

Lityumla Tedavi Edilen Psikiyatri Hastalarının Serum B₁₂ ve Folat Düzeyleri

Serum B₁₂ and Folate Levels in Psychiatric Patients Treated with Lithium

Serap Cuhadar

Ayşenur Atay

Mehmet Köseoğlu

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. Biyokimya Laboratuvarı, İzmir

ÖZET

Amaç: Lityum kullanımı ile folat ve vitamin B₁₂ metabolizması arasında bağlantı olup olmadığı konusu henüz tam netleşmemiştir.

Gereç ve Yöntem: Hastanemizin Psikiyatri kliniğine Ocak - Aralık 2008 tarihleri arasında başvuran hastalardan lityum kullanan ve kullanmayanların serum B₁₂ ve serum folat düzeyleri geriye dönük olarak karşılaştırıldı. Profilaktik olarak lityum kullanan ve duygulanım bozukluğu olan 64 hasta (42'si bipolar), lityum kullanmayan 64 hasta (46'sı unipolar depresyonda) değerlendirmeye alındı.

Bulgular: Lityum kullanan ve kullanmayan hastalar arasında folat ve B₁₂ düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Lityum kullanan hastaların 5'inin (%8) folat düzeyi 3 ng/mL'nin altında (folat referans değerleri: 3-17 ng/mL) ve 18 (%28) hastanın B₁₂ düzeyleri 193 pg/mL'nin altında (B₁₂ referans değerleri: 193-982 pg /mL) idi. Lityum kullanmayanların 14'ünde ise (%21) B₁₂ düzeyleri düşük bulundu.

Sonuç: Diğer çalışmaların aksine, gruplar arasında B₁₂ ve folat düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı.

Anahtar Sözcükler: Lityum, vitamin B₁₂, kobalamin, folat, folik asit, vitaminler

ABSTRACT

Objective: It is unclear whether there is a relationship between lithium administration and folate and vitamin B₁₂ metabolism.

Materials and Methods: We compared retrospectively serum B₁₂, and serum folate concentrations in patients receiving and not receiving lithium at our hospital's Psychiatric Unit between January and December 2008. Serum folate and B₁₂ concentrations were estimated in 64 affective disorder patients taking lithium prophylactically, 42 of whom had bipolar disorder, and in 64 psychiatric patients not receiving lithium, 46 of whom had unipolar depression.

Results: There were no significant differences in serum B₁₂ or folate between lithium-treated and untreated psychiatric patients. There were 5 (8%) patients with serum folate concentrations below 3 ng/mL and 18 (28%) with serum B₁₂ concentrations below 193 pg/mL in lithium-treated patients. 14 patients (21%) had low levels of B₁₂ in non-lithium treated patients.

Conclusion: Contrary to other findings, there were no statistically differences between the folate and B₁₂ concentrations of each group.

Key Words: Lithium, vitamin B₁₂, cobalamin, folate, folic acid, vitamins

GİRİŞ

Duygulanım bozukluklarının manik fazında ve manik-depresif hastalıkların tedavisinde uzun yıllardır lityum karbonat formunda hazırlanan lityum kullanılmaktadır. Lityum, etkisini katekolaminlerin geri alımını hızlandırarak nöronal bileşkedeki katekolamin konsantrasyonunu azaltarak göstermektedir. Optimal tedavi konsantrasyonu 1.0 ile 1.2 mmol/L olacak şekilde ayarlanmalı, sık aralıklarla serumdaki konsantrasyonu takip edilerek hastanın lityumun toksik etkilerinden korunması sağlanmalıdır (1).

Son yıllarda bazı yayınlarda B₁₂ vitamini ve lityum arasında bir ilişki olduğu söylenmiştir. Campbell ve ark. (2), uzun süreli lityum tedavisi gören hastaların serum kobalt düzeylerini tedavi almayanlarla kıyasladığında, lityum kullananların kobalt düzeylerini daha düşük olarak bulmuş, dolayısıyla B₁₂ düzeylerinin de düştüğünü belirtmişlerdir. Schrauzer ve ark. (3) lityumun B₁₂ transportu ve dağılımında rolü olabileceğini belirtmişlerdir. Bu durumlar, "akut ve kronik lityum tedavisi vitamin B₁₂ düzeyini etkiler mi?" sorusuna neden olmuştur.

Lityumun vitamin B₁₂ metabolizmasını nasıl etkilediği henüz netleşmemiştir, ancak bu konu ile ilgili olası birtakım mekanizmalardan söz edilmektedir.

