Erkeklerde Lojistik regresyon analizi sonuçları

Tablo 7: Kadınlarda Lojistik regresyon analizi sonuçları

DENKLEM LİSTESİ

Denklem 1: Erkeklerde Lojistik Regresyon Modeli

Denklem 2: Kadınlarda Lojistik Regresyon Modeli



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Tiroid hormonlarının ve öncül bileşiklerin yapısal formula

Şekil 2. İnsanlarda demir metabolizmasının temel basamakları: 1.Ferriredüktaz; 2.İki değerlikli metal taşıyıcı (DMT1); 3.Hem protein taşıyıcı 1 (HPC1) 4. Hemoksijenaz; 5. Hem eksporter; 6.Ferroportin (Ireg-1); 7. Hefaeştin / seruloplazmin; 8. Transferrin reseptör-1 (TfR1); 9. Diferrik transfer yapan-TfR1 kompleksi; 10.Doğal makrofaj rezistans protein (Nramp-1); 11.Mitoferrin; 12. Mitokondrial hem eksporter (Abcb6); 13. Diğerleri: bakteri, laktoferrin, hemoglobin-haptoglobin, hem-hemopeksin, ve benzeri; 14. Seruloplazmin; 15. Transferrin reseptörü-2 (TfR2).

Şekil 3. Fenton Reaksiyonu

Şekil 4. Vitamin D Biyosentezi

Şekil 5. . Folik asit metabolizması :MTHFR: metilentetrahidrofolat redüktaz, MS: Metiyonin sentetaz CS: Sistatyonin-β sentetaz, CL: Sistatyonin-γliyz, BHMT: Betain homosistein metil transferaz, MT: Metil transferaz SAM: S-adenozilmetiyonin, SAH: S-adenozilhomosistein, THF: Tetrahidrofolat, DMG: Dimetilglisin.

Şekil 6. B₁₂ Vitamini Yapısı

Şekil 7. B₁₂ Vitamini Metabolizması

KISALTMALAR

Kmd: Kemik mineralizasyon yoğunluğu

Md: Major depresyon

PTH: Paratiroid Hormonu

TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon

IF: İntrinsik faktör

TRH: Tirotropin Serbestleştirici Hormon

MİT: Monoiodotironin

DİT: diiodotironin

T₃: Triiodotironin

T₄: Tiroksin

TBG: Tiroksin Bağlayıcı Protein

TBPA: Tiroksin Bağlayıcı Prealbumin

DBP: D Vitamini Bağlayan Protein

Kc: Karaciğer

25OHD: 25-Hidroksivitamin D

1,25OHD: 1-25 Dihidroksivitamin D

NTD: Nöral Tüp Defekti

MTHFR: Metilentet-Rahidrofolat Redüktaz

COMT: Katekol O Metiltransferaz

SAM: S- Adenozil Metiyonin

TEŞEKKÜR

Akademik gelişimime katkı sağlayan danışmanım sayın Dr. Öğr. Üyesi Dilek Kuzay’a

Çalışmalarım sırasında destek olan Psikiyatri ana bilim dalı başkanı Doç. Dr. Şafak Taktak’a,

Tezin araştırma, analiz ve yazım süreçlerinde destek veren Arş. Gör. Dr. Naime Meriç Konar’a

Zor şartlarda dahi sorunsuz bir şekilde eğitimimi rahatça devam ettirebilmem için her desteği veren sevgili eşim ÖZNUR POLAT, biricik kızım EMİNE DEFNE POLAT’a teşekkür ederim.

DR.İSMAİL EREN POLAT

2019

**ŞİZOFRENİ VE BİPOLAR BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA BAZI
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN İNCELENMESİ VE RİSK
KESTİRİM MODELLERİNİN OLUŞTURULMASI**

İsmail Eren Polat

Ahi Evran Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Moleküler Tıp Ana Bilim Dalı

Danışman: Dr Öğretim Üyesi Dilek KUZAY

Kırşehir–Nisan/2019

ÖZET

Amaç: Bu tezin amacı şizofreni, bipolar bozukluğu olan hastalarda biyokimyasal parametrelerin incelenmesi ve risk kestirim modellerinin oluşturulmasıdır.

Hipotezler: Şizofreni ve bipolar hastalarının bazı biyokimyasal parametre değerleri ile kontrol gruparasında anlamlı fark olması beklenmektedir.

Yöntem: 65 şizofreni, 65 bipolar hastasının biyokimya değerleri tiroid fonksiyon testleri (TSH, T₃ ve T₄), 25-OH D₃, kalsiyum, ferritin, demir, folat, vitamin B₁₂, magnezyum düzeyleri incelenerek istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Elde edilen bulgular doğrultusunda sağlıklı grubun risk analizi değerlendirildi. Kontrol grubu için TSH, T₃, T₄, 25-OH D₃, kalsiyum, ferritin, demir, folat, magnezyum düzeylerini etkilemeyecek herhangi bir metabolik hastalığı olmayan ve bu parametrelerin düzeylerini etkileyebilecek bir ilaç kullanmayan kişiler seçilmiştir.

Bulgular: Şizofreni tanısı alanların %55.4'ü erkek, bipolar bozukluk tanısı alan hastaların %61.5 i kadın hastadır. Bipolar bozukluk tanısı alan erkek hastaların kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Vitamin B₁₂ (p=0.013) ve Ferritin düzeyleri (p=0.035) yüksek, T₃ düzeyleri (p<0.001) ise düşük bulunmuştur. TSH, D vitamini (25-OH D₃), Folat, Ca, Fe, Mg, T₄ düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05). Şizofren tanısı alan erkek hastaların kontrol grubu ile karşılaştırıldığında T₃ düzeylerinin düşük olduğu tespit edilmiştir (p<0.001). TSH, Vitamin B₁₂, Ferritin, D vitamini (25 (OH) Vitamin D₃), Folat, Ca, Fe, Mg, T₄ düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05).

Bipolar bozukluk tanısı alan kadın hastalar ve şizofreni tanısı alan kadın hastalarda kontrol grubuna göre Ferritin düzeyleri (p=0.002), T₄ düzeyleri (p=0.019) yüksek, T₃ düzeylerinin (p<0.001) ise düşük olduğu belirlenmiştir. TSH, Vitamin B₁₂, D vitamini (25 (OH) Vitamin D₃), Folat, Ca, Fe, Mg düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05).

Sonuç: Vitamin eksikliği tespit edilip müdahale edilmedikçe, psikotrop ilaçlarla tedavi başarısız olabilir. Psikotik semptomlarda; antipsikotik tedavinin yanı sıra, serum düzeyleri düşük olan vitamini yerine koyma iyileşme üzerinde olumlu etki sağlayacaktır. Bu nedenle, özellikle bilişsel bozukluğu olan psikiyatrik hastaların ilk başvurularında serum vitamin B₁₂, T₃, T₄ ve TSH hormonları ile ferritin seviyelerinin rutin tarama testi olarak kullanılması önerilebilir.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, Bipolar Bozukluk, D vitamini, Tiroksin, Vitaminler, Mineraller

**EVALUATION OF SOME BIOCHEMICAL VALUES IN PATIENTS WITH
SCHIZOPHRENIA AND BIPOLAR DISORDER AND FORMATION OF RISK
ESTIMATION MODELS**

İsmail Eren Polat

Ahi Evran University

Health Sciences Institute

Department of Molecular Medicine

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Dilek KUZAY

Kırşehir – April/2019

Summary

Aim: This study aimed to evaluate biochemical parameters in patients with schizophrenia and bipolar disorder and to form risk prediction models.

Hypothesis: A significant difference of biochemical parameter values was expected between control group and patients with schizophrenia and bipolar patients.

Methods: Biochemical parameters such as thyroid function tests (TSH, T3 and T4), 25-OH D3, calcium ferritin, iron, folate, vitamin B12, magnesium levels were statically measured in 65 schizophrenia patients and 65 bipolar disorder patients. The results obtained from these measurements were evaluated for risk analysis of healthy control group. Individuals with no known metabolic disorder or a drug use that might affect TSH, T3, T4, 25-OH D3, calcium ferritin, iron, folate and magnesium were included in the control group.

Findings: Male ratio among patients with schizophrenia was %55.4 while female ratio among bipolar disorder was %61.5. Compare to Control groups, vitamin B12 ($p=0.013$) and Ferritin ($p=0.035$) levels of male patients with bipolar disorder were high, while their T3 level ($p<0.001$) was found low. No statistically significant difference was found for TSH, 25-OH D3, Folate, Calcium, Iron, Magnesium and T4 levels ($p>0.05$). Compare to Control groups, patients diagnosed with schizophrenia had lower levels of T3 ($p<0.001$). No statistically significant difference was observed for TSH, Vitamin B12, Ferritin, 25-OH D3, Folate, Calcium, Iron, Magnesium, T4 levels ($p>0.05$).

Compare to Control groups, higher levels of Ferritin ($p=0.002$), T4 ($p=0.019$) and lower level of T3 were observed in female patients with schizophrenia and bipolar disorder. No statistically significant difference was observed in terms of TSH, Vitamin B12, 25-OH Vitamin D3, Folate, Calcium, Iron, Magnesium ($p>0.05$).

Conclusion: Treatment with psychotropic drugs might fail unless vitamin deficiencies are identified and managed. In psychotic symptoms; replacement of vitamins with low serum levels would have a positive effect along with anti-psychotic treatment. Thus, serum Vitamin B12, T3, T4 and TSH hormones along with ferritin levels should be a routine screening test in the initial application of psychiatric patients with cognitive inefficiency.

Key Words: Schizophrenia, Bipolar Disorder, Vitamin D, Thyroxine, Vitamins, Minerals

1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Şizofreni, kronik veya tekrarlayan psikoza içeren bir psikiyatrik bozukluktur. Genellikle sosyal ve mesleki işlevsellikteki bozukluklarla ilişkilidir [1]. Dünya Sağlık Örgütü tarafından, küresel hastalık yüküne katkıda bulunan ilk on hastalıktan biri olarak sıralanan en engelleyici ve ekonomik açıdan felaket niteliğindeki tıbbi bozukluklar arasında yer almaktadır [2]. Bipolar bozukluk ise mani atakları, hipomani ve majör depresyon ile karakterize bir duygudurum bozukluğudur [3].

Çeşitli çalışmalar incelendiğinde bazı biyokimyasal parametrelerle şizofreni ve bipolar hastalıklarının ilişkili olduğu görülmektedir. Örneğin psikoz, davranış bozukluğu ve depresyon hipotiroidiye; anksiyete, hiperaktivite, labil kişilik, mania, geçici psikoz ise daha çok hipertiroidizme eşlik edebilmektedir. Tiroid hormonunun santral sinir sisteminin maturasyonu ve fonksiyonu üzerinde hayati önemi vardır. Tiroid fonksiyon bozukluğu beyinde yapısal bir hasara yol açmamakla birlikte çeşitli psikiyatrik bozukluklarla beraber görülebilir [4]. Kış mevsiminde doğan kişilerde şizofreni hastalığının daha yaygın görülmesi hastalığın vitamin D ile ilişkisini düşündürmektedir. Kalsiyum açısından bakıldığında bir çalışmada geçirilmiş veya devam eden depresyonu olanların bütün lokalizasyonlarında kemik mineralizasyon yoğunluğu kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur [5]. Başka bir olgu sunumunda psikotik sorun gösteren hastanın Ca^{2+} ve Mg normalleşmedikçe tedavide başarı sağlanamadığından bahsedilmektedir [6]. Düşük folat düzeyinin, antidepresanlarla yapılan tedaviye cevabı azalttığını gösteren çok sayıda çalışma vardır. Hastanede yatışı devam eden psikiyatrik hastalar arasında yapılmış bir çalışmada ise, düşük serum B_{12} düzeyi sıklığının %5-30 olduğu, psikiyatrik problemi olmayan grupta da %3-5 arasında olduğu belirtilmiştir [7].

Çalışmamızın amacı, son 5 yıl içerisinde psikiyatri polikliniğine başvuran 65 şizofreni, 65 bipolar hastasının Tiroid fonksiyon testleri (TSH, T_3 ve T_4), 25-OH D_3 , Ca^{+2} , Demir, Ferritin, Folat, Magnezyum, B_{12} vitamini düzeyleri kontrol grubu (son 5 yıl içerisinde dahiliye polikliniğine başvuran herhangi bir psikiyatrik tanı almamış 65 hasta) ile karşılaştırarak incelemek ve elde edilen bulgular doğrultusunda; kadın ve erkek hastalar için ayrı ayrı olmak üzere şizofren ya da bipolar bozukluk olma riskinin belirlenebilmesi için risk kestirim modelleri oluşturmak ve bu hastalıklar ile ilgili korelasyonu araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ŞİZOFRENİ NEDİR?

Şizofreni, kronik veya tekrarlayan psikozu içeren bir psikiyatrik bozukluktur. Genellikle sosyal ve mesleki işlevsellikteki bozukluklarla ilişkilidir [1]. Dünya Sağlık Örgütü tarafından, küresel hastalık yüküne katkıda bulunan ilk on hastalıktan biri olarak sıralanan en engelleyici ve ekonomik açıdan felaket niteliğindeki tıbbi bozukluklar arasında yer almaktadır [2].

Şizofreninin özellikleri;

- Tipik olarak halüsinasyonlar veya sanrılar, dağınık konuşma gibi pozitif belirtiler;
- Düz bir etki ya da konuşma yoksulluğu gibi olumsuz belirtiler;
- Dikkat, hafıza ve yürütme işlevleri de dahil olmak üzere bilişlerdeki bozulmalardır.

Şizofreni tanısı, bu belirtilerin, sosyal veya mesleki disfonksiyonla birlikte, sunumu daha iyi bir şekilde açıklayabilecek başka bir tanının olmaması durumunda en az altı aydır.

Epidemiyoloji;

Şizofreni tüm dünyada görülür. Şizofreni prevalansı (yani, herhangi bir zaman noktasında bir popülasyondaki vaka sayısı) uluslararası alanda yüzde 1'e yaklaşmaktadır. İnsidans (yılda yeni vaka sayısı) 10,000 kişi başına yaklaşık 1,5'tir [8]. Başlangıç yaşı tipik olarak ergenlik döneminde; Çocukluk ve geç yaşam başlangıcı (45 yıldan fazla) nadirdir.

Risk faktörleri; şizofreninin gelişmesiyle birlikte bir dizi epidemiyolojik risk faktörü ilişkilidir:

- Kentsel bir bölgede yaşamak [9,10]
- Göç [11,12]
- Obstetrik komplikasyonlar [13]

- Geç kış-erken ilkbahar dönemi - Sinir gelişmesi sırasında influenza virüsüne maruz kalma olasılığını yansıtır.

- Gebe kalıfta ileri baba yaşı [14] - De novo mutasyonlarının artmış riski ile ilişkili olabilir [15].

Şizofreni bir sendromdur. Şizofreni hastaları genellikle çeşitli semptom alanlarıyla (yani, farklı psikopatolojinin alanları) birlikte ortaya çıkarlar:

1. Pozitif belirtiler: Bu semptom grubu halüsinasyon ve sanrılarının yanı sıra düzensiz düşünceler içerir [8-16].

2. Olumsuz belirtiler: Normal süreçlerin yokluğu veya azalması olarak kavramsallaştırılır.

3. Bilişsel bozukluk: Kognitif bozukluklar genellikle pozitif semptomların başlangıcından önce gelir [17]. Hem tedavi edilen grupta hem de antipsikotiklere hiç maruz kalmamış olanlarda görülmektedir [18].

4. Duygudurum bozukluğu ve anksiyete belirtileri: Duygudurum bozukluğu ve anksiyete belirtileri şizofrenide sık görülür; duygudurum ve anksiyete bozuklukları genel popülasyondan daha yüksek bir oranda ortaya çıkmaktadır.

2.2. BİPOLAR NEDİR?

Bipolar bozukluk, mani atakları, hipomani ve majör depresyon ile karakterize bir duygudurum bozukluğudur [3]. Bipolar bozukluğun başlangıcındaki duygudurum olayı genellikle majör depresyondur [19]. Bipolar bozukluk mani, hipomani, majör depresyon veya karışık özellikler (karşıt polaritenin semptomları ile eşlik edilen duygudurum epizodları) ile kendini gösterebilir [3,20]. Bipolar bozukluk sıklıkla ruh halini, enerjiyi, aktiviteyi, uykuyu, bilişi ve davranışı bozar [3] ve hastalar bu şekilde istihdam ve kişilerarası ilişkileri sürdürmek için mücadele ederler [21-22].

