

Bipolar Bozuklukta Serum Homosistein ve Metiyonin Düzeylerinin Bilişsel İşlevler ve İşlevsellikle İlişkisi



Dr. G. Özge DOĞANAVŞARGİL BAYSAL¹, Dr. Zehra GÖKMEN², Dr. Halide AKBAŞ³,
Dr. Buket CİNEMRE⁴, Dr. Özmen METİN⁵, Dr. Taha KARAMAN⁶

ÖZET

Amaç: Son zamanlarda araştırmacılar bipolar bozuklukta (BB) serum homosistein (HS) düzeyi ve bilişsel işlevler, özellikle de yürütücü işlevler arasındaki ilişkileri araştırmışlardır. Ancak bu araştırmaların sonuçları tutarsızlıklar göstermektedir. Bu çalışmada amaç ötimik BB'li hastalarda serum HS, metiyonin, folat, vitamin B12 düzeylerinin kontrollerden farklı olup olmadığını ve BB'li hastalarda HS, metiyonin, folat ve vitamin B12 düzeyleriyle bilişsel işlevler ve işlevsellik arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

Yöntem: Altmış ötimik BB I tanılı hasta ile yirmi sağlıklı kontrol İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği ve Wisconsin Kart Eşleme Testi, Sözel Bellek Süreçleri Testi, Stroop Testi, İz Sürme Testi A, İz Sürme Testi B ve İşaretleme Testi'ni içeren bir grup nöropsikolojik test ile değerlendirildi. HS, metiyonin, folat, vitamin B12 hasta ve kontrol grubundan kanlar alındıktan sonra topluca çalışıldı.

Bulgular: Serum metiyonin düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulundu. HS, folik asit ve vitamin B12 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Lojistik regresyon analizinde serum metiyonin düzeyi BB için yordayıcı olarak bulundu. Serum HS düzeyi hastalık süresi, atak sayısı ve manik atak sayısı ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gösterdi. HS, metiyonin, B12 ve folik asit düzeyleri ile bilişsel işlevler ve işlevsellik arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Sonuç: Düşük serum metiyonin düzeyinin BB için yordayıcı olduğu saptandı; bu durum SAM sentezinin azalmasına ve dolayısıyla metilasyon reaksiyonlarının oluşmasında sorunlara neden olabilir. Tek karbon metabolizmasının BB'deki yerini araştırmak için ek çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Sözcükler: Bipolar bozukluk, homosistein, metiyonin, bilişsel işlevler

SUMMARY

Association of Serum Homocysteine and Methionine Levels with Cognition and Functioning in Bipolar Disorder

Objective: The relationship between homocysteine (HCY) levels and cognitive impairments, particularly executive functions in bipolar disorder (BD), has recently been investigated. However, conflicting results were reported. The aim of the present study is to investigate changes in serum HCY, methionine, vitamin B12 and levels in BD patients are relative to controls and to investigate the relationship between HCY, methionine, vitamin B12, and folate levels and clinical features, cognitive functions and psychosocial functioning in euthymic BD patients and controls.

Methods: Sixty BD type I euthymic patients and twenty controls were assessed with Global Assessment of Functioning and a battery of neuropsychological tests including the Wisconsin card sorting test, the Rey's auditory verbal learning test, the Cancellation test, Trail making test A, Trail making test B, and the Stroop test. HCY, vitamin B12, methionine and folate levels were measured together after collecting blood samples from both patient and controls.

Results: Mean serum methionine concentration was different between groups. Low serum methionine was found to be a predictor of BD. However, a statistically significant difference was not detected between groups for mean serum values of HCY, folate, or vitamin B12. HCY levels showed a positive correlation with illness duration, the number of total episodes, and the number of manic episodes. A significant correlation was not found between HCY, methionine, folate, B12 levels with cognitive functions and functioning in the BD group.

Conclusion: Low serum methionine was found to be a predictor of BD, a condition which can lead to a decrease in SAM synthesis and thus to a variety of complications in methylation reactions. Additional studies are needed to clarify the impact of single carbon metabolism on BD.

Key Words: Bipolar disorder, homocysteine, methionine, cognitive functions

Geliş Tarihi: 30.11.2011 - **Kabul Tarihi:** 07.03.2012

¹Doç., ⁴Yrd. Doç., ⁵Yrd. Doç., ⁶Prof., Psikiyatri Bl., Akdeniz Üniv. Tıp Fak., Antalya. ²Uzm., Psikiyatri Bl., Kaçkar Devlet Hastanesi, Rize. ³Doç., Biyokimya Bl., Akdeniz Üniv. Tıp Fak., Antalya.

Dr. G. Özge Doğanavşargil Baysal, e-posta: oavşargil@akdeniz.edu.tr

doi: 10.5080/u6881

GİRİŞ

Homosistein (HS) sitotoksik bir aminoasittir (Regland ve ark. 1995). Vasküler endotel hasarı yapması, prokoagülan etki göstermesi ve tromboza yol açması nedeniyle kardiovasküler ve serebrovasküler hastalıkların etiyolojisinden sorumlu tutulmuştur (Jensen, Ingerslev 1998, Tanrıverdi ve ark. 2007). HS, nörodejeneratif hastalıklar ve psikiyatrik hastalıklarda da rol oynar. Oksidatif stres, glutamat toksisitesine neden olması, doğrudan eksitotoksik etki, yetersiz metillemeye nörotransmitter metabolizmasının bozulması, DNA onarımı ve biyosentezinin bozulması sonucunda sinir hücrelerinde yenilenme ve sinaps oluşumu süreçlerinin olumsuz etkilenmesi nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıklardaki rolü için ileri sürülen açıklamalardır (Mattson ve Shea 2003, Obeid ve Herrman 2006). Epidemiyolojik ve uzunlamasına çalışmalar HS'deki artış ve bilişsel bozulma arasında nedensel bir ilişki olduğunu göstermiştir (Obeid ve Herrman 2006).

Dittmann ve arkadaşları (2007) yaptıkları çalışmada ötimik bipolar bozukluk (BB) hastalarında HS düzeyini kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Dias ve arkadaşlarının (2009) çalışmasında ise ötimik BB'li hastalarla kontroller arasında HS düzeyleri, folat ve vitamin B12 düzeyleri arasında fark bulunmamış, fakat erkek BB hastalarının HS düzeyleri kadın BB hastalarınınkinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Öte yandan, biriken kanıtlar BB'li hastaların en azından bir bölümünde hastalığın gidişi sırasında işlevsel yıkımın ortaya çıktığını bildirmektedir. Sekiz yılın üzerinde devam eden Chicago izlem çalışmasında BB'li hastaların yarısından fazlasında değişik düzeylerde işlevsel bozulma ve hastaların %10–15'inde işlevselliğin değişik alanlarında ciddi yitim olduğu gösterilmiştir (Goldberg ve Harrow 1999). Bu veriler BB hastalarında ötimik dönemde bilişsel işlevlerde bozulma olması ile uyumludur (Bora ve ark. 2008). Psikososyal işlevsellik ve bilişsel işlevlerde bozulmaya neden olabilecek etken olarak HS ile ilgili araştırmalar şizofreniden (Levine ve ark. 2002, Reif ve ark. 2003, Applebaum ve ark. 2004, Levine ve ark. 2005, Stahl ve ark. 2005) sonra BB'de de son yıllarda artmaktadır. Bu çalışmalarda HS ile yürütücü işlev bozukluğu arasındaki ilişkilere odaklanılmıştır (Stahl ve ark. 2005, Dittmann ve ark. 2007, Dittmann ve ark. 2008).

