

Eskişehir'deki Psikiyatrik Hastalarda Folat ve B12 Vitamin Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Folate and B12 Vitamin Levels in Psychiatric Patients in Eskişehir

Fatih KAR*

Ceyhan HACIOĞLU

Zeynep KÜSKÜ KİRAZ

Sema USLU

Güngör KANBAK

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi,

Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya

Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

E-mail: fatihkarahasanoglu_@hotmail.com

E-mail: ceyhanhacioglu@gmail.com

E-mail: zeynepkusu07@gmail.com

E-mail: suslu@ogu.edu.tr

E-mail: kanbak.g@gmail.com

Öz

Majör depresif bozukluk, kişinin sosyal işlevlerini ve günlük yaşama dair etkinliklerini rahatsız edecek dereceye ulaşmış üzüntü, melankoli veya keder durumudur. İlaç ile tedavisi ise özellikle kişilerin tedaviye olumlu yanıt vermesi noktasında yetersiz ve iyileşme sürecinden uzakta kalmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar insanlarda meydana çıkan bu depresif bozukluklarda beslenme yer alan vitamin ve minerallerin önemli bir rolü olduğuna yönelik kanıtlar ortaya koymaktadır. Merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri sonucu Folat ve B12 vitamini bu noktada çalışmaların odağı olmaktadır. Çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi psikiyatri servisine başvuran ayakta tedavi edilen hastaların Folat ve B12 vitamin düzeyleri incelendi. Bu amaçla 2016 yılında psikiyatri servisine başvuran, B12 vitamin düzeyleri ölçülen 343 hastanın ve Folat düzeyleri ölçülen 250 hastanın verileri retrospektif olarak belirlendi. Elde edilen tüm veriler, SPSS 21 paket programı ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Değerlendirme sonucunda, Folat eksikliğinin prevalansı %15,6, B12 vitamin eksikliğinin prevalansı ise %15,45 olarak bulunmuştur. Literatür ile uyumlu çıkan sonuçlarımız için majör depresif bozukluk tanı ve tedavi sürecinde rutin olarak B12 vitamininin ve Folat düzeylerinin takip edilmesi gerektiği söylenebilir. Özellikle antidepresan kullanımının kısıtlanması ve semptomların giderilmesi noktasında yapılacak vitamin takviyeleri ile olumlu sonuçlar alınabileceği yorumu yapılabilir.

Anahtar kelimeler: B12, Depresyon, Folat, Psikolojik bozukluklar.

Abstract

Major depressive disorder is sadness, melancholy, or grief, which has reached a degree of disturbance for one's social functions and activities of daily living. Drug treatment is inadequate at the situation where people respond positively to treatment, and is far from the recovery process. Recent studies have shown evidence that vitamins and minerals in the diet play an important role in these depressive disorders that occur in humans. The effects on the central nervous system are the resultant Folate and B12 vitamins. In our study, Folate and vitamin B12 levels of outpatients treated with Eskişehir Osmangazi University psychiatric department were examined. For this purpose, 343 patients with vitamin B12 levels and 250 patients with Folate levels who were referred to a psychiatric service in 2016 were retrospectively determined. All the data obtained were evaluated statistically by SPSS 21 package program. As a result of the evaluation, the prevalence of folate deficiency was found to be 15.6% and that of vitamin B12 deficiency was found to be 15.45%. For our results consistent with the literature, it can be said that vitamin B12 and folate levels should be routinely monitored during the diagnosis and treatment of major depressive disorder. Especially, antidepressant use restriction and relieving symptoms can be interpreted as positive results with vitamin supplements.

Key words: B12, Depression, Folate, Psychological disorders.

*Corresponding author

This study has been presented as abstract in EurasianBioChem 2018

Handling Editor: M. Sevindik

1. Giriş

Depresyon başta gelişmiş ülkeler olmak üzere bütün dünyada çığ gibi büyüyen salgın bir hastalıktır. Dünya'da halen bütün yaş grupları içerisinde solunum yolu rahatsızlıkları, ishal ve AIDS'den sonra en çok maluliyet yapan dördüncü hastalık; 15-44 yaşları için ise ikinci has-

talıktır. Bu hızla gidilirse 2020'de bütün yaş grupları için ikinci hastalık olacaktır. Dünya'da her yıl 800.000 kişi depresyon nedeni ile intihar etmektedir (Acarkan ve Nazlıkul 2017). Major depresif hastalıklar (MDD) ekonomik sıkıntılar, intihar oranları ve yüksek morbidite oranlarıyla

