

8. BÖLÜM

VİTAMİNLER, MİNERALLER VE ESER ELEMENTLER

Burcu KARPUZ SEREN¹
Esra ACIMAN DEMİREL²

VİTAMİNLER

Günümüzde yapılan çalışmalar vitaminlerin DNA sentez ve onarımında, mitokondriyal fonksiyonlarda, glikoz, protein lipid metabolizmasında, miyelinizasyonda ve birçok enzimatik reaksiyonda kofakör olarak rol alması ve antioksidan olması nedeni ile nörolojik hastalıkların gelişiminde ve tedavisinde önemli bir rolünün olduğunu ortaya koymaktadır. Vitamin eksikliğine bağlı gelişen nörolojik hastalıklar özellikle B grubu vitaminlere bağlı gelişen hastalıklar izole bir vitamene bağlı olmaktan çok birçok vitaminin eksikliğinin birlikte olması sonucu gelişir.

A vitamini

Antioksidan olarak kabul edilen A vitamini immünolojik cevaplarda ve beyin gelişiminde önemli rollere sahiptir. Bu vitamin ve türevleri hücrelerin çoğalmasına, farklılaşmasına, hayatta kalmasına ve ölümünün düzenlenmesine (apoptozu tetikleyerek) katılır⁽¹⁾. Temel metaboliti olan Retinoik Asitin plastisite, rejenerasyon, kognisyon ve davranışla ilgili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. A vitamini ve Beta-karotenin amiloid fibrillerin oluşumunu engellediği in vitro düzeyde gösterilmiş ve plazma ile beyin omurilik sıvısındaki düzeylerinin Alzheimer hastalarında daha düşük olduğu bildirilmiştir⁽²⁾. Ayrıca transgenik

¹ Uzm. Dr., Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, burcukarpuz@outlook.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, esraaciman@yahoo.com

fare modelleri üzerinde yapılan bir çalışmada Alzheimer Hastalığı (AH)'nda amiloid prekürsörlerinin birikimini azalttığı, Tau fosforilasyonunu azalttığı, mekansal öğrenme ve belleği iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu nedenle A vitamini ve beta-karotenin AH'nin önlenmesi ve tedavisi için anahtar molekül olabileceği düşünülmektedir. A vitamini metabolitleri ile yapılan başka bir çalışmada fokal iskemik fare modellerinde all-trans retinol ve all-trans retinoik asidin nöroprotektif etkisi gözlenmiştir ⁽³⁾. MS hastaları ile yapılan çalışmalarda A vitamini takviyesinin depresyon ve yorgunluk üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir ⁽⁴⁾. Dünyada en yaygın mikro besin eksikliklerinden biri olarak kabul edilen A vitamini, az gelişmiş ülkelerde önlenabilir çocukluk körlüğünün (bitot lekleri, gece körlüğü, kseroftalmi) önemli nedenlerinden biridir ⁽⁵⁾. Ayrıca sık solunum yolu enfeksiyonu ve ishal nedenidir. Replasman tedavisi gerektiğinde A vitamini intoksikasyonu açısından dikkatli olunmalıdır. Toksikasyon A vitamini içeren besinlerin sürekli ve fazla alınımıyla veya replasman tedavileri sonrasında, akut ya da kronik dönemde görülebilir. Bulantı, kusma, ishal, baş ağrısı, bulanık görme gibi semptomlar görülür. Ek olarak kronik intoksikasyonda konfüzyon, irritabilite, anksiyete, depresyon ve intihar girişimi gibi santral semptomlar da görülebilir ⁽⁶⁾.

B1 (Tiamin)

B1 vitamini (Tiamin) çeşitli enzimatik reaksiyonlarda kofaktör olarak rol aldığı için tüm canlılar için esansiyel bir mikro besindir ⁽⁷⁾. Özellikle karbonhidrat metabolizmasında yer alması nedeni ile eksikliği halinde enerji ihtiyacını karbonhidrat metabolizmasından karşılayan merkezi sinir sistemi için ciddi nörolojik hastalıklar görülebilmektedir. Ayrıca tiaminin beyinde amiloid ve prionlara bağlanması, asetil kolin salınımını değiştirmesi ve antioksidan görevi görmesi gibi işlevleri nedeni ile insan vücudu için olan önemi fazladır ^(8,9,10). Bu vitaminin eksikliğinde beriberi, Wernicke-Korsakoff sendromu, polinöropati gibi hastalıklar görülebilmektedir. Bunların dışında Parkinson hastalarında plazma tiamin düzeyinin düşük olduğu, parkinson demansı hastalarında tiamin pirofosfataz aktivitesinin frontal kortekste anlamlı ölçüde azaldığı ve tiamin replasmanı yapılan Parkinson hastalarının prognozunun yapılmayanlara göre daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur ve bu nedenle tiamin eksikliğinin parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir ^(11,12,13). Başka bir nörodejeneratif hastalık olan AH'da yüksek doz tiamin tedavisinin bazı hastalarda yararlı olabileceğini savunan çalışmalar da bu düşüncüyü desteklemektedir ⁽¹⁴⁾. Tiaminin asetilkolininin etkisini hem artırır hem de taklit

eder. Bu sebeple de AH'de ve yaşa bağlı mental bozulmada tiamin destek tedavisinin kognitif fonksiyonlarda etkisinin gösterildiği çalışmada bulunmaktadır. Nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisindeki rolü tam olarak anlaşılamamış olması nedeni ile rutin tedavi protokollerinde yer almasa da destek tedavisi olarak düşünülebilecek seçenekler arasındadır. En sık alkoliklerde görülse de günümüzde sık olarak uygulanan obezite cerrahisi sonrası gelişen malnutrisyona bağlı da eksikliği görülmektedir.