İlk kez Osher ve arkadaşları (2004) ötimik BB'li hastalar ve sağlıklı kontrollerin HS düzeylerini karşılaştırmışlar ve sonuçta HS düzeyleri yüksek olan hastaların daha fazla işlevsel yıkım gösterdiklerini, hem hasta hem kontrol grubunda daha genç ve erkek olan hastaların HS düzeylerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bir çalışma dışında, bu çalışmaların hiçbirisinde yükselmiş HS düzeyleri BB için yordayıcı olarak gösterilmemiştir. Bu çalışmada, yazarlar Türkiye'de metilentetrahidrofolat redüktaz gen polimorfizminin HS, folat ve vitamin B12 üzerindeki etkisini araştırmışlar, BB'li hasta ve yakınlarında serum HS düzeyini kontrollerden yüksek bulmuşlardır.

Ancak hastaların hangi duygudurum döneminde olduğu belirtilmemiştir (Ozbek ve ark. 2008).

Dittmann ve arkadaşları (2007, 2008) ve Osher ve arkadaşları (2008) BB'de yüksek HS düzeyleri ile bilişsel işlev bozukluğu arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar BB'li hastalardaki yürütücü işlev bozukluğunun patofizyolojisinin HS'nin rol oynayabileceğini tartışmışlardır. Buna rağmen Dias ve arkadaşları (2009) HS'nin bilişsel bozukluk için yordayıcı olmadığını ve işlevsel yıkım ile HS düzeyleri arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Reif ve arkadaşlarının çalışmasında (2005) ise HS bilişsel işlevler veya görüntüleme ile ilişkili bulunmamış, yetiyitimi olan hastaların HS düzeylerinin daha yüksek olma eğiliminde olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde Osher ve arkadaşları (2004) yüksek HS düzeyinin BB hastalarının yalnızca işlevsel yıkım gösteren üçte birinde olduğunu bildirmişlerdir. Öte yandan Dittmann ve arkadaşları (2007, 2008) HS düzeyleri ile işlevsellik arasında ilişki saptamamışlardır.

HS tek karbon metabolizması (TKM) belirteçlerinden birisidir ve TKM BB'de bilişsel işlev bozukluğunu açıklamada henüz aydınlatılmamış aday mekanizmalardan birisidir. Ancak görüldüğü gibi BB'li hastalarda serum HS düzeyleri, bilişsel işlevler ve işlevsellik arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışmanın sonuçlarında farklılık bulunmaktadır. Bu farklılık konuyla ilgili yeni çalışmaların yapılması ihtiyacını doğurmaktadır. Bu nedenle bu çalışma planlanmıştır. TKM'nin BB'deki yerinin daha iyi anlaşılması için metiyonin de çalışmaya eklenmiştir. Ayrıca HS düzeyini etkileyen diğer nedenleri ele-yebilmek amacıyla diğer çalışmalardan farklı olarak tüm hastalarda TFT, KCFT, BFT, hemogram, kan lipid analizlerinin yapılması planlanmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada; ötimik BB I hastalarında serum HS, metiyonin, folat ve B12 düzeylerinin kontrol grubundan farklı olup olmadığının araştırılması, ikinci olarak da serum HS, metiyonin, folat ve vitamin B12 düzeyleriyle klinik özellikler, bilişsel işlevler ve psikososyal işlevsellik arasındaki ilişkilerin ötimik BB I hastalarında ve kontrol grubunda karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Örneklem

Olgu kontrol tipindeki bu araştırma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'nde yapılmıştır. Örneklem büyüklüğü % 95 güç ile 60 ötimik BB'li hasta ve 20 kontrol olarak hesaplanmıştır. Tanı için DSM IV-TR kullanılmış, yarı-yapılandırılmış psikiyatrik görüşme ile BB tip I bozukluk tanısı konulan, uygulanan Young Mani Derecelendirme Ölçeği'nden 5 ve altı ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nden 7 ve altı puan alan hastalar ötimik olarak kabul edilmiştir. Tüm olgular için nörolojik hastalık, kardiyovasküler hastalık (KVS), böbrek hastalığı, diyabetes

mellitus, hipo ya da hipertiroidi, serum HS düzeyini etkileyecek psikotrop ilaç dışı ilaç kullanımı, madde kullanım bozukluğu, Wechsler Yetişkinler Zeka Testi'nde (WAIS-R) IQ puanının 80'in altında olması, son 6 ay içerisinde elektrokonvülfif terapi uygulanmış olması ve yapılan biyokimyasal taramada anormal tiroid, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının olduğunu düşündüren biyokimyasal belirteçlerin olması dışlama ölçütü olarak kabul edilmiştir. Çalışma için 71 hasta değerlendirilmiş, üç hasta KVS hastalığının olması, iki hasta anormal tiroid fonksiyon testi sonuçları nedeniyle, altı hasta ise gönüllü olmadığı için çalışmaya alınamamıştır. Sonuç olarak bilgilendirilmiş ve gönüllü onamı alınan, ötimik dönemde 60 hasta ve onlarla yaş, cinsiyet ve eğitim seviyesi olarak eşleştirilmiş 20 kontrol çalışmaya alınmıştır. Daha önce herhangi bir nedenle psikiyatrik tanı almamış ve bilinen önemli bir tıbbi rahatsızlık öyküsü ve zihinsel gelişim geriliği bulunmayan, yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile eşleştirilmiş, DSM-III-R eksen 1 bozuklukları açısından hasta olmayan kişiler için yapılandırılmış klinik görüşme formu Türkçe örneğine göre (Structured Clinical Interview for DSM-nonpatients-SCID-NP) psikiyatrik bozukluğu olmayan kişiler kontrol grubunu oluşturmuştur. Bu çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

Değerlendirme araçları

Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu: Araştırmacılar tarafından sosyodemografik ve klinik bilgilerin olduğu bir anket hazırlanarak sosyodemografik ve klinik bilgiler toplandı. Bu anketteki değişkenler; yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum, çalışabilirlik, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, hastalığın başlama yaşı, hastalık süresi (ay), hastanede yatış sayısı, toplam atak sayısı, manik ve depresif atak sayısı, atak klinik özellikleri (postpartum başlangıç, psikotik, melankolik, mevsimsel özellikler), kullanmakta olduğu ilaç tedavisi, sigara ve alkol-madde kullanımı, intihar girişimi olarak belirlendi.

