

# Antioksidan Vitaminler ve Psikiyatride Kullanımı

## *Antioxidant Vitamins and Their Use in Psychiatry*

Betül Mazlum

---

### ÖZET

Oksidatif stres, vücut metabolizması sırasında üretilen serbest radikaller ve bunların vücuttan temizlenmesi ile ilgili antioksidan sistem elemanları arasındaki dengenin serbest radikaller lehine bozulması durumudur. Kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve nörodejeneratif hastalıkların etiolojisinde etkili olduğu düşünülen oksidatif stres, aynı zamanda şizofreni, duygudurum bozuklukları, otizm, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gibi bazı ruhsal bozuklukların patogeneğinde de sorumlu mekanizmalardan birisi olarak görülmektedir. Bu bağlamda ruhsal bozuklukların bilinen mevcut tedavileri dışında antioksidan vitamin ekleme tedavileri gündeme gelmiştir. Bu süreçte yer alan A, C ve E vitaminleri antioksidan savunmayı desteklemek dışında bazı ruhsal bozukluklarda görülebilen beslenme sorunlarına ikincil eksikliklerde de kullanılabilir. Bu yazıda A, C ve E vitaminlerinin vücuttaki süreçlerine ilişkin biyokimyasal, moleküler ve genetik veriler gözden geçirilecek daha sonra antioksidan vitaminlerin ekleme tedavilerinin psikiyatride hangi koşullarda gündeme gelebileceği ve uygulanması halinde dikkat edilmesi gereken faktörler tartışılacaktır.

*Anahtar Sözcükler: Vitamin A, vitamin E, askorbik asit*

### ABSTRACT

Oxidative stress can be defined as imbalance between prooxidant molecules produced during body metabolism and members of antioxidant system for favor of former. Oxidative stress, which is included in the pathogenesis of cancer, aging, cardiovascular and neurodegenerative disorders, is also considered for pathogenetic mechanisms underlying psychiatric disorders including schizophrenia, mood disorders, attention deficit hyperactivity disorder. Due to important role of antioxidant vitamins in antioxidant defense mechanisms, vitamin supplementation therapies are considered in addition to conventional

treatment choices for psychiatric disorders. This paper will attempt to review the biochemical, molecular and genetic data on biological processes related to vitamins A, C and E. Besides, the circumstances under which the antioxidant vitamin supplementation could be used in psychiatry and the factors that should be taken into consideration during these therapies will be discussed.

*Keywords: vitamin A, vitamin E, ascorbic acid*

**K**anser, kardiyovasküler hastalıklar ve nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde rolü olan oksidatif stres, şizofreni, duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, otizm ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) gibi ruhsal bozuklukların patogeneğinden de sorumlu tutulmaktadır.[1-6] Beyin, vücut ağırlığının ancak %2' sini oluşturmalarına rağmen, toplam oksijen tüketiminin %20'sinden sorumludur.[7] Dolayısı ile beyinde birim ağırlık başına düşen oksijen tüketimi fazladır. Ayrıca beyin; sınırlı antioksidan kapasitesine, yüksek enerji gereksimine ve yüksek lipid ve demir içeriğine bağlı olarak oksidatif strese oldukça duyarlıdır.[5]

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumu ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkar.[8] ROT oldukça toksiktir ve lipidler, proteinler, karbonhidratlar ve nükleik asitler ile etkileşir. Oksidatif stresteeki artış, nekroz veya apoptozis aracılığıyla hücre ölümüne neden olabilir.[9] ROT iki mekanizma ile uzaklaştırılır. Birincisi ROT'un enzimatik inaktivasyonudur. İkinci mekanizma başlıca kimyasal özellikleri toksik oksijen radikallerini inaktive etmek olan antioksidan vitaminler ve diğer moleküllerdir. Antioksidan vitaminlerin başında vitamin A (retinol), vitamin C (askorbik asit) ve vitamin E ( $\alpha$ -tokoferol) gelir.[10]

Genel olarak literatürde ruhsal bozukluklarda antioksidan vitamin ekleme tedavileri üç nedenle gündeme gelmektedir ve henüz bu vitaminlerin tedavi-deki yerleri tartışmalıdır. Bunlar; antioksidan savunmayı güçlendirme amacıyla, besinlerle yetersiz alınmaları halinde (sınırlı beslenme durumlarında) ve bazı antipsikotik ilaçların üretimini arttırdığı reaktif oksijen radikallerine karşı koruyucu amaçlı olarak kullanımlarıdır.[11-14]

Bu yazıda öncelikle A, C ve E vitaminlerinin vücuttaki süreçlerine ilişkin biyokimyasal, moleküler ve genetik veriler gözden geçirilecektir. Daha sonra antioksidan vitamin ekleme tedavilerinin psikiyatride hangi koşullarda gündeme gelebileceğine dair literatür bilgisi verilecek ve uygulanması halinde dikkat edilmesi gereken faktörler tartışılacaktır.

## Antioksidan Vitaminler

### Vitamin A

Retinoidler, vitamin A'dan türeyen bir grup bileşiktir ve bunlar hem gelişmekte olan hem de erişkin omurgalı sistemlerde birçok işleve sahiptir. Vitamin A'nın biyolojik olarak aktif metaboliti retinoik asittir ve çekirdekdeki bir grup reseptör ailesine bağlanarak gen ekspresyonunu düzenler.[15]

### Metabolizması

Vitamin A, hayvansal kaynaklı gıdalarda retinil esterleri olarak bulunur ve barsak lümeninde retinol ve serbest yağ asitlerine parçalanır. Barsak hücresine alınan retinolden tekrar retinil esterleri oluşturulur. Vitamin A'nın diğer kaynağı  $\beta$ -karoten gibi provitamin A karotenoidleridir ve bitkisel kaynaklı besinlerden elde edilir.[16] Barsak lümenindeki  $\beta$ -karoten, SR-BI (scavenger receptor class B Tip 1) aracılığı ile barsak hücresine alınır ve başta  $\beta$ , $\beta$ -karoten 15,15'-monooksijenaz-1 (BCMO1) olmak üzere bir dizi enzim ile retinoik asit veya retinole çevrilir.[17,18] Retinil esterleri ve karotenoidler şilomikronların yapısına katılarak lenfatiklere salınır. Esterifiye olmamış retinolün ise lipid taşıyıcısı ABCA1 aracılığı ile bazolateral membrandan portal dolaşıma katıldığı iddia edilmektedir.[17]