B3 (Niasin)

Vitamin B3'ün suda çözünür amid formu olan Nikotinamid nöronal matürasyonda rol oynar, embriyonik kök hücrelerinin nöral progenitörlere dönüşümünü artırır ve nöroprotektiftir ^(15, 16). Nöroprotektif özelliğinden yola çıkılarak yapılan iskemik inmeli fare modelleriyle yapılan çalışmada nöroprotektif etkisinin konsantrasyon bağımlı olduğu gösterilmiştir ⁽¹⁷⁾. Bu vitaminin eksikliği pellegra, depresyon ve demans gibi hastalıklara neden olmaktadır. Pellegra kliniğinin Alzheimer hastalığı ile benzerlik göstermesi nedeni ile yapılan çalışmalarda Alzheimer hastalarının diyetindeki niasin düzeyinin hastalık gelişimi ve ilerlemesi ile ters orantılı ilişkisinin olduğu bulunmuştur ⁽¹⁸⁾. Parkinson hastaları üzerine yapılan çalışmalarda hem faydalı hem zararlı etkileri bulunmuştur. Zararlı etkisi kırmızı etten zengin diyetlerden elde edilen yüksek düzeyde Nikotinamidin dopaminerjik nöronları oksidatif strese yatkın hale getirerek apoptozu tetiklediğinin gösterilmesi ile açıklanmıştır ⁽¹⁹⁾. Fakat çalışmaların çoğu Nikotinamidin nörodejenerasyonda iyileştirici etki gösterdiğini savunmaktadır.

B6 (Pridoksin)

Pridoksin eksikliği çocuklarda görülebilen, normal koşullar altında yetişkinlerde görülmeyen bir durumdur. Yetişkinlerde izoniazid gibi pridoksin inaktive eden ilaç kullanımında, alkol bağımlılığında, inflamatuvar barsak hastalığında, bariatrik cerrahi sonrası gibi emilim bozukluğu gelişebilecek durumlarda görülür ve genelde folat ve B12 vitamini eksikliği eşlik eder ⁽²⁰⁾. Klinik yetişkinlerde çocuklara göre daha hafif olabilir, duysal polinöropati, dermatit şeklinde ortaya çıkabilir. Literatürde Levodopa/karbidopa intestinal jel kullanan hastalarda da pridoksin eksikliği bildirilmiştir bu nedenle intestinal jel tedavisi görülen hastalarda takibinin yapılması önerilmektedir ⁽²¹⁾. Çocuklarda epileptik nöbetlerle ortaya çıkabilir ve intravenöz replasmanının yapılması halinde nöbetler dramatik bir şekilde durur ⁽²²⁾. B6 vitamini ile ilgili bir derlemede, kognisyon ve duygudurum üzerine bir etkisinin olmadığı fakat kan homosistein düzeyini dü-

şürebildiğine dikkat çekilmiştir ⁽²³⁾. Bu durum iskemik hadiseler açısından koruyucu olabileceğini düşündürmekle birlikte bu konuyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

B12 (Kobalamin)

Vitamin B12 eksikliği, polinöropati, miyelopati gibi periferik sinir sistemi bulguları veya kognitif bozukluk, demans gibi santral sinir sistemi bulguları ile ortaya çıkabilir. Hem beyaz hem de gri cevherde patolojik lezyonlar görülebilir ⁽²⁴⁾. 60 yaş üzeri hastaların %10-15'ini etkilemektedir ⁽²⁵⁾. 2013 yılında yapılan bir derlemede düşük vitamin B12 düzeyinin nörokognitif bozukluklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir ve aynı derlemede yüksek homosistein düzeyi (B12 vitaminin metabolizmasının yan ürünü) ile demans arasında zayıf bir bağıntı bulunmuştur ⁽²⁶⁾. B12 eksikliğinin kognitif bozukluk ve nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olduğunu açıklayan başka bir derlemede ise küçük bir demans grubunda erken dönemde B12 takviyesinin faydalı olabileceği gösterilmiştir ⁽²⁷⁾. Demans ve kognisyonun B12 vitamin düzeyi ile ilişkisinin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise kobalamin eksikliğine bağlı gelişen demansın nöropsikiyatrik testlerle Alzheimer hastalığından ayırt edilebileceğini ve bu demansın geri dönüşümlü olduğu savunulmuştur ⁽²⁸⁾. Ayrıca ileri yaş (>65 yaş) hastalarda B12 eksikliğinin depresyon ile ilişkili olduğu ve bu şekilde de kognisyonu dolaylı yoldan etkilediği de gösterilmiştir ⁽²⁹⁾. B12 eksikliğinin kognisyon ile ilişkili bulunmasından yola çıkarak kognisyon tedavisinde vitamin B12 replasmanın yapılmasının sadece B12 vitaminin eksikliğine bağlı kognitif bozuklukta düzelme sağladığı, B12 vitamin düzeyi normal olan kognitif bozukluğu olan hastalarda etkin olmadığı gösterilmiştir ⁽²⁷⁾.

B12 eksikliği periferik nöropati gelişiminde bir risk faktörüdür ve replasman tedavisi ile tam düzelme sağlanabilmektedir ⁽³⁰⁾. En sık rastlanan metabolik miyelopati olan subakut kombine dejenerasyon ekstremiteelerde parestezi, yorgunluk hissi ilerleyen dönemde spastik- ataksik yürüyüş ile kendini gösteren bir tablodur ⁽³¹⁾. Servikal ve üst torakal bölgede daha çok olmak üzere arka kordon tutulumu görülmektedir. Erken dönemde vitamin B12 replasmanı yapıldığında geri dönüşümlü iken geç kalındığında sekel kalabilmektedir ⁽³²⁾. Demans ve nöropati tedavi ve profilaksisi dışında Buesing ve arkadaşlarının yaptığı güncel bir derlemeye göre B12 vitamininin ağrı tedavisinde de kullanıldığında faydalı olabileceği gösterilmiştir ⁽³³⁾. Gastorektomili ya da emilim bozukluğu olan hastalarda ve vejeteryanlarda B12 vitamin eksikliğini önlemek için düzenli takviyesinin yapılması gereklidir ⁽³⁴⁾. Takviye seçeneklerinde oral ve intramüsküler replasman tedavileri karşılaştırıldığında etkinlikleri birçok çalışmada benzer bulunmuştur ⁽³⁵⁾.

