

# MTHFR C677T Homozigot Mutasyonu ile Psikoz Arasındaki İlişki: Genetik Bir Risk Faktörü mü?

## Amaç

MTHFR (Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz) geni, folat metabolizmasında rol oynayan önemli bir enzimdir. Homosistein metabolizması, metilasyon reaksiyonları ve nükleotid sentezinin merkezinde yer alır. C677T polimorfizmi, en yaygın varyantlardan biri olup, homozigot mutasyon (TT genotipi) enzim aktivitesinde düşüşe yol açar. Özellikle kannabis ve sentetik kannabinoidler gibi maddelere bağlı gelişen psikozlarda, folat metabolizmasındaki bu kalıtsal farklılığın homosistein aracılığıyla risk düzeyini etkilediği düşünülmektedir. MTHFR 677T aleli, çeşitli çalışmalarda psikoz riskini ve erken başlangıcı bir miktar artırdığı gibi, madde kullanan bireylerde de yüksek homosistein, düşük folat profiliyle ilişkilendirilmiştir. Bu vaka sunumunda, MTHFR C677T homozigot mutasyonunun psikoz ile olası ilişkisi ilgili literatür ışığında tartışılmıştır.

## Olgu

21 yaşında, erkek, bekar, üniversite öğrencisi olan olgunun eğitim amaçlı şehir dışına taşındıktan sonra 6 ay düzenli kannabinoid kullanımı olmuş. Bu dönemde şüphecilik, alınganlık, kendisine ışıklar aracılığıyla mesaj gönderildiğinde inanma, anlamsız sesler duyma şikayetleri başlamış. Bu süreçte tıbbi yardım arayışı olmamış, mevcut psikotik şikayetler eğitim ve sosyal hayatını oldukça etkilemiş. Okula devam edememiş, sosyal çevresi ile iletişimi ve özbakımı azalmış. Bu dönemde aralıklı olarak kannabinoid kullanımı devam etmiş, son kullanımı yaklaşık 1 yıl önce olmuş. Şikayetlerinin geçmemesi üzerine ilk psikiyatri başvurusu 3 ay önce dış merkezde gerçekleşmiş. Reçete edilen ilaçları (olanzapin, risperidon) düzenli kullanmamış. 1 haftalık kullanım sonrası şikayetlerin devam etmesi nedeniyle ilaçları bırakmış. Tarafımıza şüphecilik, alınganlık, içe kapanma, enerji azlığı, isteksizlik şikayetleri ile başvurdu. 1 yıldır kannabinoid kullanımı olmamıştı. Muayene esnasında, ailede erken yaşta myokard infarktüsü öyküsünün bulunması nedeniyle olguya 5 yıl önce yapılan genetik testte MTHFR homozigot mutasyonunun saptandığı öğrenildi. Ruhsal durum muayenesinde duygulanımı küntleşmişti, düşünce içeriğinde referans ve perseküsyon sanrıları mevcuttu. Algı, bellek ve yönelim doğaldı. PANSS (Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği) pozitif skorunun 20, negatif skorunun 24, genel psikopatoloji skorunun 30 olduğu görüldü. Santral görüntülemede mevcut durumu açıklayabilecek organik patoloji izlenmedi, elektroensefalografi normal sınırlardaydı. Biyokimya değerlerinde B12 ve folat düzeyleri normal aralıktaydı. Kan homosistein düzeyinin 13,8 µmol/L olduğu görüldü. Olguya Aripirazol 10 mg/gün tedavisi başlandı. İki hafta sonraki kontrol muayenesinde şikayetleri belirgin ölçüde azalmıştı. PANSS pozitif skorunun 13, negatif skorunun 19, genel psikopatoloji skorunun 24'e gerilediği görüldü. Olgunun ayaktan tedavi edilerek takiplerine devam etmesi planlandı.

## Tartışma

Folat ve homosistein metabolizmasında görevli olan MTHFR enzimi, DNA metilasyonu üzerine etkisiyle insan vücudunda önemli bir rol oynamaktadır. Bu enzimi kodlayan MTHFR geni üzerinde şimdiye kadar birçok farklı mutasyon saptanmıştır. En sık görülen C677T ve A1298C mutasyonları, enzim eksikliği ile ilişkili bulunduğundan ruhsal ve nörolojik problemlere yol açabileceği düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda başta C677T mutasyonu olmak üzere MTHFR mutasyonlarının şizofreni, bipolar bozukluk, depresyon gibi birçok farklı psikiyatrik hastalık için yatkınlık oluşturabildiği görülmüştür.

Psikiyatrik hastalıklara neden olabilecek patogenetik mekanizmalar incelendiğinde; MTHFR genindeki C677T mutasyonu ile enzim etkinliğinin %30'a kadar düşebileceği bildirilmiştir. Bu durum DNA metilasyonunun azalmasıyla ve homosistein düzeylerinde artışla sonuçlanır. DNA metilasyonunun azalması DNA'yı dış etkenlere karşı daha duyarlı hale getirirken homosistein düzeyinin artışı hücrede oksidatif stresi artırır, nörotoksositeye yol açabilir. Özellikle glutamat nörotoksitesi, şizofreni patogeneğinde sıkça bahsedilen NMDA reseptör disfonksiyonuyla sonuçlanabilir. Böylece dopaminerjik yüklenmeye karşı tolerans azalır, psikotik belirtiler görülebilir.

Uyarıcı maddeler, dopamin salınımını artırarak mezolimbik yolda hiperaktiviteye yol açabilir; bu durum genetik yapıdan bağımsız olarak bireylerde geçici paranoid düşünceler, varsanılar ve ajitasyon gibi semptomlara neden olabilir. Ancak madde kullanımının beyin gelişimi üzerinde epigenetik etkiler de yarattığı ve bu etkinin genetik yatkınlığı olan kişilerde psikotik bozukluk riskini artırdığı düşünülmektedir. Bu açıdan değerlendirildiğinde, madde kullanımı, biyolojik duyarlılığı olan bireylerde hastalığın ortaya çıkışını kolaylaştırıcı bir faktör olarak öne çıkmaktadır. COMT geni Val-158 aleli taşıyanlarda esrar kullanımı ile psikoz gelişme riskinin yüksek olduğu saptanmıştır. MTHFR mutasyonu ve psikoz ilişkisi ile ilgili literatürde kısıtlı çalışma ve olgu örneği bulunmaktadır.

Psikotik bozukluklarda genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı bilinen bir gerçektir. Son dönemde MTHFR mutasyonlarının psikiyatrik hastalıklar üzerine etkisi giderek daha fazla incelenmektedir. Elde edilen bilgilere göre MTHFR mutasyonu, bireylerde şizofreni riskini arttırabilmektedir. Bu bireylerde gelişen psikotik yanıtlar; daha erken yaşta ortaya çıkan, daha şiddetli seyreden ve daha geç yatışan özellikte olabilir. Ancak bu ilişkileri açıklayabilmek için genetik özelliklerin yanında madde kullanımı gibi çevresel faktörler mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Bu olgu, şizofreni etiolojisinde genetik ve çevresel etkenlerin etkileşimini göstermesi açısından dikkat çekicidir ve MTHFR mutasyonu taşıyan bireylerde madde kullanımının psikotik süreci tetikleyici etkisinin daha fazla araştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır.