

Vitamin B₁₂ ve Folik Asit Eksikliğinin Psikiyatrik ve Nörolojik Bozukluklarla İlişkisi

Mental and Neurological Disorders Related to Vitamin B₁₂ and Folic Acid Deficiencies

Selen Şen Gülgün Durat Işık Atasoy

Sakarya Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Sakarya

ÖZET

B₁₂ vitamini ve folik asit metabolizmaları birbiriyle ilişkili olan ve merkezi sinir sistemindeki çeşitli metabolik yollar için gerekli olan vitaminlerdir. Bu vitaminler: yüksek konsantrasyonları nöronlar için toksik olan, nöronal plastisiteyi bozan ve nöronal dejenerasyonu aktive eden homosisteinin metionine dönüşmesinde; dopamin, serotonin, nörepinefrin gibi nörotransmitterlerin sentezinde ve nöral membranlardaki fosfolipidlerin metilasyonunda görev alan SAM (S-Adenozil metiyonin)'in sentezinde; metil malonik asitten, Süksinil Co A oluşumunda kofaktör olarak kullanılırlar. B₁₂ ve folik asit eksikliğinin ve bunların eksikliğinde yükselen serum homosistein düzeylerinin; demans, bipolar bozukluk, paranoid psikoz, depresif rahatsızlıklar, duygulanım bozuklukları, şizofreni, Alzheimer, Parkinson gibi psikiyatrik bozuklukların ve subakut kombine dejenerasyon, ataksi, spastisite, myelopati ve nöropati gibi çeşitli nörolojik bozuklukların patogeneze katkıda bulunduğunu öne süren çok sayıda çalışma vardır. Bu derleme makale; B₁₂ vitamini ve folik asit eksikliğine bağlı psikiyatrik ve nörolojik bozuklukların, nasıl oluştuğunu anlatan teorilerle ilgili eldeki çalışmalar kullanılarak hazırlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: B₁₂ vitamini, folik asit, homosistein, psikiyatrik bozukluk, nörolojik bozukluk

ABSTRACT

The vitamin B₁₂ and folic acid are water soluble vitamins the metabolisms of which are connected to each other and which are necessary for various metabolic paths in the central nervous system. These vitamins are used as cofactors in the conversion of the homocysteine, the high concentrations of which are toxic to the neurons, disturbs the neuronal plasticity and promotes the neural degeneration, into methionine; in the synthesis of neurotransmitters such as dopamine, serotonin and neuropeptide; in the synthesis of SAM (S-Adenosyl Methionine) which functions in the methylation of the phospholipids in the neural membranes; and in the synthesis of Succinyl Co A from methyl malonic acid. There are a number of studies suggesting that the deficiencies of the vitamin B₁₂ and folic acid, and the high serum homocysteine levels heightened by the deficiencies of these two vitamins contribute to the pathogenesis of psychiatric disorders such as dementia, bipolar disorder, paranoid psychosis, depressive diseases, affect disorders, schizophrenia, Alzheimer's disease and Parkinson's disease, and various neurological diseases such as subacute combined degeneration, ataxia, spasticity, myelopathy and neuropathy. This collected article was prepared by using the existing studies regarding the theories

explaining how the psychiatric and neurological disorders resulting from the B₁₂ and folic acid deficiencies emerge.

Key Words: Vitamin B₁₂, folic acid, homocysteine, mental disorder, neurological disorder

GİRİŞ

B₁₂ vitamini ve folik asit, normal merkezi sinir sistemi fonksiyonları için gerekli olan ve çeşitli mekanizmalarla duyu durumunu düzenleyen vitaminlerdir (1-3) Eksikliklerinin yaşla arttığı, ancak gençlerde de oldukça yaygın olduğu belirtilen bu vitaminlerin 1940'lı yıllarda keşfedilmesinden bu yana, bunların eksikliklerinin; depresif rahatsızlıklar, bilişsel bozukluklar ve mental konfüzyon, hafıza değişiklikleri, bilişsel yavaşlama, duygulanım bozuklukları, şiddete eğilim, yorgunluk, delirium ve paranoid psikoz gibi nöropsikiyatrik bozuklukların patogeneze katkıda bulunduğu birçok araştırmacı tarafından tanımlanmıştır (4-9).

Bu vitaminlerin eksikliğinin, klinik görünümüleri olarak sıklıkla karşılaşılan nörolojik (demyelinizasyon, aksonal dejenerasyon sonucu gelişen parestezi) ve psikiyatrik belirtilerin patofizyolojisi henüz tam olarak kesinleşmemekle beraber, bu durum çeşitli mekanizmalarla açıklanmaktadır (3).