DSM-IV için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (Structured Clinical Interview for DSM-IV, SCID I): Eksen I bozuklukları için DSM-IV'e göre yapılandırılmış, bireysel olarak uygulanan tanı koyma ve tarama testidir. First ve arkadaşları (1997) tarafından DSM-IV-TR için uyarlanmıştır. Türkiye'de geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları Özkürkçügil ve arkadaşları tarafından (1999) yapılmıştır.

DSM-III-R Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu-Sağlıklı Kişi (Structured Clinical Interview for DSM-III-R, Non-Patient) (SCID-NP): Tanısal görüşmeler için Spitzer ve arkadaşları (1987) tarafından geliştirilen yapılandırılmış görüşme formudur. Soria ve arkadaşları (1990) tarafından Türkçeye uyarlanmıştır.

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ): Depresyonun şiddetini ölçmek ya da belirti örüntüsünü saptamak için Hamilton (1960) tarafından geliştirilmiştir.

Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmıştır.

Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ): Manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmek için hazırlanmıştır. Young ve arkadaşları (1978) tarafından geliştirilmiş, Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmasını Karadağ ve arkadaşları (2001) yapmıştır.

Wechsler Yetişkinler için Zeka Ölçeği (Revised Wechsler Adult Intelligence Scale/WAIS-R): Wechsler (1955) tarafından geliştirilmiştir. Sözel, performans ve toplam zeka puanı elde edilmektedir. Türkçe uyarlaması Epir ve İskit (1972) tarafından yapılmıştır.

İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği (İGD): Hall (1995) tarafından geliştirilmiştir. İGD, nöropsikolojik testlerin ve HS'nin sonuçlarına kör olan, hastaları tanıyan iki hekim tarafından değerlendirilmiştir.

Nöropsikolojik değerlendirme

Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET): Yürütücü İşlevler ve görsel-motor izlem için kullanılan test, Heaton (1981) tarafından geliştirilmiş, Karakaş ve arkadaşları (1998) tarafından Türkçeye uyarlanmıştır. Dört adet uyarıcı kart ve 64 adet tepki kartını içerir. Denekten istenen, destedeki her bir tepki kartını doğru olduğunu düşündüğü uyarıcı kart ile eşlemesidir. Art arda 10 defa doğru eşleme yaptığında bir sonraki bölüme geçilir. Altı bölümün tümünü tamamladığında veya kartların tümünü kullandığında teste son verilir. Toplam tepki sayısı, toplam yanlış sayısı, toplam doğru sayısı, tamamlanan bölüm sayısı, perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı, perseveratif olmayan hata sayısı, perseveratif hata yüzdesi, ilk bölümü tamamlamada kullanılan tepki sayısı, kavramsal düzey tepki sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi, kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı, öğrenmeyi öğrenme puanı olmak üzere 13 farklı puan hesaplanır.

İz Sürme Testi (İST): İki bölümden oluşmaktadır. A bölümü psikomotor hız ve dikkat fonksiyonlarını, B bölümü ise yürütücü işlevleri değerlendirmede kullanılır. Puanlamada testi tamamlamak için geçen süre ve yapılan hata sayısı dikkate alınır. Bizim çalışmamızda tamamlama süresi değerlendirilmeye alınmıştır. Reitan (1958) tarafından geliştirilmiş, Karakaş ve arkadaşları (1998) Türkçeye uyarlamıştır.

Stroop Testi: Temel olarak dikkatin yoğunlaştırılması ve sürdürülebilmesini, araya karışan bozucu uyaranlara karşı direnebilme, uygunsuz uyaranları ve uygunsuz tepki eğilimlerini durdurup bastırabilme değerlendirilen bir testtir (Golden 1978). Karakaş ve arkadaşları (1998) Türkçeye uyarlamıştır. Çalışmamızda Stroop Testi Temel Bilimler Araştırma Grubu (TBAG) Formu kullanılmıştır. Dört adet karttan oluşur. Her kartın üzerinde seçkisiz olarak sıralanmış 4'er maddeden oluşan 6 satır bulunmaktadır. Denek her

bir bölümdeki görevi bitirince tamamlama süresi, hata ve düzeltme sayısı kaydedilir. Stroop Testi TBAG Formunun ölçtüğü en geçerli özellik bozucu etkidir (2. karttaki renklerin söylendiği 5. bölüm).

Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST): Sözel öğrenme ve belleği değerlendirmek için Rey (1964) tarafından geliştirilmiştir. Öktem (1992) tarafından ülkemize uyarlanmıştır. Test 15 tane birbiriyle ilişkisiz kelimedenden oluşan listenin 10 kere ya da tüm liste hatasız tekrar edilinceye kadar okunup, her seferinde denegin cevapları kaydedilmek suretiyle uygulanır. Değerlendirmede anlık bellek puanı (ilk denemede söylenen kelime sayısı), ölçüte ulaşma puanı (kaçıncı denemede tüm kelimelerin söylenmesi), en yüksek öğrenme puanı (en çok söylenen kelime sayısı), uzun süreli bellek puanı (40 dakika sonra hatırlanan kelime sayısı), tanıma puanı (hatırlanamayan kelimeler arasından doğru olarak tanınan kelime sayısı), yanlış puanı (tüm denemelerdeki yanlış kelime toplamı) kullanılır.

İşaretleme Testi (İT): Mesulam (1985) tarafından geliştirilmiştir. Sürekli dikkat, görsel tarama, tepki hızı, aceleci tepkilerin oluşması ve ketlenmesi, görsel-motor hız ve uyumu ölçmektedir. Karakaş (2004) tarafından ülkemize uyarlanmıştır.

Biyokimyasal değerlendirme: Tüm katılımcılardan nöropsikolojik testlerin uygulanacağı gün 12 saatlik açlık sonrasında 16 cc venöz kan alındı. Kanlar 4000 devirde 4 dk santrifüj edildikten sonra tüm ölçümler için serum örnekleri -80°C'de analiz zamanına kadar saklandı. Üre, kreatinin, TFT, AST, ALT, Total kolesterol, TG, LDL, VLDL, HDL ölçümleri yapıldıktan sonra sonuçları normal değerler içinde olan hastalar çalışmaya alındı. HS, B12, metiyonin, folat, parametreleri hasta ve kontrol grubunun tamamlanmasından sonra kümülatif olarak çalışıldı.