Mania; Manik dönemler duygudurum, enerji, aktivite, davranış, uyku ve kognisyonda klinik olarak önemli değişiklikler içerir [20]. Anormal derecede yükselmiş, irritabl ve kararsız bir duygudurum, maniye teşhis etmek için gerekli olan temel bir semptomdur [3]. Maninin diğer bir tanısal semptomu, sürekli olarak artan enerji ve aktivitedir [3]. Artan planlama ve aktivite tipik olarak dürtüsellik, kötü değerlendirme ve riskleri göz ardı etme ile işaretlenir [23]. Ek olarak, mani tipik olarak uyku ihtiyacının azalmasıyla işaretlenir; Bu, yorgun hissetmesine rağmen uykuda yetersizliği içeren uykusuzluktan ayırt edilir [3]. Manik hastalar, sadece birkaç saat boyunca uyumalarına rağmen, iyi dinlenmiş veya enerjik hissedebilirler ve hastalar uyku olmadan günlerce gidebilirler [24]. Sonuç olarak, psikososyal işlevsellik önemli ölçüde bozulmaktadır ve genellikle hastaneye yatıklılık, manik hastaları korumak ve ağırlı sonuçlara yol açan davranışları önlemek için (ör. Maddi yıkım, iş kaybı, boşanma ve diğerlerine saldırmak) gereklidir [25,26].

Hipomani: Hipomanik ataklar, manininkine benzer, ancak daha az şiddetli olan duygudurum, enerji, aktivite, davranış, uyku ve kognisyon değişiklikleri ile karakterizedir [3,27].

Majör depresyon: Majör depresyon epizodları duygudurum, davranış, enerji, uyku ve kognisyonda klinik olarak anlamlı değişiklikler içerir [20]. Bipolar majör depresyon genellikle disfori ile karakterizedir ve aynı zamanda zihinsel ve fiziksel aktivitenin hızını yavaşlatır [20]. Keyifli aktivitelere ilgi minimumdur, enerji düşüktür ve hafıza ve konsantrasyon bozuktur. İştah tipik olarak azalır ve kilo kaybı ile birlikte gelir. Majör depresyonun diğer klinik özellikleri arasında zayıf göz teması, kötü hijyen, dağınık görünüm, umutsuzluk ve çaresizlik duyguları, ruminasyon ve kararsızlık, negatif ve

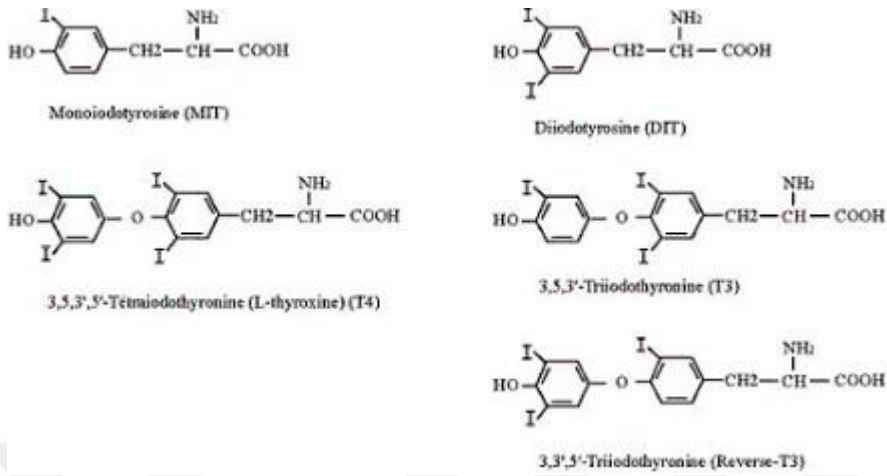
nihilist düşünceler, somatik belirtiler (örn., Ağrı) ve bozulmuş psikososyal işlevler sayılabilir.

Karışık özellikler: Bipolar mani, hipomani ve majör depresyonun epizotları karşıt polaritenin semptomları ile birlikte olabilir ve karma özellikleri olan (örneğin, karma özellikleri olan majör depresyon veya karışık özelliklere sahip hipomani) ruh hali epizodları olarak adlandırılır [3].

Psikoz: Manik, majör depresif ve karma ataklar sırasında sanrılar (yanlış, sabit inançlar) ve halüsinasyonlar (yalancı duyuşsal algılar) gibi psikotik özellikler oluşabilir [28]; düzensiz düşünce ve davranış da ortaya çıkabilir. Psikotik özellikler, mani sırasında bipolar majör depresyondan daha sık görülebilir [20,29]. Tanım olarak, hipomanide psikoz oluşmaz [3]. Sanrılar, büyük, aynı zamanda cinsel, dini veya politik temaları kapsayabilir; halüsinasyonlar tipik olarak doğada işitseldir [20,30]. Bipolar duygudurum bölümleri sıklıkla psikozu içerir.

2.3. TİROİD HORMONLARI VE METABOLİZMASI

Tiroid Bezi Ve Hormonları



Şekil 1: Tiroid hormonlarının ve öncül bileşiklerin yapısal formülü [31].

Tiroid bezinin işlevsel birimleri, kolloidle dolu 15-500 µm çapındaki küresel şekilli foliküllerdir. Folikül tek sıralı kübik epitelle çevrili bir yapıdır ve bu hücreler kolloidin başlıca maddesi olan tiroglobulini sentezinde görev alırlar. Bu hücrelerin çok yakınında nadiren kalsitonin salgılayan parafoliküler hücreler vardır [32].

Tiroid hormonunun sentezi, anatomik olarak ön hipofiz bezinden salgılanan Tiroid Stimülan Hormon (Tirotropin, TSH) tarafından negatif feed-back mekanizması ile takip edilir. TSH; Tirotropin Serbestleştirici Hormon (TRH) aracılığıyla hipotalamustan salınarak dengelenir. Tiroid hormon sentez sıralamasında otoregülatuar mekanizmalarında da değerli biryeri vardır. [33, 34, 35].

Tirozin ve iyot Tiroid hormonlarının asıl unsurudur. İyot ince bağırsaklardan iyodür olarak absorbe edilir, dolaşım yoluyla tiroid bezine getirilir. Hormonların sentez ve metabolizmasının özetle aşağıdaki gibi gerçekleşir. [33, 34, 35];

1. Bezin İyodürü yakalaması, peroksidaz eşliğinde biyokimyasal oksidasyonu ve serbestleştirilme işleminin gerçekleştirilmesi.

2.Tirozin ihtiva eden tiroglobulin sentezlenmesi olayı

3. İyodun tirozine yapışması ve organifikasyon biyokimyasal işlemi

4. Triiodotironin (T_3) ve tiroksin(T_4) oluşturması Monoiodotironin (MİT) ve diiodotironin (DİT)'in bir araya gelmesi işlemi ile

5. Kolloid tiroglobulinin hidrolizi ile MİT, DİT, T_3 , T_4 'in serbestleşmesi sonrası dolaşıma salgılanması

6.MİT ve DİT'lerin deiodinasyon işlemi ve I'un tiroid içinde defaatle yararlanılır.

Plazma sıvısında tT_4 derişimi 0.005-0,012 mg/dL, tT_3 derişimiye 0,080-0,200 mg / dL ortalama sndedir. Bu hormonların çoğunluğu, tiroksin bağlayıcı globulin(TBG), tiroksin bağlayıcı prealbumin(TBPA) ve albumine bağlantılı bulunmaktadır. Olağan olarak kandaki T_4 'n hemen hemen yüzbinde 4', T_3 'n ise binde 4' serbest olarak bulunur. Etkin olan bölüm serbest olarak bulunanlardır. Tiroid bezi esas olarak T_4 hormonunu salgılar. T_3 'n yüzde 96-98 'i periferde T_4 'n 5'- Monodiodinaz(5'-MDI) enzimi ile deiodinasyon biyokimyasal işlemi sonrasında oluşur. T_3 yapmanın esası T_4 'deki dışardaki zincirinden enzimatik deiodinasyon işlemidir. Ekstra seçenek olarak T_4 i halkasından deiodinize olur ve revers T_3 (r T_3) oluşmuş olur, bu T_3 'n aktif olmayan biçimidir. 3 () eşit iodotironin deiodinaz enzimi vardır. Bu enzimler kc, böbrek, beyin, tiroid, fetal dokular, plasentada vardrlar. Pek çok ilaç ve yaşanan fizyolojik olay yanında; siroz, kby, sepsis, açlık ve cerrahi girişimlerin periferdeki T_4 'n T_3 'e transforme olamsını inhibe ettiğini bilmektediriz. Deiodinasyonlar devam eder ve metabolitler idrarla atılır, bir kısmı ise safra yoluyla atılır. T_4 'n yarılanma ömrü 8 gün, T_3 'n yarılanma ömrü 24 saattir [32,33,35].

Tiroid Hormonlarının Etkileri:

Tiroid bezinin salgıladığı hormonlar yapıcı hormonlardır. Neredeyse bütün hücrelerde, nukleusa ve mitokondrial özel reseptörlere etki ederek, hücre enzim sistemlerini, aktif iyon geçişini ve protein sentezini oğaltırlar.

Membranlarda bulunan Na-K-ATPaz enzimi aracılığıyla O_2 (oksijen) kullanımını ve ısı oluşmasını, sonuç olarak bazal metabolizmayı hızlandırır.

Somatik ve mental gelişimi artırıcı tesirleri mevcuttur.

Karbonhidrat metabolizmasında, glikozun kullanılmasından ve emilmesinden glikojenolize kadar bütün kademeleri arttırır.

Yağ metabolizmasında artış görülmesine sebep olur. Serbest yağ asitleri yükselir, kolesterol, fosfolipid ve trigliseridlerin miktarı azalır.

Solunum sisteminde, O₂(oksijen) tüketimi ve CO₂(karbondioksit) meydana gelmesi artar, solunum frekansı ve derinliğinden değişmeler meydana gelir.

Gastrointestinal kanalda motilite artışına sebep olur.

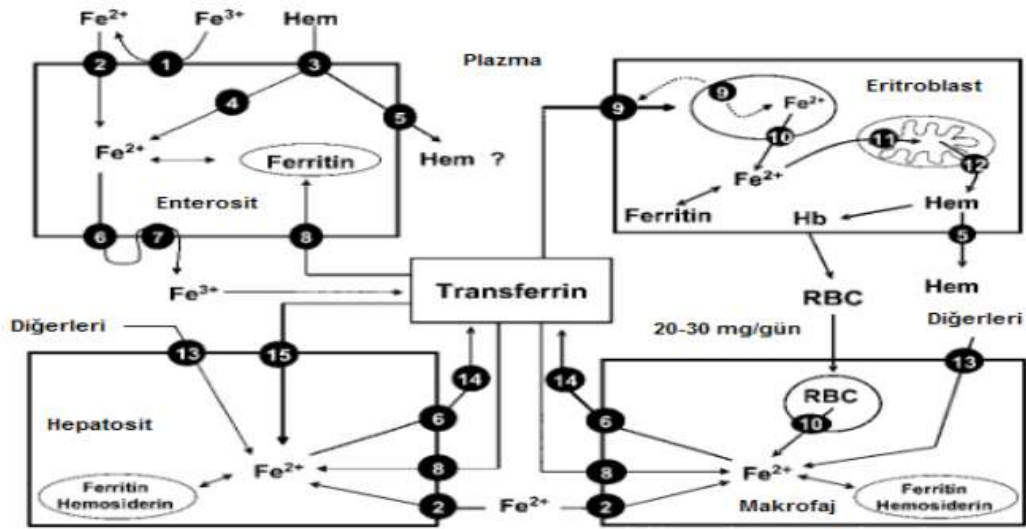
Hormonun kanda artışında fazlaca anksiyete, paranoya, sinirlilik gibi psikonörotik süreçlere yatkınlık gelişir.

Hormonların kaslarda düşük miktarlarda bile artışı kuvvetli kasılmalara sebep olur. Yüksek hormon salgıсындаysa yıkımın artması nedeniyle kas hücrelerinde ve dolayısıyla kaslarda güçsüzlük oluşur. Hormonun yetersiz salınımına bağlı düzeyinin düşüklüğündeyse kaslarda tembellik, kasılmalardan sonra gerçekleşecek gevşeme durumunun daha uzun süreli gerçekleşmesi hali olur.

Özet olarak; kan akım hızını ve kalp debisini fazlalaştırır. Kalp hızını yükseltir. Kalbin kontraksiyon gücünü arttırır. Kan hacmini ve arteriyel basıncı yükseltir.β adrenerjik reseptör aktivitesini ve postreseptör yanıt verme yeteneğini artırarak katekolaminlerin etkilerini kuvvetlendirir. Hormonların hem düşük seviyede olması hem de yüksek seviyede olması cinsel işlev yeteneğinin azalmasına hatta kaybına neden olur.

Diğer endokrin bezler üzerindeki hissettirdiği: İnsülin, ACTH, glikokortikoid artışına sebep olur.

2.4. DEMİR VE METABOLİZMASI



Şekil 2. İnsanlarda demir metabolizmasının temel basamakları: 1.Ferriredüktaz; 2.İki değerlikli metal taşıyıcı (DMT1); 3.Hem protein taşıyıcı 1 (HPC1) 4. Hemoksisenaz; 5. Hem eksporter; 6.Ferroportin (Ireg-1); 7. Hefastin / seruloplazmin; 8. Transferrin reseptör-1 (TfR1); 9. Diferrik transfer yapan-TfR1 kompleksi; 10.Doğal makrofaj rezistans protein (Nramp-1); 11.Mitoferritin; 12. Mitokondrial hem eksporter (Abcb6); 13. Diğerleri: bakteri, laktoferrin, hemoglobin-haptogloblin, hem-hemopeksin, ve benzeri; 14. Seruloplazmin; 15. Transferrin reseptörü-2 (TfR2). [36]

Demir vücutta ana yeri enerji metabolizmasıdır. Dokulara O₂ taşınması, elektron transferi, DNA sentezi ve daha birçok yaşamla ilgili hayati enzimin yapı ve fonksiyonu gereksinimler arasındadır. Kolaylıkla ferröz (Fe⁺⁺) ve ferrik (Fe⁺⁺⁺) şeklinde değişebilen redoks kimyası yapısıyla insanlar demire bağımlı haldedir ve demir metabolizmasındaki herhangi bir değişiklik insanların sağlığını etkisi altına almaktadır [37, 38, 39].

Ferritin ise protein kompleksidir; demiri çözerek zararsız hale getirip depo eder. Gerekli hallerde demiri nakleden ve depolayan proteindir. Demir kanda reaktif türler üreterek, DNA ve proteinlere zarar verebilen bir mineraldir. Bu durum hücreler için ölümcül olabilir. Vücutta demir eksikliğinin olup olmadığı, ferritinin miktarına bakılarak kolaylıkla tespit edilebilir. Bazı etkenlere bağlı olarak vücudumuzdaki ferritin miktarı azalabilir ya da yükselir [40].

Demir eksikliğinin başlıca nedenlerinden biri, diyetle vucuda alınan demir ile metabolik ve büyüme fonksiyonlarının gerçekteşmesi için ihtiyaç duyulan demirin arasındaki dengenin kurulamamış olmasıdır. Yetişkinlerde eritrosit yapmak için ihtiyaç duyulan demirin yaklaşık yüzde 95'i yaşı eritrositlerin parçalanmasından temin edilirken, çocuklarda hızlı büyüme nedeniyle parçalanmış eritrositlerden temin edilen demir miktarı, yalnızca yüzde 70 civarındadır. Bu süreçte eritropoez ve diğere hayati fonksiyonların devamı için ihtiyaç duyulan demirin yaklaşık yüzde 30'u oral veya dışarıdan alınması gerektiğı için, oral alım eksikliğı ve dışarıdan temin eksiklikleri kolaylıkla demir eksikliğıne sebep olmaktadır [39].

Sonradan eksiklik giderilse bile, çocukluk çağında demir eksikliğinin en önemli sonuçlarından biri, muhtemel yıllarca sürecek hatta erişkin dönemde de devam edecek mental defeklerin oluşmasıdır [39,41].

Demir eksikliğı erişkin dönemde; iş performansında düşüş, üretim aşamasında düşme ile ekonomik kayıplara da sebep olmaktadır.

Gebeliğın erken döneminde demir eksikliğı; prematürelere ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin dünyaya gelmesine neden olur [39].

Gelişmemiş ve gelişme sürecinde olan ülkelerde protein miktarı az diyetle inorganik demirin tam olarak iyi emilememesi nedeniyle çoğunlukla demir eksikliğı gözlenirken [39,42] gelişmiş ülkelerde protein içeriğı yüksek besinlerle beslenme oranının yüksek olması ve etle alınan "hem" proteinin dahada yüksek oranda emilimi sebebiyle demir eksikliğı ile karşılaşma oranı oldukça azalmaktadır [39,43]. Bu tip gelişmiş ülkelerde artık vücutta miktarı artan vücut demirinin zararlı etkileri tartışma konusu olmaya başlanmıştır.

Demir fizyolojik olarak esansiyel fakat biyokimyasal olarak tehlikelidir. Diyetle alınan demirin %10'u emilmekte fakat fazla miktarda emilen demir organizmadan aynı şekilde fazla atılamamaktadır. Eğer organizmada kayıp yaşanmıyorsa daha sonraki dönemlerde yaşla birlikte demir depolarında artış görülür. Eski dönemlerde ne kadar demir alınırsa alınsın görüşü mevcut iken artık günümüzde fazlaca alınan demirin zararları gözlenmektedir.

Enfeksiyon hastalıkları, inflamatuvar olaylar, iskemiler ve reperfüzyon yapacak epeyce geniş alanlı patolojik olaylarda biyolojik olarak süperoksit oluşumu gözlenir.

Bir serbest radikal öncülü olan hidrojen peroksit ve de süperoksit demirin serbest halde kalmasına neden olur. Demirin bu serbest radikallerle reaksiyona girmesi ile de daha güçlü serbest radikal olan hidroksil radikali ortaya çıkması olayına Fenton reaksiyonu adı verilir [44]. Bu hidroksil radikal bütün biyolojik makromoleküllere etki eder. Polisakkaritleri depolimerize eder, DNA kırıklarına neden olur, enzimleri aktif olmayan hale getirir ve lipid peroksidasyonunu tetikleyip başlatır. Lipid peroksidasyonu, serbest demirle birlikte geometrik olarak artar ve oldukça önemli patolojik olaylara sebep olur. Nörodejeneratif hastalıklar (Parkinson, Alzheimer) , iskemik kalp hastalıkları, maligniteler ile organizmada serbest demirin neden olduğu oksijen radikalleri arasında bağ olduğunu gösteren yayınlar çalışmalar mevcuttur [44].

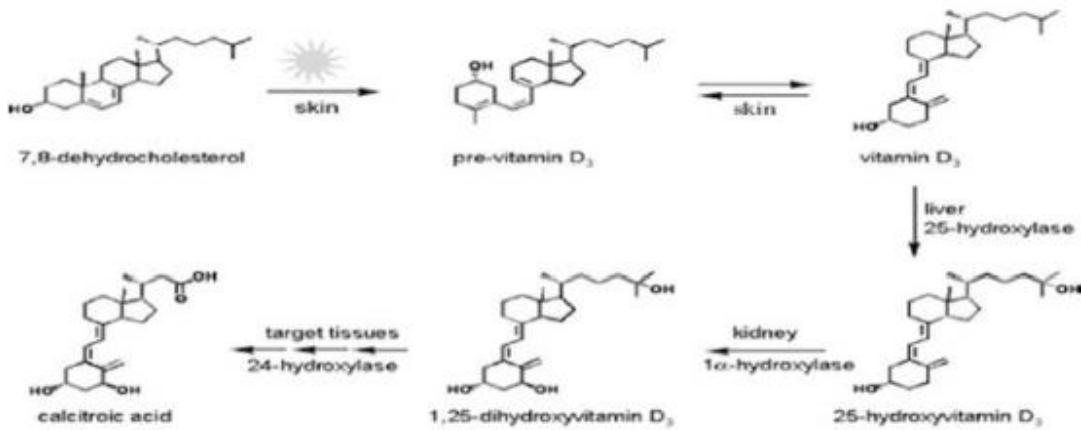


Şekil 3. Fenton Reaksiyonu [45]

Özellikle demir içeriği yüksek besinle beslenen ülkelerde hemokromatosis gen sıklığının yüzde 10-13 gibi beklenenin üzerinde görülmesi hemokromatosisli olguların semptomatik hale gelme riskini artırdığı görüşünü gündeme getirmiştir [39,46] (Amerika kıtasında ve Avrupa kıtasında fazla görülürken, Asya kıtasında daha seyrek). Demir içeriği düşük besinlerle beslenen ülkelerdeki insanlar ve vegeteryanlar da hemakromatosisin daha az görülen bir hastalık olması belki de geni taşıyan kişilerde koruyucu faktör olarak rol oynamaktadır [39,43]. Hemakromatosis hastaları yüzde 80'inde C282Y mutasyonunu ihtiva etmektedir [46].

Demir, hayattaki varlıklar için eksikliği de fazlalığı da önem arz eden ve problemlere yol açan esansiyel bir elementtir. Son dönemde demir emiliminin moleküler olarak kontrolü, Fe taşınması ve hücre içine demir alımı ile ilgili çok geniş çaplı araştırmalar olmasına rağmen halen tam olarak aydınlatılamamıştır.

2.5. KALSİYUM, D VİTAMİNİ VE METABOLİZMASI



Şekil 4. Vitamin D Biyosentezi [47]

Kalsiyum hormon salınması, sinir sistemi sinyalizasyonu, pıhtılaşma enzim sistemlerinin aktivasyonu, kas kasılması gibi hücre dışı ve hücre içi birçok önemli olayda rol oynayan bir elektrolittir. Bu nedenledir ki plazma Ca düzeyi üç esas hormonun; paratiroid hormon (PTH), 1-25-dihidroksi vitamin D (kalsitriol), ve kalsitoninin etkileşimleri katkılarıyla sıkı kontrol altında tutulmaktadır. Adı geçen hormonların tesiriyle Ca ince barsaklardan emilim yolu ile alınır ve en son üriner sistem vasıtasıyla vücuttan uzaklaştırılır. Vücutta olağan fizyolojik olayların gerçekleşmesinde iyonize Ca düzeyi önem arz eder. Nöromüsküler sistemde iyonize Ca düzeyleri sinir sisteminde sinyal iletimini, kasların kasılması gevşemesi olaylarını düzenler. Ek olarak Ca kemik mineralizasyonu açısından oldukça önem arz eden bir elektrolittir ve endokrin sistem altında anılan organlarda hormon salınımında kofaktör olarak rol oynayan önemli bir elementtir.

Kan kalsiyum düzeyi 8.5-10.4 mg/dl (2,2-2,4 mmol/l) aralığında değişim gösterir. Var olan kalsiyumun yüzde 40-45 civarı proteinlere (özellikle albumin), yüzde 5-10 arasındaki oranda diğer anyonlara (özellikle sitrat ve fosfat) bağlıdır ve yüzde 40-50'i serbest iyon şeklinde dolaşımda bulunur. Kalsiyumun asıl biyolojik etkisini iyonize formu gösterir, bu yüzden total Ca içerisindeki aktif formun yüzdesini belirleyen faktörlere ayrıca dikkat etmek gereklidir.

Puberte, gebelik, laktasyon gibi olağan fizyolojik durumlarda Ca emilmesinin artması beklenen bir durumdur. Bunun gibi durumlarda kalsitriol sentezinde artış

görülür. Bu durumlardan farklı olarak intestinal kalsiyum emilimi Vitamin D fazlalığı ve akromegali geliştiğinde artmıştır. Kalsiyum emilimini azaltan durumlar ise tükettiğimiz besinlerde ki düşük Ca^{+2} /fosfat oranı, intestinal emilim problemleri, ilerlemiş yaş, diyetle alınan sebze lifinin fazlalığı ve yağ içeriği, kortikosteroid tedavisi, östrojen eksikliği, gastrektomi cerrahisi , şeker hastalığı ve böbrek yetmezliğidir [48].

İnsanın kendi vücudunda sentezleyebildiği tek vitamin olma özelliğine sahip vitamin; vitamin d dir. Bu vitaminin eksikliğini 1960’larda Whistler ve Glisson ilk olarak tanımlamışlardır [49].

D vitamini ve metabolitleri Ca dengesinin sağlanmasında ve kemik metabolizması üzerinde klinik olarak önemli bir rol üstlenmektedir. D vitamini eksikliğine bağlı raşitizm, çağımızda güneş ışığını tam anlamıyla yeteri miktarda görmeyen ve D vitaminini besinler ve takviye edici ilaçlar ile yeterince alamayan topluluklar haricinde görülme sıklığı oldukça düşük bir hastalıktır. Erişkin ve yaşı ilerlemiş kişilerde, subklinik D vitamini eksikliğiye, osteoporoz ve kırık riskini normal şartlarda görülenin üzerine çıkarmaktadır [49,50].

Günümüzde kalsiyum ve kemik dengesi üzerindeki rolüne ek olarak D vitaminin kemik mineral metabolizması dışında birçok hücre fonksiyonunu düzenlemedeki rolü son yıllarda yoğun şekilde çalışılmaktadır [51].

Vitamin D₂ (ergokalsiferol) ve vitamin D₃ (kolekalsiferol) olmak üzere D vitaminin 2 tipi vardır.

Vitamin D₃ sentezindeki birinci basamak, güneş veya ultraviyole ışınlarının sirayetiyle, derinin ihtiva ettiği provitamin D’nin vitamin D₃’e (kolekalsiferol) transformasyonudur. Daha sonra D vitamini bağlayan proteinlere (DBP) bağlanarak vücut sisteminde ki target organlara taşınırlar. İntestinal emilim D vitaminin ayrı bir kaynağıdır. D vitamini, besinlerden; vitamin D₂ (ergokalsiferol) ile zengin halde olan süt, yağlı balık ve bunlardan daha düşük derecede yumurtada bulunmaktadır.

Diyetle alınan D vitamini, ince barsak hücrelerinden emildikten sonra şilomikronların içine girerek taşınırlar. Çölyak, Crohn hastalığı, pankreas yetmezliği, kistik fibrozis ve kolestazla seyreden kc hastalığı gibi yağ emilim bozukluğu ile ilintili hastalıklar D vitamini eksikliğine sebep olabilmektedir. Şilomikronlar portal dolaşım sistemi ile karaciğere ulaşır. Karaciğerde 25-hidroksilaz enziminin rol oynamasıyla

hidroksilasyon biyokimyasal işlemine uğrar ve 25-hidroksivitamin D (25OHD) oluşmuş olur. Böbreklerin proksimal tübüllerindeki mitokondrilerde, 25OHD'nin 1,25-dihidroksivitamin D (1,25OHD)'ye ileri hidroksilasyonu işlemi vuku bulur. 1,25OHD, D vitaminin vücuttaki aktif formudur. D vitamini ve 1,25 dihidroksivitamin D sentezi, Ca dengesiyle çok yakın bağ içindedir ve parathormon (PTH), serum Ca ve P (fosfor) düzeyleri ile düzenlenmektedir. Kalsiyum düşüklüğü gerçekleşirse, serum PTH konsantrasyonu yükselir ve Ca un böbrekte tübüler geri Emilimi arttığı gibi alpha-1 hidroksilaz enziminin aktivitesinde artış da beraberinde gözlenir. 1,25 dihidroksivitamin D üretimi artar ve hücre içi Ca Emilimi artar.

D vitamini eksikliğinin görüldüğü unsurlar;

- D vitaminin oral alım ve takviye ilaçlar ile alımında eksiklik,
- Yağ Emilimi eksikliği kusuruna neden olan hastalıklar,
- Karaciğerde 25 OHD oluşumuna neden olan hidroksilasyon biyokimyasal işleminin bozulması,
- Böbreklerde 1,25 dihidroksivitamin D oluşmasına sebep olacak hidroksilasyonun azalması,
- D vitamini metabolitlerine target organ duyarsızlığı (kalıtsal D vitaminine dirençli raşitizm) olabilir [52].

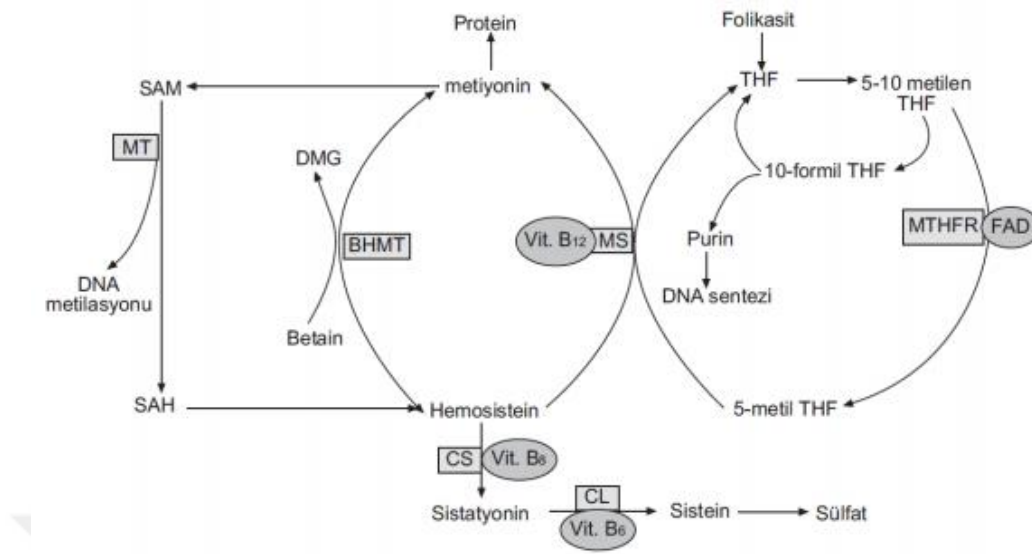
D vitamini eksikliği, Ca ve P ince barsaktan Emiliminde azalmaya sebep olur. D vitamini eksikliğinin erken evresinde kanda fosfat düşüklüğü, kanda kalsiyum düşüklüğünden daha aşıkardır. D vitamini eksikliğinin sürekli hal alması durumunda kanda kalsiyum düşüklüğü gelişir ve idrarda fosfor atılımına neden olacak olan ikincil hiperparatiroidiyi etkinleştirir. Kemikte demineralizasyon gelişir ve uzunca devamı halinde erişkinlerde osteomalazi, çocuklarda raşitizmle son bulur [52].

D vitamini düzeyi, prohormon 25 hidroksivitamin D ölçümüne dayanmaktadır. Plazma sıvısında D vitaminin sabitliği en belirgin olan ve en çok var olan metaboliti olan 25 hidroksivitamin D nin yaklaşık 21 günlük yarı ömrüne sahip olması, D vitamini düzeyini belirlemede en uygun belirteç olmasına sebep olduğu görülmektedir. D vitamini yetersizliği serum 25 hidroksivitamin D ölçüsünün 0,01 mikrogram/ml'nin (2,496 ile çarpılarak nmol/L'ye çevrilebilir) aşağısında olması

olarak kabul edilmiştir. Son dönemde, serum 25 hidroksivitamin D nin optimal düzeye yakın halini tanımlamak için D vitamini eksikliği tıbbi teriminin kullanılması tercih edilmektedir. Kabul görmüş ve kabul edilebilir referans değeri olarak D vitamini ölçüsü için 30 ng/ml cutoff ölçüsü olarak baz alınmalıdır. 25 hidroksivitamin D düzeyinin genel olarak kan bakışında ölçülebilmesinin gerçekleştirilmesiyle, hastalık belirti ve bulguları gözlenmeden de D vitamini yetersizliği ve eksikliği tanımlamaları kullanılabilir hale gelmiştir [53].