B9 (Folat)

Folik asit metabolizması ve B12 vitamini metabolizması birbiriyle ilişkilidir ve her iki vitaminin de eksikliği megaloblastik anemiye yol açar. Folat eksikliğinin nörolojik belirtileri, B12 vitamini eksikliği ile benzerdir ve kognitif bozukluk, demans, depresyon ve daha az yaygın olarak periferik nöropati ve omurluğun subakut kombine dejenerasyonunu içerir ⁽³⁶⁾. Ayrıca pürin sentezinde rol alması nedeni ile folat eksikliği olan annelerin bebeklerinde nöral tüp defekti görülebilmektedir ⁽³⁷⁾. Antiepileptik ilaçlar (fenitoin, barbitüratlar vs) folat eksikliğine neden olabilmektedir, bu nedenle kadın epilepsi hastalarında gebelik öncesi folik asit tedavisi başlanmalıdır, fakat yüksek doz folik asitin beyin gelişimine olumsuz etkilere sahip olabileceğine dair ortaya çıkan kanıtlar dikkate alındığında yüksek dozlardan kaçınılması gerekmektedir ⁽³⁸⁾. Ayrıca epilepsi hastalarında davranış bozuklukları geliştiğinde folik asit eksikliği akla getirilmeli ve uygun replasman tedavisi yapılmalıdır. Folik asit replasman tedavisine klinik yanıtın genellikle haftalar, aylar sonra alındığı akılda tutulmalıdır ⁽³⁶⁾.

C vitamini

C Vitamini beyindeki hayati antioksidan molekül olarak kabul edilir. Nöronal olgunlaşma ve farklılaşma, miyelin oluşumu, katekolamin sentezi, nörotransmisyon modülasyonu ve antioksidan koruma gibi merkezi sinir sistemindeki çeşitli işlemlerin bütünlüğünü ve işlevini korumaya yardımcı olur. Nörolojik hastalıklarda artan serbest radikal oluşumu önemli risk faktörlerindedir ve vücuttaki en yüksek C Vitamini konsantrasyonları beyin ve nöroendokrin dokularda bulunmaktadır. C vitamininin Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, multipl skleroz ve amiyotrofik skleroz gibi nörodejeneratif hastalıkların yanı sıra depresyon, anksiyete ve şizofreni gibi psikiyatrik bozukluklarda da rolü olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle C vitamininin nörolojik hastalıkların seyrini değiştirebileceği ve tedavide kullanılabileceği düşünülmektedir ⁽³⁹⁾.

D Vitamini

D vitamini nöronal farklılaşma ve büyüme, maturasyon ve plastisitede rol alır ve bu nedenle erken beyin gelişimi için önemlidir ⁽⁴⁰⁾. D vitamini reseptörlerinin nöronlarda ve glial hücrelerde bulunduğu ve bunların en yüksek ekspresyonunun hipokampus, hipotalamus, talamus ve subkortikal gri çekirdekler ve substantia nigra olduğu bilinmektedir ⁽⁴¹⁾. Asetilkolin, dopamin ve GABA'nın

sentezinin kontrolünde rol alır. Yaşlı insanlarda kognitif bozukluk ve AH ile düşük serum D vitamin seviyeleri arasında bir ilişki olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur ^(42, 43). Buna karşılık AH'nın tedavisinde vitamin D replasmanın etkili olmadığı savunulmuştur ^(44, 45). Fakat bir çalışmada tek başına memantin ile karşılaştırıldığında vitamin D ve memantin kombinasyonunun kognisyonu iyileştirmede etkili olduğu gösterilmiştir ⁽⁴⁶⁾. Parkinson hastalarında D vitamini eksikliği sık görülen bir durumdur ⁽⁴⁷⁾. Hatta Parkinson şiddeti ve vitamin D seviyesi arasında ilişki saptanmıştır ⁽⁴⁸⁾. Multipl skleroz (MS) etyolojisinde çevresel faktörler arasında vitamin D eksikliği de yer almaktadır. Ayrıca MS hastalarında artmış hastalık aktivitesi ve Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) aktivitesinin düşük D vitamini düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve D vitamin desteğinin MS tedavisinde terapötik bir rolü olduğu kanıtlanmış bilgiler arasındadır ^(49,50). Ayrıca D vitamini uyku düzenlenmesinde önemli rol oynar. Bazı epidemiyolojik çalışmalar D vitamini takviyesi uygulanmasının, uyku bozukluğunun gelişimini önleyebileceğini ve iyileştirebileceğini göstermiştir ⁽⁵¹⁾. Epileptik hastalarda antiepileptik kullanımının kemiklerdeki olumsuz etkileri ve enzim indükleyici antiepileptik ilaç kullanımında D vitamin eksikliği görülmesi nedeni ile D vitaminin kullanımı yaygındır ^(52, 53). Bazı hayvan deneyleri ve birkaç klinik çalışmada D vitaminin epileptik nöbet kontrolü sağladığı bildirilmiştir ^(54,55). İnsanlarda yapılan çalışmalarda düşük Vitamin D seviyeleri ile nörodejeneratif, nöroinflamatuvar ve nöropsikolojik bozuklukların yaygınlığı arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir, yine de nörolojik hastalıkların patolojilerindeki kesin rolü bildirilememiştir.

E vitamini

Güçlü bir antioksidan olan E vitamini bağışıklık ve inflamasyonun kontrolünden gen ekspresyonuna kadar birçok fizyolojik süreçte rol oynar. Yağda eriyen bir vitamin olduğu için vücutta depolanır ve eksikliği çok nadir görülmektedir. E vitamini eksikliğine bağlı ataksi, derin duyu kaybı ve derin tendon reflekslerinde azalma görülür ve bu bulgularla Friedreich Ataksisi ile karışmaktadır ⁽⁵⁶⁾. Tedavisinde E vitamini replasmanı ile beraber fizyoterapi uygulanması önerilmektedir.