Yapılan çalışmalarda (4-6) lityumun granülosit proliferasyonuna yol açtığı, nötrofil degranülasyonunu stimüle ederek granüllerden vitamin B₁₂ bağlayıcı protein salınımını arttırdığı gözlenmiştir. Bloomfield ve ark. (7) psöriasisli hastalarda lityumun bu etkisini nötrofil aktivitesini artırmak amaçlı kullanmıştır.

Diğer bir olası mekanizma ise B₁₂ vitamini eksikliği nedenlerinden olan intrensek faktör noksanlığına bağlı gelişen pernisiyöz aneminin otoimmün tiroid hastalıklarıyla birlikte görüldüğü (8), lityumun da tiroid fonksiyonlarını etkileyerek (9) kobalamin metabolizmasını etkileyebileceği düşüncesidir.

Depresyon hastalarında ve alkoliklerde folat eksikliği görülmektedir. Folat eksikliği şiddetlendikçe depresif belirtilerin arttığı, folat verince tablonun düzeldiği gözlenmiştir.

B₁₂ eksikliği depresif hastalarda folat eksikliğine göre daha enderdir. Ancak depresyon etyolojisinde vitamin B₁₂ eksikliğinin rol oynayabileceği ve bu hastalarda vitamin düzeyinin de değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (10-12).

Shorvon ve ekibinin (13) yaptığı çalışmaya göre affektif bozukluğu olan hastalarda folat eksikliği görülmüştür. Stern SL ve McKeon (14,15) lityum kullanan major affektif bozukluğu olan hastaların serum folat düzeylerini değerlendirmişler, ve folat düzeylerinin düşüklüğü ile affektif bozukluk şiddeti arasında bir korelasyon bulamamışlardır.

B₁₂ vitamini ve folik asitin metabolik önemi, nörobiyolojik ve hematolojik fonksiyonda kritik olan birçok biyokimyasal yolda temel kofaktör olarak rol almalarından kaynaklanmaktadır. Folat ve B₁₂ vitaminleri homosisteinin methionine dönüşmesi ve S-adenozil methionin sentezi için gereklidirler. S-adenozil methionin ise protein, fosfolipid, DNA ve nörotransmitter metabolizmasının metillenme aşamalarında görevlidir.

Abou-Saleh ve Coppen (16-18) major depresyon hastalarında serum ve eritrosit folat düzeylerini sağlıklı bireylerle karşılaştırmış, depresyon hastalarında anlamlı düşüklük bulunmuşlardır. Folat düzeyi 8.0 ng/dL den yüksek olan hastalar düşük folat düzeyli olanlarla kıyaslanmış, 2 yıl süreden daha uzun süreli olarak morbiditede anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. Ayrıca günlük folik asit preparatları (200 µg) verilen hastalardan folat düzeyleri 5.74 ng/mL ve üzerine çıkanların morbiditesinin anlamlı derecede azaldığı gözlenmiştir. Otoriteler de depresif dönemde bir yıl süreyle folat takviyesinin gerekli olduğu konusunda hemfikirdir (19).

Wolfersdorf ve ark. (20) depresif hastaların serumunda folat ve B₁₂ çalışmışlar ve 121

hastanın sadece 2'sinde folat düzeyi ni düşük (<3 ng/mL) olarak bulmuşlardır. Bu sonuç, folat eksikliğinin %10-50 psikiyatri hastasında bulunduğunu gösteren çalışmaların aksine bir bulgudur.

Carney ve ark. (21) ise lityum kullanan ve kullanmayan hastaların eritrosit folat ve serum B₁₂ düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulamadıklarını belirtmişlerdir.

Cervantes ve ark. (22), lityum kullanan psikiyatri hastalarının serum folat, B₁₂ ve eritrosit folat düzeylerini lityum kullanmayanlarla karşılaştırmışlar, lityum kullanan hastaların serum B₁₂ düzeylerini daha düşük olarak bulmuşlardır. Ancak hastaların serum ve eritrosit folat düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Çalışmalardaki farklı sonuçlar nedeniyle lityum kullanan hastaların serumunda serum B₁₂ ve folat düzeylerini lityum kullanmayan hastaların değerleri ile karşılaştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak - Aralık 2008 tarihleri arasında hastanemizin psikiyatri kliniğine başvurmuş lityum kullanan ve kullanmayan hastaların laboratuvar sonuçları retrospektif olarak araştırıldı. DSM-III-R (American Psychiatric Association 1987) kriterini karşılayan davranış bozukluğu olan, ve şizoaffektif bozukluğu olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu hastalığa ilave gastrointestinal hastalığı olan, alkol kullanan, anoreksia nervozası olan hastalar, vitamin preparatı reçete edilmiş hastalar da çalışmanın dışında bırakıldı. B₁₂ ve/veya folat düzeyi iki ölçüm arası çok farklı çıkan hastalar da tedavi görmüş kabul edilerek çalışma dışı bırakıldı.