Retinolün enterositteki taşınmasında CRBP II (Cellular Retinol-Binding Protein II)'nin rolü vardır ve bu protein birincil olarak barsak mukozasında eksprese edilir.[19] Vitamin A ve karotenoidlerin barsaktan emiliminde rol oynayan birçok protein vardır. Bu proteinleri kodlayan genlere ilişkin polimorfizmler, vitamin A ve karotenoidlerin metabolizması ve taşınması bakımından bireysel farklılıklar oluşmasına neden olmaktadır.[16]

Barsaklardan lenfatiklere daha sonra genel dolaşıma katılan şilomikronlar bazı enzimatik işlemlerden geçtikten sonra şilomikron kalıntıları oluşur. Bunlar karaciğer ve birçok doku tarafından alınır. Hepatositlerde, şilomikron kalıntıları içinde alınmış olan retinil esterleri tekrar hidrolize edilir. Retinol, retinol bağlayıcı protein ile birlikte dolaşıma katılır, ihtiyaç fazlası ise karaciğerde depo edilir. All-trans retinoik asitin yıkımı da retinoik asitin hücre ve dokulardaki düzeylerini kontrol etmede önemlidir. Retinoik asitin yıkımı sırasında görev yapan tanımlanmış bazı enzimler vardır.[20]

Antioksidan vitaminlerin biyoyararlanımlarını etkileyebilecek ilk basamak olan barsaktan emilimlerinde genetik ve çevresel faktörler birlikte rol oynamaktadır. A ve E vitaminlerinin de dahil olduğu yağda eriyen vitaminlerin barsaktan emilmeden önce hangi yapıların (miçeller, veziküller, belki de pro-

teinler) içine dahil olduğunun da bu vitaminlerin emilim mekanizmasını etkileyebileceği iddia edilmektedir. Yağda eriyen vitaminlerin enterositlerden emilimini etkileyebilecek diğer bir mekanizma da taşıyıcıların enterositin apikal ve bazolateral membranlardaki dağılımının barsak boyunca değişkenlik gösterebilmesidir. Sonuç olarak bu vitaminlerin tercihi emilim bölgesi alınan diyetin niteliğine ve bireysel genetik farklılıklara bağlı olarak kişiler arasında farklılıklar gösterebilir.[21]

### **Beyine Taşınması, Kan-Beyin Bariyerini Geçme Mekanizmaları**

Vitamin A'nın büyük bir kısmı karaciğerde depolanmaktadır. Vitamin A, kanda retinol bağlayıcı protein (retinol binding protein-RBP) ile taşınmaktadır.[22] Yakın zamana kadar retinolün hücreler tarafından hangi moleküler mekanizma ile alındığı bilinmezken Kawaguchi ve arkadaşları RBP için özgül bir membran reseptörü (STRA6) tanımlamışlardır.[22] STRA6, sadece retinol bağlayıcı proteini bağlamakla kalmaz aynı zamanda vitamin A-RBP kompleksinden vitamin A'nın ayrılmasını katalize eder.[22,23] Embryonik gelişimde ve erişkinde yaygın olarak eksprese edilen bu molekülün aynı zamanda koroid pleksus da dahil olmak üzere çeşitli beyin bölgelerinde ekspresyonu mevcuttur.[24]

### **Gen Regülasyonu ve Sinyal Yolakları Üzerine Etkileri**

Retinoik asit, transkripsiyon regülasyonunda görev alan bir grup reseptörün ligandıdır. Retinoik asit, özellikle erken embryogenezde önemli bir sinyal molekülüdür.[25] Vitamin A ve türevleri, retinoid reseptörleri aracılığı ile gen transkripsiyonunu düzenleyerek hücrel süreçlerde rol oynar. Bu reseptörler, retinoik asit reseptörleri (RAR) ve retinoid X reseptörleri (RXR) olmak üzere 2 gruba ayrılır. Bugüne kadar vitamin A, oksidatif stresin aracılık ettiği bazı hastalıklara karşı koruyucu etkileri olan antioksidan bir vitamin olarak bilinirken bazı araştırmalar retinol ve diğer retinoidlerin bazı özel koşullarda prooksidan rolleri olabileceğini göstermiştir. Retinol ve onun retinoik asit gibi türevlerinin, RAR ve RXR aracılı gen transkripsiyonu eşlik etmeden bazı sinyal yolaklarını aktive ettiği ve bazı transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesini sağladığı gösterilmiştir. Bir çalışmada retinolün serbest radikal üretimini artırarak Sertoli hücrelerinde ERK1/2 MAPK' in Src bağımlı aktivasyonuna ve transkripsiyon faktörü CREB' in ERK1/2 aracılı fosforilasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Böylece retinol ve türevlerinin hızlı ve genomik olmayan bir yol ile reaktif oksijen türevlerinin yapımını arttırabileceği ve hücre döngüsünde bozulmalara ve malign dönüşüme neden olabileceği belirtilmektedir.[26]

## Sinyal Yolaklarının Psikiyatrik Hastalıkların Patogenezindeki Roller

Retinoik asit, beyinde dopamin, serotonin ve noradrenalin (NA) sistemleri üzerinde düzenleyici etkilere sahiptir.[27-29] Retinoik asitin beyinde hipokampus ve striatumdaki nörotransmitterler üzerinde etkili olabileceği belirtilmektedir.[30,31] Retinoik asitin etkili olduğu bir alan da prefrontal kortektir ve izotretinoik tedavisi insanda orbitofrontal korteks metabolizmasında azalmaya neden olabilmektedir.[32] Son zamanlarda retinoik asitin sadece gelişmekte olan merkezi sinir sisteminde değil erişkin beyinde de oldukça önemli işlevleri olduğu iddia edilmektedir.[33] Retinoik asitin etkili olduğu beyin bölgelerinin depresyon patogenezinde rol oynadığı düşünülen alanlarla örtüşüyor olması retinoidlerin depresyon gelişiminde de rolü olabileceğini düşündürmektedir. Hayvan modellerinde de 13-cis-retinoik asit maruziyetinin depresyon benzeri davranışlara, öğrenme ve bellekte bozulmaya neden olduğu belirtilmektedir.[15] Akne tedavisinde kullanılan aktif metabolit 13-cis-RA'nın depresyon ve özkıyım düşüncelerine neden olabileceği iddiaları mevcuttur.[34] 13-cis-retinoik asitin erişkindeki nörogenesi azaltarak ve serotonerjik nörotransmitter sisteminin bileşenlerinin ekspresyonunu değiştirerek hayvanlarda depresyon benzeri davranışları indüklediği öne sürülmüştür.[35] Ayrıca vitamin A eksikliğinin sıçanlarda uzaysal öğrenme ve belleği olumsuz etkilediği de gösterilmiştir.[36] Bu durumda, otizm hastalarında tabloya vitamin A eksikliğinin eklenmesi zaten hastaların çoğunda mevcut olan öğrenme sorunlarını derinleştiriyor olabilir.

