

Erken Başlangıçlı Şizofreni Spektrum Bozukluğu Hastalarında Folat ve B12 Düzeylerinin Klinik Özelliklerle İlişkisi

The Relationship Between Folate and B12 Levels and Clinical Features in Patients with Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorder

Yeşim Sağlam¹, Çağatay Ermiş², Denizhan Tanyolaç¹, Kerim Kızıltan¹, Ahmet Öz³, Gül Karaçetin¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Queen Silvia Çocuk Hastanesi, Çocuk Psikiyatrisi Bölümü, Göteborg, İsveç

³İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, erken başlangıçlı şizofreni spektrum bozukluğu (EBŞSB) tanısı almış hastaların serum folat ve B12 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, çocuk ve ergen psikiyatrisi yataklı servisine yatan EBŞSB tanısı almış hastaların (n=127) yatışları sırasında folat ve vitamin B12 serum düzeylerinin değerlendirildiği geriye dönük bir çalışmadır. EBŞSB tanısı alan hastaların klinik özellikleri ile serum folat ve B12 düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

Bulgular: EBŞSB hastalarında serum B12 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü (F=8,4, p=0,004). Modellerde yaşın B12 ve folik asit düzeyleri üzerinde bir etkisi bulunmazken; cinsiyetin folat (F=7,6, p=0,006) ve B12 seviyeleri (F=5,7, p=0,018) üzerinde anlamlı etkisi olduğu görülmüştür. Folat seviyesi ile PANSS-total arasında negatif yönlü bir korelasyon mevcuttu (r=-0,308, p<0,001). Hastaların B12 seviyesi ile yaş arasında negatif korelasyon (r=-0,188, p=0,034) ve Klinik Global İzlem Ölçeği-Semptom arasındaki pozitif korelasyon (r=0,231, p=0,010) anlamlı düzeydeydi; ilaç dozu ile olan negatif korelasyon anlamlılığın sınırındaydı (r=-0,168, p=0,063).

Sonuç: EBŞSB hastalarında folat ve B12 düzeylerinin klinik özelliklerle ilişki bulunmaktadır. Klinisyenlerin psikotik belirtileri olan hastalarda B12 ve folat eksikliği semptomlarını sorgulanması, tetkiklerini yapması ve eksikliklerin tespit edilmesi durumunda tedaviye başlanması, klinik pratikte faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Erken başlangıçlı şizofreni spektrum bozukluğu, folat, B12 vitamini

ABSTRACT

Objectives: This study aimed to compare the serum folate and B12 levels between patients with early-onset schizophrenia spectrum disorder (EOSSD) and healthy controls.

Materials and Methods: In this retrospective study, folic acid and vitamin B12 serum levels were assessed during the hospitalization of patients (n=127) with EOSSD who were admitted to the child and adolescent psychiatry inpatient service. The study evaluated the clinical features and serum folate and B12 levels of patients with EOSSD.

Results: In EOSSD patients, the serum B12 levels were significantly lower compared to the control group (F=8.4, p=0.004). Age did not have any effect on B12 and folic acid levels in the models, but gender had a significant impact on folate (F=7.6, p=0.006) and B12 levels (F=5.7, p=0.018). A negative correlation was observed between folate levels and PANSS-total (r=-0.308, p<0.001). Additionally, a significant negative correlation was found between patients' B12 level and age (r=-0.188, p=0.034), and a positive correlation was observed between CGI-S (r=0.231, p=0.010). The correlation with drug dose showed a trend toward significance (r=-0.168, p=0.063).

Conclusion: The clinical features in EOSSD patients are associated with folate and B12 levels. It may be useful in clinical practice for clinicians to question the symptoms of B12 and folate deficiency in patients with psychotic symptoms, to conduct an examination, and to initiate treatment to detect deficiencies.

Keywords: Early-onset schizophrenia spectrum disorder, folate, B12 vitamin

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Yeşim Sağlam, MD, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: ysm.saglam.663@gmail.com **ORCID:** orcid.org/0000-0002-9492-8584

Geliş Tarihi/Received: 07.07.2023 **Kabul Tarihi/Accepted:** 08.01.2024 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 28.03.2025

Atıf/Cite this article as: Sağlam Y, Ermiş Ç, Tanyolaç D, Kızıltan K, Öz A, Karaçetin G. The relationship between folate and B12 levels and clinical features in patients with early-onset schizophrenia spectrum disorder. Turk J Child Adolesc Ment Health. 2025;32(1):15-20

Copyright © 2025 Yazar. Türkiye Çocuk ve Gençlik Psikiyatrisi Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.