B₁₂ ve Folik Asit Eksikliğine Bağlı Psikiyatrik ve Nörolojik Bozuklukların Nasıl Oluştuğuyla İlgili Teoriler

B₁₂ vitamini ve folik asit, metabolizmaları birbirleriyle ilişkili olan ve her biri merkezi sinir sistemindeki çeşitli metabolik yollar için gerekli olan vitaminlerdir (4). Bu vitaminler, homosisteinin metionine dönüşmesi ve SAM (S-Adenozil metiyonin) sentezi için gereklidirler (6,10,11). Metiyonin, esansiyel bir aminoasit olup; ya diyetle alınır, ya endojen proteinlerin bozulması sonucu, ya da homosisteinin remetilasyonu ile oluşur. Metiyonin; yeni sentezlenen proteinlerin yapısına katıldığı gibi, metiyonin adenozin transferaz (MAT) enzimi aracılığıyla ATP ile birleşir ve SAM (S-Adenozil Metiyonin) ortaya çıkar. SAM ise;

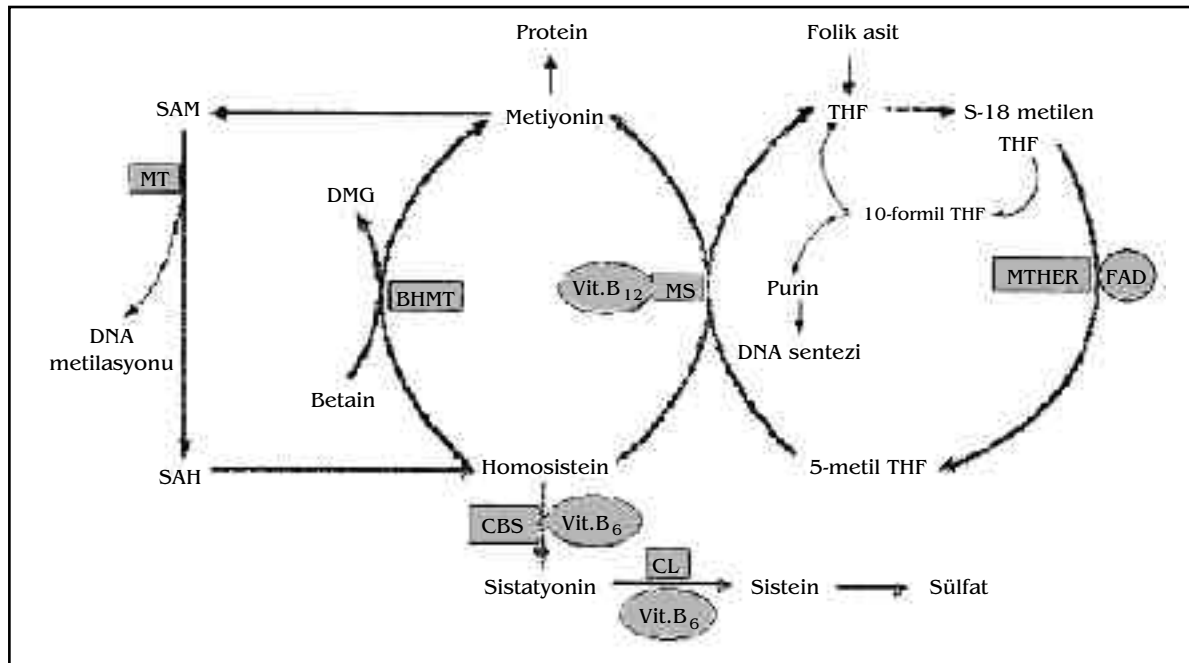
merkezi sinir sisteminde DNA, RNA, fosfolipitler ve nörotransmitterlerde gerçekleşen, nöronları koruyan ve fonksiyon görmelerini sağlayan 35 kadar transmetilasyon reaksiyonunda metil donörü olarak görev yapmaktadır. Dolayısıyla, SAM (S-Adenozil Metionin), sinir sistemi fonksiyonları ve nöronal metabolizma için çok önemlidir. Organizmada metil vericisi olarak SAM (S-Adenozil Metionin)'ı kullanan bütün metilasyon reaksiyonlarında SAM'ın metil grubu DNA metiltransferaz aracılığıyla koparılarak SAH (S-Adenozil Homosistein) oluşturulur. SAH'ın adenozil kısmı, hücre içinde SAH hidrolaz enzimi ile hidrolitik olarak parçalanır ve homosistein oluşur (5,9,10,12). Homosistein, sadece metilasyon siklusunun ürünü olan, besin kaynakları ile elde edilemeyen ve sülfidril grubu içeren bir aminoasittir. Metiyonin metabolizmasının toksik bir ürünü olan homosistein, metilasyon reaksiyonlarına engel olmaktadır (5). Ancak, organizmada homosistein konsantrasyonlarını düşük tutmak için çalışan transsülfürasyon ve remetilasyon olarak bilinen metabolik yollar vardır (4,9).

