

# Alkol Kullanımı ve Homosistein

Esen Uz<sup>1</sup>, Demet Dankı<sup>2</sup>, Nesrin Dilbaz<sup>3</sup>

## ÖZET:

Alkol kullanımı ve homosistein

Serum homosistein düzeyleri alkol kullanımında tüketilen alkolün miktarına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. İlmli miktarlarda alkol tüketenlerde homosistein düzeylerinin düşmesi dolayısıyla kardiyovasküler ve nörolojik hastalık riskinin azalması ile ilgili çelişkili sonuçlar verilirken alkol bağımlılarında serum homosistein düzeylerinin normal popülasyona oranla daha yüksek olduğu bilinmektedir.

Alkol bağımlısı hastalarda görülen alkol yoksunluğunun klinik belirtileri NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptörlerinin aşırı uyarımıyla açıklanmaktadır. Homosistein düzeyinin artması NMDA reseptörlerine postsinaptik düzeyde agonist etki göstererek nöbetlere ve ekzitotoksik nöron ölümüne neden olmaktadır. Postsinaptik uyarı hücre hasarına dolayısıyla çeşitli klinik görünümlere neden olmaktadır. Alkol bağımlılarında özellikle kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıkların sıklığının artmış olduğu belirtilmiştir ve bu durum folat yetersizliği nedeniyle yükselmiş plazma homosistein seviyesi ile ilişkilendirilmiştir. Hiperhomosisteinemiyinin alkol dışı psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Alkol bağımlılığı ile diğer psikiyatrik hastalıkların sık birlikteliği göz önüne alınırsa bu birliktelikte hiperhomosisteinemiyinin rolünü araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu yazıda homosistein ile alkol kullanımı ilişkisinin ilk kez bildirildiği 1985'den günümüze kadar olan literatür PubMed veri tabanı kullanılarak araştırılmış ve elde edilen makaleler ışığında alkol kullanımı ile homosisteinin ilişkisi gözden geçirilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Alkol kullanımı, homosistein, folat, NMDA, alkol yoksunluğu

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008;18:71-78**

## ABSTRACT:

Homocysteine and alcohol consumption

The plasma concentration of homocysteine concentration can change due to alcohol intake. While the effect of moderate alcohol consumption on the concentration of homocysteine, and on the cardiovascular and neurological diseases is consistent, the excessive alcohol consumption is associated with an increased plasma homocysteine level. Clinical signs in alcohol withdrawal syndrome are explained by over stimulation of NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptors. Elevated levels of homocysteine demonstrate an agonistic effect at postsynaptic level and cause convulsion and excitotoxic neuronal death. Some research findings imply a possible relationship of neurological and cardiovascular diseases with homocysteine levels. There may be connection between cortical, subcortical and cerebellar changes in alcohol dependency and hyperhomocysteinemia. Folate deficiency may be responsible for hyperhomocysteinemia and a risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases. Literature data suggest that there is a correlation between hyperhomocysteinemia and other psychiatric diseases. Studies are needed to clarify the etiopathogenetic relationship between hyperhomocysteinemia and the comorbidity of alcohol dependency and some psychiatric diseases. In this article the literature on relationship between homocysteine and alcohol consumption has been reviewed since 1985 with using database search for alcohol dependence and homocysteine relationship.

**Key words:** Alcohol consumption, homocysteine, folate, NMDA, alcohol withdrawal syndrome

**Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2008;18:71-78**

## GİRİŞ

**A**lkol kullanımında tüketilen alkolün miktarına bağlı olarak kullanıcılarıdaki serum homosistein düzeylerinin değişkenlik gösterdiği düşünülmektedir (1-3). İlmli miktarlarda alkol tüketenlerde homosistein düzeylerinin düşmesi ve dolayısıyla kardiyovasküler ve nörolojik hastalık riskinin azalması ile ilgili çelişkili sonuçlar verilirken (2-5) alkol bağımlılarında serum homosistein düzeylerinin normal popülasyona oranla daha yüksek olduğu bilinmektedir (6).

Madde kullanım bozuklukları içinde sık görülenlerden biri olan Alkol Bağımlılığı içinin beden ve ruh sağlığını, aile, sosyal ve iş uyumunu bozacak derecede fazla ve tekrarlayıcı biçimde alkollü içki içme, alkol alma isteğini kontrol edememe ile karakterize bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Alkol bağımlılığının gelişiminde Santral Sinir Sistemin (SSS)'inde yer alan başta opiyaterjik, GABA-erjik ve dopaminerjik sistemler olmak üzere bir çok sistemin rol oynadığı bilinmektedir. Son yıllarda üzerinde en çok araştırma yapılan sistemlerden birisi de glutamat ve glutaminerjik sis-

<sup>1</sup>Uzm. Dr., Psikiyatri Kliniği, Sorgun Devlet Hastanesi, Yozgat-Türkiye  
<sup>2</sup>As. Dr., <sup>3</sup>Doç. Dr., 2. Psikiyatri Kliniği, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:  
Dr. Demet Dankı, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Psikiyatri Kliniği  
Samanpazarı 06100, Ankara-Türkiye

Telefon / Phone: +90-312-395-9595

Elektronik posta adresi / E-mail address:  
daisyedemet@yahoo.com  
demetdanki@hotmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
27 Şubat 2006 / February 27, 2006

