

Duygudurum Bozuklukları ve Folatlar

Prof. Dr. Hüray FİDANER*

Folatlar, ilk kez 1940'larda sentezlenmiş, başlangıçta tüm işlevlerinin hemopoetik alanda olduğu düşünülmüştür. Oysa bugün bu vitaminin doğum defektlerini önlediği, ayrıca bazı kanserlerin oluşumu ve kardiyovasküler alanlardaki etkileri bilinmektedir. Merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri nedeniyle psikiyatrideki önemi artmakta ve bu alanda çalışmalar sürmektedir.

Oral alınan folat iki biçimde bulunur: Folik asit ve folinik asit. Folinik asit metabolik aktif preparattır. Folik asite yanıt alınamayan durumlarda yeğlenebilir. Bilinen endikasyon alanları dışında diş etlerini güçlendirme amacıyla, serviks displazisinde, ülseratif kolitte ve vitiligoda sağaltım amacıyla kullanılır.

Tahıllar, koyu yeşil sebzeler, portakal suyu, sakatat-ta bulunur. Aşırı pişirme vitamini yok eder. Folatların önemi, hem genel tıpta, hem de psikiyatrik bozukluklarda giderek artmaktadır.

Folatların organizmadaki etkilerini anlayabilmek için B₁₂ ve homosistein ile ilişkilerini bilmek gerekir.

Folat-B₁₂-homosistein ilişkisi

Psikiyatrik bozukluklarla B₁₂ ve folat düzeyi ilişkisi 1940'lardan bu yana üzerinde çalışılan bir konudur.

Belki sadece demansla ilişkisinin iyi bilindiği söylenebilir. Diğer psikiyatrik bozukluklar ise yeterince çalışılmamıştır (Hutto 1997).

Folat, organizmada glisinden serin sentezi için karbon sağlayıcı olarak işlev görür. Folat, başlangıçta 5-Metil-tetra-hidro-folat'a dönüşmekte, B₁₂ vitamini-ne bağlı methionin sentetazın katalize ettiği bir reaksiyon yoluyla homosisteinle birleşmekte ve L-methionin ortaya çıkmaktadır. Methioninin oluşumu bu yolla ve bir miktar diyetle alınır. Methionin, methionin adenozin transferaz (MAT) enzimi aracılığıyla ATP ile birleşir ve S adenozil-methionin ortaya çıkar (SAME veya ademethionin). SAME ise merkezi sinir sisteminde gerçekleşen 35 kadar transmetilasyon reaksiyonundan sorumludur. Bu süreç, pürin prekürsörleri, transfer RNA, metilkobalamin sentezi, metil kobalamin senteziyle de dolaylı olarak ilgilidir (Jaffe ve Schilling 1991).

Özetle, Folat ve B₁₂ vitaminleri, homosisteinin methionine dönüşmesi ve adenosil-methionin sentezi için gerekli maddelerdir. S-adenosil methionin, protein, fosfolipit, DNA ve nörotransmitter metabolizmasındaki pek çok metillenme aşamasından sorumludur. Folat ve B₁₂ yetmezliği öteden beri depresyon, demans, demiyeline myelopatilerden sorumlu bulunmuştur. Folat yetmezliği özgül olarak merkezi monoamin metabolizmasını etkiler (Bottiglieri 1996). Folat ve B₁₂ eksikliği homosistein-

* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İZMİR

tein düzeyinin yükselmesini sonuçlar. Bu da kardiyovasküler ve kognitif sorunları ortaya çıkarır.

Özellikle yaşlılarda homosistein düzeylerinin yüksek bulunması B₁₂ yetmezliğini düşündürür (Stabler ve ark. 1996). Homosistein asit ve sülfonik asit NMDA reseptörleri üzerinde endojen agonist etki yapar. Homosisteinemiyle ilişkili 5,10-methylenetetrahidrofolate reductase enziminin kalıtsal yatkınlıkla ilişkili olabileceği söylenmektedir (Parnetti ve ark. 1997).