Giriş

Erken başlangıçlı şizofreni spektrum bozukluğu (EBşSB), 18 yaşından önce başlayan ve yaygınlığı % 0,5 olarak bildirilen bir nöropsikiyatrik hastalıktır.¹ Hastalık, pozitif semptomlar (sanrılar, varsanımlar ve dezorganizasyon), negatif semptomlar (apati, sosyal geri çekilme ve duygusal ifade kaybı) ve bilişsel bozulma ile karakterizedir.² Hastalığın patogenezinde genetik faktörler, nörotransmitter dengesizliği ve çevresel faktörlerin etkileri olduğu öne sürölmektedir.³

B12 vitamini ve folat, beyinde gerçekteşen birçok metilasyon reaksiyonu için metil donörü olarak rol oynar. B12 vitamini ve folat merkezi sinir sisteminde metiyoninin homosisteine dönüşüm reaksiyonu olan metilasyon için gereklidir. B12 ve folat eksikliği durumunda, merkezi sinir sisteminde bu metilasyon işleminin azalması beklenir; bu durum, adrenalın dönüşümünü azaltarak dopamin birikimine yol açabileceği öne sürölmüştür.⁴ Yaşla birlikte metabolik ihtiyaç artışı nedeniyle serum folat ve B12 vitamin seviyelerinde yaşa bağlı azalmalar olduğu gösterilmiştir.^{5,6}

Folat eksikliği, hafıza kaybı, bilişsel gelişimde gecikme, duygudurum bozuklukları, deliryum ve psikotik bozukluklar gibi nöropsikiyatrik bozuklukların patogenezinde katkıda bulunabilir.⁷ B12 vitamini eksikliği ise nöropati, miyelopati, miyelonöropati, serebellar ataksi, optik atrofi, demans, psikoz ve duygudurum bozuklukları gibi bilişsel bozukluklar dahil olmak üzere nörolojik, psikiyatrik ve nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilmektedir.^{8,9}

şizofreni hastalarında folat seviyelerini değerlendiren meta-analiz çalışmaları, bu hastalarda sağlıklı kontrollere göre folat seviyesinin azaldığını bildirmiştir.¹⁰⁻¹³ Benzer şekilde, son yıllarda yapılan bir gözden geçirmede, psikotik hastalarda sağlıklı kontrollere göre folat seviyesinin düşük bulunduğu, ancak bazı çalışmalarda bu seviyenin sağlıklı kontrollerle benzer olduğu gözlemlenmiştir.¹⁴

Büyük ölçekli bir toplum örnekleminde, kadınlara kıyasla erkeklerde düşük serum folat konsantrasyonları tanımlanmıştır.¹⁵ şizofreni hastalarındaki folat seviyeleri ile cinsiyet arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada, kadınlarda folat seviyesinin anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur.¹⁶ Diğer bir çalışmada ise cinsiyetten bağımsız olarak şizofreni hastalarında folat seviyesinin düşük olduğu tespit edilmiştir.¹⁷

Psikiyatri servisinde yatarak tedavi gören bir hasta örnekleminde, psikotik belirtilerin eşlik ettiği hastalarda folat seviyesinin daha düşük olduğu gözlemlenmiştir.¹⁸ Ancak, folat seviyeleri ile şizofreni arasındaki ilişki belirsizdir.^{10,19-22} Yatarak tedavi gören başka bir hasta örnekleminde, hastalar ve kontroller arasında plazma folat ve B12 seviyeleri açısından fark saptanmamıştır.²⁰

İki meta analiz çalışmasında, psikoz hastaları ile sağlıklı kontroller arasında B12 vitamini seviyesinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.^{12,23} Benzer şekilde, B12 vitamini ile ilgili bir gözden geçirmede, çalışmaların bir kısmında psikoz hastaları ile kontroller arasında anlamlı farklılık saptanmazken, diğer

kısmında psikoz hastalarında B12 vitamini seviyesinin azaldığı tespit edilmiştir.¹⁴ Yakın tarihli bir çalışmada ilk atak psikoz hastalarında düşük B12 vitamini düzeyi görölmüştür.²⁴