yaygın psikiyatrik hastalıklardır (Prince vd. 2007). Major depresif hastalardaki biyolojik çalışmalar da metabolik ve hormonal bozukluklar ön plana çıkmaktadır (Assies vd. 2010). İlaç-nutrient etkileşimleri, mikronutrientlerin azalmasına veya değişik yollar tarafından azaltılmasına sebebiyet verebilir. Mikronutrientlerin eksikliği iki milyar insanı ilgilendiren küresel bir sorundur. Psikoterapotik ilaçlardan "benzodiazepin" melatonin ve kalsiyum metabolizmasını, selektif serotonin geriemiilim inhibitörlerinin (SSRI) folik asit metabolizmasını, trisiklik antidepressanlardan, "phenothiazines" koenzim Q10 ve B2 vitamini etkiledikleri ve bu ilaçların endojen üretimde eksikliklere yol açtığı açıklanmıştır (Karadima vd. 2016). Kullanılan ilaçların yan etkileri ve yeni yolların ortaya çıkması araştırma konularında yenilikler doğurmakta ve insan sağlığı açısından eksikliklerin yerine yeni tedavi stratejilerine gereksinim duyulmaktadır.

Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre Türkiye'de, 2012 yılında 37 milyon 351 bin 187 kutu, 2013 yılında 37 milyon 355 bin 35 kutu, 2014 yılında 39 milyon 246 bin 223 kutu, 2015 yılında 43 milyon 563 bin 596 kutu antidepressan kullanıldı. 2016 yılının ilk 9 ayında, 33 milyon 638 bin 916 kutu ilaç tüketimi gerçekleşmiştir (Inan 2017).

Yakın zamanda birçok yeni antidepressan ilaç geliştirilmiştir ancak tedaviye yanıt oranlarının iyileşmediği ve depresif hastalığın tedavisi yetersiz kalmaya devam ettiği bildirilmiştir. Bu nedenle depresyon ve anksiyete bozuklukları gibi hastalıklarda yapılacak bütüncül değerlendirme ile ilişkili faktörleri de değerlendirmek uygun olacaktır. Depresif belirtilerde beslenme faktörlerinin olası rolü üzerine araştırmalar giderek artmaktadır.

Folat ve B12 vitamini merkezi sinir sistemi fonksiyonlarıyla ilgili birçok önemli süreçte yer almaktadır (Bjelland vd. 2003).

Folik asit, monoamin nörotransmitterleri, fosfolipitler ve nükleotidlerin üretimi için gerekli olan tek karbon transfer (metilasyon) reaksiyonlarında rol oynayan bir vitamindir. Zihinsel bozukluklarla düşük folik asit seviyeleri arasındaki ilişkinin önemli kanıtları bazı çalışmalarda gösterilmiştir (Simon ve Young 2007). Azalmış folik asit seviyeleri, tedaviye yanıt oranlarının düşürülmesi ve hastalıkların nüksetme riskinin daha yüksek olması ile de ilişkilendirilmiştir (Lazarou ve Kapsou 2010). Mental hastalıklarda iştahın azalması ile folat absorpsiyonunun azalması ve vücutta aşırı folat tükenmesine yol açtığı hipotezi ileri sürülmüştür (Alpert ve Fava 2007). Folik asit eksikliği ve zihinsel hastalık ilişkisi üzerine yapılan araştırmalar, psikiyatrik hastalarda folik asit düzeylerinin azaldığını gösteren çalışmalarla 1960'lı yıllara kadar uzanmaktadır (Simon ve Young 2007).

B12 (kobalamin) vücudun çeşitli sistemlerini etkileyen temel vitaminlerden biridir. Eksiklik durumunda; hematolojik (megaloblastik, makrositer anemi), nörolojik (demyelinizasyon, parestezi), gastrointestinal (anoreksi, glossit) hastalıkların yanı sıra psikiyatrik semptomların da ortaya çıktığı bilinmektedir (Tufan vd. 2012). Psikiyatrik belirtiler, diğer sistemlerden kaynaklanan semptomlarla eşzamanlı olmayabilir ve hatta onlardan önce gelebilir (Bolander-Gouaille ve Bottiglieri 2007). B12 vitamini eksikliği olan hastalarda teşhis edilebilecek psikiyatrik

bozukluklar arasında depresyon, bipolar bozukluk, panik bozukluk, psikoz, fobiler ve demans sayılabilir.

Zihinsel bozukluklarla düşük folat ve B12 vitamini seviyeleri arasındaki ilişkinin önemli kanıtları bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı ayakta tedavi edilen psikiyatrik hastalarda folat ve B12 vitamini eksikliği retrospektif olarak prevelansını değerlendirmektir.