Retinoik asit sinyal yolağının, Alzheimer ve şizofreni gelişiminde de rol oynadığı belirtilmektedir.[37] Şizofreni etiolojisinde retinoidlerin rolü olabileceğine dair ilk görüş Goodman tarafından 1998'de öne sürülmüştür.[38] Goodman bu görüşünü üç önemli kanıtı dayandırmıştır: 1. Retinoidlere bağlı anormalliklerin şizofreni hastalarının ailelerinde de görülmesi; 2. Şizofreni ile bağlantılı olduğu düşünülen bazı gen lokuslarının aynı zamanda retinoid sinyal sisteminde ve metabolik yolunda önemi olan genleri içeren lokuslar olması; 3- Dopamin D2 reseptörünün ve şizofreni etiolojisinde aday birçok genin transkripsiyonel aktivasyonunun retinoik asit tarafından düzenleniyor olması.[38]

Vitamin A'nın biyolojik aktif metabolitleri olan 9-cis retinoik asit ve all-trans-retinoik asit; alkol dehidrogenazlar ve dokuya özgül aldehit dehidrogenazlar (ALDH1A1, 2 ve 3) aracılığı ile üretilir ve sitokrom P450 enzimleri olan CYP26A1,B1 ve C1 ile inaktif metabolitlerine dönüştürülür. Retinoik asit düzeyleri retinoik asit sentezinde, metabolizmasında ve taşınma-

sında rol alan genler tarafından kontrol edilir. Şizofreni hastalarında ALDH1A1, 2 ve 3; CYP26A1, B1 ve C1 ve transtiretin genlerine ait 18 tane tek nükleotid polimorfizminin (TNP) çalışıldığı bir araştırmada ALDH1A2 genine ait 2 TNP' nin şizofreni patofizyolojisinde rolü olabileceği sonucuna varılmıştır. ALDH1A2 geni varyantlarının ancak diğer genetik ve çevresel faktörler (retinal veya retinoik asit fazlalığı veya eksikliği) ile bir araya geldiğinde şizofreni gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir.[39]

### **Vitamin C (L-Askorbik Asit)**

Askorbik asit suda eriyen antioksidan bir vitamindir ve birçok enzimin kofaktörüdür.[40] Hayvanların çoğu ve bitkiler askorbik asit sentezleyebildikleri halde primatlar, L-gulonolakton oksidaz enziminin eksikliği sebebi ile bu vitamini sentezleyemezler ve besinle almak zorundadırlar. Vitamin C eksikliğinde skorbüt gelişir.[41]

Askorbik asitin beyinde antioksidan etkisi dışında da işlevleri vardır. Katekolamin biyosentezinde önemli olan askorbik asit, dopaminin noradrenaline çevrilmesinde çalışan dopamin  $\beta$ -hidroksilazın kofaktörüdür.[42] Bunun dışında askorbik asit, hem glutamat hem de dopamin aracılı nörotransmisyonunda görev yapan bir nöromodülatördür.[43] Ayrıca askorbik asit membran fosfolipidlerinin peroksidasyonunu inhibe eder.[44] Askorbik asit membranlardaki  $\alpha$ -tokoferoksil radikallerine hidrojen vererek E vitaminini tekrar yenileme potansiyeline sahiptir.[45]

### **Metabolizması**

Vitamin C' nin taşınmasında rol alan 2 yol vardır. Bunlardan birincisinde askorbik asit iki sodyum bağımlı vitamin C taşıyıcı proteini aracılığı ile membranlardan doğrudan taşınır. Bu taşıyıcı proteinler olan SVCT1 (sodium-ascorbate co-transporters-sodyum askorbat ko-taşıyıcısı) ve SVCT2 proteinleri sırası ile SLC23A1 (5q31.2) ve SLC23A2 (20p13) genleri tarafından kodlanır. Diğer taşıma mekanizması ise sodyumdan bağımsızdır ve askorbik asitin okside formu olan dehidroaskorbik asitin (DHA) GLUT taşıyıcıları (heksoz taşıyıcıları) ile alınması ve tekrar askorbik asite indirgenmesi esasına dayanır. Baskın taşıyıcı mekanizma sodyum bağımlı olanıdır. SVCT1 ve SVCT2 taşıyıcıları askorbik asitin barsaklardan emiliminden, dokulardaki birikiminden ve böbrekten geri emiliminden sorumludur.[46] SVCT1 daha çok vücut homeostazisinde, askorbik asitin barsak ve böbreklerden emiliminde rol alırken [40]; SVCT2 en fazla adrenal bezlerde ve beyinde olmak üzere dokuların çoğunda eksprese edilir.[47] Glomerüler filtrattaki askorbik asitin

%98'i böbrekler tarafından SVCT-1 ile absorbe edilir ve bu askorbik asit sentezleyemeyen memelilerde düşük alımlarda bile koruyucu nitelik taşır.[48]

Askorbik asit okside olduğunda dehidroaskorbik asit oluşur. Eğer mümkünse dehidroaskorbik asit tekrar askorbik asite indirgenir ya da fizyolojik pH' da çok kararsız bir bileşik olması sebebi ile hızla hidrolize olur. Bir dizi reaksiyondan sonra oluşan 5 karbonlu bileşikler pentoz fosfat yoluna girer. Diğer bir yol ise dehidroaskorbik asitin hidrolizinden sonra karbon zincirlerinin kırılması ile bazı yıkım ürünlerinin oluşmasıdır.[49]