2.6. FOLAT VE METABOLİZMASI



Şekil 5. Folik asit metabolizması: MTHFR: metilentetrahidrofolat redüktaz, MS: Metiyonin sentetaz CS: Sistasyonin- β sentetaz, CL: Sistasyonin- γ liiyaz, BHMT: Betain homosistein metil transferaz, MT: Metil transferaz SAM: S-adenozilmetiyonin, SAH: S-adenozilhomosistein, THF: Tetrahidrofolat, DMG: Dimetilglisin. [54]

Folik asit (pteroil glutamik asit) suda çözünebilen B vitamini grubunun bir üyesidir ve folik asit ve türevleri genel olarak folat olarak adlandırılmaktadır. İlk olarak 1941 yılında ıspanak yapraklarından izole edilmiş ve beş yıl sonra da in vitro sentezi yapılmıştır. Folatlar hücre proliferasyonu, DNA sentezi ve regülasyonu, hücre büyümesi, DNA hasar onarımı, monoamin sentezi ve merkezi sinir sisteminde transmitterlerin sentezi gibi birçok nörolojik olayın gerçekleşmesinde ve düzenlenmesinde rol alır. Aynı zamanda epigenetik düzenlemelerde sitozin metilasyonunda da metil kaynağı olarak kullanılmaktadır [55].

Folat eksikliği konjenital anomalilere, Alzheimer, Parkinson, depresyon gibi sinir sistemi hastalıklarına, akciğer ve pankreas kanserlerine, anemiye ve bazı sindirim sistemi hastalıklarına yol açabilir [56].

Folat türevi bileşikler organogenez ve embriyogenez için de gereklidir. Hamile kadınların gebelikten bir ay önce başlayarak özellikle hamileliğin 20 haftasına kadar düzenli folik asit ve B kompleks vitaminlerini almaları gerekmektedir [57]. Bu

dönemlerdeki folat eksiklikleri nöral tüp defektleri (NTD), zihinsel sorunlara ve sakat doğumlara neden olabilmektedir [58].

Folatların Kaynağı

Folatlar doğal olarak sebzelerden ve hayvansal besinlerden elde edilebilir [59,60].

Folatların İşlevi Ve Metabolizması

İnsanlarda folatlar, aminoasit ve nükleik asit metabolizmalarında koenzim olarak kullanılır. Bu aşamadaki temel rolleri pürin bazlarının, metiyonin gibi amino asitlerin biyosentezlerinde rol almaktır. Eksiklikleri amino asit sentezinde, özellikle methionin ve türevleri ile pürin sentezinde sorunlara neden olmaktadır. Diyetle alınan folatlar yüksek sıcaklığa, ışığa (özellikle UV'ye), oksijen konsantrasyonuna, bakır ve demir gibi iyonlara, alkali ortama karşı duyarlıdır. Vücutta depolanmaları sırasında daha az sindirilebilen yapılara okside olurlar. Ayrıca diyetle alınan folat türevlerinin %50-80'lik kısmı yemek hazırlanması işlemleri sırasında (örneğin, yemeğin ısıtılması) bozulur [61].

Folik asitin NTD veya diğer konjenital anomalilerin engellenmesinde, tek başlarına kullanılmalarından çok, 0.4-0.8 mg folik asit içeren multivitaminler halinde alınmalarının daha etkili olduğu bildirilmiştir [62].

Konjenital Anomalilerin Önlenmesinde Folik Asit Takviyesinin Önemi

Folat eksikliği, biyosentez yollarının bozulmasına neden olarak temel işlem olan hücre çeşitliliği ve farklılaşmayı (organogenezi-organlaşma) engeller ve en önemli nedeni yetersiz beslenmedir. Hamileliğin ilk dönemlerinde folik asit takviyesi merkezi sinir sistemi (MSS), kardiyovasküler ve üriner sistem hastalıklarının oluşma riskini ve NTD riskini azaltır.

NTD'den etkilenen çocuğu olan annelere, bir sonraki hamileliklerinde aynı hastalığın yinelenme riskini azaltmak için hamileliklerinden en az dört hafta önce başlanmak üzere daha yüksek dozda folik asit (4 mg/gün) başlaması önerilir.

Folik asitin insan organizması için toksik etkisi yoktur, kaşıntı ve ateş gibi bazı alerjik reaksiyonlar gösterebilir. Günlük olarak yüksek dozda folik asit alımı,

antiepilektik ilaçların aktivitesini azaltabilir veya B₁₂ vitamin eksikliği tanısını zorlaştırabilir. Yüksek dozda folik asit alımı, pernisiyöz anemi belirtilerini maskeleyerek tanıyı ve tedaviyi yavaşlatır. Bu yüzden folik asit alımı, doktor kontrolündeki tedaviler dışında, günlük 1 mg'ı geçmemelidir [56].

Bipolar Bozukluklar Ve Şizofrenik Hastalıklarda Metilentet- Rahidrofolat Redüktaz (MTHFR) Geninin Rolü;

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) geni, kromozom 1p36.3'e lokalizedir ve 656 aminoasitlik MTHFR enzimini kodlar. MTHFR enzimi, 5,10-metilentetrahidrofolatı (5,10-metilen THF) 5-metil tetrahidrofolata (5-metil THF) demetile ederek dönüştürür [63, 64]. Oluşan 5-metil THF, DNA regülasyonunda DNA'nın metilasyonu ve methionin aminoasidi için metil grubu sağlayıcısıdır, 5,10-metilen THF ise deoksiüridilatın timidilata dönüşümünde rol alır ve aynı zamanda pürin sentezi için 10-formil THF'a okside olmaktadır [65]. 11 MTHFR geninde yaygın iki polimorfizm belirlenmiştir. Bu polimorfizmlerden en sık olanı ve üzerinde en fazla çalışılanı C677T varyasyonudur. Bu polimorfizm açısından CC ve CT genotipindeki bireyler normal aktiviteye sahip enzim kodlarken TT genotipindeki bireyler, in vitro koşullarda normal enzim aktivitesine göre %35 daha yavaş çalışan varyantını kodlamaktadır. Bu yavaş çalışmanın sonucu olarak 5-metil THF düzeyinin azaldığı, 5,10-metilen THF miktarı ile plazma homosistein düzeyinin arttığı (hiperhomosisteinemi) belirlenmiştir [66].

Şimdiye kadar yapılmış çalışmalarda, kan plazmasında düşük ve eritrosit folat düzeylerinin, düşük kan serumu B₁₂ düzeylerinin, folat ve B₁₂ açısından eksik diyet ve yüksek serum homosistein düzeylerinin Alzheimer, Parkinson, bipolar bozukluklar ve depresyon gelişmesi ihtimalini yükselttiği çalışmalarla desteklenmiş ve gösterilmiştir[67, 68)]. Ayrıca, kan parametrelerinde folat düzeyi düşük olan kişilerde fluoksetin benzeri antidepresan ilaçlara karşı güçsüz yanıt olduğu gözlenmektedir [69]. Folat, B₆, B₁₂ takviyelerinin alınması gerekenden yüksek miktarda diyet ile alınması depresyon semptom ve belirtilerine karşı savunma kalkını olduğu gösterilmiştir [70]. Bu bulgular eşliğinde folat içeriği açısından zengin diyet ile beslenen Hong Kong ve Taiwan toplumlarında da depresyon sürecinin ve depresyon ile geçen zaman süresi aşikar şekilde kısa sürdüğü belirlenmiş ve gösterilmiştir [71]. Gebelik esnasında folat düzeyinin düşüklüğü veya MTHFR

polimorfizmlerinin etkisinde fetüste oluşma ihtimali olan nöral tüp defektlerinin de santral sinir sisteminin gelişimine olumsuz etki yapabileceği gösterilmiştir. Azalan metilasyon sirayeti de hücre zarında defektlere ve miyelin yapılarına zararlı etkilerde bulunarak sinir sistemi pronlemlerine neden oldukları çalışmalarla desteklenmiştir [72].

Ellingrod ve arkadaşları, Alzheimer ve bipolar bozukluk hastalarında metabolik sendrom ve kardiyovasküler sorunların gelişmesinde MTHFR ve COMT genlerinin ehemmiyetinden bahsetmiştir [73].

şizofreni ve bipolar bozuklukların patogeneğinde, günümüze kadar MTHFR genini de içine alan birçok çalışma yapılmıştır. Bu alışmalar ortak ve net bir sonuç vermedikleri için MTHFR geninin bu hastalıkların oluşumundaki yerinin belirlenmesi oldukça zordur. şizofreni ve bipolar bozuklukların oluşumu multi-faktöriyel bir yapıya sahip olduğu için bu hastalıkları Mendelyen kalıtım kalıpları ile açıklamak oldukça zordur. Bipolar bozukluklar ve MTHFR C677T polimorfizminin ilişkisinin araştırmasına yönelik bir meta-analizde, 1457 bipolar ve 2169 sağlıklı birey C677T gen polimorfizmi açısından analiz edilmiş ve hastalık ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur [74]. Ancak yapılan başka bir meta-analiz çalışmasında aynı anlamlı sonuç bulunamamıştır [75].

Sonuç olarak, folik asitin diyetle alınması veya metabolizmasındaki problemler Parkinson, Alzheimer, bipolar ve şizofrenik bozukluklardaki oynadıkları rol tam olarak gösterilememiş olsada, bu hastalıklarda önemli etkileri olduğu dşnlmekte ve bilinmektedir. Bilhassa soy geçmişinde öyküsü olan kişilerde tarayıcı ve koruyucu test panellerinin modernleştirilmesi ve gelişmesinin, biyokimyasal açıdan folik asit metabolizmasının araştırılması ve ortaya konması, moleküler açıdan da bu metabolizmadaki gen varyasyonlarının tespit edilmesinde büyük önem arz eder [76].

2.7.MAGNEZYUM VE METABOLİZMASI

Magnezyum (Mg) vücudun bütün alanlarında ölçü olarak dördüncü olarak en çok ihtiva ettiğimiz pozitif yüklü elktrolit olup hücre içi mayisinin ise K dan bir sonrasında gelen ikinci sıradaki katyonudur. Mg'nin yaklaşık olarak 300 ve üzerinde enzimin kofaktörü olduğu, proteinlerin, nükleik asitlerin ve mitokondrinin yapısal fonksiyonları için elzem olduğu bilinmektedir. Kemik metabolizması, kas fonksiyonu, kemik metabolizması ve nörolojik fonksiyonların birçoğu magnezyuma ihtiyaç duyar. Ayrıca magnezyum; insülinin sinyal iletisini ve hücre yenilenmesi ve çoğalmasını programlamaktadır. Magnezyum , ayrıyetten naturel bir Ca antagonisti olup anti-apoptotik özelliğe sahiptir.

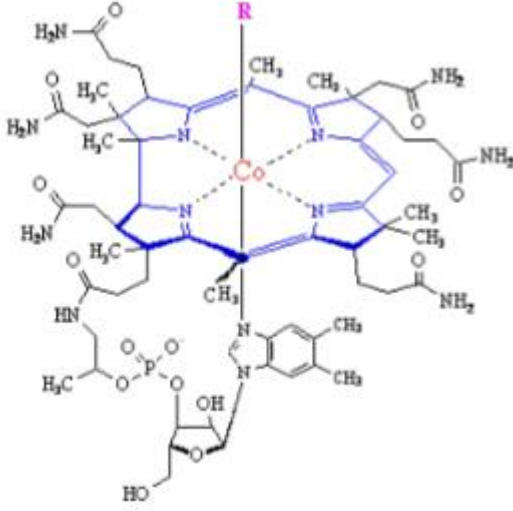
Yenilebilir renk olarak özellikle yeşil sebzeler ve içilebilen suyun Mg için değerli temin deposudur. Fındık, tohumlar ve işlenmiş olmayan tahıl gıdaları de magnezyum bakımından zengin kaynaklardır. Et, balık ve baklagillerde orta derecede, süt ve endüstriyel işlenmiş olan tüm besinlerdeyse oldukça az miktarda magnezyum ihtiva etmektedir. Avrupa tarzı diyet alımında işlenmiş gıda kullanılması çok olmasından dolayı magnezyumun vücutda değeri düşmektedir [77].

Çoğunlukla bütün doktorlar kendileri arasında serum Mg düzeyini nadiren dikkate almakta ve değerlendirmesini yapmaktadır. Yapılan bir yayında elektrolit analizi için istek yapılan 1033 tane serum örneği taranarak doktor-kökenli magnezyum analiz istekleri ve doktor kaynaklı olmayan magnezyum analiz istekleri taranmıştır. Hekimler 1033 örneğin %81'inde (%7.4) magnezyum bakımı amacıyla kan parametrelerini talep etmiştir. Total olarak 1033 örnekte 546 magnezyum bozukluğu belirlenmiş bu ölçümler açısında biyokimyasal tetkikte magnezyum düşüklüğü görülen 487 hasta ve biyokimyasal tetkikte magnezyum yüksekliği olan 59 hasta gözlenmiştir. Biyokimyasal tetkikte magnezyum düşüklüğünün yalnızca %10'u (48/487), Biyokimyasal tetkikte magnezyum yüksekliğindeyse yalnız %13'ü (7/59) doktor istemiyle tespit edilmiştir. Bu çalışma magnezyum metabolizma bozukluklarının %80-90'ının gözden kaçtığını diğer biyokimyasal tetkikleri yorumlanırken magnezyum seviyesinin de yorumlanmasının kıymetli olacağını öngörülmüş ve desteklenmiştir[48].

Magnezyumun Vücut Dağılımı

Toplam vücut magnezyum miktarı 20-30 gr olup yaklaşık %50-60'ı kemik ve dişlerde, yaklaşık %20-25 i kaslarda, yaklaşık %15-20'si başka yumuşak dokularda ve karaciğer de bulunur. Mg'nin %99'u hücrenin içerisinde bulunurken yalnızca yaklaşık %1'i hücrenin dışında sıvı ortamlarda bulunmaktadır. Hücrenin dışında sıvı ortamlarda bulunan magnezyumun yaklaşık %20-30'u proteinlere bağlı, yaklaşık %55-70'i iyonize ve yaklaşık %5-15'i fosfat, bikarbonat, sitrat veya sülfat gibi negatif yüklü iyonlara ile birleşik haldedir. Magnezyum, iskeletin yoğunluğuna ve dayanıklılığına-kuvvetine katkı sağlarken beraberinde kemik döngüsü üstünde de sirayeti mevcuttur. Kemik ve plazma magnezyum derişimi birlikte değerlendirilmesi gerekli olup birbirleri ile ilişki halindedir ve plazma ile kemik arasında sürekli yer değiştirmektedir. Düşük plazma magnezyum konsantrasyonu osteoklastlar aracılığıyla kemik yıkımında artışına sebep olup ve osteoblastik kemik yapılmasını düşürmektedir. Magnezyum düşüklüğü osteoporoz için risk etmenidir [48].

2.8.B₁₂ VİTAMİNİ VE METABOLİZMASI

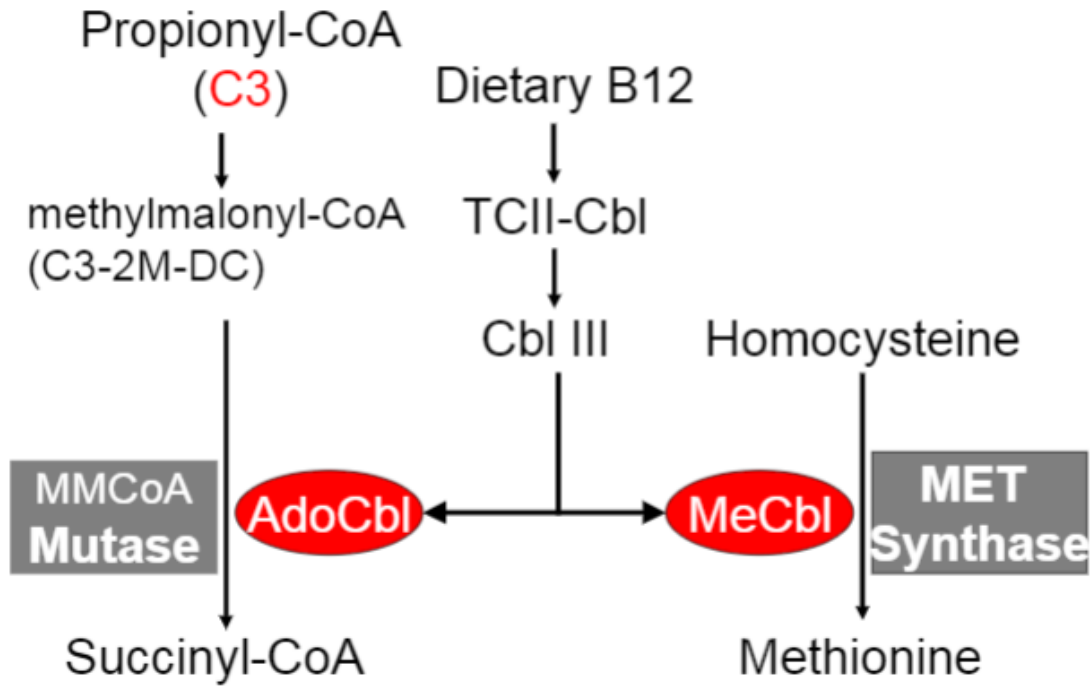


Şekil 6. B₁₂ Vitamini Yapısı [78]

B₁₂, hayvansal gıdalardan özellikle kırmızı ette bulunur. Yemeklerle vücuda giren B₁₂ proteine bağlıdır, midede HCl ve pepsin ile proteinden ayrılarak tükürük ve gastrik salgıdaki haptokorrine bağlanır. Haptokorrin-B₁₂ kompleksindeki B₁₂ pankreatik proteazlarla serbest hale gelir. Proksimal barsaktaki, mideden salgılanan intrinsik faktöre (IF) bağlanır. Kobalamin-intrinsik faktör kompleksi ileum mukoza hücreleri üzerindeki CUBAM (cubilin+amnionless) alıcılarına bağlanarak, hücreye alınır. Portal dolaşıma salındığında transkobalamine bağlanır. Dokularda, bazı kimyasal reaksiyonlar için gereken adenozykobalamin ve metilkobalamine çevrilir.