Veri Analizi

Verilerin analiz için SPSS 16.00 programı kullanıldı. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması amacıyla kategorik değişkenler için ki-kare ve Kruskal Wallis, sürekli değişkenler için t testi yapıldı. HS ve B12 düzeylerini karşılaştırmak için normal dağılım özelliği göstermediklerinden Mann Whitney U testi kullanıldı. Serum metiyonin ve folat düzeyleri normal dağılıma uydukları için t testi ile karşılaştırıldı. Parametrik sayısal değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken Pearson korelasyon testi, nonparametrik sayısal değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken Spearman korelasyon testi kullanıldı. Anlamli çıkan korelasyonlara Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Lojistik regresyon analiziyle HS, metiyonin, yaş, cinsiyet, cinsiyet-metiyonin ilişkisi, cinsiyet-HS ilişkisinin hasta olup olmama üzerindeki etkisi incelendi. İstatistiksel anlamlılık için % 95'lik güvenlik aralığında, $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Sosyodemografik ve klinik bulgular

Çalışmaya alınan hastaların ve kontrollerin sosyodemografik özellikleri arasında fark yoktu. BB grubunun hastalık süreleri ortalaması $12,13 \pm 8,90$ yıl, hastalık başlangıç yaş ortalaması ise $26,28 \pm 10,24$ 'tü. Kadın ve erkek hastalar arasında başlangıç yaşı ve hastalık süresi açısından anlamlı fark bulunmadı. BB grubunda HDDÖ puan ortalaması $0,75 \pm 1,14$, YMDÖ puan ortalaması $0,10 \pm 0,54$ bulundu. Tek başına lityum kullanan hasta sayısı 11 (%18,33), yalnız valproik asit kullanan hasta sayısı 6 (%10), duygudurum dengeleyici ve antipsikotik kullanan hasta sayısı 30 (%50), ikili duygudurum dengeleyici ilaç kullanan hasta sayısı 12'ydi (%20). Olguların üçte biri valproik asit kullanıyordu. Bir hasta ilaç kullanmıyordu (%1,66). Hastaların %41,7'sinde mevsimsel özellik ($s=25$), %13,3'ünde postpartum başlangıç ($s=8$), %71'inde melankolik özellik ($s=22$), % 56,7'sinde psikotik özellik ($s=34$) belirlendi.

Biyokimyasal bulgular

HS, folat, vitamin B12 serum düzeyi ortalamaları için BB grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Serum metiyonin düzeyi ortalaması için BB grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 1). BB hasta grubunda HS ile vitamin B12 ($p=0,042$, $r=-0,263$) ve folat ($p=0,015$, $r=-0,312$) arasında negatif yönde korelasyon bulunurken, metiyonin ile HS arasında anlamlı korelasyon saptanmadı Tablo 1.

BB grubunda erkekler ve kadınlar arasında serum HS düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($Z=-3,211$, $p<0,01$). Kontrol grubunda erkekler ve kadınlar arasında serum HS düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($Z=-2,227$, $p<0,05$). Serum HS düzeyi, BB ve kontrol grubunda erkeklerde daha yüksek bulundu (Şekil 1a). BB grubunda erkekler ve kadınlar arasında serum metiyonin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($Z=-3,259$, $p<0,01$). Metiyonin düzeyi erkeklerde daha yüksekti. Kontrol grubunda kadın ve erkekler arasında serum metiyonin düzeyi açısından fark bulunmadı (Şekil 1b). BB grubunda serum vitamin B12 düzeyleri için erkek ve kadınlar arasında anlamlı fark saptanmadı. Kontrol grubunda vitamin B12 düzeyi açısından erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($Z=-2,144$, $P<0,05$). Serum vitamin B12 düzeyleri kadınlarda daha yüksek bulundu. Tüm gruplarda her iki cinsiyet arasında serum folat düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. BB grubundaki ve kontrol grubundaki erkekler HS, metiyonin, vitamin B12 ve folat açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bipolar grubtaki ve kontrol grubundaki kadınlar HS, metiyonin, vitamin

TABLO 1. Bipolar Bozukluk ve Kontrol Grubunda Homosistein, Metiyonin, Folat, B12 Düzeyleri ve Nöropsikolojik Testler.

		BB (N=60) Ort±SS	Kontrol (N=20) Ort±SS	Z	P*
HS		10. , 68 ± 5,45	11,37 ± 5,25	-0,089	0,929
Metiyonin		26,94 ± 5,02	29,62 ± 5,36	-	0,046†
Folate		8. , 90±3,11	9,78±2,45	-	0,254†
B12		260,01±21,82	241,94 ± 93,08	-,267	0,790
WKET	Toplam tepki sayısı	124,13±10,42	114,05±21,19	-2,17	0,030
	Doğru sayısı	64,03±15,22	68,35±10,27	-0,95	0,342
	Toplam hata	60,10±20,61	45,70±23,26	-2,267	0,023
	Perseveratif yanıt sayısı	36,81±18,70	27,90±16,27	-1,756	0,079
	Perseveratif olmayan hata sayısı	28,80±15,03	20,90±10,66	-1,968	0,049
	Perseveratif hata sayısı	31,30±14,28	24,75±13,72	-1,601	0,109
	tamamlanan kategori sayısı	2,61±1,91	4,05±1,76	-2,821	0,005
	Perseveratif hata yüzdesi	24,89±10,81	20,34±9,60	-1,595	0,111
	İlk kategoriye tamamlama da kullanılan tepki sayısı	27,80±22,48	23,85±14,19	-0,642	0,521
	kavramsal düzeyde tepki yüzdesi	36,03±19,36	51,83±21,02	-2,812	0,005
	Kurulumu tamamlamada güçlük	1,16±1,15	0,75±0,96	-1,409	0,159
	Öğrenmeyi öğrenme puanı	-6,09±8,43	-3,28±13,53	-0,813	0,416
Stroop Testi	Bölüm 5 toplam süre (enterferans)	29,35±9,43	20,85±5,60	-3,911	0,000
	Bölüm 5 yanlış sayısı	0,78±2,24	0,45±0,88	-0,557	0,577
	Bölüm 5 doğru sayısı	1,40±1,34	0,90±1,02	-1,373	0,170
İz Sürme Testi A	Tamamlama süresi	46,47±28,49	30,00±14,62	-3,485	0,000
İz Sürme Testi B	Tamamlama süresi	132,32±73,93	75,60±30,61	-3,750	0,000
Sözel Bellek Süreçleri Testi	Anlık bellek	6,86±1,99	7,30±1,59	-1,149	0,251
	Kritere ulaşma	6,19±2,17	5,52±1,89	-0,858	0,391
	En yüksek öğrenme puanı	14,31±1,20	14,90±0,44	-2,334	0,020
	Öğrenme yanlış puanı	1,11±1,26	0,30±0,47	-2,566	0,010
	Kendiliğinden hatırlama puanı	12,85±2,17	13,80±1,23	-1,648	0,099
	Tanıma puanı	1,71±1,60	0,85±1,03	-2,215	0,027
	Toplam tanıma puanı	14,58±1,10	14,65±0,48	-1,204	0,228
	USB hata puanı	0,13±0,38	0,05±0,22	-0,865	0,387
	İşaretleme testi	231,08 ±6,29	231,55 ±7,11	-0,518	0,605
İşaretleme testi	Toplam atlanan hedef sayısı	8,91±6,29	8,45±7,11	-0,518	0,605
	Toplam yanlış işaretlenen hedef sayısı	0,56±1,25	0,40±0,50	-0,573	0,567
	Toplam hata	9,48±6,75	8,85±7,19	-0,495	0,620
	Toplam tarama süresi	412,06±130,67	301,15±50,48	-4,017	0,000

*Mann Whitney U testi, †t testi (P=0,046, t=-2,031, df=78; P=0254,t=-1,149, df=78)