Bu yollardan transsülfürasyon yolunda; vitamin B₆ bağımlı bir enzim olan sistatyonin sentetaz (CBS) enzimi görev yapar. Homosistein, CBS enzimi katalizörlüğünde sistatyonine, sistatyonin de sisteine hidroliz olur. Bu sistein de, daha sonra sülfata hidrolize olarak idrarla atılır (4,9). B₁₂ vitamini ve folik asit gerektiren remetilasyon yolunda ise; homosisteinden metiyoninin yeniden sentezi (remetilasyon) iki farklı yolla gerçekleşir. Kısa yolda; betain homosistein metiltransferaz enzimi (BHMT), bir metil vericisi olan betainin metil grubunu, homosisteine aktararak metiyonin oluştururken, kendisi de dimetilglisine (DMG) dönüşür. Uzun yolda ise; folik asitin plazmadaki temel formu olan 5-metiltetrahidrofolat, bir metil grubu

vericisidir. 5-metiltetrahidrofolatın bir metil grubu, B₁₂ vitamininin bir formu olan metilkobalamin gerektiren metiyonin sentetaz (MS) enzimi aracılığıyla, homosisteine aktararak metiyonin oluşturulurken, diğer taraftan da tetrahidrofolat meydana gelir. Bu tetrahidrofolat, tekrar 5-10 metilentetrahidrofolata dönüşür (4,9,13-15). Bu yolda; B₁₂ vitamini, metil gruplarının 5-metiltetrahidrofolat'tan homosisteine transferinde aracı olarak çalışır. Sonuç olarak; folik asit ve B₁₂ vitaminlerinin metabolizması, bu reaksiyon ile birbirine bağlanır. B₁₂ vitamini eksikliğinde, 5-metiltetrahidrofolat metabolik olarak ölüdür. Bu nedenle, pek çok biyokimyasal reaksiyonda tek karbon birimi alıcısı olarak çalışan tetrahidrofolata dönüşerek, yeniden sıklusa giremez (11).

Özetle; B₁₂ vitamini ve folik asit; homosistein metabolik yollarında kofaktördürler (16). Folik asit ve B₁₂ eksikliğinde; metiyonin sentetaz aktivitesi bozulacağından, plazma veya serum homosistein düzeyleri yükselir

(5,6). Homosisteinin yüksek konsantrasyonları, nöral hücreler için toksiktir (4). Homosisteinin, nöronal plastisiteyi bozarak ve nöronal dejenerasyonu aktive ederek ederek, nörodejeneratif ve psikiyatrik bozuklukların patogenezeine katkıda bulunduğu öne sürülmektedir (17). Folik asit ve B₁₂ eksikliği nedeniyle, homosistein konsantrasyonunun yükselmesi; hüresel SAM konsantrasyonunun düşmesine ve buna bağlı olarak merkezi sinir sistemindeki SAM bağımlı metilasyon reaksiyonlarının inhibe olmasına neden olur (18). Metilasyonun inhibe olması; nöronal membranlardaki fosfolipidlerin metilasyonunun azalmasına ve nöron hücre membranlarının stabilitesinin bozulmasına neden olur. Ayrıca; dopamin, serotonin, nörepinefrin gibi nörotransmitterlerin metilasyonunu da etkileyerek, bunların sentezini ve düzeylerini de etkiler. Bu etkilerin, çeşitli psikiyatrik ve nörolojik bozuklukların patogenezeine katkıda bulunduğu belirtilmektedir (3,4,14,16). Bunların dışında; homosisteinin oksidasyonu



Şekil 1. Homosisteinin transsülfürasyon ve remetilasyon metabolize yolları.