Homosisteinin serum düzeyi 13.2 mikromol/lit den fazla normal sınırlarda olduğu söylenir. 13.2-16.0 mikromol/lit düzey yükselme eğilimini gösterir, 16 mikromol/lit den fazla değerler yüksek homosistein düzeyi anlamına gelir.

Folat yetmezliği dendiğinde, eritositte 140 ng/ml, plazmada 3 ng/ml'nin altındaki değerler anlaşılır. Genel olarak plazmada ölçülür 2.5 ng/ml'nin üzeri normal, 1.5-2.5 ng/ml düşük, 1.5 ng/ml'nin altındaki değerler yetmezlik olarak kabul edilir.

B₁₂ için 200 pg/ml'nin üzerindeki serum düzeyleri normal kabul edilir. 160-200 pg/ml düşük, 160 pg/ml'den aşağıdaki değerler yetmezlik sınırındadır (Fava ve ark. 1997).

Genel Tıp ve Folatlar

Kanser ve folatlar:

Mikroskop altında bakıldığında folat yetmezliği olan hücreler prekanseröz hücrelere benzetilmiştir. 1980'lerden sonra ise bu iki durum arasında işlevsel bir ilişkinin olduğu bilinmektedir. Bugün folatların kanserden koruyucu olduğu kabul edilir. Ancak bu etki doza bağımlıdır ve günlük dozun en az bir miligram olması gerekir. Yalnızca, folat varlığında büyüyen kolorektal kanserler bunun dışındadır.

Folat düzeyi ile diğer epitel kökenli kanserler (serviks, mide, özafagus, akciğer) de ilişkili bulunmuştur.

Folatlar, kanser kemoterapisinde kullanılan bazı ilaçlarla akrabadırlar. 1949'da bulunan ve folatlardan sadece iki atomu farklı olan bir madde olan methotrexate, özellikle çocukluk dönemi lösemilerinde başarıyla kullanılmaktadır. Methotrexate, folik asitin 4-amino, 10- methyl türevidir. 1950'lerde Heidelberger ve arkadaşlarının bulduğu folata bağlı bir dizi kimyasal süreci durduran bir

başka ilaç olan 5-fluorouracil, thymidine sentezini inhibe ederek kanser hücrelerinin çoğalmasını önlemekte ve kanser kemoterapisinde kullanılmaktadır.

Bazı antibiyotiklerin, örneğin sulfonamidlerin etki düzeyi de bakteride folat sentezinin inhibisyonudur.

Gebelik / doğum ve folatlar:

Folat, spina bifida, anensefali gibi konjenital nöral tüp defektlerini önlemektedir. İlk kez 1950'lerde annelerin folat serum düzeyi ile yeni doğanda defekt görülme sıklığı arasında ilişki bulunmuştur. 1970'lerde yapılan olgu-kontrol çalışmalarıyla bu gözlem desteklenmiştir. Gebeliğin ilk altı haftasında yüksek dozda (400 µg/gün) folat kullanıldığında, bu defektlerin %80 önlenebildiği gösterilmiştir. Diyetle ancak ortalama 180 µg/gün alınabildiğini de belirtmek gerekir. Maternity blues ve post partum depresyonla folat yetmezliği ilişkili bulunmuştur (Rouillon ve ark. 1992).

Kardiyovasküler sistem ve folatlar:

Folat eksikliği serum homosistein düzeyinin yükselmesini sonuçlar. Homosistein düzeyinin artması tromboembolik hastalık riskini arttırmaktadır. Folat düzeyinin azalması, folat prekürsörü olan homosisteinin artmasına yol açarak tromboembolik hastalıklara yol açmaktadır. Bunların başlıcaları myokard enfarktüsü, serebral ve periferik vasküler hastalıklardır. "Framingham Heart Study" gibi geniş ölçekli çalışmalarda homosistein düzeyini yükselten en önemli etkenin folat eksikliği olduğu konusu kesinlik kazanmıştır.