### **Beyine Taşınması, Kan-Beyin Bariyerini Geçme Mekanizmaları**

Askorbik asit konsantrasyonu memelilerde plazma, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve tüm beyinde sırası ile yaklaşık olarak 0.05, 0.2 ve 1mM'dir.[48] Koroid pleksusta bulunan askorbik asite oldukça özgül olan aktif taşıma sistemi, beyinde askorbik asit için olan homeostatik mekanizmanın bileşenlerinden biridir. Bu durumda plazmadaki askorbik asit düzeyleri düştüğünde kandan BOS'a göreceli olarak daha fazla askorbik asit pompalanır. Plazma askorbik asit düzeyleri arttığında da BOS'a pompalanan askorbik asitin görece miktarı azalır. Askorbik asitin barsaklardan emilimi, böbreklerden geri emilimi, koroid pleksustaki ve beyin hücrelerindeki taşıyıcı mekanizmaların hepsi beyindeki askorbik asit miktarı üzerinde etkilidir.[50]

Merkezi sinir sistemindeki askorbik asit homeostatik sistemi sayesinde beyin diğer organlara göre askorbik asit eksikliğinden daha iyi korunmaktadır. Bu sistem normal plazma konsantrasyonlarında yarı doymuş olduğu için oral veya damar yolu ile verilen yüksek askorbik asit miktarlarından da etkilenme düzeyi azalmaktadır. Fakat damar içine verilebilecek dehidroaskorbik asit ise kan-beyin bariyerindeki GLUT1 aracılığı ile beyne girerek beyin askorbik asit konsantrasyonlarını yükseltebilir.[48] SVCT2, beyinde yoğun olarak eksprese edilen tek askorbik asit taşıyıcısıdır.[40] Askorbik asit, koroid pleksus epitel hücresinin basolateral membranındaki aktif SVCT-2 taşıyıcısı ile kandan hücre içine alınır ve bilinmeyen bir taşıyıcı ile BOS'a salınır. BOS'tan ve beyinde hücre dışı alandan alınan askorbik asit ise yine SVCT2 ile nöronlara taşınır.[48]

SVCT2 mRNA'sı beyinde en yoğun olarak nöronlarda ve bazı nöroglial hücre tiplerinde eksprese edilmektedir. SVCT2 proteininin erişkin sıçan beyindeki dağılımının incelendiği bir immünohistokimya çalışmasında ise protein yoğunluğunun serebral kortekste, hipokampusta ve serebellumda Purkinje hücrelerinde yoğun olduğu görülmüştür.[51] Diğer yandan hipokampal nöron kültüründe yapılan bir immünohistokimya çalışmasında SVCT2 boyanma-

sının nöronların aksonlarında yoğunluk kazandığı gösterilerek, SVCT2' nin aksonal taşıyıcı ailesine ait olduğu iddia edilmiştir. SVCT2, nöronlardaki askorbik asit içeriğinin idamesini sağlayarak nöronal gelişimde ve nöronal işlevlerin matürasyonunda, eksitotoksisite ve oksidatif stresten korunmada önemli rol oynamaktadır. Glial hücrelerin çoğunda SVCT2 olmadığından nöronlar gliyalara kıyasla daha fazla askorbik asit içerirler.[52] Beynin askorbik asit ihtiyacı doğumda en fazladır ve postnatal gelişim döneminde azalır.[47]

### **Gen Regülasyonu Üzerine Etkileri**

Son zamanlarda askorbik asitin mevcut bilinen işlevlerine ek olarak gen ekspresyonunun regülasyonunda da rol oynadığına dair görüşler vardır. Askorbik asit özellikle cAMP (siklik adenozin monofosfat) bağımlı yollarla düzenlenen bir dizi genin ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynayabileceği belirtilmektedir.[41]

### **C Vitamini İle İlişkili Proteinlerin Eksikliklerinin Beyindeki Sonuçları**

Farelerde yapılan ve SVCT2 geninin homozigot olarak silindiği bir çalışmada yavruların doğduktan kısa bir süre sonra diffüz serebral kanama ve solunum sorunu ile öldüğü gösterilmiştir.[52] Bu çalışma, SVCT2' nin ve dolayısı ile askorbik asitin merkezi sinir sistemi için öneminin belirgin kanıtıdır.

## **Vitamin E**

Vitamin E, insanlarda bulunan yağda çözünebilir en önemli antioksidan moleküldür.[53] Antioksidan rolüne ek olarak gen ekspresyonu regülasyonunda, hücre sinyalizasyonu ve proliferasyonunun modülasyonunda rol alır.[54] Vitamin E ailesinin biyolojik olarak en aktif üyesi  $\alpha$ -tokoferoldür.[55]

### **Metabolizması**

Vitamin E plazma düzeyi, Vitamin E'nin ağızdan alınan miktarına, barsaklardan vitaminin emilimine ve dolaşımdaki bir lipoproteine olan transferine bağlıdır. Bu son basamak alfa-tokoferol transfer proteini tarafından kontrol edilir.[56] SR-BI (Scavenger receptor class B member 1) ve NPC1L1 (Niemann-Pick C1-like 1) taşıyıcıları, vitamin E'nin barsaktan enterosite taşınmasında rol oynarken, SR-BI aynı zamanda vitamin E'nin tekrar barsak lümenine bırakılmasını da sağlayan çift yönlü çalışan bir proteindir.[21]

Alfa-tokoferol transfer proteini ( $\alpha$ -TTP), vitamin E'nin en önemli hücre içi taşıma proteindir.  $\alpha$ -TTP mRNA' sı karaciğer, dalak, akciğer, böbrek gibi



dokulara ek olarak insan beyinde de bulunmaktadır. Bu protein, insan plasentasında da mevcuttur.[53]

Vitamin E taşınmasında önemli diğer bir protein, fosfolipid transfer proteindir (PLTP). PLTP, plazma ve dokularda vitamin E düzeylerinin regülasyonunda önemli rol oynar. PLTP'nin beyinde 3 izoformu bildirilmiştir. PLTP, hem BOS'da hem de beyin dokusunda mevcuttur ve fosfolipid transferinde aktif rol alır. Apolipoprotein E (apoE), insan beyindeki temel apolipoproteindir ve BOS'da apoE ve PLTP aktivitesi arasında yüksek korelasyon vardır. PLTP, astrositlerdeki apoE ekspresyonunu ve salınımını düzenleyerek apoE'nin önemli olduğu nöronal işlevlerde dolaylı olarak etkili olabilir. Ayrıca hipokampusu ait CA1 ve CA2 bölgelerinin komşu nöronlarında da hücre içi PLTP seviyeleri farklılık göstermektedir. PLTP'nin hücre ve dokulardaki Vitamin E içeriğini düzenlemedeki rolü gözönüne alındığında; CA1'deki düşük PLTP ekspresyonu, bu nöronlardaki antioksidan potansiyeldeki azalmaya eşlik ediyor olabilir.[57]