MTHFR: Metilentetrahidrofolat redüktaz, MS: Metiyonin sentetaz, CBS: Sistolonin sentetaz, CL: Sistolonin liyaz, BHMT: Betain homosistein metil transferaz, MT: Metil-transferaz, SAM: S-adenozil metiyonin, SAH: Sadenozil homosistein. THF: Tetrahidrofolat, DMG: Dimetilgüisin(9).

sonucu oluşan, homosisteik asit gibi metabolitler (4) de, hücre membranlarındaki N-metil-D-aspartat reseptörleri üzerine etki gösterirler. Bu etki, hücre içi Ca^{+2} 'nin artmasına ve proapoptotik proteinlerin aktivasyonu ile apoptoza neden olur. Bu nedenle de, homosistein düzeyinin artması nörodejeneratif etkiler için potansiyel kaynaktır (3). Ayrıca, homosisteinin oksidasyonu sonucu oluşan reaktif oksijen moleküllerinin oksidatif stresi indüklediği ve serbest radikal aracılı oksidatif stresin ise, nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıkların altında yatan en önemli sebep olduğu belirtilmektedir. Hayvan modelleriyle yapılmış çalışmalar, serebral damarların hiperhomosisteineminin neden olduğu oksidatif strese karşı daha hassas olduğunu bildirmektedir (4). Homosisteinin yüksek kan düzeylerini; demans, depresyon, şizofreni, Alzheimer ve Parkinson hastalıklarını içeren çeşitli psikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendiren çok sayıda çalışma vardır (4,10). Bunlardan biri olan, Regland ve arkadaşlarının 20 tedavisiz şizofreni hastasının homosistein düzeylerini araştırdıkları çalışmada, hastaların %9'unda yüksek homosistein düzeyi saptanmıştır (3). Alzheimer hastalarıyla yapılmış başka bir çalışmada, folat ve B₁₂ vitamini kan düzeylerinin düşük olduğu ve beraberinde plazma homosistein düzeyinin yüksek seyrettiği bulunmuştur (10,18). Eren ve arkadaşları da, yaptıkları çalışmada, Alzheimer hastalarında folat düzeyinin düşük olduğunu bildirmişlerdir (18). Yaşlı kadınlar örneğinde yapılmış bir çalışmada da, homosistein artışının hem depresyon, hem de demans riskini arttırdığı tespit edilmiştir. Bir başka çalışmada ise, Parkinson olan hastalarda yüksek homosistein düzeylerinin depresyonla ilişkili olduğu bulunmuştur (8,19). Hiperhomosisteineminin, Alzheimer gelişimi ile bir ilgisi olmadığını belirten Miller ve arkadaşları, vasküler hastalıklarla özellikle vasküler demanslarla yakın ilişkisi olduğunu belirtmişlerdir. Yüksek homosistein seviyeleri, sessiz serebral vasküler enfarktler için önemli risk olarak kabul edilmektedir.

Bu etki daha çok ve belirgin olarak, kortikal özellikle hipokampal bölgelerde atrofi ile birlikte. Karaman; Alzheimer, vasküler demans ve bilişsel bozukluğu olan hastalar üzerinde yaptığı çalışmada, Alzheimer hastalarında homosistein seviyelerini, vasküler demanslılara göre daha düşük; vitamin B₁₂ seviyesini daha yüksek; folat değerlerini ise birbirine yakın bulmuştur (16).

Organizmada, B₁₂ vitaminine bağlı olan enzimatik reaksiyonlardan diğeri ise; B₁₂ vitamininin bir formu olan adenosil-kobalaminin koenzim olarak kullanıldığı, metil malonik asidin Süksinil Co A'ya dönüşümüdür (11, 15). Bu reaksiyon, yağ asitlerinin ve alifatik aminoasitlerin metabolizmasında önemli bir role sahiptir. B₁₂ eksikliği, anormal lipidlerin birikimine neden olur. Bu anormal lipidlerin, sinir sisteminde birikiminin; B₁₂ eksikliğine bağlı nörolojik etkilerden sorumlu olabileceği belirtilmektedir. Vitamin B₁₂ eksikliği; ekstremitelerde yanıcı tarzda ağrı veya duyu kaybı, güç kaybı, spastisite ve paralizi, konfüzyon, oryantasyon bozukluğu ve bunama gibi ciddi ve sıklıkla geri dönüşümü olmayan nörolojik bozukluklara neden olur. Bu durum, subakut kombine dejenerasyon olarak bilinir (11). Ayrıca, B₁₂ vitamini eksikliği sonucu sık olmamakla birlikte; ajitasyon, irritabilite, negativizm, yönelim bozukluğu, bellek kaybı, konsantrasyon bozukluğu, dikkat eksikliği, apati, uykusuzluk, kişilik değişiklikleri, halüsinasyon, şiddete meyil, paranoya gibi psikiyatrik belirtiler görülürken; depresyon, bipolar bozukluk, psikoz, fobi, kronik yorgunluk sendromu, gibi psikiyatrik bozukluklar da gelişebilmektedir (3).