B₁₂ eksikliğinde;

- Vitamin B₁₂ düşüklüğüne sebebiyet veren tüm etkenler detaylıca sorgulanır.
- Beslenme öyküsünde; kırmızı et, süt, deniz ürünleri tüketimi ve vejeteryan beslenme olup olmadığı incelenir.
- Barsak operasyonu sonrası barsak kısılması veya mide operasyonu sonucu midenin bir kısmının veya tamamının alınması gibi cerrahi işlemler, emilim bozukluğu veya parazitoz gibi hastalıklar, aşındırıcı madde veya uzun süreli histamin 2 alıcı blokeri ve proton pompa inhibitörü tedavisi alımı incelenir.



Şekil 7. B₁₂ Vitamini Metabolizması [78]

Kobalamin (B₁₂) düşüklüğü sebepleri;

1.Diyetle eksik alım:

a.Vejeteryan diyet, kötü sosyoekonomik koşullar, malnütrisyon, kötü kontrol edilen fenilketonüri

b. Hamilelik zamanında B₁₂ düşüklüğü veya pernisiyöz anemi sonucu anne sütünde B₁₂ düşüklüğü

2.B₁₂ emiliminde bozukluk

a.İntrinsik faktör eksikliği

1.Doğumsal intrinsik faktör eksikliği (İF mutasyonu)

2.Pernisiyöz anemi

3. Otoimmün poliendokrinopatilere katılan pernisiyöz anemi

4.Gastrik mukozal hastalıklar

i. Kronik gastrit, H. pylori gastriti, gastrik atrofi

ii. Aşındırıcı madde

iii. Mide operasyonu sonucu midenin bir kısmının veya tamamının alınması

iv. Zollinger Ellison sendromu

b. İnce barsaklardan emilimin bozulması

1. Barsak operasyonu sonrası barsak kısalması veya hastalık

2. Kör urve/barsak sendromu

3. Parazitler

4. Emilim bozukluğu

5. B₁₂ emilim bozukluğu-İmerslund-Grasbeck sendromu

3. B₁₂'nin metabolik bozuklukları

4. Transport bozuklukları- Transkobalamin eksikliği

Belirti Ve Bulgular

Solukluk, hafif ikter, takipne, taşikardi gibi anemi bulguları bulunabilir.

Açıklanamayan parestezi, kol-bacakta hissizlik, bilişsel farklılıklar, dengesiz yürüme, ataksi, yaşlılarda idiopatik psikiyatrik bozukluklar, demans bulguları vs gibi nörolojik belirti ve bulgular varsa şüphelenilir. Omuriliğin posterolateral kolon tutulumunda, bacaklarda titreme ve pozisyon hissinin kaybı görülür. Nörolojik ve psikiyatrik bulguların hematolojik bulgular gelişmeden önce de ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır.

Çocuklarda klinik daha değişik seyredebilir. Süt çocukluğu döneminde gelişim geriliği, hatta kazanılmış motor hareketlerde gerileme, tremor, iştahsızlık ve apati görülebilir.

Dilde papillaların atrofisi, düz, parlak kırmızı dil saptanabilir.

Yetersiz beslenen ve nöropsikiyatrik belirti veren yaşlı kişiler, uzun zamandır vejeteryan beslenen bireyler (vejeteryanlık, Fenilketonüri gibi metabolik bir hastalık

sebebiyle proteini sınırlı diyetle beslenen çocuklar) mide veya ince barsak operasyonu atlatan hastalar, enfeksiyonel barsak hastalıkları, uzun süredir histamin 2 alıcı blokeri ve proton pompa inhibitörü tedavisi gören hastalar belirti olmasa bile kobalamin düşüklüğü yönünden incelenmelidir [80].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Verilerin Toplanması

Son 5 yıl içerisinde psikiyatri polikliniğine başvuran 65 bipolar, 65 şizofren ve dahiliye polikliniğine başvuran herhangi bir psikiyatrik tanı almamış, sağlıklı grubunda yer alan 65 kişinin biyokimyasal parametreleri retrospektif olarak incelenmiştir. Kontrol grubu için TSH, T₃, T₄, 25-OH D₃, kalsiyum, ferritin, demir, folat, magnezyum düzeylerini etkilemeyecek herhangi bir metabolik hastalığı olmayan ve bu parametrelerin düzeylerini etkileyebilecek bir ilaç kullanmayan kişiler seçilmiştir.

Biyokimyasal incelemeler Ahi Evran Üniversitesi hastanesi biyokimya laboratuvarında 'Cobas C 8000 AUTOANALYSER, Roche Diagnostics, Mannheim Germany' cihazı ile kit kullanılarak yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Şizofren ve bipolar tanısı almış hastalar ile sağlıklı bireylerin biyokimyasal belirteçler bakımından karşılaştırılması için, varsayımların sağlanması durumunda Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA), sağlanmaması durumunda ise Kruskal-Wallis testi uygulanmış, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık varsa, farkı yaratan grubun belirlenebilmesi için ikili karşılaştırma testlerinden Bonferroni testi veya ikişerli gruplar için Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır. Belirteçler arasındaki ilişkinin yönü ve kuvvetinin incelenmesi için Spearman Korelasyon katsayıları (r) verilmiştir. Temel tanımlayıcı istatistikler olarak, gözlemler normal dağılıyorsa ortalama-standart sapma değerleri, gözlemler normal dağılmıyorsa ortanca, minimum-maksimum değerler verilmiştir. Bireylerin şizofrenya da bipolar tanı alması ile biyokimyasal belirteçler arasındaki ilişkinin incelenmesi için, bağımlı değişken üç ya da daha fazla grupta (nominal) olduğunda kullanılan multinominal lojistik regresyon modeli kullanılmış, söz konusu multinominal lojistik regresyon modeli ile kadın ve erkek hastalar için ayrı ayrı olmak üzere şizofren ya da bipolar olma riskinin belirlenebilmesi için risk kestirim modelleri oluşturulmuştur. Belirteçlerin bipolar veya şizofren tanı almaya ne kadar etki ettiğinin yorumlanmasında regresyon modelinden elde edilen regresyon katsayıları (β) yardımıyla hesaplanan Odds Oranları ($\exp(\beta)$) ve Odds Oranlarına ($\exp(\beta)$) ait %95'lik güven aralıklarından yararlanılmıştır. Tüm istatistiksel analizlerdeki yönlü p değerleri verilmiş, analizlerin tümünde $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir. Analizlerin tümü SPSS 22.0 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamız sonuçlarına göre son 5 yılda psikiyatri kliniğine başvuran erkek hastalardan şizofreni tanısı alanların yaş ortalaması $39.0 \pm 13,9$ bipolar bozukluk tanısı alanların yaş ortalaması ise $42,6 \pm 10,3$ olduğu belirlenmiştir. Son 5 yılda Şizofreni tanısı alanların %55.4'ü erkek, bipolar bozukluk tanısı alan hastaların %61.5 i kadın hastadır.

Şizofren tanısı alan erkek hastaların T_3 düzeyinin ($2,9 \pm 0,5$ ng/ml) kontrol grubundan düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Bipolar bozukluk tanısı alan erkek hastaların Vitamin B_{12} değeri ($374,524 \pm 305,4$ pg/ml, $p=0.018$) ve Ferritin düzeyleri ($177,516 \pm 110,8$ mg/dl, $p=0.01$) kontrol grubuna göre yüksek, T_3 düzeyleri ($3,154 \pm 0,4$ ng/ml, $p=0.042$) ile kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur.

Şizofren tanısı alan kadın hastaların Kontrol grubuna göre Ferritin düzeyleri (45 mg/dl, $p=0.003$) yüksek, T_3 düzeylerinin ise (2.707, $p=0.001$) düşük olduğu belirlenmiştir.

Bipolar bozukluk tanısı alan kadın hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Ferritin düzeylerinin (49 [5 - 198], $p=0.004$) ve T_4 düzeylerinin ($1,286 \pm 0,270$, $p=0.037$) yüksek olduğu belirlenmiştir.

Kontrol–Şizofren, Kontrol–Bipolar, Şizofren–Bipolar gruplarının karşılaştırma sonuçları erkekler ve kadınlar için ayrı ayrı olmak üzere Tablo 1 ve Tablo 2 de verilmiştir.

Tablo 1. Kontrol Grubu, Şizofreni hastası ve Bipolar bozukluğu olan hastaların TSH, T₃, T₄, Vitamin B₁₂, Ferritin, D vitamini, Folat, Ca, Fe ve Mg düzeyleri (erkekler)

Belirteç	Kontrol	Şizofren	p-değeri
TSH (mUI/L)	2,145 [0,83 – 27,20]	2,335 [0,57 – 13,43]	0,438*
Vitamin B ₁₂ (pg/ml)	253,300 ± 76,233	254,069 ± 154,012	0,999**
Ferritin (mg/dl)	119,820 ± 53,144	108,884 ± 81,290	0,999**
D vitamini (ng/dl)	21,840 ± 7,784	19,389 ± 12,818	0,742**
Folat (ng/ml)	7,562 ± 1,915	6,511 ± 2,703	0,105**
Ca (mg/dl)	9,419 ± 0,293	9,547 ± 0,423	0,398**
Fe (ug/dl)	95,5 [24 - 212]	92,5 [11 - 404]	0,763*
Mg (mg/dl)	2,1 [1,7 - 2,5]	2,1 [1,8 - 2,4]	0,572*
T ₃ (ng/ml)	3,469 ± 0,525	2,969 ± 0,514	<0,05**
T ₄ (ng/dl)	1,261 ± 0,150	1,321 ± 0,209	0,406**
Belirteç	Kontrol	Bipolar	p-değeri
TSH (mUI/L)	2,145 [0,83 – 27,20]	2,35 [0,30 – 4,830]	0,525*
Vitamin B ₁₂ (pg/ml)	253,300 ± 76,233	374,524 ± 305,414	0,018**
Ferritin (mg/dl)	119,820 ± 53,144	177,516 ± 110,859	0,01**
D vitamini (ng/dl)	21,840 ± 7,784	20,058 ± 7,419	0,999**
Folat (ng/ml)	7,562 ± 1,915	6,816 ± 2,160	0,538**
Ca (mg/dl)	9,419 ± 0,293	9,405 ± 0,486	0,999**
Fe (ug/dl)	95,5 [24 - 212]	81 [48 - 160]	0,136*
Mg (mg/dl)	2,1 [1,7 - 2,5]	2 [1,8 - 2,4]	0,155*
T ₃ (ng/ml)	3,469 ± 0,525	3,154 ± 0,491	0,042**
T ₄ (ng/dl)	1,261 ± 0,150	1,351 ± 0,191	0,135**
Belirteç	Şizofren	Bipolar	p-değeri
TSH (mUI/L)	2,335 [0,57 – 13,43]	2,35 [0,30 – 4,830]	0,918*
Vitamin B ₁₂ (pg/ml)	254,069 ± 154,012	374,524 ± 305,414	0,03**
Ferritin (mg/dl)	108,884 ± 81,290	177,516 ± 110,859	0,003**
D vitamini (ng/dl)	19,389 ± 12,818	20,058 ± 7,419	0,999**
Folat (ng/ml)	6,511 ± 2,703	6,816 ± 2,160	0,999**
Ca (mg/dl)	9,547 ± 0,423	9,405 ± 0,486	0,479**
Fe (ug/dl)	92,5 [11 - 404]	81 [48 - 160]	0,232*
Mg (mg/dl)	2,1 [1,8 - 2,4]	2 [1,8 - 2,4]	0,279*
T ₃ (ng/ml)	2,969 ± 0,514	3,154 ± 0,491	0,506**
T ₄ (ng/dl)	1,321 ± 0,209	1,351 ± 0,191	0,999**

*: Mann – Whitney U Testi

** : Bonferroni İkili Karşılaştırma Testi

Tablo2. KontrolGrubu, Şizofrenihastasıve Bipolar bozukluğu olan hastaların TSH, T₃, T₄, Vitamin B₁₂, Ferritin, D vitamini, Folat, Ca, Fe ve Mg düzeyleri (kadınlar)

Belirteç	Kontrol	Şizofren	p-değeri
TSH (mUI/L)	2,105 [0,960 - 4,40]	2,25 [0,05 - 7,480]	0,545*
Vitamin B₁₂ (pg/ml)	261,500 [100 - 740]	296 [74 - 648]	0,170*
Ferritin (mg/dl)	25 [3 - 84]	45 [2 - 200]	0,003*
D vitamini (ng/dl)	22,580 ± 8,415	18,210 ± 11,198	0,340**
Folat (ng/dl)	8,295 ± 2,250	9,118 ± 3,399	0,662**
Ca (mg/dl)	9,240 ± 0,359	9,286 ± 0,404	0,999**
Fe (ug/dl)	74,980 ± 34,416	69,931 ± 32,556	0,999**
Mg (mg/dl)	2,020 ± 0,212	2,092 ± 0,192	0,386**
T₃ (ng/ml)	3,114 ± 0,389	2,707 ± 0,433	0,001**
T₄ (ng/dl)	1,166 ± 0,158	1,268 ± 0,239	0,154**
Belirteç	Kontrol	Bipolar	p-değeri
TSH (mUI/L)	2,105 [0,960 - 4,40]	3 [0 - 9,470]	0,355*
Vitamin B₁₂ (pg/ml)	261,500 [100 - 740]	269 [110 - 688]	0,626*
Ferritin (mg/dl)	25 [3 - 84]	49 [5 - 198]	0,004*
D vitamini (ng/dl)	22,580 ± 8,415	17,875 ± 15,173	0,183**
Folat (ng/dl)	8,295 ± 2,250	8,331 ± 3,117	0,999**
Ca (mg/dl)	9,240 ± 0,359	9,400 ± 0,492	0,225**
Fe (ug/dl)	74,980 ± 34,416	67,800 ± 33,439	0,950**
Mg (mg/dl)	2,020 ± 0,212	2,044 ± 0,197	0,999**
T₃ (ng/ml)	3,114 ± 0,389	2,881 ± 0,595	0,069**
T₄ (ng/dl)	1,166 ± 0,158	1,286 ± 0,270	0,037**
Belirteç	Şizofren	Bipolar	p-değeri
TSH (mUI/L)	2,25 [0,05 - 7,480]	3 [0 - 9,470]	0,747*
Vitamin B₁₂ (pg/ml)	296 [74 - 648]	269 [110 - 688]	0,210*
Ferritin (mg/dl)	45 [2 - 200]	49 [5 - 198]	0,644*
D vitamini (ng/dl)	18,210 ± 11,198	17,875 ± 15,173	0,999**
Folat (ng/dl)	9,118 ± 3,399	8,331 ± 3,117	0,785**
Ca (mg/dl)	9,286 ± 0,404	9,400 ± 0,492	0,808**
Fe (ug/dl)	69,931 ± 32,556	67,800 ± 33,439	0,999**
Mg (mg/dl)	2,092 ± 0,192	2,044 ± 0,197	0,978**
T₃ (ng/ml)	2,707 ± 0,433	2,881 ± 0,595	0,411**
T₄ (ng/dl)	1,268 ± 0,239	1,286 ± 0,270	0,999**