Metabolizma sırasında ise vitamin E adı altında toplanan bileşikler, başta sitokrom P450 enzimleri aracılığı ile  $\omega$ -oksidasyona uğrarlar. Ortaya çıkan ürünler bir dizi  $\beta$ -oksidasyon reaksiyonundan sonra konjuge olurlar, idrar ya da safra ile atılırlar.[58]

Yağda eriyen vitaminler olan vitamin E ve karotenoidler, plazmada lipoproteinler ile taşınır. Lipid metabolizmasında rol alan proteinleri kodlayan genlere ilişkin polimorfizmlerin de bu vitaminlerin emilimini, plazmada taşınmasını ve dolayısıyla plazma konsantrasyonlarını etkileyebileceği iddia edilmektedir.[59]

### **Beyine Taşınması, Kan-Beyin Bariyerini Geçme Mekanizmaları**

Tokoferolün, karaciğerden plazma lipoproteinlerine transferini sağlayan  $\alpha$ -TTP, en çok karaciğerde sentezlenen ve tokoferolü hücre içinde bağlayan özgül bir proteindir.[21] SR-BI'nın, HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) ile birlikte olan  $\alpha$ -tokoferolün, kan beyin bariyerini oluşturan hücrelere alımına aracılık ettiğine ilişkin araştırma verileri mevcuttur.[55] SR-BI'nın knock-out olduğu fare modellerinde plazma  $\alpha$ -tokoferol düzeyleri artarken safra sıvısı, beyin, akciğer ve gonadlardaki  $\alpha$ -tokoferol konsantrasyonlarında belirgin azalma olmuştur.[53]

### **Sinyal Yolakları ve Gen Ekspresyonu Üzerine Etkileri**

Vitamin E'nin, antioksidan etkileri yıllardır bilinmektedir. Son yıllarda bu önemli molekülün antioksidan rolü dışında da etkileri olduğuna dair araştırma sonuçları elde edilmiştir. Vitamin E'nin sinyal iletiminde rol oynayan

protein kinaz C, protein fosfotaz 2A gibi birçok enzimi modüle ettiğine dair veriler mevcuttur.[60-62] E vitamininin bu etkileri aracılığıyla proliferasyon, farklılaşma, apoptoz, sağkalım, sekresyon, adhezyon ve gen ekspresyonu gibi önemli hücresel süreçler üzerine etkileri olduğu ileri sürülmektedir.[63]

### **E Vitamini İle İlişkili Proteinlerin Eksikliklerinin Beyindeki Sonuçları**

$\alpha$ -TTP kodlayan genin mutasyonlarında tokoferolün karaciğerden plazma lipoproteinlerine transferi bozulur ve vitamin E eksikliği ile birlikte giden ataksi gelişir.[21] PLTP kodlayan genin mutasyonunda beyinde vitamin E düzeyinin düşmesine bağlı olarak ataksi ortaya çıkmıştır.[57]

## **Psikiyatride Antioksidan Vitamin Ekleme Tedavilerinin Yeri**

### **Otizm**

Otizm patogenezinde oksidatif stresin rolü olduğuna ilişkin yazın bilgisi giderek artmaktadır.[5] Normal çocuklarla kıyaslandığında otistik bozukluğu olan hastaların kanında lipid peroksidasyon ürünlerinin arttığı bildirilmiştir.[64,65] Al-Gadani ve arkadaşları, otizm hastalarında vitamin E ve glutatyon düzeylerinin belirgin olarak düşük olduğunu da göstermişlerdir.[65] Otistik bozukluğu olan çocuklarda antioksidan enzimlerin ve bunlarla ilgili eser elementlerin araştırıldığı bir çalışmada, normal çocuklara kıyasla otizm grubunda antioksidan enzim işlevlerinde azalmaya işaret eden sonuçlar elde edilmiştir.[66] Ayrıca otistik bozukluğu olan çocuklarda sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında plazma malondialdehit düzeylerinin artmış olduğu retinol,  $\beta$ -karoten, C ve E vitamin düzeyleri azalmış olduğu tespit edilmiştir.[67]

Oksidatif stres otizm patogenezinde eşlik eden sorumlu mekanizmalardan biri olabileceği gibi, bu hastalarda sıklıkla görülen beslenme sorunlarına ikincil gelişen vitamin eksiklikleri de oksidatif stres artışına katkıda bulunarak hastalığın gidişini ağırlaştırabilir. Bununla birlikte bu hastalardaki vitamin eksiklikleri avitaminozlara ilişkin klinik belirtilerle de ortaya çıkabilir. Otizm hastalarında vitamin eksikliklerinin klinik sonuçlarına ilişkin olgu bildirimleri mevcuttur. Ergen bir otizm hastasında beslenme tarzının sonucu olarak gelişen vitamin A eksikliğine bağlı olarak görme sorunu bildirilmiştir. Bu hastada optik atrofi gelişmiş olması sebebi ile yerine koyma tedavisine rağmen hastada görme sorunu kalıcı olmuştur.[12] Sınırlı besin tercihleri olan başka bir otizm hastasında yine vitamin A eksikliğine bağlı kseroftalmi gelişmiş ve yerine koyma tedavisine belli oranda yanıt vermiştir.[68] Otizm hastalarında, özellikle de sınırlı sayıda gıda ile beslenme söz konusu ise dönem dönem vitamin

düzeylerinin takibi önemli olabilir. Özellikle sonradan artan göz bulguları ve agresyon varlığında vitamin A eksikliği düşünülmelidir. Bu iki olguda da görme ile ilgili sorunlar yerine koyma tedavisi ile azaldıkça hastaların agresyonlarında da azalma kaydedilmiştir. Vitamin A eksikliğinin görüldüğü otizm olgularına ek olarak bugüne kadar otistik hastalarda vitamin C eksikliğine bağlı olarak skorbut tablosunun geliştiğine ilişkin olgu bildirimleri de mevcuttur.[13,69]