BB: Bipolar bozukluk

HS: Homosistein

WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi

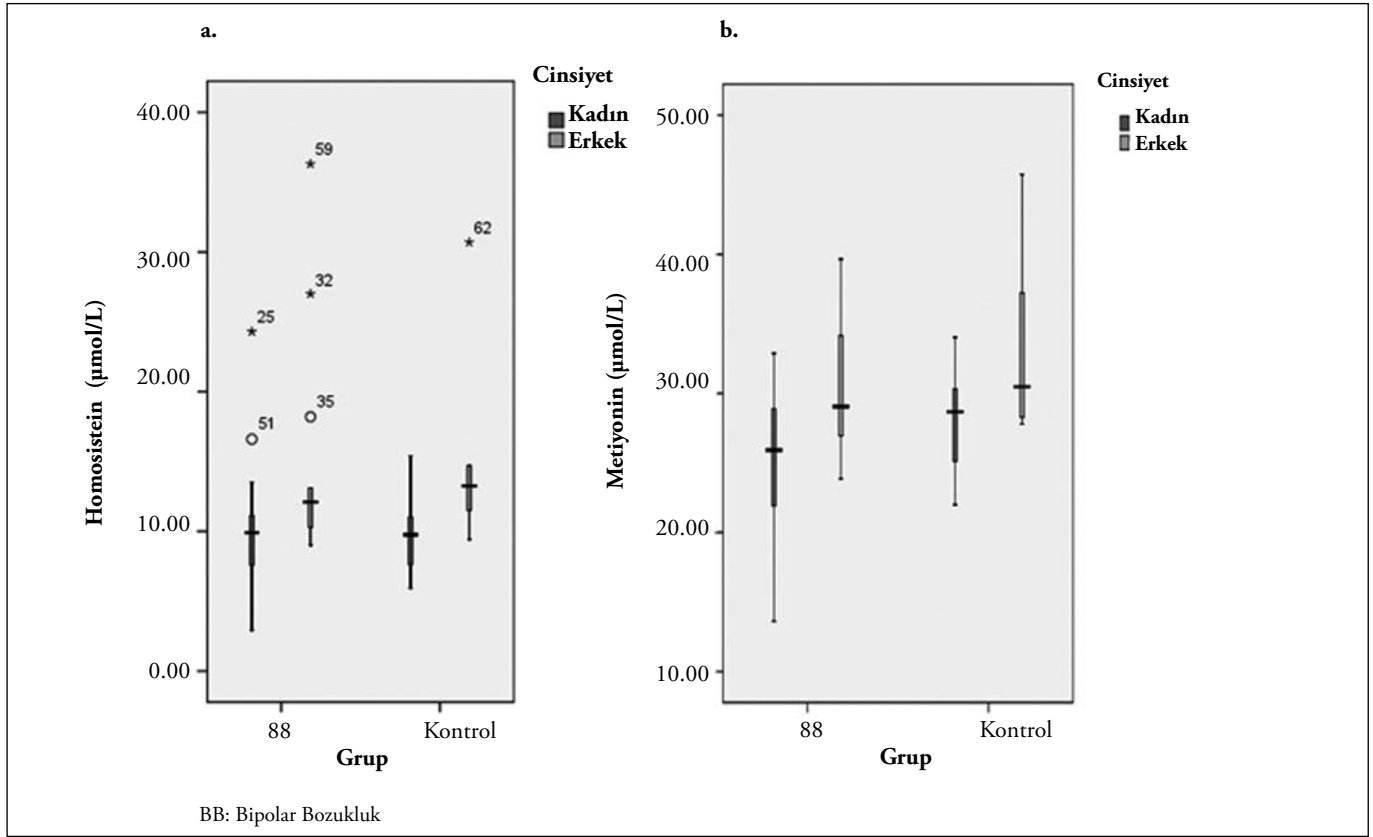
SBST: Sözel Bellek Süreçleri Testi

B12 ve folat açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Şekil 1a,b.

Hasta grubunda HS, metiyonin, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri ile yaş arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. HS, metiyonin, yaş, cinsiyet, cinsiyet-metiyonin ilişkisi ve cinsiyet-HS ilişkisinin hasta olup olmama üzerindeki etkisinin incelendiği lojistik regresyon analizi sonucunda yalnızca

metiyonin hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu (P=0,049, 95% CI=0,790-1000, OR=0,889). Metiyonin her bir birimlik artışa karşılık hasta olma ihtimali 0,889 kat azalmaktaydı. HS, yaş, ve cinsiyetin tanılal yordayıcılık açısından belirleyici bir etkisi yoktu.

BB hasta grubunda HS düzeyleri ile hastalık süresi, atak sayısı, ve manik atak sayısı arasında pozitif yönde anlamlı



ŞEKİL 1. a,b. Bipolar Bozukluk ve Kontrol Gruplarında Kadın ve Erkeklerde Homosistein ve Metiyonin Düzeyleri.

korelasyon saptandı ($r=0,271$, $p=0,036$; $r=0,265$, $p=0,041$; $r=0,380$, $p=0,003$). Psikotik özellik olan grupla olmayan grup karşılaştırıldığında vitamin B12 düzeyleri psikotik grupta istatistik olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($Z=-3,043$, $p=0,002$).

Bilişsel işlevler

BB grubunda HS kan düzeyleri ile SBST’de en yüksek öğrenme puanı ile pozitif yönde ($r=0,334$, $P=0,009$), metiyonin ile SBST’de uzun süreli bellek (USB) yanlış puanı arasında negatif yönde korelasyon saptandı ($r=-0,288$, $p=0,026$). Vitamin B 12 ile İT’de toplam tarama süresi, İST A, Stroop Testi bölüm 5 toplam süre, SBST’ de ölçüte ulaşma puanları arasında negatif yönde ($r=-0,294$, $p=0,023$; $r=-0,322$, $p=0,012$; $r=-0,261$, $p=0,044$; $r=-0,301$, $p=0,021$), anlık bellek ile pozitif yönde korelasyon saptandı ($r=0,271$, $p=0,037$). Bonferroni düzeltmesi yapıldığında HS, metiyonin, vitamin B12 ve bilişsel işlevler arasındaki tüm korelasyonlarda istatistiksel anlamlılığın kaybolduğu görüldü.

Psikososyal işlevsellik

BB grubunda HS, metiyonin, folat, vitamin B12 düzeyleri ile İGD puanları arasında anlamlı korelasyon bulunmadı

(Tüm P’ler $>0,05$). İGD ve nöropsikolojik testler arasında ise anlamlı korelasyon bulundu (Tablo 2).

TARTIŞMA

Bu çalışmada serum metiyonin düzeyi açısından BB ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmuş, HS düzeyi ise hastalık süresi, toplam atak sayısı ve manik atak sayısı ile pozitif yönde korelasyon göstermiştir.