*: Mann – Whitney U Testi

** : Bonferroni İkili Karşılaştırma Testi

Tablo 1 ve Tablo 2'nin sonuçlarına göre, erkeklerde T_3 değerleri sağlıklı ve şizofren grupları arasında; Vitamin B_{12} , T_3 ve Ferritin değerleri sağlıklı ve bipolar grupları arasında; Ferritin ve Vitamin B_{12} değerleri şizofren ve bipolar grupları arasında istatistiksel olarak farklılık göstermektedir ($p<0,05$). Kadınlarda ise sağlıklı ve şizofren grupları arasında Ferritin ve T_3 bakımından; sağlıklı ve bipolar grupları arasında Ferritin ve T_4 bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmış ($p<0,05$); bununla birlikte kadınlarda şizofren ve bipolar grupları arasında herhangi bir belirteç bakımından farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Spearman Korelasyon katsayıları, hem total örneklem için hem de cinsiyet gruplarına göre verilmiştir (Tablo 3, Tablo 4, Tablo 5). Hem totalde, hem de kadın ve erkeklerde belirteçler arasında zayıf bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Tablo3: Belirteçler arasındaki korelasyon katsayıları (r) (total)

		TSH	B12 Vitamini	Ferritin	D Vitamini	Folat	Ca	Fe	Mg	T3	T4
TSH	r	1	-0,08	-0,048	-0,028	0,043	0,021	-0,166	0,028	-0,096	-0,176
	p-değeri	.	0,229	0,468	0,673	0,515	0,752	0,012	0,672	0,148	0,008
B ₁₂ Vitamini	r	-0,08	1	0,004	0,066	0,129	0,02	0,07	-0,085	-0,018	0,049
	p-değeri	0,229	.	0,953	0,319	0,05	0,761	0,289	0,2	0,78	0,462
Ferritin	r	-0,048	0,004	1	0,028	-0,14	0,22	0,329	0,091	0,094	0,163
	p-değeri	0,468	0,953	.	0,668	0,034	0,001	0	0,169	0,156	0,013
D Vitamini	r	-0,028	0,066	0,028	1	,138*	0,087	0,151	-0,089	0,149	-0,022
	p-değeri	0,673	0,319	0,668	.	0,036	0,187	0,022	0,179	0,023	0,745
Folat	r	0,043	0,129	-0,14	,138*	1	-0,007	-0,004	-0,022	-0,053	-0,046
	p-değeri	0,515	0,05	0,034	0,036	.	0,921	0,954	0,742	0,427	0,492
Ca	r	0,021	0,02	0,22	0,087	-0,007	1	0,178	0,135	0,07	0,139
	p-değeri	0,752	0,761	0,001	0,187	0,921	.	0,007	0,041	0,29	0,035
Fe	r	-0,166	0,07	0,329	0,151	-0,004	0,178	1	0,017	0,192	0,095
	p-değeri	0,012	0,289	0	0,022	0,954	0,007	.	0,801	0,004	0,151
Mg	r	0,028	-0,085	0,091	-0,089	-0,022	0,135	0,017	1	-0,026	-0,046
	p-değeri	0,672	0,2	0,169	0,179	0,742	0,041	0,801	.	0,692	0,491
T ₃	r	-0,096	-0,018	0,094	0,149	-0,053	0,07	0,192	-0,026	1	0,33
	p-değeri	0,148	0,78	0,156	0,023	0,427	0,29	0,004	0,692	.	<0,001
T ₄	r	-0,176	0,049	0,163	-0,022	-0,046	0,139	0,095	-0,046	0,33	1
	p-değeri	0,008	0,462	0,013	0,745	0,492	0,035	0,151	0,491	<0,001	.

Tablo 4: Belirteçler arasındaki korelasyon katsayıları (r) (erkekler)

		TSH	B12 Vitamini	Ferritin	D Vitamini	Folat	Ca	Fe	Mg	T3	T4
TSH	r	1	-0,05	0,045	-0,072	0,097	0,112	-0,189	0,016	-0,152	-0,053
	p-değeri	.	0,599	0,64	0,455	0,312	0,244	0,047	0,865	0,112	0,583
B ₁₂ Vitamini	r	-0,05	1	0,151	0,07	0,033	0,091	-0,106	-0,053	0,02	0,016
	p-değeri	0,599	.	0,113	0,463	0,728	0,344	0,269	0,579	0,839	0,864
Ferritin	r	0,045	0,151	1	0,02	0,053	0,083	0,217	0,019	0,029	-0,11
	p-değeri	0,64	0,113	.	0,838	0,579	0,386	0,022	0,846	0,76	0,252
D Vitamini	r	-0,072	0,07	0,02	1	0,292	-0,077	0,013	0,052	0,105	-0,115
	p-değeri	0,455	0,463	0,838	.	0,002	0,424	0,889	0,584	0,275	0,23
Folat	r	0,097	0,033	0,053	0,292	1	0,01	0,005	-0,041	0,021	-0,123
	p-değeri	0,312	0,728	0,579	0,002	.	0,921	0,96	0,673	0,824	0,197
Ca	r	0,112	0,091	0,083	-0,077	0,01	1	0,07	0,074	-0,01	0,02
	p-değeri	0,244	0,344	0,386	0,424	0,921	.	0,462	0,442	0,92	0,837
Fe	r	-0,189	-0,106	0,217	0,013	0,005	0,07	1	-0,006	-0,012	0,051
	p-değeri	0,047	0,269	0,022	0,889	0,96	0,462	.	0,948	0,9	0,593
Mg	r	0,016	-0,053	0,019	0,052	-0,041	0,074	-0,006	1	-0,107	-0,193
	p-değeri	0,865	0,579	0,846	0,584	0,673	0,442	0,948	.	0,264	0,043
T ₃	r	-0,152	0,02	0,029	0,105	0,021	-0,01	-0,012	-0,107	1	0,283
	p-değeri	0,112	0,839	0,76	0,275	0,824	0,92	0,9	0,264	.	0,003
T ₄	r	-0,053	0,016	-0,11	-0,115	-0,123	0,02	0,051	-0,193	0,283	1
	p-değeri	0,583	0,864	0,252	0,23	0,197	0,837	0,593	0,043	0,003	.

Tablo 5: Belirteçler arasındaki korelasyon katsayıları (r) (kadınlar)

		TSH	B12 Vitamini	Ferritin	D Vitamini	Folat	Ca	Fe	Mg	T3	T4
TSH	r	1	-0,1	-0,142	0,013	0,014	-0,04	-0,145	0,02	-0,039	-0,277
	p-değeri	.	0,278	0,123	0,886	0,88	0,67	0,117	0,826	0,675	0,002
B ₁₂ Vitamini	r	-0,1	1	0,058	0,089	0,171	-0,016	0,337	-0,084	-0,014	0,13
	p-değeri	0,278	.	0,531	0,334	0,062	0,863	0	0,364	0,88	0,158
Ferritin	r	-0,142	0,058	1	0,018	0,005	0,138	0,178	0,035	-0,248	0,14
	p-değeri	0,123	0,531	.	0,843	0,956	0,134	0,053	0,704	0,007	0,129
D Vitamini	r	0,013	0,089	0,018	1	0,079	0,2	0,223	-0,207	0,146	0,022
	p-değeri	0,886	0,334	0,843	.	0,391	0,029	0,015	0,024	0,114	0,811
Folat	r	0,014	0,171	0,005	0,079	1	0,08	0,151	0,054	0,023	0,109
	p-değeri	0,88	0,062	0,956	0,391	.	0,387	0,1	0,562	0,808	0,24
Ca	r	-0,04	-0,016	0,138	0,2	0,08	1	0,173	0,179	0,037	0,153
	p-değeri	0,67	0,863	0,134	0,029	0,387	.	0,059	0,051	0,686	0,097
Fe	r	-0,145	0,337	0,178	0,223	0,151	0,173	1	-0,029	,192*	0,038
	p-değeri	0,117	0	0,053	0,015	0,1	0,059	.	0,751	0,036	0,685
Mg	r	0,02	-0,084	0,035	-0,207	0,054	0,179	-0,029	1	-0,014	0,042
	p-değeri	0,826	0,364	0,704	0,024	0,562	0,051	0,751	.	0,881	0,65
T ₃	r	-0,039	-0,014	-0,248	0,146	0,023	0,037	0,192	-0,014	1	0,325
	p-değeri	0,675	0,88	0,007	0,114	0,808	0,686	0,036	0,881	.	0
T ₄	r	-0,277	0,13	0,14	0,022	0,109	0,153	0,038	0,042	0,325	1
	p-değeri	0,002	0,158	0,129	0,811	0,24	0,097	0,685	0,65	0	.

Çalışmada ayrıca multinomial lojistik regresyon modeli ile kadın ve erkek hastalar için ayrı ayrı olmak üzere şizofren ya da bipolar olma riskinin belirlenebilmesi için risk kestirim modelleri oluşturulmuştur. Belirteçlerin bipolar veya şizofren tanı almaya ne kadar etki ettiğinin yorumlanmasında regresyon modelinden elde edilen Odds Oranları ve Odds Oranlarına ait %95'lik güven aralıklarından yararlanılmıştır.

Lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre erkeklerde Ferritin değerinin 1 birim artması sağlıklı bireylere göre bipolar tanı alma riskini %1; Vitamin B₁₂ değerinin 1 birim artması %6 arttırmaktadır. T₄ değerinin 1 birim artması bipolar olma riskini %6,9; şizofren olma riskini ise %5 arttırmaktadır. Bununla birlikte T₃ değerinin 1 birim artması bipolar olma riskini %2,1; şizofren olma riskini ise %2,3 azaltmaktadır. (T₃ değeri yüksek olan erkek bireylerin bipolar ve şizofren olma riski düşük, Ferritin, Vitamin B₁₂ değeri yüksek olan erkeklerin bipolar tanı alma riski yüksek; T₄ değeri yüksek olan erkek bireylerin ise hem bipolar hem de şizofren olma riskleri yüksektir.) Sonuçlar Tablo 6 de sunulmuştur.

Tablo 6: Erkeklerde Lojistik regresyon analizi sonuçları

	Belirteç	β (regresyonkatsayısı)	p-değeri	Odds Oranı	%95'lik GüvenAralığı	
					Alt Sınır	ÜstSınır
BİPOLAR	VİT.B ₁₂	0,006	0,012	1,006	1,001	1,011
	FERRİTİN	0,01	0,006	1,010	1,003	1,018
	YAŞ	0,037	0,267	1,037	0,972	1,106
	FOLAT	-0,002	0,191	0,998	0,996	1,001
	T ₃	-0,021	0,007	0,979	0,964	0,994
	T ₄	0,067	0,001	1,069	1,028	1,112
	Sabit	-5,815	0,144			
ŞİZOFREN	Belirteç	β (regresyonkatsayısı)	p-değeri	Odds Oranı	%95'lik GüvenAralığı	
					Alt Sınır	ÜstSınır
	VİT.B ₁₂	0,002	0,351	1,002	0,998	1,007
	FERRİTİN	0,001	0,853	1,001	0,993	1,008
	YAŞ	0,055	0,054	1,057	0,999	1,118
	FOLAT	-0,002	0,055	0,998	0,995	1,000
	T ₃	-0,024	0,001	0,977	0,963	0,99
	T ₄	0,048	0,004	1,05	1,015	1,085
	Sabit	-0,053	0,007			

Lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre kadınlarda T_4 değerinin 1 birim artması sağlıklı bireylere göre bipolar tanı alma riskini %4,8; şizofren olma riskini ise %5 arttırmaktadır. Bununla birlikte T_3 değerinin 1 birim artması bipolar olma riskini %1,6; şizofren olma riskini ise %2,3 azaltmaktadır. Ferritin değerinin 1 birim artması bipolar riskini %4,4 azaltmaktadır. (T_3 değeri yüksek olan kadın bireylerin bipolar ve şizofren olma riski düşük, Ferritin değeri yüksek olan kadınların şizofren tanı alma riski düşük; T_4 değeri yüksek olan kadınların ise hem bipolar hem de şizofren olma riskleri yüksektir.) Sonuçlar Tablo 7 de sunulmuştur.

Tablo 7: Kadınlarda Lojistik regresyon analizi sonuçları

	Belirteç	β (regresyon katsayısı)	p-değeri	Odds Oranı	%95'lik Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
BİPOLAR	VİT.B ₁₂	0,016	0,08	1,016	0,998	1,034
	FERRİTİN	-0,045	0,044	0,956	0,915	0,999
	yaş	0,014	0,559	1,014	0,968	1,061
	FOLAT	0,012	0,085	1,012	0,998	1,026
	T_3	-0,016	0,023	0,984	0,971	0,998
	T_4	0,046	0,005	1,048	1,014	1,082
	Sabit	-12,372	0,054			
ŞİZOFREN	Belirteç	β (regresyon katsayısı)	p-değeri	Odds Oranı	%95'lik Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
	VİT.B ₁₂	0,016	0,089	1,016	0,998	1,035
	FERRİTİN	-0,029	0,228	0,971	0,926	1,019
	yaş	0,026	0,306	1,027	0,976	1,08
	FOLAT	0,005	0,541	1,005	0,99	1,019
	T_3	-0,023	0,002	0,977	0,963	0,992
	T_4	0,049	0,004	1,05	1,016	1,086
	Sabit	-5,036	0,461			

Lojistik Regresyon Modeli (Matematiksel Denklem):

Kadın ve erkekler için ayrı ayrı olmak üzere, bireylerin şizofren ya da bipolar tanı alma riskinin kestirilebilmesi için multinomial lojistik regresyon modelleri oluşturulmuştur, söz konusu modeller yardımıyla biyokimyasal belirteç değerleri ve yaşları denklemde yerlerine konularak, bireylerin şizofren ya da bipolar olma risklerini elde edebilmek mümkündür. Kadın ve erkekler için ayrı ayrı elde edilen multinomial lojistik regresyon denklemleri aşağıda verilmiştir:

Denklem 1: Erkeklerde Lojistik Regresyon Modeli

$$\pi_{\text{Bipolar}} = \frac{e^{(-5,815+0,006 \cdot \text{VitaminB12}+0,01 \cdot \text{Ferritin}+0,037 \cdot \text{Yaş}-0,02 \cdot \text{FOLAT}-0,021 \cdot T_3+0,067 \cdot T_4)}}{1+e^{(-5,815+0,006 \cdot \text{VitaminB12}+0,01 \cdot \text{Ferritin}+0,037 \cdot \text{Yaş}-0,02 \cdot \text{FOLAT}-0,021 \cdot T_3+0,067 \cdot T_4)}}$$

$$\pi_{\text{Şizofren}} = \frac{e^{(-0,053+0,002 \cdot \text{VitaminB12}+0,001 \cdot \text{Ferritin}+0,055 \cdot \text{Yaş}-0,002 \cdot \text{FOLAT}-0,024 \cdot T_3+0,048 \cdot T_4)}}{1+e^{(-0,053+0,002 \cdot \text{VitaminB12}+0,001 \cdot \text{Ferritin}+0,055 \cdot \text{Yaş}-0,002 \cdot \text{FOLAT}-0,024 \cdot T_3+0,048 \cdot T_4)}}$$

e : Doğal Logaritma (2,71)

Denklem 2: Kadınlarda Lojistik Regresyon Modeli

$$\pi_{\text{Bipolar}} = \frac{e^{(-12,372+0,016 \cdot \text{Ferritin}-0,045 \cdot \text{Vitamin25OH}+0,014 \cdot \text{Yaş}+0,012 \cdot \text{Ca}-0,016 \cdot T_3+0,046 \cdot T_4)}}{1+e^{(-12,372+0,016 \cdot \text{Ferritin}-0,045 \cdot \text{Vitamin25OH}+0,014 \cdot \text{Yaş}+0,012 \cdot \text{Ca}-0,016 \cdot T_3+0,046 \cdot T_4)}}$$

$$\pi_{\text{Şizofren}} = \frac{e^{(-5,036+0,016 \cdot \text{Ferritin}-0,029 \cdot \text{Vitamin25OH}+0,026 \cdot \text{Yaş}+0,005 \cdot \text{Ca}-0,023 \cdot T_3+0,049 \cdot T_4)}}{1+e^{(-5,036+0,016 \cdot \text{Ferritin}-0,029 \cdot \text{Vitamin25OH}+0,026 \cdot \text{Yaş}+0,005 \cdot \text{Ca}-0,023 \cdot T_3+0,049 \cdot T_4)}}$$

e : Doğal Logaritma (2,71)

5. TARTIŞMA

Birçok dahili sorunun psikiyatrik bozukluklara neden olabileceği kuşkusuz iyi bilinmektedir. Bunlardan bazıları da hormon, vitamin ve mineral bozukluklarıdır. Bu çalışmanın amacı son 5 yıl içerisinde psikiyatri polikliniğine başvuran 65 şizofreni, 65 bipolar hastasının Troit fonksiyon testleri (TSH, T_3 ve T_4), 25-OH D_3 , Ca^{2+} , Demir, Ferritin, Folat, Magnezyum, Vitamin B_{12} düzeyleri kontrol grubu (son 5 yıl içerisinde dahiliye polikliniğine başvuran herhangi bir psikiyatrik tanı almamış 65 hasta) ile karşılaştırarak incelemek ve elde edilen bulgular doğrultusunda; kadın ve erkek hastalar için ayrı ayrı olmak üzere şizofren ya da bipolar olma riskinin belirlenebilmesi için risk kestirim modelleri oluşturmaktır.