Merkezi sinir sistemi ve folatlar:

Folat, mental işlevlerle yakın ilişkili bir vitamindir. Folat eksikliğinde genel olarak depresif belirtiler sık görülür. Folattan yoksul diyet alanlarda bitkinlik unutkanlık tanımlanmış, maddenin eklenmesiyle tablonun düzeldiği gözlemlenmiştir. Eksiklik şiddetlendikçe depresif belirtilerin arttığı, tabloya megaloblastik anemi ve polinöropati tablosunun eklendiği gözlenmiştir. Ayrıca major depresif bozukluk tanısı alan olguların %15-%38 kadarında folat eksikliği bildirilmiştir (Alpert ve Fava 1997). Folat eksikliği ayrıca yaşlılarda kognitif bozulmaya yol açar (Bell ve ark. 1990, Ortega ve ark. 1996).

Duygudurum bozuklukları ve folatlar:

Folat eksikliği ile hastaların psikiyatri kliniğine yatışları arasında ilişki bulunmuştur. Depresyondaki hastalarda serumda veya kırmızı kürelerdeki folat düzeyinin azaldığı saptanmıştır. Bu olgularda anemi enderdir, olguların ancak dörtte birinde makrositoz görülmektedir. B₁₂ eksikliği folat eksikliğine göre daha enderdir. B₁₂ düzeyleri depresyonlu olguları depresyonsuzlardan ayırmaya yetmemektedir. Ancak folat eksikliği olan olguların çoğunda B₁₂ düzeyleri de düşük olmaktadır.

Bir çalışmada hastaneye yatırılarak sağaltımı gereken psikiyatrik olgularda eritrosit içi folat düzeyleri, ayaktan izlenenlerden daha düşük bulunmuştur. Ancak bunun hastaların diyet özelliklerinden mi yoksa hastalıktan mı kaynaklandığı kesin değildir (Thornton ve Thornton 1978).

Tanılar açısından bakıldığında depresif bozukluk tanısı alanların diğer alt gruplardan daha düşük folat düzeyine sahip olduğu görülmüştür. Folat düzeyi azalmış olan ikinci hasta grubu alkolizm sağaltımı görenlerdir. En düşük folat düzeyleri ise endojen depresyonlularda bulunmuştur (Carney ve ark. 1990).

Bir başka çalışmada, major depresyonu olan bazı olgularda kırmızı küre folatı düşük bulunduğu halde bu özelliğin endojenite ve kilo kaybıyla ilişkisi gösterilememiştir (Abou-Saleh ve Coppen 1989).

DST non-supresif olan hastalarda B₁₂ eklenmesi depresif belirtileri değil DST testi bulgularını düzeltmektedir (James ve ark. 1986). Bir çalışmada folat metaboliti olan "5-metil-tetra-hidro-folat" düzeyleri tedavi öncesinde depresyon şiddeti ile paralel düzeyde azalma göstermiştir. Günde 50 mg metil-tetra-hidro-folat verilen MD li yaşlı hastaların %81'inde düzelme görülmüştür (Guaraldi ve ark. 1993).

Görüldüğü gibi folat düzeyleri ile sağaltıma yanıt arasında ilişki olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Folat düzeyi düşük olan olgular sağaltıma folat düzeyi normal olanlardan daha güç yanıt vermektedir. Major depresyon tanısı alan 213 olgu ile yapılan bir çalışmada, folat düzeyi düşük ve normal olan kişilerin fluoksetinle sağaltıma başlandıktan 8 hafta sonraki yanıtları karşılaştırılmış, folat düzeyi düşük olanların yanıtları normal bulunanlara göre zayıf bulunmuştur. Hatta düşük folat düzeyleri, te-

davi öncesi saptanan depresyon şiddetine kıyasla tedaviye yanıt açısından daha önemli bir faktör olarak değerlendirilmiştir, ayrıca düşük folat düzeylerinin melankolik depresyonu olan grupta daha çok olduğu dikkati çekmiştir (Fava ve ark. 1997).

Bu alandaki ilginç bir bulgu, folat düzeyinin düşük olmasının trisikliklere yanıtta çok SSRI grubu ilaca yanıtları etkilemiş olmasıdır.