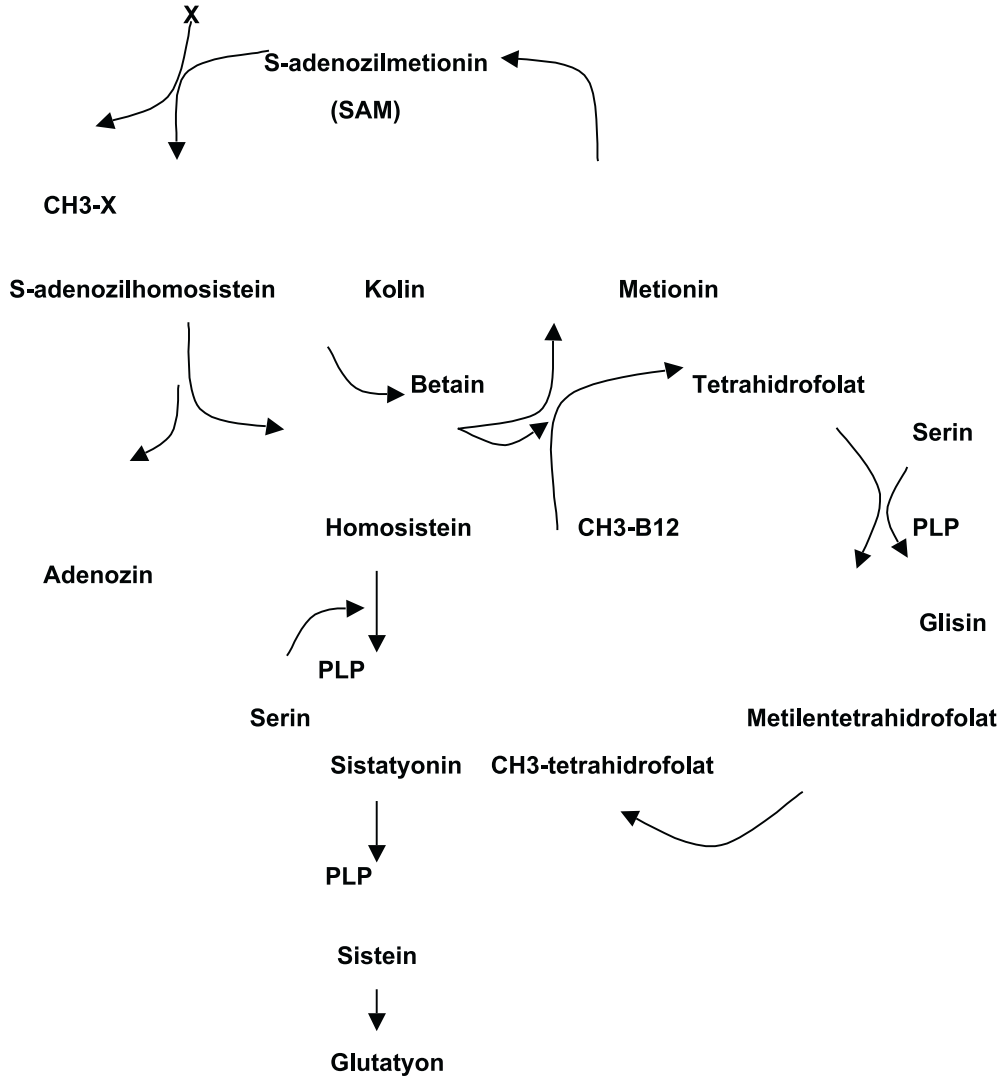
temdir. Glutamerjik sistemin NMDA reseptörleri üzerinden bağımlılık süreci, yoksunluk ve arama davranışında rol oynayarak alkol bağımlılığının oluşumuna katkıda bulunduğu öne sürülmektedir (7).

Alkol yoksunluğunun ortaya çıkmasında iki temel mekanizma öne sürülmektedir. Bunlardan birincisi SSS'deki aktive edici sistemlerin uyarılmalarındaki artış iken, diğeri inhibe edici sistemlerin aktivitesinin azalmasıdır. Aktive edici sistemlerin uyarılmaları (katekolamin salınımının değişmesi, presinaptik  $\alpha_2$  reseptör inhibisyonunun kaybolmasına bağlı NA artışı, CRF artışı, dopamin artışı, magnezyum, kalsiyum düşüklüğü vs) NMDA reseptörü üzerinden olurken, inhibe edici sistemlerin aktivitesindeki azalma GABA reseptörü üzerinden gerçekleşmektedir (8-11).

Glutamat, aspartat ve homosistein gibi eksitator

aminoasitler SSS'deki uyarıcı nöron iletiminden sorumlu tutulmaktadır. Bu aminoasitler NMDA'yı direkt uyararak alkol yoksunluğunda etkin rol oynamaktadır (12). Buradan yola çıkarak yüksek homosistein düzeylerinin alkol yoksunluğundaki belirtilerin şiddeti ile pozitif yönde ilişkili olabileceği düşünülmektedir (13). Alkol yoksunluk şiddetini azaltmak ya da belirtileri daha hızlı ortadan kaldırmak için, homosistein seviyesini azaltan bir takım maddelerin tedavide etkin olabilecekları gündeme gelmektedir.