2. Materyal ve Metot

Bu çalışma, 2016 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Psikiyatri Servisine başvuru yapan B12 ve folat düzeyi ölçülen hastaların, retrospektif olarak verilerinin taranmasıyla gerçekleştirildi. B12 vitamini değerlendirilmesinde 200-771 pg/mL, folat değerlendirilmesinde ise 4,6-18,7 ng/mL arasındaki referans değerler kullanıldı. 4,6 ng/mL'nin altındaki folat seviyeleri ve 200 pg/mL altındaki B12 vitamini seviyeleri yetersiz olarak kabul edildi. Objektif değerlendirmenin yapılabilmesi için tüm tanı grupları çalışmaya dâhil edildi. Toplamda 593 hastanın folat ve B12 vitamini değerleri ele alındı. Bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS 21 programı kullanıldı ve ki-kare testi uygulandı.

3. Bulgular

Çalışmamızda 343 hastanın B12 vitamini düzeyi ölçüldüğü tespit edildi. Yaş ayrımı yapılmadan cinsiyetlere göre B12 seviyeleri değerlendirildi. 53 (%15,5) hastanın B12 düzeyinin 200 pg/mL'nin altında olduğu saptanırken 290 hastanın B12 seviyelerinin 200 pg/mL'nin üstünde olduğu bulundu. Cinsiyet ayrımına göre yapılan istatistiksel analiz sonuçlarında anlamlı bir farklılığın olmadığı bulundu ($P>0.05$). Tab. 1'de belirtildiği gibi 2016 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGÜ) Tıp Fakültesi Psikiyatri Servisine başvuran hastaların verilerine göre hastaların %84,5'inin B12 seviyeleri 200 pg/mL'nin üzerindeydi. 2016 yılında ESOĞÜ Tıp Fakültesi Psikiyatri Servisine başvuran 250 hastanın folat düzeyleri ölçülmüş ve elde edilen sonuçlara göre hastaların %15,6'sının folat seviyesi 4,6 ng/mL'nin altındayken %84,4'ünün folat seviyeleri 4,6 ng/mL'nin üzerindeydi (Tab. 2). Cinsiyet ayrımına göre hastaların folat seviyeleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($P<0.05$).

4. Tartışma

Bu çalışmada folat eksikliğinin prevelansı %15,6, B12 vitamini eksikliğinin prevelansı ise %15,45 olarak bulunmuştur. Sonuçlarımız diğer çalışmalarda elde edilen prevalansa benzer şekilde iken verilerimiz bazı çalışmalar ile karşılaştırılabilir değildir. Depresif hastalarla ilgili birçok çalışmada düşük folat düzeyleri bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada duygulanım bozukluğu olan hastaların %56'sından azında folat eksikliği olduğu bildirilmiştir (Shorvon vd. 1980). Majör depresif bozukluğu olan hastalardaki bir çalışmada, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında serum ve RBC folatının anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur (Coppen vd. 1989). Depresif belirtiler, düşük folat düzeyi ile ilişkili olan Parkinson hastalığı ve epilepsi gibi çeşitli nörolojik hastalıklarda morbiditeye önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır.

Tablo 1: Psikiyatri servisine başvuran hasta sayısı ve B12 seviyeleri.

B12 Seviyeleri	Cinsiyet		Toplam	Yüzde	Sig. (P<0,05)
	Kadın	Erkek			
B12<200 pg/mL	25	28	53	%15,5	0,092 ^a
B12>200 pg/mL	176	114	290	%84,5	

^a: Yates Ki-Kare Testine göre bulunan P değeri.

Tablo 2: Psikiyatri servisine başvuran hasta sayısı ve folat seviyeleri.

Folat Seviyeleri	Cinsiyet		Toplam	Yüzde	Sig. (P<0,05)
	Kadın	Erkek			
Folat<4,6 ng/mL	13	26	39	%15,6	0,006 ^a
Folat>4,6 ng/mL	124	87	211	%84,4	

^a: Yates Ki-Kare Testine göre bulunan P değeri.