K vitamini

K Vitamini, esas olarak yeşil yapraklı sebzelerde filokinon (Vitamin K1) olarak bulunan, yağda çözünen bir vitamindir. Bu vitamin yaygın olarak prokoagulan etkisiyle bilinir. K vitaminine bağlı faktörlerin (II, VII, IX, X, protein C ve protein S) aktivasyonuna izin veren enzim için kofaktör görevi görür. Son

zamanlarda yapılan çalışmalarda K vitamininin merkezi sinir sistemi metabolizmasına katıldığı ve K vitamini eksikliğinin bilişsel bozukluğun başlangıcıyla ilişkili olabileceği gösterilmiştir ⁽⁵⁷⁾.

MİNERALLER VE ESER ELEMENTLER

Mineraller aksiyon potansiyelinin oluşumu ve sürdürülmesinden sayısız enzimatik reaksiyon için kofaktör olmaya kadar vücutta birçok temel fonksiyon için gereklidir. Demir, çinko, manganez, selenyum, kobalt, krom, bakır vücut için önemli minerallerdendir.

Manganez (Mn)

Manganez, normal büyüme, gelişme ve hücrel homeostaz için gerekli önemli bir eser elementtir. Kan şekeri regülasyonu, kemik oluşumu, üreme, lipid, protein ve karbonhidrat metabolizması, antioksidan etki ve immün yanıt dahil olmak üzere birçok önemli fizyolojik süreç için gerekli olan Mn miktarı günlük diyet ile alınabilmektedir. Glutamin sentetaz (GS), piruvat dekarboksilaz, serin / treonin protein fosfataz I, arginaz gibi çoklu enzimler dahil olmak üzere nörotransmitter sentezi ve metabolizması için ve ayrıca nöronal ve glial fonksiyon için gerekli olan birçok biyokimyasal ve hücrel reaksiyonun işlevini ve düzenlenmesini sürdürmek için bir kofaktör olarak işlev görür ⁽⁵⁸⁾. Birden fazla metabolik fonksiyondaki temel rolüne rağmen, aşırı Mn maruziyeti beyinde birikebilir ve bu durum bazal ganglionların disfonksiyonu ile karakterize Parkinson Hastalığı benzeri ciddi bir nörolojik bozuklukla ilişkilendirilmiştir. Globus pallidus nöronları, Mn kaynaklı dejenerasyona en duyarlı iken, en az etkilenen striatum nöronlarıdır ⁽⁵⁹⁾. Yapılan çalışmalarda AD hastalarının düzensiz bir Mn metabolizmasına sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca AD hastalarının beyinde mitokondriyal Mn-SOD aktivitesinin azaldığı tespit edilmiştir ⁽⁶⁰⁾. Mn seviyeleri üzerindeki homeostatik kontrol kaybı bazı nörodejeneratif hastalıklara neden olabilmektedir. Mn'ye bağlı nörogelişim ve kognisyon arasındaki uyumun daha iyi anlaşılması, Mn toksisitesinin yaş ve nörolojik hastalıkla nasıl değiştiğini ve Mn alımının sınırlarını daha iyi anlamamızı sağlayacaktır ⁽⁶¹⁾.

Selenyum (Se)

Se ve selenoproteinler nöronlarda, astrositlerde ve mikrogliada önemli bir fizyolojik işleve sahip olduğundan, bunların aşağı regülasyonu veya hasarı beyin işlev bozukluğuna yol açabilir. Beyindeki Se seviyesinin yaşlanma sırasında

düşme eğilimi gösterdiği ve bilişsel kayıpla ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. İn vitro ve in vivo birçok çalışma, Se'nin Alzheimer, Parkinson hastalarında ve epilepside oksidatif stresi ve diğer zararlı maddeleri azaltmada önemli olduğunu varsaymıştır. Doğrudan antioksidatif özelliklerin yanı sıra, Se'nin tüm beyin bozukluklarında ortak olan çeşitli anormal moleküler süreçlerin düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Son zamanlarda, Se'nin mitokondriyal biyogenezi düzenleyebileceği ve mitokondriyal işlevi iyileştirebileceği gösterildi. Bu etkinin Se'nin antioksidatif özelliklerinden bağımsız olduğu ve genel olarak mitokondriyal solunum hızında iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir ⁽⁶²⁾. Se ayrıca kalsiyum homeostazını düzenlediği gösterilmiştir. Xu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre selenyum eksikliği hayvan modeli beyninde hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu artırarak mitokondriyal hasarla başlayıp apoptozla biten sürece neden olmaktadır ⁽⁶³⁾. Serebral iskemide, oksidatif strese genellikle organizmadaki temel eser elementlerin tükenmesi eşlik eder. Bu durum bağlı olarak Se türevi bileşiklerle tedavi, iskemik reperfüzyon hasarlarında değerli bir tedavi olarak önerildi ⁽⁶⁴⁾. Se'nin çok yönlü koruyucu etkileri hesaba katıldığında, bu bileşiği nöronal hücre ölümüne karşı koruyucu bir ilaç olarak kullanma olasılığı makul olabilir. Se'nin düşük toksisite riski tedavi olarak kullanılabilirliğini artırmaktadır. İnorganik Se formları organik Se formlarına göre daha yüksek toksisite riskine sahip olduğu için tedavi seçenekleri açısından organik Se üzerine daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır ⁽⁶⁵⁾.