Toplam 128 hastanın serum lityum, B₁₂ ve folat düzeyleri değerlendirildi. Laboratuvarımızda çalışılan testlerin referans aralıkları sırasıyla: serum B₁₂: 193-982 pg /mL, folat: 3-17 ng/mL, lityum: 0.5-1 mmol/L. Serum B₁₂ ve folat elektrokemiluminesan yöntemle çalışıldı (Immulate 2000, Bio-DPC, USA). Lit-

yum kolorimetrik metodla çalışıldı (Abbott Aeroset).

İstatistik

Hastaların serum vitamin düzeyleri yine psikiyatri hastası olan ancak lityum kullanmayan aynı hastalık grubunda olanlarla istatistiksel yönden karşılaştırıldı. Ayrıca hastaların vitamin düzeyleri ile lityum düzeyleri arasında korelasyon varlığı Pearson korelasyon yöntemi ile değerlendirildi.

Tüm analizler için SPSS 15.0 versiyonu kullanıldı. (SPSS, Windows, Inc, Chicago, IL, USA).

İki grup arasındaki istatistiksel farklılıklar için t-testi kullanıldı.

P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tablo 1 çalışma grubunun tanımlayıcı verilerini içermektedir. Hasta ve kontrol grubu arasında, ortalama yaş ve cinsiyet dağılımı yönünden anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Tedavi seçeneği tanıya yönelik olduğu için, lityum kullanan hastaların çoğunluğu bipolar bozukluk, lityum kullanmayan hastaların çoğunluğu ise unipolar depresyon tanısı ile tedavi görmektedir.

Tablo 2, çalışma grubunun serum B₁₂ ve folat düzeylerini göstermektedir.

Lityum kullanan hastaların 5'inin (%8) folat düzeyi 3 ng/mL'nin altında (folat referans değerleri: 3-17 ng/mL) ve 18 (%28) hastanın B₁₂ düzeyleri 193 pg/mL'nin altında (B₁₂ referans değerleri: 193-982 pg/mL) olarak ölçülmüştür. Lityum kullanmayanların 14'ünde ise (%21) B₁₂ düzeyleri düşük bulunmuştur.

Lityum kullanan ve kullanmayan hastaların serum B₁₂ konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 2). Benzer şekilde, cinsiyetler arasında da serum B₁₂ düzeyleri arasında anlamlı

Tablo 1. Çalışma grubunun tanımlayıcı verileri.

	Li kullanmayan	Li kullanan	Toplam
Hasta sayısı (n)	64	64	128
Yaş (yıl)			
ortalama	40.72	40.56	40.64
aralık	16-67	18-69	16-69
standart sapma	14.17	11.90	13.03
Cinsiyet (n (%))			
Kadın	34 (26.6)	41 (32)	75 (58.6)
Erkek	30 (23.4)	23 (18)	53 (41.4)
Serum lityum (mmol/L)			
ortalama	-	0.73	-
aralık	-	0.17 - 1.78	-
standart sapma	-	0.24	-

Li: lityum

Tablo 2. Çalışma grubunun serum B₁₂ ve serum Folat konsantrasyonları.

	Li kullanmayan	Li kullanan	P
Serum B ₁₂ (pg/mL)			
n	64	64	
ortalama	302.94	293.22	0.70
standart sapma	127.68	154.10	
Serum folat (ng/mL)			
n	64	64	
ortalama	7.60	7.03	0.34
standart sapma	2.88	3.73	

fark görülmemiştir. Her ne kadar lityum kullanan hastaların folat düzeyi daha düşük olsa da Tablo 2’de de görüldüğü gibi folat düzeyleri her iki grupta da birbirinden çok farklılık görülmemiştir. Aynı şekilde cinsiyetler arasında da serum folat düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Lityum kullanan hasta grubunun vitamin konsantrasyonları ile lityum düzeyleri arasındaki korelasyonu araştırılmış (Tablo 3)

Tablo 3. Serum B₁₂ ve folat konsantrasyonunun lityum düzeyleri ile korelasyonu.