Antiepileptik ilaçlar aynı zamanda tek karbon metabolizmasını esas alarak folat durumunu bozarak etkilediği; düşük folat düzeyleri, depresyon ve diğer zihinsel değişikliklerin epilepside görüldüğü bildirilmiştir (Rosche vd. 2003). Depresyonun genellikle hem folat hem de B12 eksikliği ile ilişkili olan yaşlanmaya ve demansa eşlik ettiği gözlenmiştir (Reynolds 2002). Hong Kong'da yapılan ilginç bir araştırmada majör depresyonu olan hastaların serum folat seviyelerinin normal olduğu tespit edilmiştir (Lee vd. 1998). Bu alanda geleneksel Çin diyeti yeşil sebzelerin yüksek bir oranını içerdiği ve dolayısıyla folat bakımından zengin olduğu bildirilmektedir (Lee vd. 1992). Bu çalışmada lityum bakım tedavisine iyi yanıt veren hastaların, serum folat konsantrasyonlarının tatmin edici olmayan yanıtlara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (p<0.05). Yaşam boyu majör depresyon oranının Çin diyetlerine sahip bazı ülkelerde (örneğin Tayvan'da %1,5) Avrupa'ya kıyasla çok daha düşük olduğunu belirtmek gerekir (örneğin Fransa'da %16,4) (Chen vd. 1993; Weissman vd.1996).

B12 vitamin eksikliğinin nörolojik ve psikiyatrik belirtilerin patofizyolojisi henüz tam anlamıyla açığa kavuşturulamamıştır (Demet vd. 2006). Yapılan bir araştırmada depresif hastaların yaklaşık %31'inin B12 seviyesinin düşük olduğu saptanmıştır (Carney ve Sheffield 1978), Amerikan Kadın Sağlığı ve Yaşlanma araştırmasında depresif olan yaşlı kadınların depresif olmayanlara göre B12 vitamini eksikliğini daha yaygın olduğu bildirilmiştir. Bu toplum temelli çalışmada metabolik açıdan önemli vitamin B12 eksikliği hafif derecede depresif hastaların %17'sinde ve şiddetli depresyon hastalarının %27'sinde mevcut olduğu gösterilmiştir (Penninx vd. 2000). Yatan hastalarda yapılan bir çalışmada B12 düzeylerinin %5-30 arasında olduğu, psikiyatrik sorunu olmayanlarda ise %3-5 arasında olduğu bildirilmiştir (Bhat vd. 2005). Bazı çalışmalarda yaşlarına ve önceki sağlık durumuna bakılmaksızın özellikle bilişsel bozukluğu ve bunaması olan psikiyatrik hastaların ilk başvurularında serum vitamin B12 ve folat seviyelerinin rutin tarama testi olarak kullanılması önerilmiştir (Lerner vd. 2006). Türk ve Alman hastalarının karşılaştırıldığı bir

çalışmada Türk hastalarda B12 düzeyi Alman hastalara göre daha düşük bulunmasından dolayı özellikle Türk hastalarda B12 düzeylerine bakılması önerilmiştir (Yener ve Van Loon 2009). Atadağ ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada depresyon tanısı alan ve almayan iki grupta B12 seviyeleri değerlendirilmiş; depresyon tanısı alan 1346 hastanın 217'sinin (%16,1) B12 düzeyini 200 pg/mL'nin altında olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim sonuçlarımızın pravelens değeri bu çalışmaya oldukça yakındır.

Bahsedilen çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesi bakımından sınırlamalar mevcuttur. Depresyonun beslenme ve vitamin alımını değiştirebileceği akla uygundur. Karışık faktörler ve yorumlama için düzeltme yapmak zor olabilir. Çalışmamızın retrospektif olması, tanıların birbirinden ayrılmaması, popülasyon sayısının azlığı gibi kısıtlamaları mevcuttur. Taramanın Eskişehir ilinde yapılması çalışmamızın pozitif tarafı olarak değerlendirilebilir. Ancak konu üzerinde daha kesin yorum yapabilmemiz için prospektif, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. Sonuç

Depresif hastalarda folat ve B12 vitamininde azalma olduğuna dair önemli kanıtlar vardır. Sonuçlarımızda B12 ve folat düzeylerini literatürdeki bazı çalışmalar ile tutarlı bulmamızdan dolayı psikiyatrik hastaların semptomlarının ve tedavi direncinin önlenmesinde folat ve B12 düzeylerinin rutin olarak değerlendirilmesi gerektiğini söyleyebiliriz. Hastalığın seyrinde vitamin desteğinin geniş ölçekli sistematik çalışmalarının olmamasına rağmen ülkemizdeki antidepresan kullanımını azaltmak ve depresyon hastalarında vitamin takviyeleri başlatmak gerektiğini önerebiliriz. Bununla birlikte, bu tavsiyelerin geçici olduğunu ve geniş sistematik denemelerden elde edilen ilave kanıtların gerekli olduğunu vurgulayabiliriz.