Bu yazıda PubMed veri tabanı kullanılarak alkol kullanımı ile homosistein ilişkisinin ilk kez bildirildiği 1985'den günümüze kadar olan literatürlerde alkol kullanımı, homosistein, folat ve alkol yoksunluğu gibi anahtar kelimeler kullanılarak elde edilen makaleler taranarak homosistein ile alkol kullanımı ilişkisinin



gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. Bu gözden geçirmede homosisteinin yapısı ve biyokimyası, alkol kullanımının homosistein düzeylerine etkisi, alkol yoksunluğunda hiperhomosisteinemi ve yoksunluğun klinik belirtilerine etkisi, alkol kullanımında homosistein düzeylerinin kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklarla ilişkisi, yüksek miktarda alkol kullanımında hiperhomosisteinemi ve diğer psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi ele alınmıştır. Homosistein düzeylerinin folik asit tedavisiyle düşürülmesinin klinik yansımaları tartışılmıştır.

## I-Homosisteinin Yapısı ve Biyokimyası

Homosistein, gerçek bir aminoasit olan metioninden türemiş bir aminoasit olup kanda protein yapısında, disülfid bağlı ve serbest olarak 3 formda bulunmaktadır. Normal total homosistein plazma seviyeleri 5-15 µmol/L arasındadır.

Homosistein plazmada metilasyon ve transsülfürasyon yolları aracılığı ile metabolize edilmektedir. Bu iki yolak folat ve betaini substrat olarak kullanarak homosisteinin toksik düzeylere ulaşmasını engellemektedir (14) (Şekil 1).

1. Metilasyon reaksiyonunun özelliği bu reaksiyonun gerçekleşmesi için N-5-metiltetrahidrofolatdan (MTHF) ya da betainden bir metil grubu alınması ve bu şekilde metiyoninin oluşmasıdır. Bu basamakta metionin sentetaz enzimi rol alır. MTHF ile olan reaksiyon tüm dokularda vitamin B12'ye bağımlı bir tepkimeyle gerçekleşir ve bu tepkime substrat olarak folatı kullanır. Betain ile olan reaksiyon ağırlıklı olarak karaciğerde çok az miktarda da böbrekte gerçekleşir. Bu reaksiyon BHMT (Betain-homosistein metil transferaz) aracılığı ile gerçekleşir.
2. Transsülfürasyon yolağında, homosistein serin ile

birleşerek sistasyonini oluşturur. Sistasyonin vitamin B6'ya bağımlı ikinci bir enzim ile sistein ve α-ketobutirata hidrolize olur. Oluşan sistein taurin veya inorganik sülfatlara okside olur ya da idrar ile atılır.

## II-Alkol Kullanımının Homosistein Düzeylerine Etkisi

Alkol bağımlılarında serum homosistein düzeylerinin normal popülasyona oranla daha yüksek olduğu bilinmektedir (15). Homosisteinin metionine dönüşümü, homosistein düzeylerini etkilemesi açısından önemli bir reaksiyondur ve bu yolaktaki homosisteinin metabolizması, aktif olarak içmeye devam eden alkol bağımlılarında yetersizdir (16-18). Kronik alkol tüketiminin homosistein metabolizması üzerinde olumsuz etkileri olduğu ile ilgili ilk hipotez Barak tarafından ortaya atılmıştır (19). Alkolün homosistein metabolizmasına olan etkilerini araştıran çalışmalarda; farelere alkol verildiği zaman homosistein metabolizmasında ana rol oynayan metionin sentetaz enzim aktivitesinin düştüğü, betain-homosistein metiltransferaz (BHMT) enziminin aktivitesinin arttığı görülmüştür (19-21).

Alkol alımının metionin sentetaz enziminin aktivitesini azaltmasından alkolün yıkım ürünlerinden biri olan asetaldehitin sorumlu olduğu belirtilmiştir. Bu şekilde homosistein yıkımı azalmakta ve hiperhomosisteinemi oluşmaktadır. Alkol bağımlılığı olan hastalardaki homosistein düzeyleri yüksekliği birçok çalışmada gösterilmiştir (Tablo 1).

Homosistein, kronik alkol kullanımında folat eksikliği ile birlikte betain üzerinden BHMT enzimi aracılığı ile yıkılır. Betain, kolin oksidaz enzimi aracılığı ile kolin den üretilen, ağırlıklı olarak karaciğerde depolanan ve

**Tablo 1: Alkol bağımlılığı olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalar**

Alkol bağımlılığı	Ortalama homosistein düzeyi µmol/L	Kaynak
6 gün-10 yıl alkol alımı yok	9,5	Hultberg ve ark 1993 (24)
14 günden kısa süre alkol alımı yok	18,0	Cravo ve ark 1996 (6)
Alkol bırakımı anında	20,5	Hultberg ve ark 1993 (24)
Alkol bırakımı anında	40,45	Bleich ve ark 2000 (3)
Alkol bırakımı anında	72,8	Bleich ve ark 2000 (18)
Alkol bırakımı anında	20,8	De la Vega ve ark 2001 (62)

3 aylık süre sonunda deposu boşalan bir maddedir. Alkol bağımlılarında folat yokluğunda BHMT enzimi böylece artmakta ve homosistein düzeyi bir süre daha normal sınırlarda kalabilmektedir (19). Günümüzde betain ve BHMT'nin alkol bağımlılığındaki önemi konusunda henüz fazla bilgi olmamasına rağmen yapılan çalışmalarda kolin oksidaz enzim eksikliği nedeniyle betain üretimi az olan kişilerin etanolün zararlı etkilerine daha duyarlı oldukları belirtilmektedir (22). Betainin hiperhomosisteinemi tedavisindeki yeri ile ilgili veriler henüz hayvan çalışmaları düzeyindedir. Kronik alkol tüketimi sağlanarak serum homosistein düzeyleri yükseltilebilir Wistar fareleri üzerinde yapılan bir çalışmada; bu farelere düzenli betain maddesi verilmesi ile homosistein düzeylerinin düşürüldüğü saptanmış ve betainin hiperhomosisteinemi tedavisinde potansiyel terapötik bir madde olarak kullanılabilmesi önerilmiştir (23).