Erken başlangıçlı şizofreni hastalarının dahil edildiği bir çalışmada, bu hastalarda serum folat seviyesinin kontrol grubuna göre daha düşük bulunurken, B12 vitamini düzeyinin ise daha yüksek olduğu bulunmuştur.²⁵

şizofreni hastalarında folat ve B12 vitamin eksikliğini gösteren çalışmaların yanı sıra, folat ve B12 takviyesiyle şizofreninin pozitif, negatif ve bilişsel semptomlarında iyileşme gösteren çalışmaların varlığı, hastalığın patogenezinde bu iki vitaminin rolü olduğunu düşöndürmektedir.²

Önceki araştırmalar, şizofreni hastalarında B12 vitamini ve folat anormalliklerini göstermiştir. Bununla birlikte, çocuk ve ergen popölasyonunda sınırlı sayıda araştırma yapılmıştır. Bu bağlamda, EBşSB olan hastalarda B12 vitamini ve folat seviyesini sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızda, çocuk ve ergen grubundaki EBşSB tanılı hastalarda daha düşük B12 vitamini ve folat seviyelerinin olduğunu varsaydığık. Ek olarak, cinsiyetin ve klinik özelliklerin bu vitamin düzeyleri ile olan ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Katılımcılar

Üçüncü basamak psikiyatri hastanesinde toplam 127 EBşSB tanılı hasta çalışmaya dahil edildi. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-5'e (DSM-5) göre hastaların tanıları; erken başlangıçlı şizofreni (n=86), şizofreniform bozukluk (n=23), sanrılı bozukluk (n=1), şizoafektif bozukluk (n=7), madde/ilacın yol açtığı psikotik bozukluk (n=3), kısa psikotik bozukluk (n=2) ve tanımlanmamış psikozla giden diğer bozukluklar (n=5) şekindedir. EBşSB tanısı, en az iki uzman psikiyatrist tarafından hastalarla yapılan kapsamlı klinik görüşmeler ve tıbbi kayıtların incelenmesi sonrasında DSM-5 kriterlerine göre konulmuştur. Klinik semptomatoloji, EBşSB tanılı hastalar için Pozitif ve Negatif Semptomlar Ölçeği (PANSS)²⁶ ve Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)²⁷ ile değerlendirildi. EBşSB tanılı hastaların günlük ilaç dozları, klorpromazin eşdeğer dozlarına çevrildi.²⁸ Folat ve B12 takviyesi alan, bilinç kaybı ile travmatik kafa travması öyküsü, epilepsi veya diğer nörolojik veya kronik tıbbi hastalıkları (örneğin; hematolojik hastalıklar, myeloproliferatif hastalıklar, böbrek hastalıkları, konjenital eksiklikler), emilimi bozacak gastrointestinal hastalıklar (çölyak hastalığı, atrofik gastrit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit vb.) ve psöriazis olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar, Ocak 2019 ile Ocak 2023 arasında üçüncü basamak bir psikiyatri eğitim hastanesinde izlendi. Kontrol grubu için hastane pediatri bölümünde bilinen bir hastalığı olmayan, benzer cinsiyet dağılımına ve sosyo-demografik özelliklere sahip 127 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Sağlıklı bireyler, pediatri polikliniğine rutin kontrol, vitamin kontrolleri ya da sağlık raporu için tarama kanı veren hastalardan seçildi. Mevcut çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve

Araştırma Hastanesi Klinik Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (karar no: 2023-09-19, tarih: 03.05.2023). Çalışmaya katılan tüm olgulardan ve olguların ailelerinden sözlü ve yazılı onam alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler için normal dağılım, basıklık ve çarpıklık değerleri ile kontrol edilmiştir. Bağımsız örneklem sürekli değişkenler için, bağımsız örneklem t-testi kullanılarak EBŞSB ve kontrol grubu katılımcıları arasındaki demografik ve klinik özellikler karşılaştırılmıştır. EBŞSB grubuna ait klinik veri ve ölçeklerle folat ve B12 değerleri arasında Pearson korelasyon testi uygulanmıştır. İki yönlü varyans analizi testi cinsiyet ve grup faktörü için yaşa göre düzeltilerek uygulanmıştır. Folat ve B12 değerleri ile PANSS toplamı, yaş ve ilaç dozları çoklu doğrusal regresyon analizi yapılmıştır. İstatistiksel analizler, istatistiksel paket programı sürüm 26 (IBM, Armonk, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için kesim değeri 0,05 olarak belirlenmiştir.