Serum metiyonin düzeyinin düşük olması hasta olmayı yordamaktaydı. Metiyonin düzeyinin düşük olması SAM sentezinin azalmasına ve dolayısıyla metilasyon reaksiyonlarının oluşmasında sorunlara neden olabilir. Diğer yandan SAM kullanımının antidepresan etkileri olduğu, demanslı hastalarda ve depresif belirtileri olan Parkinson hastalarında bilişsel belirtileri güçlendirici etkileri olduğu bilinmektedir (Regland ve ark. 2005). Ayrıca SAM kullanımı manik kaymaya neden olabilir (Andrescu ve ark. 2008). Yazarlar SAM’ın tetrahidrobiyopterin sentezini kontrol ettiğini, tetrahidrobiyopterin ise monoaminlerin öncülleri olan fenilalanin ve triptofan aminoasitlerinin metabolizmasında önemli rol oynadıklarını, aynı zamanda depresif hastalarda tetrahidrobiyopterin sentezinin kontrollere göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (Knapp ve Irwin 1989).

TABLO 2. Bipolar Bozukluk Grubunda İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi ve Nöropsikolojik Testler Arasındaki İlişki.

		r	P
WKET	Toplam tepki sayısı	-0,253	0,051
	Doğru sayısı	0,371	0,004
	Toplam hata	-0,402	0,001
	Perseveratif yanıt sayısı	-0,292	0,024
	Perseveratif olmayan hata sayısı	-0,285	0,027
	Perseveratif hata sayısı	-0,279	0,031
	Tamamlanan kategori sayısı	0,393	0,002
	Perseveratif hata yüzdesi	-0,273	0,035
	İlk kategoriyi tamamlama da kullanılan tepki sayısı	-0,313	0,024
	Kavramsal düzeyde tepki yüzdesi	0,328	0,010
	Kurulumu tamamlamada güçlük	0,074	0,576
	Öğrenmeyi öğrenme puanı	0,304	0,063
	Öğrenmeyi öğrenme puanı	0,304	0,063
Stroop Testi	Bölüm 5 toplam süre (interferans)	-0,336	0,009
İz Sürme Testi A	Tamamlama süresi	-0,538	0,000*
İz Sürme Testi B	Tamamlama süresi	-0,525	0,000*
SBST	Anlık bellek	0,344	=0,007
	Kritere ulaşma	-0,309	0,046
	En yüksek öğrenme puanı	0,378	0,003
	Öğrenme yanlış puanı	-0,299	0,020
	Kendiliğinden hatırlama puanı	0,457	0,000*
	Tanıma puanı	-0,457	0,000*
	Toplam hatırlama puanı	0,229	0,078
	USB hata puanı	-0,123	0,351
İşaretleme Testi	Toplam işaretlenen hedef sayısı	0,347	0,007
	Toplam atlanan hedef sayısı	-0,347	0,007
	Toplam yanlış işaretlenen hedef sayısı	-0,202	0,121
	Toplam hata	-0,361	0,005
	Toplam tarama süresi	-0,574	0,000*

*Bonferroni düzeltmesi sonucu anlamlı

HS: Homosistein

WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi

SBST: Sözel Bellek Süreçleri Testi

Yaptığımız dizin taramasında şu ana dek serum metiyonin düzeyi ve BB'ye ait çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak çoğunluğu şizofreni hastası olan bireylerle yapılan bazı çalışmalarda metiyonin yüklemesinin psikotik belirtilerde alevlenmeye yol açabildiği bildirilmiştir (Antun ve ark. 1971). Fakat bu durumun nedeni yakın zamana kadar anlaşılamamıştır. Regland (2005) psikotik hastaların BOS metiyonin oranını kontrollerden yüksek bulmuştur. Son zamanlarda epigenetik değişikliklerin şizofreni, BB ve depresyon gibi çok etkenli hastalıkların nedeni olabileceğini gösteren anlamlı sonuçlar bulunmuştur. Araştırmacılar şizofreni, BB ve depresyon hastalarının beyin dokularındaki yüksek metillenmenin reel ve GAD67'yi kodlayan ve şizofreni ve BB patogeneğinde rol oynayan genin ekspresyonunu baskıladığını göstermişlerdir (Rodenhiser ve

Mann 2006, Peedicayil 2007). Bizim çalışmamızda BB hastalarında serum metiyonin düzeyinin daha düşük bulunması bu konuda BB'nin şizofreniden ayrı olarak ele alınması gerektiğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamız hastalığın atak döneminde değil ötimik dönemde yapılmıştır ve hastalar ilaç kullanmaktadırlar. Örneğin valproik asit kullanımı HS düzeyini düşürürken, hayvan deneylerinde DNA'nın hipermetilasyonunu azaltmaktadır (Dong ve ark. 2010). İlaç kullanımı nöronları hipermetilasyondan koruyucu etki göstermiş olabilir. Bu çalışma bildiğimiz kadarıyla serum metiyonin düzeyini değerlendiren ilk çalışmadır. BB'de hem serumda hem de BOS'da ilaçsız dönemde yapılmış çalışmaların yanı sıra hastalığın değişik dönemlerinde yapılmış çalışmalara gereksinim vardır.

HS düzeyleri hastalık süresi, atak sayısı ve manik atak sayısı ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu bulguya dizinde rastlanmamıştır. Ancak daha uzun hastalık süresi ve daha çok atak geçirme hastalığa bağlı yıkımla ilişkilendirilebilir. Dias ve arkadaşları (2009) çalışmalarında ileri yaştaki hastalarda HS düzeylerini daha yüksek bulmuşlar ve bunun vasküler nedenlerle ilişkili olabileceğini, yaşlı olmanın daha uzun hastalık süresi anlamına geldiğini bildirmişlerdir. Yaşlı hastalarda HS dışındaki BB'ye ait nedenler de daha kötü bilişsel işlevlerin nedeni olabilir. Ayrıca uzun süren hastalık süresine bağlı olarak daha kötü beslenme, daha hareketsiz yaşam ve daha kötü yaşam koşulları da daha yüksek HS düzeylerine neden olabilir (Stahl ve ark. 2005). HS düzeyinin manik atak sayısı ile korele olması benzer şekilde uzun hastalık süresini düşündürmektedir. Depresif atakların HS düzeyi ile ilişki göstermemesi ise önceki depresyonların hatırlanmaması ile ilişkili olabilir. Öte yandan sürekli olarak yüksek HS düzeyine maruz kalma da atak sayısını artırıyor olabilir. Bunu anlayabilmek için uzunlamasına çalışmalar yapılması gereklidir. Bu çalışmada manik atak sayısı ile HS düzeyi arasındaki korelasyon bildiğimiz kadarıyla ilk kez gösterilmiştir ve araştırılması gerekmektedir.