Alkol bağımlısı olan hastalardaki B12 ve B6 vitamin plazma seviyelerinin homosistein düzeylerine olan etkileri incelendiğinde; bu vitaminlerin alkol bağımlısı olan hastalarda çoğu zaman normal değerlerde bulunduğu ve plazma homosistein konsantrasyonu ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (16-18). B6 vitaminin özellikle bira ve kırmızı şarapta yüksek miktarlarda bulunduğu ve bu vitaminin ılımlı alkol tüketicilerinde homosistein düzeylerini azaltabileceği bildirilmiştir (1).

Yoğun alkol kullanımının homosistein düzeyleri üzerindeki etkisini araştıran birçok çalışmada alkol tedavisi süresince alınan ölçümler, plazma homosistein seviyelerinde sürekli bir azalma olduğunu, 3-7 gün içerisinde normal değerlerine indiğini göstermiştir (16,24).

Cravo ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada plazma homosistein düzeyleri ile kronik alkol kullanımının arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Alkol kullanımı olan ve olmayan iki grubu homosistein düzeyleri açısından karşılaştırdıklarında alkol kullanımı olan grupta alkol kullanımı olmayan gruba göre homosistein düzeylerinin 2 kat daha yüksek olduğu gözlenmiştir (6).

Alkol bağımlılarındaki homosistein düzeyleri ile ilgili yaptığımız bir çalışmada; alkol bağımlısı olan hastaların detoksifikasyon ünitesine kabul edildikleri ilk gün yapılan homosistein ölçümlerinde, hastaların %59,3'ünün homosistein düzeyinin normal serum düzeyi olan 5-15  $\mu\text{mol/L}$ 'nin üstünde olduğunu saptadık. İlk homosistein ölçümü ortalaması  $18,86 \pm 10,41$  olarak

belirlenmiş olup, bu değer normal serum değerlerinden yüksek olarak saptandı (25).

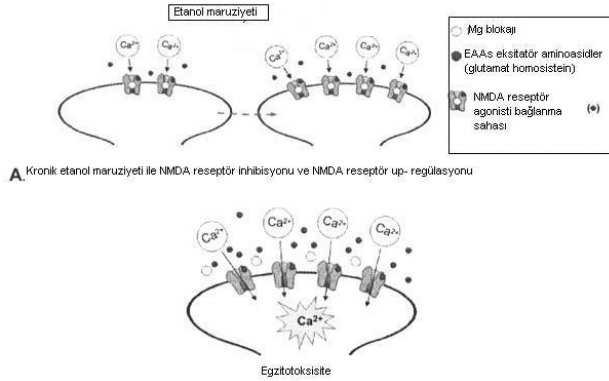
Alkol bağımlılığında homosistein yüksekliğini araştıran çalışmalara karşın; alkolü ılımlı miktarlarda tüketenlerde homosistein düzeylerini araştıran çalışma sonuçları çelişkilidir (2,3). Özellikle 2 alkollü içecek/gün alkol kullanmanın homosistein düzeylerini düşürebileceği belirtilmektedir (26).

Dixon ve arkadaşları ılımlı miktarlarda alkol tüketen (100 g/hafta) ve hiç alkol tüketmeyen toplam 416 obez hastanın homosistein düzeylerini incelemişler ve ılımlı miktarlarda alkol kullanan hastalardaki homosistein düzeylerini belirgin olarak düşük bulmuşlardır (27). ılımlı miktarlarda kırmızı şarap tüketiminin beyaz şarap, bira ve spirit tüketimine oranla homosistein düzeyini daha fazla düşürerek kardiyovasküler ve diyabetik hastalıklar açısından koruyucu etki oluşturabileceği düşünülmüştür (5).

### III-Alkol Yoksunluğunda Hiperhomosisteinemi ve Yoksunluğun Klinik Belirtilerine Etkisi

Yüksek homosistein düzeylerinin alkol yoksunluğunun klinik belirtilerini ağırlaştırmakta ya da belirtilerin kaybolma zamanını uzatmada anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (13).

Alkol yoksunluğunun klinik belirtilerinin oluşum mekanizması, NMDA reseptörlerinin aşırı uyarımıyla açıklanmaktadır. Homosistein düzeyinin artması NMDA reseptörlerine agonist etki göstererek nöbetlere ve ekzitotoksik nöron ölümüne yani NMDA reseptörlerinin aşırı uyarılmasına bağlı hücre ölümüne neden olmaktadır. Homosisteinin artırdığı nöronal hücre hasarı mekanizmasında NMDA reseptörleri kadar üretilen serbest radikallerin de rolü olduğu bulunmuştur. Homosistein en az glutamat kadar uyarıcı bir aminoasittir ve nöronal hücrelerin yaralanabilirliğini artırmaktadır (28-30). Homosistein NMDA reseptörlerinin biyokimyasal uyarımında (6), oksidatif strese (31,32), DNA hasarında ve mitokondriyal disfonksiyonda (30,33) rol oynar. Hücre içi ve hücre dışı patofizyolojik mekanizmaların her ikisi de temelde homosistein etkili beyin hücreleri ölümüne bağlanmaktadır (Şekil 2) Ayrıca alkol yoksunluğuna bağlı hiperhomosisteineminin, metiyonin metabolizmasını değiştirerek oksidatif stres oluşturup nöbet-



**Şekil 2: Alkol kullanımının ve yoksunluğunun homosistein ve glutamat nörotransmitterleri üzerindeki etkileri**

lere sebep olabileceği düşünülmüştür (16).