Demir

Demirin vücuttaki en önemli rolü hemoglobinin bir bileşeni olarak eritropoizde yer almasıdır. Miyoglobinin üretiminde yer alması nedeni ile kas dokusunda oksijen depolanmasına katkıda bulunur. Bunların dışında reaktif oksijen türlerinin hem sentezinde hem yok edilmesinde rol oynar ⁽⁶⁶⁾. Merkezi sinir sisteminde ise çeşitli proteinlerdeki demir, oksijen taşınması, oksidatif fosforilasyon, miyelin üretimi ve nörotransmitterlerin sentezi ve metabolizması gibi birçok önemli süreçte rol alır ⁽⁶⁷⁾. Yaşlanma sırasında beyin farklı bölgelerinde demir birikimi görülebilir ve bunun sonucunda kognitif ve motor etkilenmelere neden olabilir. Bartzokis ve arkadaşları yüksek ferritin demiri ve bununla ilişkili toksisitesinin, Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların erken yaşlarda başlamasına neden olduğu görüşünü MRG ile bazal ganglionlarda demir birikimini göstererek kanıtlamışlardır ⁽⁶⁸⁾. Bunun dışında huntington hastalığında, multiple skleroz plaklarında demir birikimleri görülmüştür ve bu hastalıkların patofizyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir. Ayrıca MS'de progresyon ile ilişkilendirilmiştir ^(69,70). Nörodejeneratif hastalıklardaki demir biriki-

mi için şelasyon tedavilerinden fayda görüldüğü bildirilmiştir ve önerilmektedir (71). Huzursuz bacak sendromunda ise demir regülasyonunun yapılamamasından dolayı dopaminerjik nöronlarda ferritin eksikliği görülür, demir eksikliği görüldüğünde klinik kötüleşirken, demir takviyesi yapıldığında semptomlarda iyileşme görülür (72, 69). Demir eksikliği ayrıca inme, idiyopatik intrakranial hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir (73, 74).

Çinko

Çinko insan vücudunda Demirden sonra en çok bulunan metaldir ve beyinde bol miktarda bulunur. En bilinen özellikleri immun sistemde rol alması ve nöroprotektif olmasıdır. Ayrıca presinaptik veziküllerde depolanır ve nöronal uyarımla salınıp öğrenme ve hafızada önemli görev yapar. Çinko düzeyinin azalmasının AH, vasküler demans, Prion gibi nörodejeneratif hastalıklara neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (75). Deneysel ve klinik çalışmalar çinko desteğinin AH'de faydalı olabileceğini göstermektedir (76). Fare deneylerinde yapılan çalışmalarda travmatik beyin hasarı sonrası ilk 24 saatte çinko şelatörü verilen farelerde nekrozun daha fazla olduğu ve kognisyonun daha fazla etkilendiği gösterilmiştir. Travmatik beyin hasarı olan hastalarda çinko takviyesinin bilişsel kaybı azalttığının gösterilmesi de bu verileri desteklemiştir (77).

Bakır

Bakır, birçok hücrel enzim için önemli ve sağlık için gerekli bir eser elementtir. Bakır, demire benzer şekilde proteinlerin oksidasyonu, DNA ve RNA'nın parçalanması, membranlarda lipid peroksidasyonuna neden olan reaktif oksijen türlerinin (ROS) temizlenmesi yoluyla oksidatif strese hücrel cevapta anahtar bir rol oynayan Cu/Zn-süperoksit-dismutaz enziminin bir kofaktörüdür. Ayrıca bakır, katekolamin biyosentezi yolunda önemli bir enzim olan dopamin-beta-hidroksilazın bir ögesiştir Bakır serebral protein ve miyelin depolanmasında da görev alır. Bakırın eser miktarları yaşamı devam ettirmek için gerekli olmakla birlikte aşırı bakır oldukça toksiktir (78, 79). Merkezi sinir sisteminde bakırın homeostazisi çevresel stresler tarafından ve nörodejeneratif hastalıklarda bozulabilir. Vücutta bakır eksikliği çok fazla görülmez ama görülürse bakır eksikliğine bağlı hastalıklar ortaya çıkabilir. Bunlardan en önemlisi de doku hasarlarının ortaya çıkmasıdır. Bakır eksikliği anemi, hipotermi, osteopeni, lökopeni, tiroid hastalıkları, aritmi, doğum kusurları, damar tıkanıklıkları gibi birçok rahatsızlığa sebep olabilir. DM'nin başlangıç döneminde primer etkili bir faktör olduğu henüz netlik kazanmış değildir (79). Merkezi sinir sisteme ve in-

sandaki gelişim için olmazsa olmaz bakırın temel bir element olmasının yanında, hücre içinde fazlalığından toksik olma durumu da mevcuttur. Demir ve bakır fazlalığı Amiloid beta (A β) oluşumu, birikimine neden olur, A β kaskadının ilerlemesine neden olur. Hiperfosforile Tau proteinine demir ve bakır bağlanması, ROS üretimi ve mikroyenflamasyon ile zararlı Fenton reaksiyonlarına neden olur. Bakır serbest radikal oluşumuyla beraber lipid metabolizmasında, protein fonksiyonlarında ve DNA bozukluklarında hasarlanmaya neden olabilmektedir ⁽⁷⁹⁾.

Wilson hastalığı, değişik organlarda ve bu arada beyin dokusunda bakır birikimi ile karakterize ve lizozomal olduğu düşünülen otozomal resesif bir hastalıktır. Davranış bozuklukları, günlük aktivitelerde beceriksizlikler, koordinasyon bozuklukları, tremor, distoni ve koreoatetoid hareketleri maske yüz, dizartri, salya artması, disfaji, rijidite ve yürüme bozuklukları gözlenir. Kayser–Fleicher halkası nörolojik bulguları bulunan hastalarda görülür ⁽⁸⁰⁾.

ÖZET

Vitaminler ve elementler beyin fonksiyonlarının devam ettirilmesinde ve beyin hastalıklarının önlenmesinde önemlidir. Merkezi sinir sisteminde metabolik olaylar ve oksidasyon reaksiyonlarında rol alarak bazı nörolojik fonksiyonlar üzerinde etkili olabilirler. Eksiklikleri ve birikimlerinde birçok nörolojik bulgu görülebilir ve kronikleşmesi halinde nörodejeneratif hastalıklar, kognitif bozukluklar görülebilmektedir. Gerek antioksidan etkileri gerekse birçok enzimde kofaktör olarak rol almaları sayesinde nörodejeneratif hastalıklarda koruyucu olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle B grubu vitaminler nörodejeneratif hastalıklarda destek tedavi olarak önerilmekte ve kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Oliveira MR. The neurotoxic effects of vitamin A and retinoids. *An Acad Bras Cienc.* 2015 Aug;87(2 Suppl):1361-73. doi: 10.1590/0001-3765201520140677.
2. Ono K, Yamada M. Vitamin A and Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int.* 2012 Apr;12(2):180-8. doi: 10.1111/j.1447-0594.2011.00786.x.
3. Sato Y, Meller R, Yang T, Stereo-selective neuroprotection against stroke with vitamin A derivatives. *Brain Res.* 2008 Nov 19;1241:188-92. doi: 10.1016/j.brainres.2008.09.020.
4. Bitarafan S, Saboor-Yaraghi A, Sahraian MA. Effect of Vitamin A Supplementation on fatigue and depression in Multiple Sclerosis patients: A Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2016 Feb;15(1):13-9.