Lojistik regresyon analizinde serum HS, folat, vitamin B12 düzeyleri, cinsiyet ve yaş BB için yordayıcı bulunmadı. Dittmann ve arkadaşlarının iki çalışması (2007, 2008) ve Ozbek ve arkadaşlarının (2008) çalışması dışındaki diğer çalışmalara benzer olarak, HS düzeyi için BB grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ozbek ve arkadaşları (2008) metilentetrahidrofolat redüktaz geninde c.1298A>C ve c.677C>T polimorfik varyantlarının HS, folat ve B12 düzeyleri ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. BB'li hasta ve yakınlarında serum HS düzeyini kontrollerden yüksek bulmuşlardır. Yüksek HS düzeyi ve düşük folat ve vitamin B12 düzeyinin BB ile ilişkili hiperhomosisteinemi için risk faktörü olabileceğini ve hastalığı yordadığını bildirmişlerdir. Hiperhomosisteineminin nörotoksik etkilerini ise SAM aracılığıyla yaptığını öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda gruplar arasında HS düzeyleri arasında fark saptanmaması BB grubunun ötimik dönemdeki hastalardan oluşmasıyla ilişkili olabilir. Çünkü Ozbek ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların hangi duygudurum döneminde olduğu belirtilmemiştir. Ayrıca hem Ozbek ve arkadaşlarının çalışması hem de bizim çalışmamız SAM'nin BB etyolojisindeki önemine dikkati çekmektedir. Osher ve arkadaşları (2004) yükselmiş HS seviyesini işlevsel bozulma gösteren ötimik BB'li hastaların üçte birinde saptamış, bu yükselmeyi şizofrenidekine benzer şekilde BB'de işlevsel yıkım ile ilişkilendirmişlerdir.

Önceki verilerle uyumlu olarak BB grubu, kontrol grubu ve örneklemin tümünde erkek ve kadınlar arasında HS düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Erkeklerde serum HS düzeylerinin hem hasta hem kontrol grubunda kadınlardan yüksek olması Osher ve arkadaşlarının (2004) bulgularıyla uyumludur. Sadece hasta grubundaki erkeklerde HS

düzeyini yüksek bulan yazarlardan (Dittmann ve ark. 2007, Dias ve ark. 2009) farklı olarak BB ve kontrol grubundaki erkekleri karşılaştırdığımızda fark bulamadık. Sonuçlarımıza göre HS düzeyinin yalnızca erkeklerde yüksek olması, buna karşın BB'nin kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülmesi HS ile BB arasında nedensel ilişki bulunmadığı tezini güçlendirmektedir. Erkeklerde HS düzeylerinin kadınlardan yüksek olması, kadınlarda östrojenin koruyucu etkileri (Stahl ve ark. 2005), genetik ve antropometrik farklılıklar (Panagiotakos ve ark. 2005), meyve ve sebze tüketimindeki ve sigara alışkanlığındaki farklılıklar (Ganji ve Kafai 2003) ile erkeklerde görülen daha düşük serum folat ve vitamin B 12 düzeyleri (Levine ve ark. 2006) ile açıklanmaya çalışılmıştır. Yaptığımız çok değişkenli analizde de cinsiyet, cinsiyet-HS ilişkisi ve cinsiyet-metiyonin ilişkisi hastalık için yordayıcı bulunmamıştır. Kötü beslenme, sigara içme, obezite, hareketsiz yaşam da yüksek HS düzeylerine sebep olabilir (Stahl 2005). Çalışmamızda sigara içen hastalarda HS düzeyinde küçük bir artış görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı zamanda hasta ve kontrol grubunda düzenli alkol kullanımı bulunmamaktadır.

Dias'ın bulgularına benzer olarak vit B12 ve folat kan düzeyleri içinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamış (Dias ve ark. 2009) ve diğer çalışmalardaki gibi (Ozbek ve ark. 2008) serum HS düzeyleri ile vitamin B12 ve folik asit düzeyleri arasında ters yönde korelasyon olduğu gözlenmiştir.

BB hastalarında HS düzeyi ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmaların sonuçları farklılıklar içermektedir. Çalışmamızda serum HS, metiyonin, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri ile nöropsikolojik testler arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Sonuçlarımızda önceki çalışmalarda (Dittmann ve ark. 2007, Dittmann ve ark. 2008, Osher ve ark. 2008) bulunan yürütücü işlev bozukluklarına dair bulgular saptanmamıştır. Bir çalışmada HS düzeyi yüksek olanlarda yalnızca Hanoi Kule Testi'nde tepki sayısı ve Stroop-color test de perseverasyon sayısı için anlamlı ilişki saptanmış, fakat seviyesi bilişsel işlevlerdeki bozulma için yordayıcı olarak görülmemiştir (Dias ve ark. 2009). Bizim çalışmamız Dias ve arkadaşlarının çalışmasını desteklemektedir.

BB'li hastalarda HS, metiyonin, folat, B12 düzeyleri ile psikososyal işlevsellik arasında anlamlı korelasyon bulamadık. Ancak çalışmamızda önceki çalışmalarla uyumlu olarak bazı bilişsel işlevlerle işlevsellik arasında ilişki bulunmuştur. Bu çalışmalarda psikososyal işlevsellik ve bilişsel işlevler arasında güçlü ilişki bulunmasına rağmen HS düzeyleri ile işlevsellik arasında ilişki saptanmamıştır (Dittmann ve ark. 2007, Dias ve ark. 2009). Bizim çalışmamız da bu çalışmaları desteklemektedir.

Bir hasta dışında tüm hastaların ilaç kullanması bu çalışma için bir kısıtlılıktır. İlaçların bilişsel işlevler üzerindeki etkilerini dışlayabilmek için ilaç kullanmayan BB'li hastalarla

yapılmış çalışmalara gereksinim vardır. Ancak böyle hastalar son derece azdır. Genetik faktörler, yaşam biçimi, kötü beslenme ve aşırı kilo bu çalışmada kontrol edilmemiştir. Bunlar çalışmanın zayıf yönleridir. Ancak önceki çalışmalarda yapılmayan hastaların fiziksel riskler açısından öykü ve laboratuvar incelemeye dayanarak taranması, HS yüksekliğine neden olabilecek diğer nedenlerin dışlanmasına neden olmuş ve çalışmanın üstün yönünü oluşturmuştur.

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma BB'de serum metiyonin düzeyinin kontrollerden farklı olduğunu ve düşük serum metiyonin düzeyinin BB için yordayıcı olduğunu gösteren ilk çalışmadır. Ayrıca HS uzun hastalık süresi ve atak sayısı ile ilişkili

bulunmuştur. Kanıtlar TKM belirteçleri düzeylerindeki değişikliklerin psikiyatrik hastalıklarda sık görüldüğünü, fakat nedensel ilişki saptanmadığını göstermektedir. Ancak TKM'ye ait çalışmaların hemen hemen tamamı düşük folat ve yüksek HS üzerine odaklanmıştır. Oysa ruhsal bozuklukların çoğul nedenleri vardır. Bu çalışmanın sonuçları ise metiyonin düzeyinin ve epigenetik mekanizmaların BB patogenezinde yeri olduğunu düşündürmektedir. BB ve metiyoninin rolü konusunda farklı atak dönemlerinde çalışmalara gereksinim vardır. Ayrıca hem BB'de hem de diğer ruhsal hastalıklarda folat, vitamin B12, HS düzeyleri ve SAM/SAH mutlaka ölçülmeli ve tedavi edilmelidir.