Alkol yoksunluğunda serum homosistein düzeylerini araştıran birçok çalışmada homosistein düzeyleri ile yoksunluk şiddeti arasında pozitif ilişki bulunmuştur (16-18). Serum homosistein ve folat düzeylerinin alkol yoksunluğunun belirtileri ile ilişkilerini araştıran bir çalışmada 32 kronik alkol bağımlısının yoksunluk belirtileri Klinikte Alkol Geri Çekilme Değerlendirmesi Ölçeği (CIWA-Ar) ile bakılmış ve homosistein düzeyleri ile yaş, cinsiyet, vit B12 ve B6 seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, homosistein düzeyleri ve CIWA-Ar skorları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur (16).

Bir başka çalışmada alkol bağımlısı olan hastaların alkol yoksunluğu sırasında ölçülen plazma folat ve B12 düzeyleri normal olarak tespit edilmiş ve plazma folat ve homosistein konsantrasyonlarının doku rezervi konusunda bilgi vermeyebileceği bildirilmiştir (34). Folatın doku rezervi düzeylerinin serum düzeylerinden daha etkili olabileceği ile ilgili olan başka bir çalışma da Kang ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada alkol kullanımı olan hastaların %19'unda serum folat düzeyleri normalin alt sınırında saptanmış olup, bu hastaların serum homosistein düzeylerinin normalin 3 katı olduğu belirtilmiştir. Bu yüzden yüksek serum homosistein düzeylerinin, plazma folat düzeylerinden çok düşük hücre içi folat seviyesine bağlı olduğu düşünülmektedir (35).

Alkol yoksunluğunun klinik belirtilerinden biri de hastalarda meydana gelebilen nöbetlerdir. Yapılan çalışmalar kronik alkol kullanımı olan hastalarda hiperhomosisteineminin alkol yoksunluğuna bağlı gelişen

nöbet için risk oluşturabileceğini göstermektedir (18,36). Kronik alkol kullanımı olan 49 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada nöbet geçiren hastaların serum homosistein düzeyleri nöbet geçirmeyen hastaların serum homosistein düzeylerine göre anlamlı düzeyde yüksek izlenmiştir. Bu çalışmada alkol yoksunluğunda ölçülen homosistein düzeyinin nöbet için bir belirteç olabileceği önerilmiştir (36).

Folat seviyesinin de alkol yoksunluğunda nöbet için bir belirleyici olabileceğine işaret eden başka bir çalışmada alkol yoksunluğuna bağlı nöbet geçiren 8 hasta ile nöbet geçirmeyen 24 hasta karşılaştırılmış; nöbet geçiren hastalarda anlamlı düzeyde düşük folat ve yüksek homosistein düzeyleri olduğu belirlenmiştir (37).

#### IV-Alkol Kullanımında Homosistein Düzeylerinin Kardiyovasküler ve Nörolojik Hastalıklarla İlişkisi

Alkol bağımlılarında alkol tüketimine bağlı olarak kortikal, subkortikal atrofi ve serebellumda atrofik değişiklikler tanımlanmıştır (38-40). Atrofik değişiklikler subkortikal yapılardan özellikle serebral beyaz cevher, korpus kallosum, hipokampal yapılarda ve serebellar vermiste belirgindir. Oluşan bu morfolojik değişikliklerin alkol kullanımına bağlı hiperhomosisteinemi nedeniyle meydana gelmiş olabileceği düşünülmektedir. Kalıtsal homosistinüri tanısı alan ve mental yavaşlama, serebral atrofi ve epileptik nöbet görülen hastaların homosistein düzey ve beyin görüntüleme çalışması sonuçlarının değerlendirilmesiyle hiperhomosisteineminin atrofiden sorumlu olabileceği görüşü elde edilmiştir (41). Bleich ve arkadaşları alkol bağımlılığı olan hastalarda yaptıkları MR görüntüleme çalışmasında, plazma homosistein seviyesi yüksekliği ile kortikal ve hipokampal atrofi miktarı arasında pozitif bir ilişki saptamışlardır (18).

Sağlıklı yaşlı bireylerde kortikal atrofi ile plazma homosistein seviyesinin yüksekliği arasında önemli bir ilişki saptanmış ve hiperhomosisteinemi olan yaşlılarda Alzheimer hastalığı riskinin artmış olabileceği belirlenmiştir (42,43). Clarke ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada Alzheimer tipi demanslı hastalardaki serum homosistein düzeylerinin özellikle temporo parietal atrofi ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir (44).

Yükselmiş homosistein düzeylerinin beyinde proksidan aktiviteyi artırarak metiyonin metabolizmasının düzenini bozduğu ve bir takım nörolojik anormalliklere sebep olduğu düşünülmektedir (45).