Bulgular

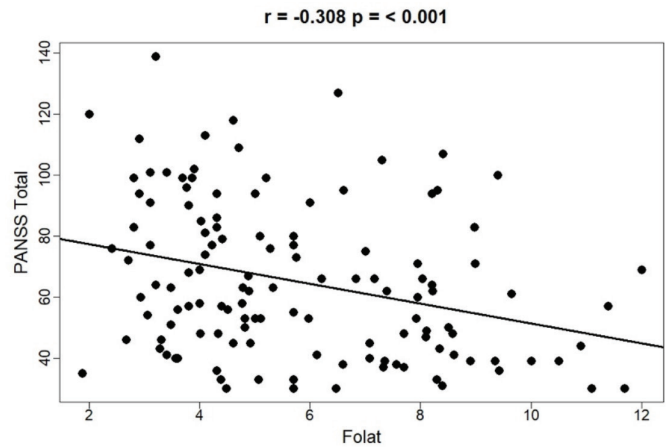
EBŞSB (n=127) grubunun yaş ortalaması 17,2±2,3 yıl, kontrol grubunun (n=127) ise yaş ortalaması 16,0±0,4 yıl olup her iki grubun %61,4'ü erkek cinsiyettir. Hastaların %19,7'si sigara kullanmaktadır. Hasta grubunda B12 vitamin seviyesi, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuşken (p<0,001), folat seviyesi kontrol grubunda daha yüksek olmasına rağmen anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 1).

Şekil 1, hasta grubunun PANSS total ile folat seviyeleri arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Folat seviyeleri ile PANSS arasındaki korelasyon, PANSS-total (r=-0,30, p<0,001), PANSS-genel (r=-0,29, p<0,001), PANSS-negatif (r=-0,25, p=0,004), PANSS-pozitif (r=-0,28, p=0,002) şeklindedir. Hastaların folat seviyeleri ile ilaç dozu, yaş ve eğitim yılı arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Hastaların B12 seviyesi ile yaş arasında negatif (r=-0,188, p=0,034), ilaç dozu negatif korelasyon gösterirken (r=-0,168, p=0,063), Klinik Global İzlem Ölçeği-Semptom arasında pozitif korelasyon (r=0,231, p=0,010) bulunmuştur. PANSS puanları ve eğitim yılı ile B12 arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Modellerde yaşın B12 ve folat düzeyleri üzerinde bir etkisi bulunmazken; cinsiyetin folat ($F_{\text{cinsiyet}} = 7,6$, p=0,006) ve B12 seviyeleri ($F_{\text{cinsiyet}} = 5,7$ p=0,018) üzerinde anlamlı etkisi olduğu, grupların ise B12 seviyeleri ($F_{\text{grup}} = 8,3$, p=0,004) üzerinde anlamlı bir etkisinin olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 2).

Folat ile PANSS total arasında (b: -0,39, p<0,001) ve B12 ile klorpromazin eşdeğer dozu (b: -0,23, p<0,018) arasında negatif yönde istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir. Yaş ile folat arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. B12 ile PANSS total arasında da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 3).



Şekil 1. PANSS-total ile folat arasındaki korelasyon
PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

Tablo 1. Çalışma örnekleminin sosyo-demografik özellikleri

Değişkenler	EBŞSB (n=127)	SK (n=127)	İstatistik	p
Yaş, yıl, ort±SS	17,2±2,3	16,0±0,4	t=6,1	p<0,001
Cinsiyet, erkek, n (%)	78 (%61,4)	78 (%61,4)	X ² =0,0	-
Folat, ng/mL, ort±SS	5,7±2,4	6,0±2,3	t=-0,8	p=0,440
B12, pg/mL, ort±SS	262,3±158,0	331,2±145,8	t=-3,6	p<0,001
Klinik ölçekler, ort±SS				
PANSS-pozitif	14,6±7,7	-		
PANSS-negatif	18,3±7,5	-		
PANSS-genel	32,3±12,2	-		
PANSS-toplam	65,1±25,0	-		
KGI-S	3,4±1,4	-		
Klorpromazin eşd. (mg/g)	566,5±392,7	-		