Serum B ₁₂	
n	64
r	0.10
p	0.43
Serum folat	
n	64
r	-0.09
p	0.49

ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

TARTIŞMA

Psikiyatri hastalarında folat ve kobalamin eksikliği, bu vitaminlerin bulunduğu tarihlerden, 1940’lardan beri çalışma konusu olmaktadır. Folat eksikliği daha çok depresif hastalarda, kobalamin eksikliği ise psikiyatri hasta grubundan davranış bozukluğu, psikoz, daha az olarak da anksiyetede görülmektedir (23,24). Fava ve arkadaşları (25) çalışmalarında homosistein ve B₁₂ düzeylerinin depresyonda değişmediğini belirtmişlerdir.

Çalışmalarda folat düzeyi düşüklüğü lityum kullanımı ile ilişkilendirilse de, lityum kullanan bipolar hastalara folik asit preparatı önerme konusunda kararsız kalmışlardır. Hintikka ve ark. (26) major depresyonda

B₁₂ düzeyi yüksek olan hastaların iyileşme oranının daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

Daha önce yaptığımız bir çalışmada Lerner ve ark. (27) ile benzer şekilde psikiyatri hastalarının serum B₁₂ ve folat düzeylerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir (henüz yayınlanmadı).

Bu çalışmada ise lityum kullanan hastalarla lityum kullanmayanlar arasında serum B₁₂ ve folat düzeyleri arasında farklılık olup olmadığı araştırılmıştır. Bunun için özellikle uzun süreli lityum kullanan hastalar tercih edilmiş olup 6 aydan daha uzun süreli lityum kullananlar seçilmiştir.

Cervantes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (22), lityum kullanan ve kullanmayan hastaların serum B₁₂, eritrosit ve serum folat düzeyleri karşılaştırılmış, serum B₁₂ düzeylerinde %20'lik bir düşüş gözlenmiştir.

Çalışmamızda lityum kullanan hastaların serum B₁₂ ve folat düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Benzer şekilde Cervantes ve ekibi de eritrosit ve serum folat düzeylerinde lityum ile bir ilişki bulamadıklarını açıklamışlardır.

Lee ve ark. (28) da psikiyatri polikliniğine başvuran ve lityum kullanan Çinli hastaların folat düzeylerinde düşüklük bulamamışlar, ancak Coppen ve ark. (29) gibi onlar da folatın yüksek konsantrasyonlarının lityum profilaksisini hızlandırdığını gözlemişlerdir.

Lityum kullanan hastalarla yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar vardır.

Sonuç olarak çalışmamızda uzun süre lityum kullanan psikiyatri hastalarının serum folik asit ve B₁₂ düzeyleri, lityum kullanmayan psikiyatri hastalarından istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. B₁₂ ve folat düzeyleri ile lityum düzeyleri arasında da anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Ancak lityum kullanan hastaların serum folat ve B₁₂ düzeylerine bakılmasının, gerekirse vitamin eklenmesinin fazla maliyet getirmeyeceği ve bu