Hiperhomosisteineminin erken gelişen vasküler hastalıklarla beraberliği gösterilmiştir. Homosisteinin kan damarlarına direkt toksik etki yaptığı, damarların çeperini bozduğu ve böylece aterosklerotik plak oluşumuna katkıda bulunduğu belirtilmiştir (46). Yüksek miktarlarda alkol kullanan hastalarda özellikle kalp hastalıkları sıklığının artmış olduğu belirtilmiştir ve bu durum yükselmiş plazma homosistein seviyesi ile ilişkilendirilmiştir (47,48). Alkol kullanımı sonucu gelişen folat yetersizliğinin homosistein seviyesini yükselterek erken gelişen vasküler hastalıkları artırdığı düşünülmektedir (24).

Homosistein yüksekliği folat tedavisi ile düzeltilebilir bir durumdur. Bir metaanalizde elde edilen verilere göre günde yaklaşık 200 µmol folik asit alımının homosistein seviyesini 4µmol/l kadar düşürdüğü bildirilmiştir (49).

Miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalarda yapılan bir çalışmada plazma homosistein seviyelerinin 11 ve 12 µmol/l gibi üst sınıra yakın olduğu düzeylerde bile bu hastaların tekrar enfarktüs geçirme risklerinin arttığı saptanmış olup, bu riskin folik asit alımıyla birlikte önemli derecede azalma gösterdiği belirtilmiştir (50).

Alkolü ılımlı miktarlarda (2 içecek/gün) kullanmanın homosistein düzeylerini düşürerek kardiyovasküler hastalık açısından koruyucu olabileceği bildirilmektedir (4,26,51). Yüksek folat içerikli bir diyetin homosistein düzeylerini azaltarak, kardiyovasküler hastalık açısından koruyucu etkili olabileceği gösterilmiştir (52).

## V-Yüksek Miktarda Alkol Kullanımında Hiperhomosisteinemi ve Diğer Psikiyatrik Hastalıklarla İlişkisi

Hiperhomosisteineminin alkol kullanım bozukluğu dışındaki diğer psikiyatrik hastalıklarla ilişkisini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Yüksek homosistein

düzeylerinin depresyona yol açan biyolojik mekanizmalara yardımcı olduğuna (53-55), depresif atak geçirme riskini artırdığına (56), antidepresan ilaç tedavisine cevabı azalttığına (57), şizofreni tanısı olan hastalarda normal popülasyona oranla daha yüksek miktarlarda bulunduğu (58,59) dair çalışmalar mevcuttur. Alkol kullanım bozukluklarının başta anksiyete ve duygudurum bozuklukları olmak üzere diğer psikiyatrik bozukluklarla eşanlılığı bilinmektedir (60). Öner ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada yatan alkol bağımlılarının %45'inde duygudurum, %27.5'inde anksiyete, %7.5'inde somatik ve %2.5'inde psikotik bozukluk saptanmıştır (61). Alkol bağımlılarındaki diğer psikiyatrik hastalık eşanı oranlarının yüksek olması, bu hastalardaki yüksek homosistein düzeylerinin psikiyatrik eşanı durumundaki rolünü araştıran çalışmaların yapılmasını akla getirmektedir. Böyle bir rolü olduğu takdirde homosistein düzeylerini düşürmek eşanı oranlarında da azalmaya sebep olabilir.

## SONUÇ

Yoğun miktarlarda alkol kullanımında folat eksikliğine bağlı gelişen hiperhomosisteinemi gerek yoksunluk semptomları, gerek direkt ve indirekt olarak oluşturduğu beyin hasarı, epileptik nöbetler, gerekse erken gelişen vasküler hastalıklara sebep olarak hayatı ciddi bir biçimde riske etmektedir ve bu nedenle de tedavisi çok büyük önem taşımaktadır. Alkol yoksunluğunda genellikle B grubu vitaminler rutinde kullanılmakla birlikte folik asit kullanımı atlanabilmektedir. Oysa çalışmalarda da gösterildiği gibi, sadece yoksunluğunda değil, belki alkolün aktif kullanımında bile folik asiti etkin dozda kullanmak bu toksik etkiler için koruyucu olacaktır. Aynı zamanda betain, B6 ve B12'nin homosistein düzeylerine etkilerine yönelik çalışmalar az sayıdadır ve sonuçları çelişkilidir. Yoğun miktarda alkol kullananlarda folik asit, betain, B12 ve B6 verilmesinin homosistein düzeylerini düşürerek bu hastalarda alkol dışı psikiyatrik hastalıkların gelişme olasılığını azaltabileceğine yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Kaynaklar:**