KAYNAKLAR

- Akdemir A, Önsel S, Dağ I ve ark. (1996) Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinik kullanımı. 3P Dergisi 4: 251-9.
- Andreescu C, Mulsant BH, Emanuel JE (2008) Complementary and alternative medicine in the treatment of bipolar disorder-A review of evidence. J Affect Disord 110: 16-6.
- Antun FT, Burnett GB, Cooper AJ ve ark. (1971) The effects of L-methionine (without MAOI) in schizophrenia. J Psychiatr Res 8: 63-71.
- Applebaum J, Shimon H, Sela BA ve ark. (2004) Homocysteine levels in newly admitted schizophrenic patients. J Psychiatr Res 38: 413-6.
- Bora E, Vahip S, Akdeniz F (2008) Bipolar bozuklukta bilişsel belirtilerin doğası ve önemi. Turk Psikiyatri Derg 19:81-93.
- Dias VV, Brissos S, Cardoso C ve ark. (2009) Serum homocysteine levels and cognitive functioning in euthymic bipolar patients. J Affect Disord 113: 285-90.
- Dittmann S, Seemuller F, Schwartz MJ ve ark. (2007) Association of cognitive deficits with elevated homocysteine levels in euthymic bipolar patients and its impact on psychosocial functioning: Preliminary results. Bipolar Disord 9: 63-70.
- Dittmann S, Seemüller F, Grunze HC ve ark. (2008) The impact of homocysteine levels on cognition in euthymic bipolar patients: A cross-sectional study. J Clin Psychiatry 69: 899-906.
- Dong E, Chen Y, Gavin DP ve ark. (2010) Valproat induces DNA demethylation in nuclear extracts from adult mouse brain. Epigenetics 5:730-5.
- Epir S, İskit Ü (1972) Wechsler Yetişkinler Zeka Ölçeği Türkçe çevirisinin ön analizi ve üniversite danışmanlık merkezlerindeki uygulama potansiyeli. Hacettepe Sosyal ve Beşeri Bilimler Dergisi 4:198-205.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M ve ark. (1997) Structured Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version (SCID-I/CV). Washington DC, American Psychiatric Press.
- Ganji V, Kafai MR (2003) Demographic, health, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Am J Clin Nutr 77: 826-33.
- Goldberg JF, Harrow M (1999) Poor Outcome Bipolar Disorders. Bipolar Disorders, Clinical Course and Outcome, JF Goldberg, M Harrow (Ed), Washington DC. American Psychiatric Press s. 1-19.
- Golden CJ (1978) Stroop Color and Word Test: A Manual for Clinical and Experimental Uses. Chicago, Illinois s. 1-32.
- Hall RC (1995) Global assessment of functioning. A modified scale. Psychosomatics 36: 267-75.
- Hamilton MA (1960) A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 23: 56-62.
- Heaton R (1981) The Wisconsin Card Sorting Test Manual. Psychological Assessment Resources, Odesa FL
- Jensen OK, Ingerslev J (1998) Increased p-homocysteine a risk factor for thrombosis. Ugeskr Laeger 160: 4405-10.
- Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F ve ark. (2001) Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. Turk Psikiyatri Derg 13: 107-14.
- Karakaş S, Irak M, Ersezgin ÖU ve ark. (1998) Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST) ve Stroop Testi TBAG formu puanlarının test içi ve testler-arası ilişkileri. X. Ulusal Psikoloji Kongresi Özet Kitabı s. 44.
- Karakaş S (2004) BİLNOT Batarayası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler İçin Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. Ankara Dizayn Ofset.
- Knapp S, Irwin M (1989) Plasma levels of tetrahydrobiopterin and folate in major depression. Biol Psychiatry 26: 156-62.
- Levine J, Stahl Z, Sela BA ve ark. (2002) Elevated homocysteine levels in young male patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 159: 1790-2.
- Levine J, Agam G, Sela BA ve ark. (2005) CSF homocysteine is not elevated in schizophrenia. J Neural Transm 112: 297-302.
- Levine J, Stahl Z, Sela BA ve ark. (2006) Homocysteine reducing strategies improve symptoms in chronic schizophrenic patients with hyperhomocysteinemia. Biol Psychiatry 60: 265-9.
- Mattson MP, Shea TB (2003) Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. Trends in Neurosci 26: 137-46.
- Mesulam MM (1985) Principles of Behavioral Neurology. Philadelphia FA Davis Company.
- Obeid R, Herrman W (2006) Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia. Febs Lett 580: 2994-3005.
- Öktem Ö (1992) Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST): Bir ön çalışma. Noropsikiyatri Ars 29: 196-206.
- Osher Y, Sela BA, Levine J ve ark. (2004) Elevated homocystein levels in bipolar disorder patients showing functional deterioration. Bipolar Disord 6: 82-6.
- Osher Y, Bersudsky Y, Silver H ve ark. (2008) Neuropsychological correlates of homocysteine levels in euthymic bipolar patients. J Affect Disord 105: 229-33.
- Ozbek Z, Kucukali CI, Ozkok E ve ark. (2008) Effects of the methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms on homocysteine, folat and vitamin B 12 in patients with bipolar disorder and relatives. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 32: 1331-7.
- Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. (1999) DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçeye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. İlaç ve Tedavi Dergisi 12: 233-6.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Zeimbekis A ve ark. (2005) The association between lifestyle-related factors and plasma homocysteine levels in healthy individuals from the "ATTICA" Study. Int J Cardiol 98: 471-7.
- Peedicayil J (2007) The role of epigenetics in mental disorder. Indian J Med Res 126: 105-11.

- Regland B, Johansson BV, Grenfeldt B ve ark. (1995) Homocystinemia is a common feature of schizophrenia. *J Neural Transm* 100: 165–9.
- Regland B (2005) Schizophrenia and single-carbon metabolism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29: 1124-32.
- Reif A, Schneider MF, Kamolz S ve ark. (2003) Homocysteinemia in psychiatric disorders: Associations with dementia and depression but not schizophrenia in female patients. *J Neural Transm* 110: 1401-11.
- Reif A, Pfuhlmann B, Lesch KP (2005) Homocysteinemia as well as methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism are associated with affective psychoses. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29: 1162-8.
- Reitan RM (1958) Validity of the Trailmaking Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Motor Skills* 8: 271-6.
- Rey A (1964) *L'examen Clinique en Psychologie*. Paris Presse Universitaire de France.
- Rodenhisar D, Mann M (2006) Epigenetics and human disease: Translating basic biology into clinical applications. *CMAJ*, 174: 341-48.
- Sorias S, Saygılı R, Elbi H ve ark. (1990) DSM-III-R yapılandırılmış klinik görüşmesi, Türkçe versiyonu. Bornova, Ege Üniversitesi Basımevi.
- Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M (1987) Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). New York State Psychiatric Institute-Biometrics Research, New York.
- Stahl Z, Belmaker RH, Friger M ve ark. (2005) Nutritional and life style determinants of plasma homocysteine in schizophrenia patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 15: 291-5.
- Tanriverdi H, Evrengul H, Enli Y ve ark. (2007) Effect of homocysteine induced oxidative stres on endotelial function in coronary. slow-flow. *Cardiology* 107: 313-20.
- Wechsler D (1955) *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale*. New York, The Psychological Corporation.
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE ve ark. (1978) A rating scala for mania: reliability, validity, and sensitivity. *Br J Psychiatry* 133: 429-35.