Folat yetmezliği ve major depresyonu olan kişilerde tek başına folat verilmesinin bile depresyon belirtilerini ortadan kaldırdığı bildirilmektedir. Bu bulgu, akla folatların intrensek antidepresan olma özelliği mi var sorusunu getirmektedir. Özellikle tedaviye dirençli depresyonda hastanın folat düzeyinin kontrol edilmesi gerekir. Major depresyon tanılı 213 hastada yapılan bir çalışmada makrositoz ve anemi görülmediği halde düşük folat ve B₁₂ düzeyi saptanabildiği, sağaltıma direnç değerlendirilirken bu ölçümlerin yapılmasının önemli olduğu vurgulanmaktadır. Yanıt vermeyenlerin dörtte birinde Folat, dörtte birinde B₁₂ eksikliği saptanmıştır (Mischoulon ve ark. 2000).

Major depresif bozuklukta ayrıca SAME eklenmesiyle antidepresanlar ölçüsünde düzelme sağladığı bildirilmiştir (Reynolds ve ark. 1984). SAME tetrahidrobiopterin (BH4) sentezini kontrol eder. Tetrahidrobiopterin (BH4) ise depresif bozukluklarda etkili mono aminlerle ilişkili (Da, NE, 5-HT) fenilalanin ve triptofan metabolizmasında rol oynar (Carney ve ark. 1986). Yani SAME merkezi sinir sisteminin en önemli metil sağlayıcısıdır. Yapılan çalışmalarda depresyonu olan kişilerde BH4 sentezi, kontrollerle karşılaştırıldığında yetersiz bulunmuştur. BH4 ile serum folat düzeyleri ilişkili bulunmuş, folat düzeyleri düşük olmayan MD hastalarında BH4 yüksek bulunmuştur. BH4, katekolamin ve indolaminlerin sentezinde önemli bir kofaktör olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca egzojen BH4'ün antidepresan etkisi olabileceği düşünülmüştür (Knapp ve Irwin 1989). Bir çalışmada major depresif bozukluğu olan 44 olguda folat düzeyleri ölçülmüş, düşük folat düzeyleri ile mevcut epizodun yineleyici tipte olması, hastanın yaşı ve hastalığın başlangıç yaşı ile arasında pozitif yönde korelasyon bulunmuştur (Levitt ve Joffe 1989).

Hong Kong'da yapılan bir çalışmada Major depresyon tanısıyla ilk kez başvuran hastaların serum folat düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük,

kırmızı küre folat düzeylerinin ise yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu düzeylerin hastaların yaşı, hastalık süresi, önceden kullandıkları psikotropolar ve Hamilton Depresyon ve Beck Depresyon Ölçeği puanları ile ilişkisi gösterilememiş ve hastalığa ikincil olduğu düşünülmüştür (Lee ve ark. 1998).

Düşük folat düzeyi ile giden depresyonun daha çok melankolik özellikte olduğu ve fluoksetine daha zayıf yanıt verdiği görülmüştür. Oysa homosistein ve B₁₂ düzeyleri depresyon ile bu derecede ilişkili bulunmamıştır (Fava ve ark. 1997). Klinik düzeyde depresyonu olan kişilerin diyetlerinde bazı ana maddelerin-örneğin triptofanın azalması ve çoğalmasının beyinde serotonin sentezini etkilediği ve klinik belirtilerde değişmelere yol açtığı bilinir. Ayrıca triptofan yoksunluğu SSRI grubu ilaçların etkisini azaltmaktadır.

Alpert ve Fava serum ve kırmızı kürelerdeki folat konsantrasyonu azalmasının depresyonlu hastaların yaklaşık %38'inde görüldüğüne işaret etmişlerdir. Folat yetmezliği ile antidepresanlara yanıtızlık arasında ilişkiye dikkat çekmişler, hastanın sağaltım planına folat eklemenin risksiz ve düşük maliyetli olduğunu da öne sürmüşlerdir. Ancak aşırı folat ve SSRI kullanımının serotonin sendromuna yol açabileceği de unutulmamalıdır.

Hong Kong'da major depresyonu olan kişilerle yapılan bir çalışmada MD'de serum folatı düşük olduğu halde, eritrosit içi folat düzeyleri kontrollerden farksız ve normal düzeyde bulunmuştur (Lee ve ark. 1998). Bir başka çalışmada antidepresana iyi yanıt veren olguların kırmızı küre folat düzeyleri yüksek bulunmuştur (Wesson ve ark. 1994).