1. Van Der Gaag MS, Ubbink JB, Sillanaukee P, Nikkari S, Hendriks HF. Effect of consumption of red wine, spirits, and beer on serum homocysteine (letter). *Lancet* 2000;2;355:1522
2. Ayaori M, Hisada T, Yoshira T. Effect of alcohol intake on the levels of plasma homocysteine in healthy males. *J Nutr Sci Vitaminol* 2000;46:171-174
3. Bleich S, Bleich K, Kropp S, Bittermann HJ, Degner D, Sperling W, Ruther E, Kornhuber J. Moderate alcohol consumption in social drinkers raises plasma homocysteine levels: a contradiction to the French Paradox? *Alcohol Alcohol* 2001;36:189-192
4. Cuevas AM, Guasch V, Castillo O, Iribarra V, Mizon C, San Martin A, Strobel P, Perez D, Germain AB, Leighton F. A high-fat diet induces and red wine counteracts endothelial dysfunction in human volunteers. *Lipids* 2000;35:143-148
5. Gronbaek M, Dies A, Sorensen TI, Becker U, Schnohr P, Jensen G. Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits. *BMJ* 1995;310:1165-1169
6. Cravo ML, Gloria LM, Selhub J, Nadeau MR, Camilo ME, Resende MP, Cardoso JN, Leitao CN, Mira PC. Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B 12 and vitamin B 6 status. *Am J Clin Nutr* 1996;63:220-224
7. Bisaga A, Popik P. In search of a pharmacological treatment for drug and alcohol addiction: N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists. *Drug and Alcohol Dependence* 2000; 59; 1-15
8. Rommelspacher H, Schmidt LG, Helmchen H. Pathobiochemistry and pharmacotherapy of alcohol withdrawal. *Nervenarzt* 1991;62: 9-657
9. Ceylan ME, Türkcan A. Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları 2003, Genişletilmiş 2. Baskı, İstanbul, sayfa 1-2
10. Mayard M, Meintyre J, Hill. Woodside J. Alcohol Withdrawal Syndrome. *Am Fam Physician* 2004;69:1443-1450
11. Spanagel R and Kornhuber J. Glutamate receptor agonists and alcohol dependence *Nervenarzt* . 1999; 70; 479-481
12. Lipton SA, Kim WK, Choi YB, Kumar S, D'Emilia DM, Rayudu PV, Amelle R, Stamler JS. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the JV-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 1997; 94; 5923-5928
13. Cuenod M, Do K Q, Grandes P, Morino P and Streit P. Localization and release of homocysteic acid, an excitatory sulfur-containing amino acid. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry* 1990;38; 1713-1715
14. Selhub J, Miller JW. The pathogenesis of homocysteinemia: interruption of the coordinate regulation by S-adenosylmethionine of the remethylation and transsulfuration of homocysteine. *Am J Clin Nutr* 1991;55; 131
15. Halsted CH, Villaneuva J, Chandler CJ, Stabler SP, Allen RH, Muskelshuili L, James SJ, Poirier L. Ethanol feeding of micropigs alters methionine metabolism and increases hepatocellular apoptosis and proliferation. *Hepatology* 1996;23; 497-505
16. Bleich S, Degner D, Bandelow B, von Ahsen N, Ruther E, Kornhuber J. Plasma homocysteine is a predictor of alcohol withdrawal seizures. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2000;46; 171-174
17. Bleich S, Degner D, Javaheripour K, Kurth C, Kornhuber J. Homocysteine and alcoholism. *J Neural Transm* 2000; (Suppl. 60); 187-196
18. Bleich S, Degner D, Wilfang J, Maler JM, Niedmann P, Cohrs S, Mangholz A, Porzig J, Sprung R, Ruther E, Kornhuber. Elevated homocysteine levels in alcohol withdrawal. *J Alcohol Alcohol* 2000;35;351-354
19. Barak AJ, Beckenhauer HC, Tuma DJ, Donohue TM. Adaptive increase in betaine homocystine methyltransferase activity maintains hepatic S-adenosylmethionine levels in ethanol-treated rats. *IRCS Med Sci* 1984;12; 866-867
20. Barak AJ, Beckenhauer HC, Tuma DJ. Ethanol feeding inhibits the activity of hepatic N5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase in the rat. *IRCS Med Sci* 1985; 13; 760-761
21. Barak AJ, Beckenhauer HC. The influence of ethanol on hepatic transmethylation. *Alcohol* 1988; 23; 73-77
22. Haubrich DR, Gerber NH. Choline dehydrogenase: assay, properties and inhibitors. *Biochem Pharmacol* 1981;30; 2993
23. Sonal A, Kajal M, Smitha CK, Vaman RA. A subtoxic interactive toxicity study of ethanol and chromium in male Wistar rats. *Alcohol* 2001;23:99-108
24. Hultberg B, Berglund M, Andersson A, Frank A. Elevated plasma homocysteine in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1993; 17; 687-689
25. Uz E. "Alkol kesilme döneminde kesilme belirtilerinin şiddeti ile homosistein düzeylerinin ilişkisi; folik asitin etkinliği". Danışman: Dilbaz N. Psikiyatri uzmanlık tezi, 2005
26. Koehler KM, Baumgartner RN, Garry PJ. Association of folate intake and serum homocysteine in elderly persons according to vitamin supplementation and alcohol use. *Am J Clin Nutr* 2001;73:628-637
27. Dixon JB, Dixon ME, O'Brien PE. Alcohol consumption in the severely obese: relationship with the metabolic syndrome. *Obes Res* 2002;10:245-252
28. Mattson MP, Shea TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci.* 2003;26; 137-146
29. Loscalzo J. Homocysteine and dementias. *N Engl J Med* 2002; 346; 466-468
30. Kruman II, Kumaravel TS, Lohani A, Pedersen WA, Cutler RG, Kruman Y, Haughey N, Lee J, Evans M, Mattson MP. Folic acid deficiency and homocysteine impair DNA repair in hippocampal neurons and sensitize them to amyloid toxicity in experimental models of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2002; 22; 1752-1762
31. Huang RF, Huang SM, Lin BS, Wei JS, Liu TZ. Homocysteine thiolactone induces apoptotic DNA damage mediated by increased intracellular hydrogen peroxide and caspase 3 activation in HL-60 cells. *Life Sci* 2001;68; 2799-2811
32. Outinen PA, Sood SK, Liaw PC, Sarge KD, Maeda N, Hirsh J, Ribau J, Podor TJ, Weitz JL, Austin RC. Characterization of the stress-inducing effects of homocysteine. *Biochem J* 1998; 332; 213-221