EBŞSB: Erken başlangıçlı şizofreni spektrum bozukluğu, eşd: Eşdeğer dozu, KGI-S: Klinik Global İzlem Ölçeği-Semptom, PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, Ort: Ortalama, SK: Sağlıklı kontrol, SS: Standart sapma

Tartışma

Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında folat seviyelerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sonuç yazındaki şizofreni hastalarında yapılan bazı meta-analiz çalışmalarının bulguları ile farklılık gösterirken,^{10-12,29} bazı çalışmaların sonuçlarıyla da tutarlılık göstermektedir.^{19,30,31} Bu farklılık, genç yaşlarda folat eksikliğinin olmayabileceğini akla getirmektedir.

B12 vitamini seviyesinde, hasta grubu ile kontrol grubu arasında, ilk atak psikoz hastalarında yapılan çalışmalara benzer şekilde anlamlı farklılık saptanmıştır.^{24,32} Bununla birlikte yazındaki şizofreni tanılı hastalarda yapılan iki meta-analiz ile bizim sonuçlarımız uyuşmamaktadır.^{12,23} Ayrıca, çalışmamızda B12 seviyesi ile yaş arasında negatif korelasyon saptanmıştır; literatürde de yaş ile birlikte B12 vitamini düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir.^{33,34} Çalışmamız, B12 vitaminindeki farklılığın nedeninin yaş faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan, mevcut yazındaki farklı sonuçlar, hastaların diyetlerindeki ve tedavilerindeki farklılıklardan kaynaklanabilir. Şizofreni hastalarında B12 takviyesinin semptom şiddetinde azalma sağladığı ve ilaç farklılıklarının B12 vitamin seviyesinde değişikliklere yol açabileceğine dair bulgular yazında mevcuttur.^{2,35}

Serum folat ve B12 düzeyleri kadınlarda erkeklerden daha yüksekti. Bu sonuçlar, hem nüfusa dayalı yapılan bir çalışmayla hem de şizofreni hastalarında yapılan çalışmanın sonuçları ile tutarlıydı.^{15,17} Kadınlarda östrojen hormonunun plazma

homosistein seviyesini azaltarak folat ve B12 ihtiyacını düşürüp düzeylerinde artışa yol açabileceği düşünülmektedir.¹⁵

Randomize kontrollü çalışmaların değerlendirildiği bir meta analizde, folat ile desteklenen antipsikotiklerin şizofrenide negatif semptomları iyileştirdiği öne sürülmüştür.³⁶ Bununla birlikte, folat ve B12 takviyesinin şizofreni hastalarında semptomların iyileşmesine katkıda bulunduğunu öne süren çalışmaların aksine, bazı çalışmalarda plaseboya kıyasla semptom yanıtında anlamlı bir fark bulunmamıştır.^{37,38} Bizim çalışmamız, folat seviyesi ile semptom şiddeti arasında negatif korelasyon göstermektedir. Çalışmamızın kesitsel doğası gereği, semptomlarla folat düzeyi arasındaki ilişki doğrudan bir nedensellik sunmasa da, folat desteğinin negatif semptomları azaltmada etkili olabileceği düşünülmektedir. Klinik semptomlar, anhedoni ya da bilişsel semptomlar, psikotik hastalarda diyet ve beslenme üzerinde doğrudan ya da dolaylı etkilerde bulunabilir.³⁹⁻⁴¹

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda bazı sınırlamalar bulunmaktadır. Hastalarımızın çoğu, antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen kronik hastanede yatan hastalardan oluşmaktadır. Ayrıca, bu çalışma kesitsel bir çalışma olup, nedensellik ilişkisi sunmamaktadır. Bu sınırlamanın aksine, çalışmamızın örneklem sayısının makul ölçüde geniş olması, görece az odaklanılmış ve çok uzun hastalık süresine sahip olmayan çocuk ve ergen popülasyonunu içermesi, ülkemizde yapılmış olması ve ülke genelinden hastaların sevk edildiği üçüncü basamak sağlık hizmeti sunan bir kurumda yapılmış