46 yatan hastada yapılan incelemelerde olguların %52 sinde kontrol grubuna göre düşük plazma homosisteini bulunmuş, plazma homosisteini düşük olan hastalarda serum kırmızı küre ve BOS'ta folat düzeyi ve ayrıca BOS'ta 5-HIAA, HVA, ve MHPG düşük bulunmuştur. Kontrol grubundan farklı olarak depresyon grubunda serum homosistein düzeyi kırmızı küre folat düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. Buradan yola çıkılarak vitamin replasmanının önemi vurgulanmıştır (Botigliari ve ark. 2000).

Serum MeTHF düzeyleri ECT tedavisi öncesi ve sonrası karşılaştırılmış, hastalarda genel olarak kontrollerden düşük olması dışında tedaviyle ortaya çıkan bir fark gösterilememiştir (Wilkinson ve ark. 1994).

Folat düzeyleri bipolar bozukluklarda da çalışılmıştır. Manik epizoddaki hastalarla yapılan bir çalışmada kırmızı küre folat düzeyi kontrol grubundan düşük bulunmuştur. Bu durumun, hastaların diyetle folat alım düzeyinden çok hastalıkla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Hasanah ve ark. 1997). Kuşkusuz, bu bilgileri yorumlarken hastanın yaşı, hastalığın kroniklik düzeyi, komorbidite, kaçınıcı epizod olduğu, ilk epizoddan bugüne geçen süre, kullanılan ilaçlar ve diğer beslenmeye bağlı yetersizlikler gibi değişkenler dikkate alınmalıdır. Serum folat düzeyinin ne ölçüde MSS deki düzeyi yansıttığı ise bir başka sorudur. Oral yolla alınan metilfolatın, kan beyin bariyerini geçtiği bilinmektedir.

Lityum kullanan hastalarla yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar vardır. Lityum kullanan ve düşük folat düzeyleri olanların belirtilerinin daha ağır olduğu, ve folat eklenmesinden yararlandıklarını öne sürenler olduğu gibi (Coppin ve Abou-Saleh 1982). Lityum kullanan hastalarda hastalık şiddeti, hastaneye yatış sayısı gibi değişkenlerle folat düzeylerinin ilişkili bulunmadığını öne sürenler de vardır. Lityum kullananlarda folat eklenmesinin, folat düzeyi düşük olan unipolar grup için daha akılcı olacağı düşünülmüştür. Yazarlar lityum kullanımı sırasında iyi yanıt için 300-400 mikrogram folik asitin eklenmesini önermektedirler (McKeon ve ark. 1991).

Sonuç olarak affektif bozukluğu saptanan kişilerden özellikle kognitif belirtileri olanlar, sağaltıma iyi yanıt vermeyenler, gebe ve yeni doğum yapanlarda, lityum kullananlar ve yaşlı hastalarda serum folat ve B₁₂ düzeylerinin bakılmasının, gerekirse vitamin eklenmesinin, maliyeti fazla olmayan ve iyi sonuçlar alınabilecek bir işlem olduğu söylenebilir (Abou-Saleh ve ark. 1999, Lindeman ve ark. 2000).

KAYNAKLAR

Abou-Saleh MT, Coppin A (1989) Serum and red blood cell folate in depression. *Acta Psychiatr Scand*, 80:78-82.

Abou-Saleh MT, Ghubash R, Karim L ve ark. (1999) The role of pterins and related factors in the biology of early postpartum depression. *Eur Neuropsychopharmacol*, 9(4):295-300.