Folat eksikliği ve depresyon arasındaki ilişki ile ilgili, epileptik hastalar üzerinde yapılmış ilk çalışmalar, düşük serum folat düzeyine neden olan antikonvülsan tedavinin, depresyon ve psikozu içeren mental semptomların insidansını arttırdığını göstermiştir (4). Hasta nede yatan psikiyatrik hastalar üzerinde yapılmış bir çalışmada, düşük serum folat

düzeyinin %10-33 olduğu, psikiyatrik problemi olmayan populasyonda ise %5-8 arasında olduğu belirlenmiştir (6). 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 (4). 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 (5). 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 (4). Analan ve ark.'nın çalışmalarında da, serum folik asit düzeyi düşük olan hastaların, 0. güne göre 42. günde HDÖ (Hamilton Depresyon Ölçeği) puanlarındaki düşme ile serum folik asit düzeyi normal olan hastaların puanlarındaki düşme arasındaki fark, istatistiksel yönden anlamlı bulunmuştur. Aynı çalışmada, antidepresan tedaviye folik asit eklenmesinin tedaviye yanıtı arttırdığı, tedavi süresini kısalttığı ve depresyon belirtilerinin azalmasına katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir (20).

B₁₂ eksikliğinin, psikiyatrik etkilere sahip olabileceği ile ilgili olarak en eski yayınlardan biri, Langdon'ın pernisiyöz anemi ile mental fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişkiyi bahsettiği yazısıdır. Bu yazıda, pernisiyöz aneminin psikiyatrik bozukluklara yol açabileceği belirtilmiştir. Başka bir çalışmada da, B₁₂ vitamini eksikliği olan hastaların %35'inde nöropsikiyatrik semptomlar görüldüğü ve B₁₂ eksikliğinin beyin fonksiyonlarında bozulma ile giden organik psikoza sebep olduğu bildirilmiştir. 54 hasta ile yapılmış bir başka çalışmada, B₁₂ vitamini eksikliğine bağlı gelişebilecek psikotik belirtiler araştırılmış ve hastalarda psikotik bozuk-

luktan çok psikotik özellikler içeren depresyon saptanmıştır (3). Hastanede yatan psikiyatrik hastalar arasında yapılmış bir çalışmada ise, düşük serum kobalamin düzeyi prevalansının %5-30 olduğu, psikiyatrik problemi olmayan populasyonda da %3-5 arasında olduğu belirlenmiştir (8). Şizofreni olgularının %30'unda, bunun yanı sıra şizofreni ve organik bozukluklarda da kobalamin seviyelerinin normalin altında olduğu saptanmıştır (6). 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 (3). Bu veriler, B₁₂ vitamini ve psikiyatrik hastalıkların ilişkisini kuvvetlendirici özelliğindedir.

SONUÇ

Sonuç olarak; psikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıkların patolojisinde, vitamin eksiklikleri rol oynayabilir veya önceden var olan hastalıklarının şiddetlenmesine yol açabilir (6). Bu nedenle, yaşlarına ve önceki sağlık durumuna bakılmaksızın, özellikle bilişsel bozukluğu ve bunaması olan psikiyatrik hastaların ilk başvurularında serum vitamin B₁₂ ve folik asit seviyelerinin rutin tarama testi olarak kullanılması önerilebilir (6,21, 22). Özellikle vitamin eksikliklerine bağlı gelişen dejenerasyonlar, başlangıçta geri dönüşü iken, tedavi edilmezse geri dönüşsüz hale gelebilir. Ayrıca, vitamin eksikliği tespit edilip müdahale edilmedikçe, psikotrop ilaçlarla tedavi başarısız olmaktadır. Psikotik semptomlarda; antipsikotik tedavinin yanı sıra, B₁₂ vitamini yerine koyma tedavisinin kullanımı iyileşme üzerinde olumlu etki sağlayacaktır (3). Bunun yanı sıra, antidep-

resan tedaviye folik asit eklenmesinin; klinik iyileşmeyi hızlandırdığı, major depresif bozukluğun süresini kısalttığı ve tedavinin etkinliğini artırdığı söylenebilir (20). Bu nedenle, vitamin eksikliği açısından istenmesi gereken kan tetkikleri; erken tanı ve tedavi, prognoz açısından önemlidir (3).