Tablo 2. Çalışma örnekleminin cinsiyete göre folat ve B12 değerleri

Değişkenler	Cinsiyet	EBŞSB (n=127)	SK (n=127)	F	p
B12, pg/mL	Erkek	244,8±122,6	310,9±136,5	$F_{yaş} = 2,4$ $F_{cinsiyet} = 5,7$	0,122 0,018
	Kadın	290,3±200,4	363,6±155,4	$F_{grup} = 8,4$ $F_{interaksiyon} = 0,1$	0,004 0,719
Folat, ng/mL	Erkek	5,3±1,9	5,8±2,0	$F_{yaş} = 0,0$ $F_{cinsiyet} = 7,6$	0,946 0,006
	Kadın	6,4±2,8	6,4±2,7	$F_{grup} = 0,3$ $F_{interaksiyon} = 0,6$	0,603 0,442

İki yönlü ANOVA testi cinsiyet ve grup faktörü için yaşa göre düzeltilerek uygulanmıştır. EBŞSB: Erken başlangıçlı şizofreni spektrum bozukluğu, SK: Sağlıklı kontrol, ANOVA: Varyans analizi

Tablo 3. Elde edilen folat ve B12'nin bağımsız değişkenlerle çoklu regresyon analizi

Değişkenler	b	p	b (%95 GA)
Model 1-Folat			
PANSS-total	-0,39	< 0,001	-0,58 ile -0,20
Yaş, yıl	-0,14	0,123	-0,32 ile 0,04
Klorpromazin eşdeğer dozu	0,12	0,233	0,12 ile 0,25
Model 2-B12			
PANSS-total	0,14	0,170	-0,06 ile 0,33
Yaş, yıl	-0,14	0,088	-0,34 ile 0,02
Klorpromazin eşdeğer dozu	-0,23	0,018	-0,41 ile -0,04

GA: Güven aralığı, PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

olması nedeniyle değerli bir çalışma olarak değerlendirilmelidir. Son olarak, yataklı birimde alınan kan örnekleri hastalığın akut dönemini yansıtmakta olup, kronik seyir hakkında bilgi sunmamaktadır.

Sonuç

Özetle bu çalışma, psikotik semptomlarla ilişkili psikiyatrik hastalık nedeniyle hastaneye yatırılan çocuk ve ergenlerde serum B12 vitamin düzeyinin, aynı yaştaki sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğunu, serum folat düzeyinde ise anlamlı bir farklılık olmadığını göstermektedir. Ayrıca grup etkisiyle etkileşim göstermeksizin erkeklerde B12 ve folat düzeyinin daha düşük olduğu, folat düzeyi ile toplam semptom şiddeti arasında negatif yönde bir ilişki olduğu saptanmıştır. Yazında psikotik bozukluk tanılı hastalarda B12 ve folat düzeylerinin kontrol grubuna göre karşılaştırılmasına dair çalışmalar bulunsa da, çocuk ve ergen popülasyonunda B12 ve folat düzeylerinin kontrol grubuna göre karşılaştırılması ve kan vitamin seviyelerinin demografik ve klinik özelliklerle ilişkisinin incelenmesi bu çalışmaya özgün bir değer katmaktadır. Bu vitamin eksikliklerinin düzeltilmesi gerekebileceğinden, klinisyenlerin psikotik belirtileri olan hastalarda B12 ve folat eksikliği semptomlarını sorgulaması, tetkiklerinin yapılması ve eksikliklerin tespit edilmesi durumunda tedaviye başlanması klinik pratikte faydalı olabilir. Uzun vadede, bu yolları hedefleyen yeni moleküler ve klinik çalışmalar semptom şiddeti ve tedaviye yanıt açısından hastalığın gidişatına olumlu katkıda bulunabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Mevcut çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (karar no: 2023-09-19, tarih: 03.05.2023).

Hasta Onayı: Çalışmaya katılan tüm olgulardan ve olguların ailelerinden sözlü ve yazılı onam alınmıştır.

Dipnotlar

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Y.S., Ç.E., D.T., K.K., A.Ö., G.K., Konsept: Y.S., Ç.E., G.K., Tasarım: Y.S., Ç.E., A.Ö., Veri Toplama veya İşleme: Y.S., D.T., K.K., Analiz veya Yorumlama: Y.S., Ç.E., A.Ö., Literatür Arama: Y.S., Yazan: Y.S., Ç.E., G.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Masi G, Liboni F. Management of schizophrenia in children and adolescents: focus on pharmacotherapy. *Drugs*. 2011;71:179-208.
2. Roffman JL, Lamberti JS, Achtyes E, Macklin EA, Galendez GC, Raeke LH, Silverstein NJ, Smoller JW, Hill M, Goff DC. Randomized multicenter investigation of folate plus vitamin B12 supplementation in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:481-489.