Bu hastalarda vitamin yerine koyma tedavisi gerekebilecek klinik durumların saptanması dışında bu tedaviler sırasında gelişebilecek toksik hipervitaminozlara karşı da uyanık olmak gerekmektedir. Vitamin ekleme tedavisi alan bir otizm hastasında Vitamin A intoksikasyonuna bağlı olarak hiperkalsemi geliştiği bildirilmiştir. A hipervitaminozu, infantil hiperkalseminin sık görülmeyen nedenlerindedir. Otizm hastalarında vitamin ekleme tedavisi verilirken A hipervitaminozuna karşı da dikkatli olmak gerekir.[70] Otizm hastalarında multivitamin/mineral ekleme tedavisinin (B vitaminleri, folik asit, kalsiyum, çinko, selenyum ve A-D-E vitaminleri) verildiği çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada uyku ve gastrointestinal sorunlarda iyileşme bildirilmiştir.[71] Otistik bozukluğu mevcut 18 çocuk ile yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada ise askorbik asit ekleme tedavisi (8 gr/70 kg/gün) ile volta atma, kanat çırpma, sallanma ve dönme gibi stereotipik hareketlerde belirgin iyileşme olduğu belirtilmiştir.[72]

## Şizofreni

Şizofrenide de patolojiye oksidatif hasarın eşlik ettiğine ilişkin yazın bilgisi oldukça fazladır.[73] Henüz ilaç başlanmamış ilk atak şizofreni hastalarında oksidatif stres artışına ilişkin bulgulara ek olarak antipsikotik tedavinin (özellikle klasik antipsikotikler) kronik hastalardaki oksidatif stresi derinleştirebileceği iddiaları da mevcuttur.[73-75] Derin ve arkadaşlarının antipsikotik tedavi almakta olan bir grup şizofreni hastası ile yaptığı araştırmada, kontrollerle kıyaslandığında hasta grubunda serum malondialdehit düzeyleri artmış olarak bulunurken, E ve C vitamini düzeyleri düşük olarak bulunmuştur.[76] Aynı çalışmada atipik antipsikotik kullanan hastalarla kıyaslandığında tipik antipsikotik kullanan hastaların serum malondialdehit düzeyleri daha yüksek, E ve C vitamin düzeyleri ise daha düşük olarak saptanırken aradaki fark anlamlı bulunmamıştır.

Klasik antipsikotiklerin atipik antipsikotikler ile kıyaslandığında belirgin olarak daha fazla lipid peroksidasyonuna neden olduğu belirtilmekte ve bu

lipid peroksidasyonunun ekstrapiramidal belirtilere neden olan patolojik süreçlerin bir parçası olabileceği iddia edilmektedir.[77] Dolayısı ile şizofrenide antipsikotik kullanımı sonucu oluşan ekstrapiramidal belirtilerin (geç diskinezi dahil) tedavisinde de antioksidan vitamin (özellikle vitamin E) kullanımını gündeme gelmiştir.

Antioksidan vitaminleri de içeren ekleme tedavilerinin şizofreni hastalarında yarattığı olumlu sonuçlara ilişkin yayınlar mevcuttur. Örneğin çift kör kontrollü bir çalışmada şizofreni hastalarına atipik antipsikotik tedavisi ile birlikte verilen vitamin C ekleme tedavisinin atipik antipsikotiklere ek olarak plasebo alan hasta grubu ile kıyaslandığında oksidatif strese azalma ve psikiyatrik belirtilerde iyileşme sağladığı görülmüştür.[78] Şizofreni hastalarında yapılan,  $\omega$ -3 yağ asitleri ve antioksidan vitaminlerin (vitamin E ve C) haloperidol tedavisine eklendiği bir çalışmada hastalarda pozitif ve negatif belirtilerde belirgin düzelmeye ek olarak haloperidol yan etkilerinde azalma bildirilmiştir.[79] Şizofrenide tedaviye antioksidan vitamin eklenmesine ilişkin bazı olumlu çalışma sonuçları olmasına rağmen, geçerli sonuçlara ulaşmak için daha geniş örneklerde yapılmış kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Diğer yandan Dadheech ve arkadaşları, sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıkları şizofreni hasta grubunda oksidatif stresin işareti olan artmış malondialdehit düzeylerine ek olarak düşük  $\alpha$ -tokoferol, total askorbik asit ve indirgenmiş glutatyon seviyeleri bulmuşlardır.[80] Şizofreni hastalarında artmış oksidatif strese eşlik edebilecek antioksidan vitamin eksiklikleri özellikle negatif belirtilerin baskın olduğu hastalarda beslenme sorunları ile birleştiğinde daha da derinleşebileceğinden bu hastalarda bu vitaminlerin eksikliklerine karşı uyanık olmak gerekmektedir.

### **Duygudurum Bozukluğu**

Duygudurum bozukluklarında oksidatif stresin sürece katkıda bulunan faktörlerden biri olduğu iddia edilmektedir.[81] Can ve arkadaşlarının bir çalışmasında sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında bipolar bozukluk ve unipolar depresyon tanıları olan bir hasta grubunda serum malondialdehit seviyeleri yüksek bulunurken, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz enzim aktiviteleri azalmış olarak bulunmuştur.[82]

Duygudurum bozukluklarında sıklıkla antipsikotik ilaçlar tedaviye eşlik etmekte ve buna ilişkin ekstrapiramidal yan etkiler görülebilmektedir. Michael ve arkadaşları, duygudurum bozuklukları ve geç diskinezi olan bir grup hastada tedaviye vitamin C ve E eklenmesi ile geç diskinezi belirtilerinde azalma olduğunu saptamışlardır.[83]

## Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

DEHB'de oksidatif stresin rolü olduğuna ilişkin çalışma sonuçlarına [6,84] rağmen bu hastalarda antioksidan vitamin ekleme tedavilerine ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. DEHB olan hastalarla yapılan bir çalışmada alfa-linolenik asitten zengin keten tohumu yağı ve antioksidan olarak vitamin C'nin kombine tedavisinin; dürtüsellik, huzursuzluk, dikkatsizlik ve öz-denetim sorunlarında belirgin düzelme sağladığı görülmüştür.[85]

Psikiyatrik hastalıkların tedavisinde antioksidan tedavilerin faydasına ilişkin çalışma sayısı henüz çok yetersizdir ve yöntemsel olarak farklılıklar içermektedir. Bu alanda daha fazla kontrollü çalışmanın yapılması gerekmektedir.