Conflicts of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Kaynaklar

- Acarkan T, Nazlıkul H. 2017.** Depresyona Tamamlayıcı Tıp Yaklaşımı. *Journal of Complementary Medicine, Regulation and Neural Therapy* 11: 1.
- Alpert J, Fava M. 1997.** Nutrition and depression: the role of folate. *Nutr Rev*, 55:145–149.
- Assies J, Pouwer F, Lok A, Mocking, RJ, Bockting CL, Visser I, Schene AH. 2010.** Plasma and erythrocyte fatty acid patterns in patients with recurrent depression: A matched case–control study. *PLoS ONE*, 5: 10635.
- Bhat RS, Chiu E, Jeste DV. 2005.** Beslenme ve geriatrik psikiyatri: ihmal edilmiş bir alan. *Curr Opin Psychiatry*, 18: 609–14.
- Bjelland I, Ueland PM, Vollset SE. 2003.** Folate and depression. *Psychother Psychosom*, 72: 59–60.
- Bolander-Gouaille C, Bottiglieri T. 2007.** Homocysteine-Related Vitamins and Neuropsychiatric Disorders. Paris: Springer.
- Carney MWP, Sheffield BF. 1978.** Serum folic acid and B12 in psychiatric in-patients. *Psychol Med*, 8: 139–144.
- Chen CN, Wong J, Lee N, Chan-Ho M W, Lau J T F, Fung M. 1993.** The Shatin Community Mental Health Survey in Hong Kong. *Arch Gen Psychiatry*, 50: 125–133.
- Coppen A, Swade C, Jones S A, Armstrong R A, Blair J A, Leeming R J. 1989.** Depression and tetrahydrobiopterin: the folate connection. *J Affect Disord*, 16: 103–107.
- Demet D, Telci Fİ, Dilbaz N, Okay T. 2006.** B12 vitamini eksikliğine bağlı psikotik bozukluk. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 16: 109–113.
- İnan M. 2017.** 10 kişiden 1'i ilaç kullanıyor. <http://www.milliyet.com.tr/10-kisiden-1-i-ilac-kullaniyor-gundem>, [Son güncelleme: 24.03.2017].
- Karadima V, Kraniotou C, Bellos G, George T. 2016.** Drug-micronutrient interactions: food for thought and thought for action *The EPMA Journal*, 7: 10.
- Lazarou C, Kapsou M. 2010.** The role of folic acid in prevention and treatment of depression: an overview of existing evidence and implications for practice. *Complement Ther Clin Pract*, 16: 161–166.
- Lee S, Chow CC, Shek CC, Wing YK, Chen CN. 1992.** Folate concentration in Chinese psychiatric outpatients on long-term lithium treatment. *J Affect Disord*, 24: 265–270.
- Lee S, Wing YK, Fong S. 1998.** A controlled study of folate levels in Chinese inpatients with major depression in Hong Kong. *J Affect Disord*, 49: 73–77.
- Lerner V, Kanevsky M, Dwolatzky T, Rouach T, Kamin R, Miodownik C. 2006.** Vitamin B12 and folat serum levels in newly admitted psychiatric patients. *Clin Nutr*, 25: 60–67.
- Penninx BW, Guralnik JM, Ferrucci L, Fried LP, Allen R H, Stabler SP. 2000.** Vitamin B12 deficiency and depression in physically disabled older women: epidemiologic evidence from the Women's health and Aging Study. *Am J Psychiatry*, 157: 715–721.
- Prince M, Patel V, Saxena S, Maj M, Maselko J, Phillips MR, Rahman A. 2007.** No health without mental health. *Lancet*, 370: 859–877.
- Reynolds EH. 2002.** Folic acid, ageing, depression and dementia. *Br Med J*, 324: 1512–1515.
- Rosche J, Uhlman C, Froscher W. 2003.** Low serum folate levels as a risk factor for depressive mood in patients with chronic epilepsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 15: 64–66.
- Shorvon S, Carney MWP, Chanarin I, Reynolds E. 1980.** The neuropsychiatry of megaloblastic anaemia. *Br Med J*, 281: 1036–1038.
- Simon N, Young J. 2007.** Folate and depression a neglected problem. *Psychiatry Neurosci*, 32: 80–82.
- Tufan AE, Bilici R, Usta G, Erdoğan A. 2012.** Mood disorder with mixed, psychotic features due to vitamin B12 deficiency in an adolescent: case report. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 6: 25.
- Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, Joyce PR, Karam EG, Lee CK, Lellouch J, Lepine JP, Newman SC, Rubic-Stipek M, Wells JE, Wickramaratne PJ, Wittchen HU, Yeh EK. 1996.** Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*, 276: 293–299.
- Yener G, Van Loon P. 2009.** Vitamin B12 Status in Patients of Turkish and Dutch Descent with Depression: A Comparative Cross-Sectional Study. *Ann General Psychiatry*, 8: 18.