3. Kyriakopoulos M, Frangou S. Pathophysiology of early onset schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*. 2007;19:315-324.
4. Kumanan T, Thomas N, Pirasath S. Vitamin B12 deficiency in resistant schizophrenia in tropics. *Open Access Library Journal*. 2017;4:1-4.
5. Stover PJ. Physiology of folate and vitamin B12 in health and disease. *Nutr Rev*. 2004;62:S3-12; discussion S13.
6. van Beynum IM, den Heijer M, Thomas CM, Afman L, Oppenraay-van Emmerzaal D, Blom HJ. Total homocysteine and its predictors in Dutch children. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:1110-1116.
7. Bottiglieri T. Folate, vitamin B12, and neuropsychiatric disorders. *Nutr Rev*. 1996;54:382-390.
8. Kapoor A, Baig M, Tunio SA, Memon AS, Karmani H. Neuropsychiatric and neurological problems among Vitamin B12 deficient young vegetarians. *Neurosciences (Riyadh)*. 2017;22:228-232.
9. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol*. 2006;5:949-960.
10. Cao B, Wang DF, Xu MY, Liu YQ, Yan LL, Wang JY, Lu QB. Lower folate levels in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2016;245:1-7.
11. Ding Y, Ju M, He L, Chen W. Association of folate level in blood with the risk of schizophrenia. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2017;20:116-122.
12. Firth J, Stubbs B, Sarris J, Rosenbaum S, Teasdale S, Berk M, Yung AR. The effects of vitamin and mineral supplementation on symptoms of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2017;47:1515-1527.
13. Wang D, Zhai JX, Liu DW. Comparison of serum folate between schizophrenic patients and healthy controls in Chinese Han adult population: a systematic review and meta-analysis. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2023;26:906-915.
14. Aucoin ML, LaChance LR. Vitamin B12, vitamin B6, folic acid and psychosis: a review. *J Orthomol Med*. 2018;35.
15. Cohen E, Margalit I, Shochat T, Goldberg E, Krause I. Gender differences in homocysteine concentrations, a population-based cross-sectional study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019;29:9-14.
16. Zhilyaeva TV, Kasyanov ED, Pyatoikina AS, Blagonravova AS, Mazo GE. Assotsiatsiya urovnya folatov syvorotki krovi s klinicheskimi simptomami shizofrenii [The association of serum folate levels with schizophrenia symptoms]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2022;122:128-135. Russian.
17. Tomioka Y, Kinoshita M, Umehara H, Nakayama T, Watanabe SY, Nakataki M, Numata S, Ohmori T. Association between serum folate levels and schizophrenia based on sex. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2020;74:466-471.
18. dos Reis FP, Duarte L, Cartaxo T, Santos V. Folic acid, vitamin B12, and psychotic symptoms among young psychiatric inpatients. *Birth And Growth Medical Journal*. 2021;30:85-91.
19. Ayesa-Arriola R, Pérez-Iglesias R, Rodríguez-Sánchez JM, Mata I, Gómez-Ruiz E, García-Unzueta M, Martínez-García O, Tabares-Seisdedos R, Vázquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B. Homocysteine and cognition in first-episode psychosis patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2012;262:557-564.
20. Haidemenos A, Kontis D, Gazi A, Kallai E, Allin M, Lucia B. Plasma homocysteine, folate and B12 in chronic schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31:1289-1296.
21. Kim TH, Moon SW. Serum homocysteine and folate levels in Korean schizophrenic patients. *Psychiatry Investig*. 2011;8:134-140.
22. Misiak B, Frydecka D, Slezak R, Piotrowski P, Kiejna A. Elevated homocysteine level in first-episode schizophrenia patients--the relevance of family history of schizophrenia and lifetime diagnosis of cannabis abuse. *Metab Brain Dis*. 2014;29:661-670.
23. Cao B, Wang DF, Xu MY, Liu YQ, Yan LL, Wang JY, Lu QB. Vitamin B12 and the risk of schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2016;172:216-217.