konuda yapılmış olan çalışmalardaki farklılıklar nedeniyle uzun süreli prospektif bir çalışma yapılmasının uygun olacağı söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Thomas PM. Therapeutic drug monitoring. In: Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 4th ed. Burtis CA, Ashwood ER Eds. WB Saunders Company, Philadelphia; 2006: 1271-72.
2. Campbell CA, Peet MJ, Ward NI. Vanadium and other trace elements in patients taking lithium. Biol Psychiatry 1988; 24: 775-81.
3. Schrauzer GN, Shresta KP, Flores-Arce MF. Lithium in scalp hair of adults, students, and violent criminals. Effects of supplementation and evidence for interactions of lithium with vitamin B12 and with other trace elements. Biol Trace Elem Res 1992; 34: 161-76.
4. Tisman G, Herbert V, Rosenblatt S. Evidence that lithium induces human granulocyte proliferation: Elevated serum vitamin B12 binding capacity in vivo and granulocyte colony proliferation in vitro. Br J Haematol 1973; 24: 767-71.
5. Herbert V, Colman N. Release of vitamin binding proteins from granulocytes by lithium: Vitamin B12 and folate binding proteins. Adv Exp Med Biol 1980; 127: 62-78.
6. Bloomfield FJ, Young MM. Influence of lithium and fluoride on degranulation from human neutrophils in vitro. Inflammation 1982; 6: 257-67.
7. Bloomfield FJ, Young MM. Enhanced release of inflammatory mediators from lithium-stimulated neutrophils in psoriasis. Br J Dermatol 1983; 109: 9-13.
8. Pruthi RK, Tefferi A. Pernicious anaemia revisited. Mayo Clin Proc 1994; 69: 144-50.
9. Çayköylü A, Çapoğlu İ, Ünüvar N, Erdem F, Çetinkaya R. Thyroid abnormalities in lithium-treated patients with bipolar affective disorder. 2002; 30: 80-4.
10. Kim JM, Stewart R, Kim SW, Yang SJ, Shin IS, Yoon JS. Predictive value of folate, vitamin B12 and homocysteine levels in late-life depression. Br J Psychiatry 2008; 192: 268-74.
11. Rao NP, Kumar NC, Ramon BR, Sivakumar PT, Pandey RS. Role of vitamin B12 in depressive disorder-a case report. Gen Hosp Psychiatry 2008; 30: 185-6.
12. Güzelcan Y, Van Loon P. Vitamin B12 status in patients of Turkish and Dutch descent with depression: a comparative cross-sectional study. Ann Gen Psychiatry 2009; 8: 18.

13. Shorvon SD, Carney MW, Chanarin I, Reynolds EH. The neuropsychiatry of megaloblastic anaemia. *Br Med J* 1980; 281: 1036-8.
14. Stern SL, Brandt JT, Hurley RS et al. Serum and red cell folate concentrations in outpatients receiving lithium carbonate. *Int Clin Psychopharmacol* 1988; 3: 49-52.
15. McKeon P, Shelley R, O'Regan S, O'Broin J. Serum and red cell folate and affective morbidity in lithium prophylaxis. *Acta Psychiatr Scand*. 1991; 83: 199-201.
16. Abou- Saleh MT, Coppen A. The biology of folate in depression: implications for nutritional hypotheses of the psychoses. *J Psychiatr Res* 1986; 20: 91-101.
17. Abou-Saleh MT, Coppen A. Serum and red blood cell folate in depression. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80: 78-82.
18. Coppen A, Abou-Saleh MT. Plasma folate and affective morbidity during long-term lithium therapy. *Br J Psychiatry* 1982; 141: 87-9.
19. Coppen A, Gouaille BC. Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B12. *J Psychopharm* 2005; 19(1): 59-65.
20. Wolfersdorf M, König F. Serum folic acid and vitamin B12 in depressed inpatients. A study of serum folic acid with radioimmunoassay in 121 depressed inpatients. *Psychiatr Prax* 1995; 22: 162-4.
21. Carney MW, Chary TK, Laundry M et al. Red cell folate concentrations in psychiatric patients. *J Affect Disord* 1990; 19: 207-13.
22. Cervantes P, Ghadirian A M, Vida S. Vitamin B12 and folate levels and lithium administration in patients with affective disorders. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 214-21.
23. Hutto BR. Folate and cobalamin in psychiatric illness. *Compr Psychiatry* 1997; 38: 305-14.
24. Becker M, Axelrod DJ, Oyesanmi O et al. Hematologic problems in psychosomatic medicine. *Psychiatr Clin North Am* 2007; 30: 739-59.
25. Fava M, Borus JS, Alpert JE et al. Folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 426-8.
26. Hintikka J, Tolmunen T, Tanskanen A, Viinamäki H. High vitamin B12 level and good treatment outcome may be associated in major depressive disorder. *BMC Psychiatry* 2003; 3: 17.
27. Lerner V, Kanevsky M, Dwolatzky T et al. Vitamin B12 and folate serum levels in newly admitted psychiatric patients. *Clin Nutr* 2006; 25: 60-7.
28. Lee S, Chow CC, Shek CC et al. Folate concentration in Chinese psychiatric outpatients on long-term lithium treatment. *J Affect Disord* 1992; 24: 265-70.
29. Coppen A, Chaudhry S, Swade C. Folic acid enhances lithium prophylaxis. *J Affect Disord* 1986; 10: 9-13.

Yazışma adresi:

Dr. Serap Çuhadar
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
II. Biyokimya Laboratuvarı, İzmir
GSM : 0 532 662 68 34
Tel : 0 232 244 44 44 / 2389
Fax : 0 232 243 48 48
E-posta: sdguhadar@yahoo.com