Çalışma sonuçlarına göre kadın ve erkeklerde hem bipolar bozukluk tanısı almış hastalarda hemde şizofreni tanısı almış hastalarda kontrol grubuna göre T_3 hormon düzeyinin düşük olduğu, TSH düzeyinde ise bir fark olmadığı gözlenmiştir. T_4 hormon düzeyi ise hem bipolar bozukluk tanısı almış kadın hastalarda hemde şizofreni tanısı almış kadın hastalarda yüksek olduğu belirlenmiştir.

Schrami FV ve ark.'nın sonuçları bizim bulgularımızı destekler niteliktedir. Özellikle psikoz, davranış bozukluğu ve depresyonun hipotiroidiye; anksiyete, hiperaktivite, labil kişilik, mania, geçici psikozun ise daha çok hipertiroidizme eşlik edebileceği rapor edilmiştir [74].

Bir çalışmada ise psikiyatrik semptomlarla tiroid fonksiyon bozukluklarının ilişkili oluşunun altında yatan mekanizmanın belirsiz olmasıyla beraber semptomlardaki sebebin hipotalamus-hipofiz-adrenal aksta hiperaktivite olabileceği rapor edilmiştir. Ayrıca, tiroid fonksiyon bozukluğundaki düzelmenin her zaman psikiyatrik düzelmeye de sonuçlanamayacağını ileri sürmektedirler [75].

Psikiyatriye başvuran hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğunun sağlıklı popülasyona göre daha fazla görüldüğü görüşü vardır [76].

Çoğunlukla yeni depresyon tanısı ile hastaneye başvuran hemen hemen tüm hastalardan tiroid fonksiyon testleri istenmektedir. Ancak henüz depresyonun tiroid fonksiyon bozukluğu ile ilişkisi konusu açıklığa kavuşmamıştır [77].

Bu çalışmanın sonucunda kadın ve erkekte hem bipolar bozukluğu olan hastalarda hem şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre D vitamin ve Kalsiyum düzeylerinde bir fark bulunamadı.

Yapılan çalışmalara göre kış mevsiminde dünyaya gelenlerde şizofreninin daha yaygın görülmesi sebebiyle, annenin D vitamini yetersizliğinin fetusta beyin gelişimini olumsuz etkileyebilmesi nedeniyle şizofreni için bir risk faktörü olabileceği düşünülmüştür [78].

Bazı bilgiler zayıf da olsa şizofreni hakkında fikir vermektedir. Mesela; kış mevsiminde doğumların çok olması, soğuk iklimlere göçen koyu göçmenlerde şizofreni görülme sıklığının artması, şehirde doğan kişilerde şizofreninin daha yaygın görülmesi, anne karnında iken yetersiz beslenme ile şizofreni arasında ilişki olduğu bildirilmektedir [78].

Schneider ve arkadaşları; 34 şizofreni, 30 alkol bağımlısı, 25 major depresyon (MD) tanılı toplam 89 hasta (%38'i kadın) ve 31 sağlıklı kontrol grubu kişilerde 25-hidroksi-vitamin D₃, 1,25-dihidroksivitamin D₃, kalsiyum, fosfat, PTH düzeylerine bakmışlardır. MD ve şizofreni grubunda 1,25-dihidroksivitamin D₃ düzeylerini alkol bağımlısı ve kontrol grubu kişilerden düşük bulmuşlardır. Ayrıca şizofrenlerde 25-hidroksivitamin D₃ düzeyini kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük bulmuşlardır. Çalışmaya katılan kişiler ele alındığında, 25-hidroksivitamin D₃ ve 1,25-dihidroksivitamin D₃ düzeyleri ve cinsiyet arasında bir ilişki saptanmamıştır. Araştırılan diğer değişkenlerde istatistiksel olarak bir değişiklik saptanmamıştır. Bu çalışmada, psikiyatrik hastalarda kalitesiz ve düşük beslenme, güneşten yararlanım azlığı gibi değişkenlerin önemli olabileceği söylenmektedir [79].

Ang ve arkadaşları⁶ hipokalsemi, hiperkalsemi ve hipomagnezemi varlığında psikolojik probleme sahip hastanın Ca²⁺ ve Mg normalleşmedikçe tedavide başarı sağlanamadığını sunmuşlardır.

Levine ve Gaoni psikolojik problemi sebebiyle hastanede bulunan 15 yaşındaki bir hastada hipoparatiroidi bulmuştur [80].

65 yaş üstündeki 1566 kişinin tarandığı bir çalışmada depresyon ölçeği puanlarındaki yükseklikle kemik mineralizasyon yoğunluğu (KMD) düşüklüğü belirgin şekilde anlamlı bulunmuştur [81].

Başka bir çalışmada da depresyonda ortaya çıkan endokrin değişikliklerin osteoporoza yol açabileceği bildirilmektedir [82].

Schweiger ve arkadaşları 40 yaştan büyük hastaneye yatışı yapılmış 80 depresyona sahip hastada spinal KMD'yi kontrol grubundan daha düşük bulmuşlardır [83].

KMD ve depresyon alakasını irdeleyen, Michelson ve arkadaşları geçirilmiş veya devam etmekteki depresyon öyküsüne sahip 24 hastayı kontrol grubuyla karşılaştırmışlar ve 3 bölgede KMD ölçmüşlerdir. Ve bu hastaların bütün lokalizasyonlarında KMD kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur [5].

Joborn ve arkadaşları birincil hiperparatroidili ve hafif hiperkalsemili hastalarda anksiyete, depresyon ve bilişsel yakınmaların sık olduğunu gözlemiş, paratiroid cerrahisinden 1 yıl sonra zihinsel sağlıkta belirgin iyileşme saptamıştır [84].

Sürekli devam eden hastalığa sahip diğer kişilerde olduğu gibi osteoporoz da; bazı psikiyatrik sorunlara sebebiyet vermekte ve bu klinik durumlar tedavi edilmediği takdirde önerilen diğer tedavi yaklaşımlarının etkinliğini kısıtlamaktadır [85,86].

Osteoporozlu kadınlarda depresif semptomların önemli derecede fazla olduğunu, örneğin; uyku bozukluğu, iştah kaybı, yorgunluk, sosyal ilişkilerde bozukluk ve ölüm korkusu gibi bulguların saptandığını bildiren çalışmalar vardır [87,88].

Bu çalışmanın sonuçlarına göre bipolar bozukluğu olan erkek hastalarda vitamin B₁₂ düzeyleri yüksek çıkarken kadınlarda normal düzeylerde olduğu belirlenmiştir. Şizofreni hastalarında ise B₁₂ düzeyleri kadın ve erkekte normal düzeylerde olduğu belirlenmiştir.

B₁₂ düşüklüğü sebebiyle sık olmamakla birlikte; olumsuz düşünce, yönelim ve konsantrasyon bozukluğu, hafızada eksilme, dikkat düşüşü, çevreye karşı ilgisizlik, uykusuzluk, kişilik değişiklikleri, halüsinasyon, şiddete meyil, paranoya tarzında psikolojik belirtiler görülürken; depresyon, bipolar bozukluk, psikoz, fobi, sürekli yorgunluk tarzında bozukluklar da görülebilmektedir[89].

54 hasta ile yapılmış bir başka çalışmada, B₁₂ düşüklüğü sebebiyle hastalarda psikotik özelliklere sahip depresyon bulunmuştur [89].

Hastanede yatışı devam eden psikiyatrik hastalar arasında yapılmış bir çalışmada ise, düşük serum B₁₂ düzeyi sıklığının %5-30 olduğu, psikiyatrik problemi olmayan grupta da %3-5 arasında olduğu belirtilmiştir [7]. Şizofreni olgularının %30'unda, bunun yanısıra şizoaffektif ve organik bozukluklarda da kobalamin seviyelerinin normalin altında olduğu saptanmıştır [90].

Dankı ve arkadaşları yaptıkları olgu sunumunda; acil olarak psikiyatri kliniğine psikotik bozukluk ön tanısı ile yatırılan hastanın B₁₂ vitamini değerinin düşük olduğunu, hastaya 2. günü B₁₂ vitamini ve Keatrapin başladıktan birkaç gün sonra hastanın psikotik semptomlarında, retardasyonunda ve kooperasyonunda dramatik bir düzelme olduğunu bildirmişlerdir. B₁₂ vitamini uygulamasına devam edildiğinde, 16 gün sonraki psikiyatri ölçeklerinin ve B₁₂ düzeylerinde de belirgin bir düzelme olduğunu belirtmişlerdir [89]. Bu veriler, B₁₂ vitamini ve psikiyatrik hastalıkların ilişkisini kuvvetlendirici özelliktedir.

Folat düzeylerinin kadın ve erkekte hem bipolarbozukluğu olan hastalarda hem şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre aynı düzeylerde olduğu belirlendi.

Hastanede yatışı devam eden psikiyatri hastalarında yapılan araştırmada, düşük folat düzeyinin %10-33 olduğu, psikiyatrik problemi olmayan popülasyonda ise %5-8 arasında olduğu belirlenmiştir [90].

Corney ve ark. , psikiyatri kliniğine başvuran 243 hasta ile yaptıkları çalışmada, kandaki folat düzeylerine bakmışlar ve folat düzeylerindeki eksikliğin endojen (%29) ve nörotik (%11) depresyonda daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir [91].

Amerika'da 213 depresyonlu ve ayaktan tedavi gören hasta ile yapılmış bir çalışma, düşük folat düzeyli kişilerin depresyonlarının daha fazla olduğunu ve standart antidepresan tedaviye daha az yanıt verdiklerini göstermiştir [92].

Düşük folat düzeyinin, antidepresanlarla yapılan tedaviye cevabı azalttığını gösteren çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalardan biri, normal folat düzeyi olan hastaların %45'inin, düşük folat düzeyi olanların ise %7'sinin tedaviye yanıt verdiğini göstermiştir [91].

Analan ve ark.'nın çalışmalarında da, serum folat düzeyi düşük olan hastalarda, 42 gün sonunda Hamilton Depresyon Ölçeğindeki puan düşüşü ile folat seviyesi normal

olanların puanlarındaki düşüş arasında anlamlı bir fark görülmüştür. Aynı çalışmada, tedaviye folik asit eklenmesinin tedaviye cevap alınmasını arttırdığı, tedavi hızlandırdığı ve depresyon belirtilerinin azalmasına katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir [71].

B₁₂ vitamini ve folik asit, birbiriyle alakalı ve her ikisinde merkezi sinir sistemindeki bazı metabolik faaliyetlerde elzem olan vitaminlerdir [91]. Bu iki vitamin, homosisteinin metionine dönüşmesi ve SAM (S-Adenozil metiyonin) üretimi için gereklidirler [90,93,94]. B₁₂ ve folik asit kofaktör olarak çalışır homosistein metabolik yollarında [95]. Homosisteinin yüksek kan düzeylerini; demans, depresyon, şizofreni, Alzheimer ve Parkinson hastalıklarını içeren çeşitli psikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendiren çok sayıda çalışma vardır [91,93]. Bunlardan biri olan, Regland ve arkadaşlarının 20 tedavisiz şizofreni hastasının homosistein düzeylerini araştırdıkları çalışmada, hastaların %9'unda yüksek homosistein düzeyi saptanmıştır [89].

Bu çalışmada kadın ve erkekte hem bipolar bozukluğu olan hastalarda hem şizofreni hastalarında Mg düzeylerinin kontrol grubu ile aynı olduğu belirlendi.

Literatürde psikiyatrik rahatsızlıklar ve magnezyumla ilişkilendirilmiş iki adet çalışma bulunmaktadır. Bir olgu sunumunda 69 yaşındaki Gitelman Sendromlu* bir kadın hastanın intravenöz magnezyum sülfat tedavisi ile depresif durum ve parestezisinin dramatik biçimde iyileşmesinden bahsedilmiştir [96].

Ang ve arkadaşları kalsiyum düşüklüğü-yüksekliği ve magnezyum düşüklüğü olduğu zaman psikolojik problem gösteren, kalsiyum ve magnezyum normalleşmedikçe tedavide başarı sağlanamayan bir hastayı sunmuştur [6].

Bu çalışma sonuçlarına göre bipolar bozukluğu olan erkek hastalarda, bipolar bozukluğu olan kadın hastalarda ve şizofreni tanısı almış kadın hastalarda Ferritin düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Demir düzeylerinin ise kadın ve erkekte hem bipolar bozukluğu olan hastalarda hem şizofreni hastalarında kontrol grubu ile aynı düzeylerde olduğu belirlendi. Literatürde demir ve psikiyatrik rahatsızlıklar ile ilgili fazla çalışma bulunamamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak; psikiyatrik hastalıkların oluşumuna, vitamin düşüklükleri sebep olabilir veya geçmişten var olan hastalıklarının şiddetlenmesine yol açabilir. Ayrıca tedavi süresini ve başarısını olumsuz etkileyebilir.

Özellikle vitamin eksikliklerine bağlı gelişen dejenerasyonlar, başlangıçta geri dönüşlü olsa de tedavi edilmezse geri dönüşü olmayabilir. Ayrıca, vitamin eksikliklerine müdahale edilmedikçe, ilaçlarla tedavi başarısı düşebilir. Psikotik semptomlarda; antipsikotik tedavinin yanı sıra, serum düzeyleri düşük olan vitamini yerine koyma iyileşme üzerinde olumlu etki sağlayacaktır.