24. Kapici Y, Han Almis B. Comparison of first-episode psychosis and first-episode mania patients with healthy controls regarding serum vitamin B12 and folate levels. *Dusunen Adam J Psychiatr Neurol Sci.* 2022;35:147-154.
25. Saedisomeolia A, Djalali M, Moghadam AM, Ramezankhani O, Najmi L. Folate and vitamin B12 status in schizophrenic patients. *J Res Med Sci.* 2011;16 Suppl 1(Suppl1):S437-441.
26. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13:261-276.
27. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont).* 2007;4:28-37.
28. Leucht S, Samara M, Heres S, Davis JM. Dose equivalents for antipsychotic drugs: The DDD method. *Schizophr Bull.* 2016;42 Suppl 1(Suppl 1):S90-94.
29. Wang D, Zhai JX, Liu DW. Serum folate levels in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2016 Jan 30;235:83-89.
30. Song X, Fan X, Li X, Kennedy D, Pang L, Quan M, Chen X, Gao J, Zhang W, Zhang J, Lv L. Serum levels of BDNF, folate and homocysteine: in relation to hippocampal volume and psychopathology in drug naïve, first episode schizophrenia. *Schizophr Res.* 2014;159:51-55.
31. Ipcioglu OM, Ozcan O, Gultepe M, Ates A, Basoglu C, Cakir E. Reduced urinary excretion of homocysteine could be the reason of elevated plasma homocysteine in patients with psychiatric illnesses. *Clin Biochem.* 2008;41:831-835.
32. Kale A, Naphade N, Sapkale S, Kamaraju M, Pillai A, Joshi S, Mahadik S. Reduced folic acid, vitamin B12 and docosahexaenoic acid and increased homocysteine and cortisol in never-medicated schizophrenia patients: implications for altered one-carbon metabolism. *Psychiatry Res.* 2010;175:47-53.
33. Huemer M, Vonblon K, Födinger M, Krumpolz R, Hubmann M, Ulmer H, Simma B. Total homocysteine, folate, and cobalamin, and their relation to genetic polymorphisms, lifestyle and body mass index in healthy children and adolescents. *Pediatr Res.* 2006;60:764-769.
34. Wahlin A, Bäckman L, Hultdin J, Adolfsson R, Nilsson LG. Reference values for serum levels of vitamin B12 and folic acid in a population-based sample of adults between 35 and 80 years of age. *Public Health Nutr.* 2002;5:505-511.
35. Misiak B, Stańczykiewicz B, Wiśniewski M, Bartoli F, Carra G, Cavaleri D, Samochowiec J, Jarosz K, Rosińczuk J, Frydecka D. Thyroid hormones in persons with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021;111:110402.
36. Sakuma K, Matsunaga S, Nomura I, Okuya M, Kishi T, Iwata N. Folic acid/methylfolate for the treatment of psychopathology in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl).* 2018;235:2303-2314.
37. Hill M, Shannahan K, Jasinski S, Macklin EA, Raeke L, Roffman JL, Goff DC. Folate supplementation in schizophrenia: a possible role for MTHFR genotype. *Schizophr Res.* 2011;127:41-45.
38. Levine J, Stahl Z, Sela BA, Ruderman V, Shumaico O, Babushkin I, Osher Y, Bersudsky Y, Belmaker RH. Homocysteine-reducing strategies improve symptoms in chronic schizophrenic patients with hyperhomocysteinemia. *Biol Psychiatry.* 2006;60:265-269.
39. Xu X, Shao G, Zhang X, Hu Y, Huang J, Su Y, Zhang M, Cai Y, Zhou H. The efficacy of nutritional supplements for the adjunctive treatment of schizophrenia in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2022;311:114500.
40. Kowalski K, Bogudzińska B, Stańczykiewicz B, Piotrowski P, Bielawski T, Samochowiec J, Szczygiał K, Plichta P, Misiak B. The deficit schizophrenia subtype is associated with low adherence to the mediterranean diet: findings from a case-control study. *J Clin Med.* 2022;11:568.
41. Matrisciano F. Functional nutrition as integrated intervention for in- and outpatient with schizophrenia. *Curr Neuropharmacol.* 2023;21:2409-2423.