5. Wirth JP, Petry N, Tanumihardjo SA. Vitamin A Supplementation Programs and Country-Level Evidence of Vitamin A Deficiency. *Nutrients*. 2017 Feb 24;9(3):190. doi: 10.3390/nu9030190.
6. Olson JM, Ameer MA, Goyal A. Vitamin A Toxicity. 2020 Aug 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-.
7. Mangel N, Fudge JB, Fitzpatrick TB. Vitamin B1 diversity and characterization of biosynthesis genes in cassava. *J Exp Bot*. 2017 Jun 15;68(13):3351-3363. doi: 10.1093/jxb/erx196.
8. Perez-Pineiro R, Bjorndahl TC, Berjanskii MV. The prion protein binds thiamine. *FEBS J*. 2011 Nov;278(21):4002-14. doi: 10.1111/j.1742-4658.2011.08304.x.
9. Hirsch JA, Gibson GE. Thiamin antagonists and the release of acetylcholine and norepinephrine from brain slices. *Biochem Pharmacol*. 1984 Jul 15;33(14):2325-7. doi: 10.1016/0006-2952(84)90673-7.
10. Huang HM, Chen HL, Gibson GE. Thiamine and oxidants interact to modify cellular calcium stores. *Neurochem Res*. 2010 Dec;35(12):2107-16. doi: 10.1007/s11064-010-0242-z.
11. Laforenza U, Patrini C, Poloni M. Thiamin mono- and pyrophosphatase activities from brain homogenate of Guamanian amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia patients. *J Neurol Sci*. 1992 Jun;109(2):156-61. doi: 10.1016/0022-510x(92)90162-e.
12. Luong KV, Nguyễn LT. The beneficial role of thiamine in Parkinson disease. *CNS Neurosci Ther*. 2013 Jul;19(7):461-8. doi: 10.1111/cns.12078.
13. Kalidass B, Sunnathkal R, Rangashamanna DV. Atypical Wernicke's encephalopathy showing involvement of substantia nigra. *J Neuroimaging*. 2012 Apr;22(2):204-7. doi: 10.1111/j.1552-6569.2010.00545.x.
14. Mastrogiacoma F, Bettendorff L, Grisar T. Brain thiamine, its phosphate esters, and its metabolizing enzymes in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1996 May;39(5):585-91. doi: 10.1002/ana.410390507
15. Griffin SM, Pickard MR, Orme RP. Nicotinamide promotes neuronal differentiation of mouse embryonic stem cells in vitro. *Neuroreport*. 2013 Dec 18;24(18):1041-6. doi: 10.1097/WNR.0000000000000071.
16. Verdin E. NAD in aging, metabolism, and neurodegeneration. *Science*. 2015 Dec 4;350(6265):1208-13. doi: 10.1126/science.aac4854.
17. Mokudai T, Ayoub IA, Sakakibara Y. Delayed treatment with nicotinamide (Vitamin B(3)) improves neurological outcome and reduces infarct volume after transient focal cerebral ischemia in Wistar rats. *Stroke*. 2000 Jul;31(7):1679-85. doi: 10.1161/01.str.31.7.1679.
18. Morris MC, Evans DA, Bienias JL. Dietary niacin and the risk of incident Alzheimer's disease and of cognitive decline. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Aug;75(8):1093-9. doi: 10.1136/jnnp.2003.025858.
19. Williams AC, Ramsden DB. Nicotinamide homeostasis: a xenobiotic pathway that is key to development and degenerative diseases. *Med Hypotheses*. 2005;65(2):353-62. doi: 10.1016/j.mehy.2005.01.042.