33. Kruman II, Culmsee C, Chan SL, Kruman Y, Guo Z, Penix L, Mattson MP. Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *J Neurosci* 2000; 20: 6920-6926
34. Curtis, D., Sparrow, R., Brennan, L. and van der Weyden, M. B. (1994) Elevated serum homocysteine as a predictor for vitamin B12 or folate deficiency. *European Journal of Haematology* 52,227-232
35. Kang SS, Wong PWK, Norusis M. Homocysteinemia due to folate deficiency. *Metabolism* 1987;36:458
36. Kurth C, Weeger V, Degner D, Sperling W, Kornhuber J, Paulus W, Bleich S. Risk assessment of alcohol withdrawal seizures with a Kohonen feature map. *Neuroreport* 2001;12:1235-1238
37. Hoffman PL, Rabe CS, Grant KA, Valverius P, Hudspith M, and Tabakoff B. Ethanol and the NMDA receptor. *Alcohol* 1990; 7: 229-231
38. Harper C. The neuropathology of alcohol-specific brain damage, or does alcohol damage the brain? *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57: 101-110
39. Laakso MP, Vaurio O, Savolainen L, Repo E, Soininen H, Aronen HJ, Tiihonen J, A volumetric MR study of the hippocampus in type 1 and 2 alcoholism. *Behav Brain Res* 2000; 109: 177-186
40. Bleich S, Kornhuber J. Relationship between plasma homocysteine levels and brain atrophy in healthy elderly individuals. *Neurology* 2003;60: 1220
41. Gibson JB, Caison NAJ, Neill DW. Pathological findings in homocystinuria. *J Clin Pathol* 1964;17: 427-437
42. Sachdev PS, Valenzuela M, Wang XL, Looi JC, Brodaty H. Relationship between plasma homocysteine levels and brain atrophy in healthy elderly individuals. *Neurology* 2002;58: 1539-1541
43. Den Heijer T, Vermeer SE, Clarke R, Oudkerk M, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MMB. Homocysteine and brain atrophy on MRI of non-demented elderly. *Brain* 2002;126: 170-175
44. Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998;55: 1449-1455
45. Trotti R, Caratelli M, Bo P, Barbieri M, Mangiagalli A, Samule A, Gabanti E, Blandini F. Pro-oxidant activity and methionine metabolism in chronic alcohol abusers: relationship to alcohol withdrawal and folate administration. *Panminerva Med* 2004;46:161-164
46. Bellamy M, McDowell I, Ramsay M, Brownlee M, Bones C, Newcombe R, Lewis M. Hyperhomocysteinemia after oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults. *Circulation* 1998;98: 1848-1852
47. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 1998;49: 31-62
48. Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE. Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: The Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 1998;67: 263-270
49. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995: 274; 1049-1057
50. Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, Pin R, Hess OM. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288: 973-979
51. Ajani UA, Gaziano JM, Lotufo PA, Liu S, Hennekens CH, Buring JE, Manson JE. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease by diabetes status. *Circulation* 2000;102:500-505
52. Rimm EB, Willet WC, Hu FB, Sampson L, Colditz GA, Manson JE, Hennekens C, and Stampfer MJ. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 1998;279:359-364
53. Tolmunen T, Hintikka J, Voutilainen S. Association between depressive symptoms and serum concentrations of homocysteine in men: a population study. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1574-1578
54. Almeida OP, Flicker L, Lautenschlager NT, Leedman P. Contribution of the MTHFR gene to the causal pathway for depression, anxiety and cognitive impairment in later life. *Neurobiol Aging* 2005;26:251-257
55. Bjelland I, Tell GS, Vollset SE, Refsum H, Ueland PM. Folate, vitamin B12, homocysteine, and the MTHFR 677C->T polymorphism in anxiety and depression: the Hordaland Homocysteine Study. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:618-626
56. Papakostas GI, Petersen T, Mischoulon D, Green CH. Serum folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder, Part 2: predictors of relapse during the continuation phase of pharmacotherapy. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1096-1098
57. Papakostas GI, Petersen T, Mischoulon D, Ryan JL. Serum folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder, Part 1: predictors of clinical response in fluoxetine-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1090-1095
58. Monji A, Yanagimoto K, Maekawa T, Sumida Y, Yamakazi K, Kojima K. Plasma folate and homocysteine levels may be related to interictal "schizophrenia-like" psychosis in patients with epilepsy. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25:3-5
59. Goff DC, Bottiglieri T, Arning E, Shih V, Freudenreich O, Evins AE, Henderson C, Baer L, Coyle J. Folate, homocysteine, and negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:1705-1708
60. Regier DA, Framer ME, Rae DS. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the epidemiological catchment area (ECA) study. *JAMA* 1990;264:2511-2518.
61. Alkol bağımlılığı olan yatan hastalarda Eksen I ve Eksen II eşanılarının değerlendirilmesi. Öner H, Tamam L, Levent BA, Öner S. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2002;12:14-22
62. de la Vega MJ, Santolaria F, Gonzalez-Reimers E, Aleman MR, Milena A, Martinez-Riera A, Gonzalez-Garcia C. High prevalence of hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: the importance of the thermolabile form of the enzyme methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Alcohol*. 2001; 25:59-67