## Sonuç

Oksidatif stresin psikiyatrik hastalıkların patogeneğinde rol oynadığına dair veriler her geçen gün daha da artmaktadır.[4] Ancak oksidatif strese artışın mevcut hastalıkların kliniğinin ortaya çıkmasına katkıda bulunan bir neden mi yoksa diğer patogenetik süreçlerin sonunda ortaya çıkan bir sonuç mu olduğu tartışmalıdır. Oksidatif stresin sonuç olduğunu varsayarsak bunun hastalığın ana belirtilerini ağırlaştırabileceği ya da başka komplikasyonlara neden olabileceği düşünülebilir. Bu durumda doğal olarak antioksidan vitamin ekleme tedavileri gündeme gelmektedir. Bu moleküllerin psikiyatrik hastalıklarda kullanımına ilişkin yeterli kontrollü çalışma olmadığı gibi mevcut araştırma sonuçları da yöntemsel açıdan ciddi boşluklar içermektedir. Dolayısı ile antioksidan vitamin ekleme tedavilerinin faydası tartışmalıdır. Gerçekte bu tedavilerin neden olabileceği olumlu veya olumsuz bir etki birçok değişkene bağlıdır.

Vitamin A, C ve E'nin antioksidan işlevleri dışında vücutta başka moleküller süreçlerde de etkili oldukları aşikardır. Bu durumda ilk akla gelen soru şöyle olmaktadır: Antioksidan vitaminler, oksidatif stres ile başatma amacıyla farmakolojik dozlarda kullanıldıklarında yani düzeyleri vücutta optimum miktarın üzerine çıktığında etkili oldukları diğer moleküller süreçler nasıl etkilenmektedir? Eldeki veriler ile bu soruya net bir yanıt vermek henüz mümkün değildir. Ancak bazı çalışma sonuçları bu konuda daha temkinli olmak için bizi uyarmaktadır. Örneğin vitamin A ve C'nin bazı koşullarda prooksidan olarak işlev gösterebileceğine dair veriler ışığında antioksidan vitaminlerin her koşulda ve konsantrasyonda antioksidan olarak işlev göstermedikleri söylenebilir.[86-88] Diğer yandan retinoik asit sinyal yollarının

gelişmekte olan ve erişkin beyindeki plastisiteyi etkiliyor olması, vitamin E'nin hücre sinyalizasyonu ve proliferasyonu üzerine olan etkileri ve vitamin C'nin gen ekspresyonu üzerine düzenleyici etkilerinin olabileceğine ilişkin veriler bu vitaminlerin normalden yüksek düzeylerinin ileride henüz öngörmediğimiz sonuçları olabileceğini akla getirmektedir.[25,41,63]

Diğer yandan bu vitaminlerin eksikliklerine karşı da uyanık olmak gerekmektedir. Özellikle bazı psikiyatrik hastalıklarda hastaların sınırlı yeme tercihleri veya beslenme yetersizlikleri sebebi ile antioksidan vitaminler dahil birçok vitamin ve mineralin düşük düzeyleri söz konusu olabilir. Bu hastalıkların başında otizm gelmektedir ve yukarıda anlatıldığı üzere özellikle vitamin A eksikliğine bağlı ağır tablolar görülebilmektedir.[12,68] Bu ağır klinik tablolardan vitaminin gen regülasyonu düzeyinde etkilerinin olumsuz etkilenmesi veya antioksidan savunmanın zayıflaması sorumlu olabileceği gibi bunların her ikisi de etken olabilir. Dolayısı ile vitamin ekleme tedavileri söz konusu olduğunda öncelikli olarak risk altındaki hastalarda belirli aralıklarla tarama yapmak önem kazanmaktadır. Herhangi bir eksiklik saptandığında ise birincil amaç bu vitaminlerin optimum kan düzeylerini sağlamak olmalıdır. Vitamin A gibi yağda eriyen bir vitamin söz konusu olduğunda olası intoksikasyon tablolarına karşı dikkatli olunmalı ve ekleme tedavisi verilen hastalar yakın takip edilmelidir.

Ayrıca vitaminlerin vücuttaki biyoyararlanımının beslenme tarzı dışında kişisel genetik farklılıklardan da etkileniyor olması vitamin ekleme tedavilerinin önemli başka bir boyutunu oluşturmaktadır.[21] Bu durumda verilen vitaminin miktarına, verilmiş şekline, kullanılan formuna bağlı faktörler dışında molekülün verildiği kişiye ait bireysel farklılıklar da biyoyararlanımı etkileyebileceğinden tedavinin etkisi üzerinde belirleyici olacaktır. Vitamin ekleme tedavileri planlanırken tedaviye cevabı etkileyebilecek tüm bu faktörler mutlaka dikkate alınmalıdır. Eldeki genetik ve moleküler veriler arttıkça vitamin ekleme tedavileri ile ilgili şemalar da oluşacaktır.

## Kaynaklar

1. Jaruga P, Zastawny TH, Skokowski J, Dizdaroglu M, Olinski R. Oxidative DNA base damage and antioxidant enzyme activities in human lung cancer. *FEBS Lett* 1994; 341:59-64.
2. Khatri JJ, Johnson C, Magid R, Lessner SM, Laude KM, Dikalov SI et al. Vascular oxidant stress enhances progression and angiogenesis of experimental atheroma. *Circulation* 2004; 109:520-525.