20. Brown MJ, Ameer MA, Beier K. Vitamin B6 Deficiency (Pyridoxine). 2020 Jul 21. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-*.
21. van der Steen W, den Heijer T, Groen J. Vitamine B6-deficiëntie bij gebruik van levodopa [Vitamin B6 deficiency caused by the use of levodopa]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2018 Aug 23;162:D2818.
22. Ahmad I, Mirza T, Qadeer K, Vaid FH. *Vitamin B6: deficiency diseases and methods of analysis.* *Pak J Pharm Sci.* 2013 Sep;26(5):1057-69.
23. Malouf R, Grimley Evans J. The effect of vitamin B6 on cognition. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD004393. doi: 10.1002/14651858.CD004393.
24. Pavlov CS, Damulin IV, Shulpekova YO. Neurological disorders in vitamin B12 deficiency. *Ter Arkh.* 2019 May 16;91(4):122-129. doi: 10.26442/00403660.2019.04.000116.
25. Baik HW, Russell RM. Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Annu Rev Nutr.* 1999;19:357-77. doi: 10.1146/annurev.nutr.19.1.357.
26. Health Quality Ontario. Vitamin B12 and cognitive function: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2013 Nov 1;13(23):1-45.
27. Moore E, Mander A, Ames D. Cognitive impairment and vitamin B12: a review. *Int Psychogeriatr.* 2012 Apr;24(4):541-56. doi: 10.1017/S1041610211002511
28. Osimani A, Berger A, Friedman J. Neuropsychology of Vitamin B₁₂ Deficiency in Elderly Dementia Patients and Control Subjects. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology.* 2005;18(1):33-38. doi:10.1177/0891988704272308
29. Kim JM, Stewart R, Kim SW. Changes in folate, vitamin B12 and homocysteine associated with incident dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Aug;79(8):864-8. doi: 10.1136/jnnp.2007.131482.
30. Yang GT, Zhao HY, Kong Y. Correlation between serum vitamin B12 level and peripheral neuropathy in atrophic gastritis. *World J Gastroenterol.* 2018 Mar 28;24(12):1343-1352. doi: 10.3748/wjg.v24.i12.1343.
31. Pearce MC, Choy G, Chen RC. Clinics in diagnostic imaging (190). Subacute combined degeneration of the spinal cord (SCD). *Singapore Med J.* 2018 Sep;59(9):460-464. doi: 10.11622/smedj.2018109
32. Cui J, Wang Y, Zhang H. Isolated subacute combined degeneration in late-onset cobalamin C deficiency in children: Two case reports and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2019 Sep;98(39):e17334. doi: 10.1097/MD.00000000000017334
33. Buesing S, Costa M, Schilling JM. Vitamin B12 as a Treatment for Pain. *Pain Physician.* 2019 Jan;22(1):E45-E52.
34. Pawlak R, Parrott SJ, Raj S. How prevalent is vitamin B(12) deficiency among vegetarians? *Nutr Rev.* 2013 Feb;71(2):110-7. doi: 10.1111/nure.12001.
35. Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20;(3):CD004655. doi: 10.1002/14651858.CD004655.pub2.
36. Reynolds EH. The neurology of folic acid deficiency. *Handb Clin Neurol.* 2014;120:927-43. doi: 10.1016/B978-0-7020-4087-0.00061-9.
37. Ebara S. Nutritional role of folate. *Congenit Anom (Kyoto).* 2017 Sep;57(5):138-141. doi: 10.1111/cga.12233

38. Asadi-Pooya AA. High dose folic acid supplementation in women with epilepsy: are we sure it is safe? *Seizure*. 2015 Apr;27:51-3. doi: 10.1016/j.seizure.2015.02.030.
39. Kocot J, Luchowska-Kocot D, Kiełczykowska M. Does Vitamin C Influence Neurodegenerative Diseases and Psychiatric Disorders? *Nutrients*. 2017 Jun 27;9(7):659. doi: 10.3390/nu9070659.
40. McCarthy EK, Murray DM, Malvisi L. Antenatal Vitamin D Status Is Not Associated with Standard Neurodevelopmental Assessments at Age 5 Years in a Well-Characterized Prospective Maternal-Infant Cohort. *J Nutr*. 2018 Oct 1;148(10):1580-1586. doi: 10.1093/jn/nxy150.
41. Moretti R, Morelli ME, Caruso P. Vitamin D in Neurological Diseases: A Rationale for a Pathogenic Impact. *Int J Mol Sci*. 2018 Jul 31;19(8):2245. doi: 10.3390/ijms19082245
42. Łukaszyk E, Bień-Barkowska K, Bień B. Cognitive Functioning of Geriatric Patients: Is Hypovitaminosis D the Next Marker of Cognitive Dysfunction and Dementia? *Nutrients*. 2018 Aug 16;10(8):1104. doi: 10.3390/nu10081104.
43. Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology*. 2014 Sep 2;83(10):920-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000000755
44. Muñoz Fernández SS, Ivanauskas T, Lima Ribeiro SM. Nutritional Strategies in the Management of Alzheimer Disease: Systematic Review With Network Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2017 Oct 1;18(10):897.e13-897.e30. doi: 10.1016/j.jamda.2017.06.015
45. Moran C, Scotto di Palumbo A, Bramham J. Effects of a Six-Month Multi-Ingredient Nutrition Supplement Intervention of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids, vitamin D, Resveratrol, and Whey Protein on Cognitive Function in Older Adults: A Randomised, Double-Blind, Controlled Trial. *J Prev Alzheimers Dis*. 2018;5(3):175-183. doi: 10.14283/jpad.2018.11
46. Annweiler C, Herrmann FR, Fantino B. Effectiveness of the combination of memantine plus vitamin D on cognition in patients with Alzheimer disease: a pre-post pilot study. *Cogn Behav Neurol*. 2012 Sep;25(3):121-7. doi: 10.1097/WNN.0b013e31826df647.
47. Annweiler C, Schott AM, Berrut G. Vitamin D and ageing: neurological issues. *Neuropsychobiology*. 2010 Aug;62(3):139-50. doi: 10.1159/000318570.
48. Ding H, Dhima K, Lockhart KC. Unrecognized vitamin D3 deficiency is common in Parkinson disease: Harvard Biomarker Study. *Neurology*. 2013 Oct 22;81(17):1531-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a95818.
49. Sintzel MB, Rametta M, Reder AT. Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Neurol Ther*. 2018 Jun;7(1):59-85. doi: 10.1007/s40120-017-0086-4.
50. McLaughlin L, Clarke L, Khalilidehkordi E. Vitamin D for the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol*. 2018 Dec;265(12):2893-2905. doi: 10.1007/s00415-018-9074-6.
51. Huang W, Shah S, Long Q. Improvement of pain, sleep, and quality of life in chronic pain patients with vitamin D supplementation. *Clin J Pain*. 2013 Apr;29(4):341-7. doi: 10.1097/AJP.0b013e318255655d.
52. Miratashi Yazdi SA, Abbasi M, Miratashi Yazdi SM. Epilepsy and vitamin D: a comprehensive review of current knowledge. *Rev Neurosci*. 2017 Feb 1;28(2):185-201. doi: 10.1515/revneuro-2016-0044