Bu nedenle, vitamin eksikliği açısından istenmesi gereken kan tetkikleri; erken tanı ve tedavi, prognoz açısından oldukça önemlidir. Sonuç olarak kognitif bozukluğa sahip hastaların ilk başvurularında vitamin B₁₂, T₃, T₄ ve TSH hormonları ile ferritin seviyelerinin rutin tarama testi olarak kullanılması önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*, American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013.
2. Murray CJL, Lopez AD. *The Global Burden of Disease*, Harvard University Press, Cambridge, MA 1996. p.21.
3. Amerikan Psikiyatri Birliği. *Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, Beşinci Baskı (DSM-5)*, Amerikan Psikiyatri Birliği, Arlington, VA 2013.
4. Davis JD, Tremont G. *Neuropsychiatric aspects of hypothyroidism and treatment reversibility*. *Minerva Endocrinol* 2007; 32(1): 49-65.
5. Michelson D, Stratakis C, Hill L ve ark. (1996) Bone mineral density in women with depression. *N Engl J Med*, 17;335: 1176-1181.
6. Ang AW, Ko SM, Tan CH (1995) Calcium, magnesium and psychotic in a girl with idiopathic hypoparathyroidism. *Psychosom Med*, 57:299-302.
7. Bhat RS, Chiu E, Jeste DV. Beslenme ve geriatrik psikiyatri: ihmal edilmiş bir alan. *Current Opinion in Psychiatry* 2005; 18: 609-14.
8. Carpenter WT Jr, Strauss JS, Bartko JJ. The diagnosis and understanding of schizophrenia. Part I. Use of signs and symptoms for the identification of schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 1974; :37.
9. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Fourth Edition, Text Revision*, American Psychiatric Association, Washington DC 2000.
10. Cermolacce M, Sass L, Parnas J. What is bizarre in bizarre delusions? A critical review. *Schizophr Bull* 2010; 36:667.
11. Andreasen NC, Olsen S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:789.
12. Strauss GP, Horan WP, Kirkpatrick B, et al. Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition-apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome. *J Psychiatr Res* 2013; 47:783.
13. Blanchard JJ, Cohen AS. The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment. *Schizophr Bull* 2006; 32:238.
14. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010; 36:71.
15. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT Jr, Marder SR. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull* 2006; 32:214.
16. Strauss JS, Carpenter WT Jr, Bartko JJ. The diagnosis and understanding of schizophrenia. Part III. Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophr Bull* 1974; :61.
17. Bora E, Murray RM. Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? *Schizophr Bull* 2014; 40:744.
18. Torrey EF. Studies of individuals with schizophrenia never treated with antipsychotic medications: a review. *Schizophr Res* 2002; 58:101.
19. Baldessarini RJ, Tondo L, Violi C. Bipolar bozuklukta ilk dönem tipleri: sonraki hastalıklarla prediktif ilişkiler. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 129: 383.
20. Goodwin FK, Jamison KR. *Manik-Depresif Hastalık: Bipolar Bozukluklar ve Nüks Depresyon*, 2. baskı, Oxford University Press, New York 2007.

21. Goldberg JF, Harrow M, Grossman LS. Takipte bipolar ve unipolar duygudurum bozukluklarında tekrarlayan afektif sendromlar. *Br J Psikiyatri* 1995; 166: 382.
22. Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. Bipolar bozukluğun algıları ve etkisi: Gerçekten ne kadar geldik? Ulusal depresif ve manik depresif birliktelik sonuçları 2000 bipolar bozukluğu olan bireylerin anketi. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 161.
23. Mathias de Almeida K, Nery FG, Moreno RA, vd. Bipolar bozukluk tip I'de bir sib-çift dürtüsellik analizi. *Compr Psychiatry* 2013; 1148: 54.
24. Mitchell PB, Loo CK, Gould BM. Genel uygulamada bipolar bozukluğun teşhisi ve izlenmesi. *Med J Aust* 2010; 193: S10.
25. Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ ve ark. Bipolar bozukluk bir olgu kaydında bireylerin demografik ve klinik özellikleri. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 120.
26. Peele PB, Xu Y, Kupfer DJ. Bipolar bozuklukta sigorta harcamaları: klinik ve parite etkileri. *Am J Psikiyatri* 2003; 1286: 160.
27. Benazzi F. Bipolar bozukluk - bipolar II bozukluğa ve karışık depresyona odaklanır. *Lancet* 2007; 369: 935.
28. Keck PE Jr, McElroy SL, Havens JR, vd. Bipolar bozuklukta psikoz: fenomenoloji ve morbidite ve hastalık seyri üzerine etkisi. *Compr Psikiyatri* 2003; 44: 263.
29. Dell'Osso L, Pini S, Tundo A, vd. Maninin klinik özellikleri, karma mani ve psikotik özelliklere sahip bipolar depresyon. *Compr Psikiyatri* 2000; 41: 242.
30. Kara DW, Nasrallah A. Tek kutuplu ve bipolar afektif bozukluklu 1.715 hastanın halüsinasyonları ve sanrıları. *Psikopatoloji* 1989; 22:28.
31. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285550/>
32. Guyton AC, Hall JE: Tıbbi fizyoloji. 9. baskı., Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1999.
33. Murkin JM: Anesthesia and hypothyroidism: A review of thyroxine physiology, pharmacology and anesthetic implications. *Anesth Analg.* 6; 371-383, 1982.
34. Burns TW, Carlsın HE: Fizyopatoloji. 1.baskı, Türkiye Klinikleri Kitabevi, Ankara, sayfa 1092-1148,1992.
35. Guerrero EB, Kramer DC, Schwinn DA: Effect of chronic and acute thyroid hormone reduction on perioperative outcome. *Anesth Analg.* 85;30-36,1997.
36. Manuel Munoz, Jose Antonio Garcia a-Erce, Angel Francisco Remacha. Disorders of iron metabolism. Part 1: molecular basis of iron homeostasis *J Clin Pathol* 2011;64:281e286. Doi;10.1136/jcp.2010.079046. Türkçeleştirilerek alınmıştır.
37. Ponka I'. Tissue Specific Regulation of Iron Metabolism and Heme Synthesis: Distinct Control Mechanisms in Erythroid Cells. *Blood* 1997. 88: 1,1-7
38. Ponka P, Beaumont C, Richardson R: Function and Regulation of Transferrin and Ferritin Seminars in Hematology 1988 35: 1, 35 - 54
39. Andrevs NC, BridgensKR: Disorders of Iron Metabolism and Sideroblastic Anemia in: Nathan and Oski' s Hematology of Infancy and Childhood W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1998 423 - 438
40. <https://www.medikalakademi.com.tr/ferritin-nedir-neye-yarar-duesuekluegue-ve-yueksekligi-tehlikeli-midir/21.03.2019/20.20>
41. Soemantri AC, Pollit E, Kim I: Iron deficiency anemia and educational achievement, *Am J. Clin Nutr* 1985, 42, 1111 - 1228
42. Cin Ş, Çavdar A, Arcasoy A: Değişik sosyo- ekonomik koşullarda çocuk ve gençlerde İz elementlerin incelenmesi (Çinko, demir, bakır ve magnezyum) Nuray Matbaası, Ankara 1978
43. Uzel C, Conrad ME: Absorption of Heme Iron, Seminars in Hematology, 1998, 35: 1 27 - 34

44. McCord JM: *Iron, Free Radicals, and Oxidative Injury seminars in Hematology* 1998, 35: 1,5-12
45. <https://docplayer.biz.tr/1956282-Dogal-antioksidanlar-yapi-etkinlik-bagintilari-ve-analizleri.html>
46. Ervards CO, Gruften LM ve ark.: *Screening for Henochromatosis: Phenotype Versus Genotype, Seminars in Hematology*, 1998, 35: 1, 72- 76
47. <https://www.biruni.com.tr/tr/bilimsel-bultenler/2/d-vitamini-ve-olcum-yontemleri-12062015.html>
48. Arınsoy T., Güngör Ö., Koçyiğit İ., *Böbrek Fizyopatolojisi Kitabı/Türk Nrfoloji Derneği*, 2017:159/181
49. Dunn PM. Francis Glisson (1597-1677) and the "discovery" of rickets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 1998;78:F154–F155.
50. Holick MF, Krane SM, Potts JT. Calcium, phosphorus, and bone metabolism: Calcium-regulation hormones. In: , Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al (Eds).
51. *Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 1995:2214.*
52. Behzat Özkan, Hakan Döneray. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54(2): 99-119.
53. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011; 86(1):50-60.
54. Bailey LB, Duhaney RL, Maneval DR. Vitamin B12 status is inversely associated with plasma homocysteine in young women with C677T and/ or A1298C methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms. *J Nutr* 2002; 132:24665-24709.
55. Miller AL. The methylation, neurotransmitter, and antioxidant connections between folate and depression. *Altern Med Rev* 2008; 13:216-226.
56. Wisniewska K, Wysocki J. The importance of folic acid in the primary prevention of congenital malformations. *Arch Perinatal Med* 2008; 14:3240.
57. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327:1832-1835.
58. Botto LD, Olney RS, Erickson JD. Vitamin supplements and the risk for congenital anomalies other than neural tube defects. *AmJ Med Genet Part C* 2004;125C:12-21.
59. Kunachowicz H, Nadolna I, Stoś K. Produkty wzbogacane w kwas foliowy i ich rola w promocji zdrowia. *Przegl Lek* 2001; 61:30-34.
60. Mierzecki A, Bukowska H, Krzystolik A. Kwas foliowy. Co lekarz rodzinny wiedzieć powinien. *Lek Rodz* 2006; 11:1292-1295.
61. Ziemiański Ś, Wartanowicz M. Rola folianów w żywieniu kobiet i dzieci. *Pediatr. Współcz. Gastroenterol Hepatol Żyw Dziec* 2001; 3:119-125.
62. Czeizel AE. The primary prevention of birth defects: Multivitamins or folic acid? *Int J Med Sci* 2004; 1:50-61.
63. Homberger G, Linnebank M, Winter C. Genomic structure and transcript variants of the human methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Eur J Hum Genet* 2000; 8:725-729.
64. Bailey LB, Duhaney RL, Maneval DR. Vitamin B12 status is inversely associated with plasma homocysteine in young women with C677T and/ or A1298C methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms. *J Nutr* 2002; 132:24665-24709.

65. Kim Y. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms, folate, and cancer risk: A paradigm of gene-nutrient interactions in carcinogenesis. *Nutr Rev* 2000; 58:205-217.
66. Dikmen M. Molecular biology of Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) enzyme and its association with diseases. *The Medical Journal of Kocatepe* 2004; 5:9-16.
67. Gilbody S, Lewis S, Lightfoot T. Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Genetic Polymorphisms and Psychiatric Disorders: A HuGE Review. *Am J Epidemiol* 2007; 165:1-13.
68. Mansoori N, Tripathi M, Luthra K, Alam R, Lakshmy R, Sharma D, et al. MTHFR (677 and 1298) and IL-6-174 G/C genes in pathogenesis of Alzheimer's and vascular dementia and their epistatic interaction. *Neurobiol Aging* 2012;33:845-1020
69. Papakostas GI, Petersen T, Lebowitz BD, Mischoulon D, Ryan JL, Nierenberg AA, et al. The relationship between serum folate, vitamin B12, and homocysteine levels in major depressive disorder and the timing of improvement with fluoxetine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8:523-528.
70. Murakami K, Mizoue T, Sasaki S, Ohta M, Sato M, Matsushita Y, et al. Dietary intake of folate, other B vitamins, and omega-3 polyunsaturated fatty acids in relation to depressive symptoms in Japanese adults. *Nutrition* 2008; 24:140-147.
71. Coppen A, Bolander-Gouaille C. Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B12. *J Psychopharmacol* 2005; 19:59-65.
72. Bottiglieri T. Homocysteine and folate metabolism in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29:1103-1112.
73. Ellingrod VL, Taylor SF, Dalack G, Grove TB, Bly MJ, Brook RD, et al. Risk factors associated with metabolic syndrome in bipolar and schizophrenia subjects treated with antipsychotics: the role of folate pharmacogenetics. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32:261-265.
74. Rai V. Evaluation of methylenetetrahydrofolate reductase gene variant (C677T) as risk factor for bipolar disorder. 2011; 27; 57:558-1566.
75. Cohen-Woods S, Craig I, Gaysina D, Gray J, Gunasinghe C, Craddock N, et al. The Bipolar Association Case-Control Study (BACCS) and meta-analysis: No association with the 5,10 Methylenetetrahydrofolate reductase gene and bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010; 153B(7):1298-1304.
76. Analan E, Doğan O, Akyüz G. Majör depresif bozukluğun tedavisinde folik asitin rolü. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2000; 1(1): 5-12.
77. Işık Z. Solak Görmüş, Neyhan Ergene, Magnezyumun klinik önemi, *Genel Tıp Derg* 2003;12(12):69-75
78. <https://docplayer.biz.tr/193647-Yaslilik-ve-vdtamdn-b12.html>
79. B12 Vitamin eksikliği tanı ve tedavi klavuzu/Ulusal Tedavi Klavuzu 2011/Türk Hematoloji Derneği
80. Schrami FV, Goslar PW, Baxter L, Beason-Held LL. Thyroid stimulating hormone and cognition during severe, transient hypothyroidism. *Neuro Endocrinol Lett* 2011; 32(3): 279-85.
81. Tichomirowa MA, Keck ME, Schneider HJ, Paez-Pereda M, Renner U, Holsboer F. et al. Endocrine disturbances in depression. *J Endocrinol Invest* 2005; 28(1): 89-99.
82. Placidi GP, Boldrini M, Patronelli A, Fiore E, Chiovato L, Perugi G, et al. Prevalance of psychiatric disorders in thyroid diseased patients. *Neuropsychobiology* 1998; 38(4): 222-5.

83. Engum A, Bjørø T, Mykletun A, Dahl AA. An association between de-pression, anxiety and thyroid function-a clinical fact or an artefact? *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106(1): 27-34.
84. McGrath J (1999) Hypothesis: is low prenatal vitamin D a riskmodifying factor for schizophrenia? *Schizophr Res*, 21;40:173-177.
85. Schneider B, Weber B, Frensch A ve ark. (2000) Vitamin D in schizophrenia, major depression and alcoholism. *J Neural Transm*, 107:839-842.
86. Levine Y, Gaoni B (1990) The hypoparathyroid syndrome. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, 27:242-246.
87. Robbins J, Hirsch C, Whitmer R ve ark. (2001) The association of bone mineral density and depression in an older population. *J Am Geriatr Soc*, 49:732-736.
88. Gold PW, Gabry KE, Yasuda MR ve ark. (2002) Divergent endocrine abnormalities in melancholic and atypical depression: clinical and pathophysiologic implications. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 31:37-62.
89. Schweiger U, Deuschle M, Korner A ve ark. (1994) Low lumbar bone mineral density in patients with major depression. *Am J Psychiatry*, 151:1691-1693.
90. Joborn C, Hetta J, Lind L (1989) Self-rated psychiatric symptoms in patients operated on because of primary hyperparathyroidism and in patients with long-standing mild hypercalcemia. *Surgery*, 105:72-78.
91. Gold DT (2001) The nonskeletal consequences of osteoporotic fractures. *Rheum Dis Clin North Am*, 27:255-262.
92. Davidson MR (2003) Pharmacotherapeutics for osteoporosis prevention and treatment. *J Midwifery Womens Health*, 48:3952.
93. Coelho R, Silva C, Maia A ve ark. (1999) Bone mineral density and depression. *J Psychosom Res*, 46:29-35.
94. Bağış S (2002) Osteoporozda klinik bulgular, tanı ve ayırıcı tanı. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 1:83-88.
95. Demet D, Telci fi, Dilbaz N, Okay ıT. B12 vitamini eksikliğine bağlı psikotik bozukluk. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2006; 16: 109-13.
96. Lerner V, Kanevsky M, Dwolatzky T, Rouach T, Kamin R, Miodownik C. Vitamin B 12 and folat serum levels in newly admitted psychiatric patients. *Clinical Nutrition* 2006; 25: 60-7.
97. Bottiglieri T. Homocysteine and folate metabolism in depression. *Progress in Neuro-Psycopharmacology and Biological Psychiatry* 2005; 29: 1103-12.
98. Abou-Saleh MT, Coppen A. Folic acid and the treatment of the depression. *Journal of Psychosomatic Research* 2006; 61: 285-7.
99. Çiftçi H, Yıldız E, Mercanlıgil SM. Depresyon ve beslenme tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008; 28: 369-77.
100. Burtis AC, Ashwood RE. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry. Second Edition.* W.B. Saunders Company. 1994; 2046-2054.
101. Karaman Y. Plasma homosistein, folate and B12 vitamin levels in alzheimer disease, vascular dementia and mild cognitive impairment. *Journal of Neurological Sciences* 2006; 3: 175-84.
102. Enya M, Kanoh Y, Mune T, Ishizawa M, Sami H, Yamamoto M, Tekada N, Yasuda K, Yasujima M, Tsutaya S, Takeda J: Depressive state and paresthesia dramatically improved by intravenous MgSO4 in Gitelman's syndrome. *Intern Med* 43: 410-414, 2004.

EKLER

*Böbrek distal tübüllerinde tiazid duyarlı Na-Cl co-transporter defekti nedeniyle ortaya çıkan hipokalemi, hiperreninemik hiperaldosterolizm, hipokloremik metabolik alkaloz, hipomagnezemi ve hipokalsiüri ile karakterize bir sendromdur.