- Alpert JE, Fava M (1997) Nutrition and depression: The role of folate. *Nutr Rev*, 55:145-149.
- Bell IR, Edman JS, Marby DW ve ark. (1990) Vitamin B₁₂ and folate status in acute geropsychiatric inpatients: Affective and cognitive characteristics of a vitamin nondeficient population. *Biol Psychiatry*, 27:125-137.
- Bottiglieri T (1996) Folate, vitamin B₁₂, and neuropsychiatric disorders. *Nutr Rev*, 54:382-390.
- Bottiglieri T, Laundy M, Crellin R ve ark. (2000) Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 69(2):228-232.
- Carney MW, Chary TK, Laundy M ve ark. (1990) Red cell folate concentrations in psychiatric patients. *J Affect Disord*, 19:207-213.
- Carney MW, Edeh J, Bottiglieri T ve ark. (1986) Affective illness and S-adenosyl methionine: A preliminary report. *Clin Neuropharmacol*, 9:379-385.
- Coppen A, Abou-Saleh MT (1982) Plasma folate and affective morbidity during long-term lithium therapy. *Br J Psychiatry*, 41:87-89.
- Fava M, Borus JS, Alpert JE ve ark. (1997) Folate, vitamin B₁₂, and homocysteine in major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 154:426-428.
- Guaraldi GP, Fava M, Mazzi F ve ark. (1993) An open trial of methyltetrahydrofolate in elderly depressed patients. *Ann Clin Psychiatry*, 5:101-105.
- Hasanah CI, Khan UA, Musalmah M ve ark. (1997) Reduced red-cell folate in mania. *J Affect Disord*, 46:95-99.
- Hutto BR (1997) Folate and cobalamin in psychiatric illness. *Compr Psychiatry*, 38:305-314.
- Jaffe JP, Schilling RF (1991) Erythrocyte folate levels: A clinical study. *Am J Hematol*, 36:116-121.
- James SP, Golden RN, Sack DA (1986) Vitamin B₁₂ deficiency and the dexamethasone suppression test. *J Nerv Ment Dis*, 174:560.
- Knapp S, Irwin M (1989) Plasma levels of tetrahydrobiopterin and folate in major depression. *Biol Psychiatry*, 26:156-162.
- 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.
- Levitt AJ, Joffe RT (1989) Folate, B₁₂, and life course of depressive illness. *Biol Psychiatry*, 25:867-872.
- Lindeman RD, Romero LJ, Koehler KM ve ark. (2000) Serum vitamin B₁₂, C and folate concentrations in the New Mexico elder health survey: Correlations with cognitive and affective functions. *J Am Coll Nutr*, 19(1):68-76.
- McKeon P, Shelley R, O'Regan S ve ark. (1991) Serum and red cell folate and affective morbidity in lithium prophylaxis. *Acta Psychiatr Scand*, 83:199-201.
- Mischoulon D, Burger JK, Spillmann MK ve ark. (2000) Anemia and macrocytosis in the prediction of serum folate and vitamin B₁₂ status, and treatment outcome in major depression. *J Psychosom Res*, 1;49(3):183-187.
- Ortega RM, Manas LR, Andres P ve ark. (1996) Functional and psychic deterioration in elderly people may be aggravated by folate deficiency. *J NUTR*, 126:1992-1999.
- Parnetti L, Bottiglieri T, Lowenthal D (1997) Role of homocysteine in age-related vascular and non-vascular diseases. *Aging (Milano)*, 9(4):241-257.
- Reynolds EH, Carney MW, Toone BK (1984) Methylation and mood. *Lancet*, 28:196-198.
- Rouillon F, Thalassinos M, Miller HD ve ark. (1992) Folate and post partum depression. *J Affect Disord*, 25:235-241.
- Stabler SP, Lindenbaum J, Allen RH (1996) The use of homocysteine and other metabolites in the specific diagnosis of vitamin B₁₂ deficiency. *J Nutr* 126(Suppl 4):1266-1272.
- Thornton WE, Thornton BP (1978) Folic acid, mental function, and dietary habits. *J Clin Psychiatry*, 39:315-322.
- Wesson VA, Levitt AJ, Joffe RT (1994) Change in folate status with antidepressant treatment. *Psychiatry Res*, 53:313-322.
- Wilkinson AM, Anderson DN, Abou-Saleh MT ve ark. (1997) 5-Methyltetrahydrofolate level in the serum of depressed subjects and its relationship to the outcome of ECT. *J Affect Disord*, 32:163-168.