53. Miziak B, Chrościńska-Krawczyk M, Czuczwar SJ. An update on the problem of osteoporosis in people with epilepsy taking antiepileptic drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2019 Aug;18(8):679-689. doi: 10.1080/14740338.2019.1625887
54. Christiansen C, Rodbro P, Sjö O. "Anticonvulsant action" of vitamin D in epileptic patients? A controlled pilot study. *Br Med J.* 1974 May 4;2(5913):258-9. doi: 10.1136/bmj.2.5913.258.
55. Holló A, Clemens Z, Kamondi A. Correction of vitamin D deficiency improves seizure control in epilepsy: a pilot study. *Epilepsy Behav.* 2012 May;24(1):131-3. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.03.011
56. Khadangi F, Azzi A. Vitamin E - *The Next 100 Years.* *IUBMB Life.* 2019 Apr;71(4):411-415. doi: 10.1002/iub.1990.
57. Alisi L, Cao R, De Angelis C. The Relationships Between Vitamin K and Cognition: A Review of Current Evidence. *Front Neurol.* 2019 Mar 19;10:239. doi: 10.3389/fneur.2019.00239
58. Erikson KM, Syversen T, Aschner JL. Interactions between excessive manganese exposures and dietary iron-deficiency in neurodegeneration. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2005 May;19(3):415-21. doi: 10.1016/j.etap.2004.12.053. PMID: 21783506..
59. Kwakye GF, Paoliello MM, Mukhopadhyay S. Manganese-Induced Parkinsonism and Parkinson's Disease: Shared and Distinguishable Features. *Int J Environ Res Public Health.* 2015 Jul 6;12(7):7519-40. doi: 10.3390/ijerph120707519
60. Du K, Liu M, Pan Y, Zhong X. Association of Serum Manganese Levels with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2017 Mar 3;9(3):231. doi: 10.3390/nu9030231.
61. Pfalzer AC, Bowman AB. Relationships Between Essential Manganese Biology and Manganese Toxicity in Neurological Disease. *Curr Environ Health Rep.* 2017 Jun;4(2):223-228. doi: 10.1007/s40572-017-0136-1.
62. Koizumi H, Fujisawa H, Suehiro E, Shirao S, Suzuki M. Neuroprotective effects of ebselen following forebrain ischemia: involvement of glutamate and nitric oxide. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2011;51(5):337-43. doi: 10.2176/nmc.51.337.
63. Krol MB, Gromadzinska J, Wasowicz W. SeP, ApoER2 and megalin as necessary factors to maintain Se homeostasis in mammals. *J Trace Elem Med Biol.* 2012 Oct;26(4):262-6. doi: 10.1016/j.jtemb.2012.03.003
64. Shivakumar BR, Kolluri SV, Ravindranath V. Glutathione and protein thiol homeostasis in brain during reperfusion after cerebral ischemia. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995 Sep;274(3):1167-73
65. Dominiak A, Wilkaniec A, Wroczyński P. Selenium in the Therapy of Neurological Diseases. Where is it Going? *Curr Neuropharmacol.* 2016;14(3):282-99. doi: 10.2174/1570159x14666151223100011. PMID: 26549649; PMCID: PMC4857624.
66. Dixon SJ, Stockwell BR. The role of iron and reactive oxygen species in cell death. *Nat Chem Biol.* 2014 Jan;10(1):9-17. doi: 10.1038/nchembio.1416
67. Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol.* 2014 Oct;13(10):1045-60. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70117-6.

68. Bartzokis G, Tishler TA, Shin IS. Brain ferritin iron as a risk factor for age at onset in neurodegenerative diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Mar;1012:224-36. doi: 10.1196/annals.1306.019.
69. Connor JR, Wang XS, Patton SM. Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells in restless legs syndrome. *Neurology.* 2004 May 11;62(9):1563-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000123251.60485.ac.
70. Bartzokis G, Lu PH, Tishler TA, Fong SM. Myelin breakdown and iron changes in Huntington's disease: pathogenesis and treatment implications. *Neurochem Res.* 2007 Oct;32(10):1655-64. doi: 10.1007/s11064-007-9352-7.
71. Chinnery PF, Crompton DE, Birchall D. Clinical features and natural history of neuroferritinopathy caused by the FTL1 460InsA mutation. *Brain.* 2007 Jan;130(Pt 1):110-9. doi: 10.1093/brain/awl319.
72. Allen RP, Earley CJ. The role of iron in restless legs syndrome. *Mov Disord.* 2007;22 Suppl 18:S440-8. doi: 10.1002/mds.21607.
73. Kaiafa G, Savopoulos C, Kanellos I. Anemia and stroke: Where do we stand? *Acta Neurol Scand.* 2017 Jun;135(6):596-602. doi: 10.1111/ane.12657.
74. Forman EB, O'Byrne JJ, Capra L. Idiopathic intracranial hypertension associated with iron-deficiency anaemia. *Arch Dis Child.* 2013 Jun;98(6):418. doi: 10.1136/archdischild-2012-303543.
75. Kawahara M, Tanaka KI, Kato-Negishi M. Zinc, Carnosine, and Neurodegenerative Diseases. *Nutrients.* 2018 Jan 29;10(2):147. doi: 10.3390/nu10020147
76. Sandusky-Beltran LA, Manchester BL, McNay EC. Supplementation with zinc in rats enhances memory and reverses an age-dependent increase in plasma copper. *Behav Brain Res.* 2017 Aug 30;333:179-183. doi: 10.1016/j.bbr.2017.07.007
77. Prakash A, Bharti K, Majeed AB. Zinc: indications in brain disorders. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015 Apr;29(2):131-49. doi: 10.1111/fcp.12110.
78. Akbay H , Huyut Z , Çokluk E. Farklı Hastalık Ön Tanısı Alan Bireylerde Bakır ve Çinko Düzeyleri. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2020; 13(2): 24-30.
79. Mezzaroba L, Alfieri DF, Colado Simão AN, Vissoci Reiche EM. The role of zinc, copper, manganese and iron in neurodegenerative diseases. *Neurotoxicology.* 2019 Sep;74:230-241. doi: 10.1016/j.neuro.2019.07.007.
80. Aydın M, Kabakuş N. Eser Elementler Ve Merkezi Sinir Sistemi. S. Aysun (Ed). *Çocuk Nörolojisi içinde.* (s. 705-713). Ankara: Alp Ofset Matbaacılık