KAYNAKLAR

1. Bodnar LM, Wisner LK. Nutrition and depression: Implications for improving mental health among childbearing-aged women. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 679-85.
2. Baydar T, Şahin G. Folat düzeylerini etkileyen faktörler. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri* 1994; 14: 48-61.
3. Demet D, Telci Ş, Dilbaz N, Okay İT. B₁₂ vitamini eksikliğine bağlı psikotik bozukluk. *Klinik Psiko-farmakoloji Bülteni* 2006; 16: 109-13.
4. Bottiglieri T. Homocysteine and folate metabolism in depression. *Progress in Neuro-Psycopharmacology and Biological Psychiatry* 2005; 29: 1103-12.
5. Abou-Saleh MT, Coppin A. Folic acid and the treatment of the depression. *Journal of Psychosomatic Research* 2006; 61: 285-7.
6. Lerner V, Kanevsky M, Dwolatzky T, Rouach T, Kamin R, Miodownik C. Vitamin B₁₂ and folat serum levels in newly admitted psychiatric patients. *Clinical Nutrition* 2006; 25: 60-7.
7. İlhan NM, Maral I, Kitapçı M, Aslan S, Çakır N, Bumin MA. Yaşlılarda depresif belirtiler ve bilişsel bozukluğu etkileyebilecek etkenler. *Klinik Psikiyatri* 2006; 9: 177-84.
8. Bhat RS, Chiu E, Jeste DV. Beslenme ve geriatrik psikiyatri: ihmal edilmiş bir alan. *Current Opinion in Psychiatry* 2005; 18: 609-14.
9. Dikmen M. Homosistein metabolizması ve hastalıklarla ilişkisi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2004; 24: 645-52.
10. Çiftçi H, Yıldız E, Mercanlıgil SM. Depresyon ve beslenme tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008; 28: 369-77.
11. Burtis AC, Ashwood RE. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. Second Edition. W.B. Saunders Company. 1994; 2046-2054.
12. Fidaner H. Duygudurum bozuklukları ve folatlar. *Duygudurum Dizisi*. 2001; 6: 272-276.
13. Wolters M, Ströhle A, Hahn A. Cobalamin a critical vitamin in the elderly. *Preventive Medicine* 2004; 39: 1256-66.
14. Marengoni A, Cossi S, Martinis MD, Calabrese PA, Orini S, Grassi V. Homocysteine and disability in hospitalized geriatric patients. *Metabolism* 2004; 8: 1016-20.
15. Yamaç K, Tunca P. Nitrous oxide kullanımının vitamin B₁₂ metabolizması üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri* 1991; 11: 197-200.
16. 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.
17. İpçioğlu OM, Özcan Ö, Gültepe M, Ateş A, Başoğlu C, Çakır E. Reduced urinary excretion of homocysteine could be the reason of elevated plasma homosistein in patients with psychiatric illnesses. *Clinical Biochemistry* 2008; 10-11: 831-5.
18. Eren İ, Sütçü R, İnanlı Çİ, Özcankaya R, Delibaş N. Alzheimer hastalarında kan B₁₂ vitamini, folat ve homosistein seviyeleri. *Psychiatry in Türkiye* 2007; 9(3): 154-9.
19. Meeks TW, Ropacki SA, Jeste DV ve ark. Demansta nöropsikiyatrik sendromların nörobiyolojisi. *Current Opinion in Psychiatry* 2006; 19: 581-6.
20. Analan E, Doğan O, Akyüz G. Majör depresif bozukluğun tedavisinde folik asitin rolü. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2000; 1(1): 5-12.
21. Maralcan M, Ellidokuz E. Vitamin B₁₂ eksikliği. *Güncel Gastroenteroloji* 2004; 8/3: 199-204.
22. Fava M, Borus JS, Alpert JE ve ark. Folate, Vitamin B₁₂ and homocysteine in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 426-8.

Yazışma adresi:

Dr. Gülgün Durat
Sakarya Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Sakarya
Tel. : 0 264 295 66 25
E-posta : gdurat@sakarya.edu.tr