3. Mecocci P, MacGarvey U, Beal MF. Oxidative damage to mitochondrial DNA is increased in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1994; 36:747-751.
4. Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11:851-876.
5. Chauhan A, Chauhan V. Oxidative stress in autism. *Pathophysiology* 2006; 13:171-181.
6. Bulut M, Selek S, Gergerlioglu SH, Savas HA, Yilmaz HR, Yuce M et al. Malondialdehyde levels in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2007; 32:435-438.
7. Shulman RG, Rothman DL, Behar KL, Hyder F. Energetic basis of brain activity: implications for neuroimaging. *Trends Neurosci* 2004; 27:489-495.
8. Betteridge DJ. What is oxidative stress? *Metabolism* 2000; 49 (suppl 1):3-8.
9. Kannan K, Jain SK. Oxidative stress and apoptosis. *Pathophysiology* 2000; 7:153-163.
10. Mates JM. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. *Toxicology* 2000; 153:83-104.
11. Arvindakshan M, Ghate M, Ranjekar PK, Evans DR, Mahadik SP. Supplementation with a combination of  $\omega$ -3 fatty acids and antioxidants (vitamin E and C) improves the outcome of schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 62:195-204.
12. McAbee GN, Prieto DM, Kirby J, Santilli AM, Setty R. Permanent visual loss due to dietary vitamin A deficiency in an autistic adolescent. *J Child Neurol* 2009; 24:1288-1289.
13. Cole JA, Warthan MM, Hirano SA, Gowen CW Jr, Williams JV. Scurvy in a 10-year-old boy. *Pediatr Dermatol* 2011; 28:444-446.
14. Heiser P, Sommer O, Schmidt AJ. Effects of antipsychotics and vitamin C on the formation of reactive oxygen species. *J Psychopharmacol* 2010; 24:1499-1504.
15. Bremner JD, McCaffery P. The neurobiology of retinoic acid in affective disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32:315-331.
16. Harrison EH. Mechanisms involved in the intestinal absorption of dietary vitamin A and provitamin A carotenoids. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1821:70-77.
17. During A, Harrison EH. Mechanisms of provitamin A (carotenoid) and vitamin A (retinol) transport into and out of intestinal Caco-2 cells. *J Lipid Res* 2007; 48:2283-2294.
18. Lietz G, Lange J, Rimbach G. Molecular and dietary regulation of  $\beta$ , $\beta$ -carotene 15,15'-monooxygenase 1 (BCMO1). *Arch Biochem Biophys* 2010; 502:8-16.
19. Crow JA, Ong DE. Cell-specific immunohistochemical localization of a cellular retinol-binding protein (type two) in the small intestine of rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82:4707-4711.
20. Blomhoff R, Blomhoff HK. Overview of retinoid metabolism and function. *J Neurobiol* 2006; 66:606-630.
21. Reboul E, Borel P. Proteins involved in uptake, intracellular transport and basolateral secretion of fat-soluble vitamins and carotenoids by mammalian enterocytes. *Prog Lipid Res* 2011; 50:388-402.

22. Kawaguchi R, Yu J, Honda J, Hu J, Whitelegge J, Ping P et al. A membrane receptor for retinol binding protein mediates cellular uptake of vitamin A. *Science* 2007; 315:820-825.
23. Kawaguchi R, Yu J, Ter-Stepanian M, Zhong M, Cheng G, Yuan Q et al. Receptor mediated cellular uptake mechanism that couples to intracellular storage. *ACS Chem Biol* 2011; 6:1041-1051.
24. Bouillet P, Sapin V, Chazaud C, Messaddeq N, Décimo D, Dollé P et al. Developmental expression pattern of Stra6, a retinoic acid-responsive gene encoding a new type of membrane protein. *Mech Dev* 1997; 63:173-186.
25. Olson CR, Mello CV. Significance of vitamin A to brain function, behavior and learning. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54:489-495.
26. Gelain DP, Cammarota M, Zanotto-Filho A, de Oliveira RB, Dal-Pizzol F, Izquierdo I et al. Retinol induces the ERK1/2-dependent phosphorylation of CREB through a pathway involving the generation of reactive oxygen species in cultured Sertoli cells. *Cell Signal* 2006; 18:1685-1694.
27. Samad TA, Krezel W, Chambon P, Borrelli E. Regulation of dopaminergic pathways by retinoids:Activation of the D2 receptor promoter by members of the retinoic acid receptor-retinoid X receptor family. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:14349-14354.
28. O'Reilly KC, Trent S, Bailey SJ, Lane MA. 13-cis-retinoic acid alters intracellular serotonin, increases 5-HT1A receptor, and serotonin reuptake transporter levels in vitro. *Exp Biol Med (Maywood)* 2007; 232:1195-1203.
29. Matsuoka I, Kumagai M, Kurihara K. Differential and coordinated regulation of expression of norepinephrine transporter in catecholaminergic cells in culture. *Brain Res* 1997; 776:181-188.
30. McCaffery P, Zhang J, Crandall JE. Retinoic acid signaling and function in the adult hippocampus. *J Neurobiol* 2006; 66:780-791.
31. Wang HF, Liu FC. Regulation of multiple dopamine signal transduction molecules by retinoids in the developing striatum. *Neuroscience* 2005; 134:97-105.
32. Bremner JD, Fani N, Ashraf A, Votaw JR, Brummer ME, Cummins T et al. Functional brain imaging alterations in acne patients treated with isotretinoin. *Am J Psychiatry* 2005; 162:983-991.
33. Lane MA, Bailey SJ. Role of retinoid signalling in the adult brain. *Prog Neurobiol* 2005; 75:275-293.
34. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:515-519.
35. O'Reilly K, Bailey S, Lane MA. Retinoid-mediated regulation of mood:possible cellular mechanisms. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008; 233:251-258.
36. Cocco S, Diaz G, Stancampiano R, Diana A, Carta M, Curreli R et al. Vitamin A deficiency produces spatial learning and memory impairment in rats. *Neuroscience* 2002; 115:475-482.
37. Tafti M, Ghyselinck NB. Functional implication of the vitamin A signaling pathway in the brain. *Arch Neurol* 2007; 64:1706-1711.
38. Goodman AB. Three independent lines of evidence suggest retinoids as causal to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:7240-7244.



39. Wan C, Shi Y, Zhao X, Tang W, Zhang M, Ji B et al. Positive association between ALDH1A2 and schizophrenia in the Chinese population. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33:1491-1495.
40. Corti A, Casini AF, Pompella A. Cellular pathways for transport and efflux of ascorbate and dehydroascorbate. *Arch Biochem Biophys* 2010; 500:107-115.
41. Belin S, Kaya F, Burtey S, Fontes M. Ascorbic acid and gene expression: another example of regulation of gene expression by small molecules. *Curr Genomics* 2010; 11:52-57.
42. Diliberto EJ Jr, Menniti FS, Knoth J, Daniels AJ, Kizer JS, Viveros OH. Adrenomedullary chromaffin cells as a model to study the neurobiology of ascorbic acid: from monooxygenation to neuromodulation. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 498:28-53.
43. Rice ME. Ascorbate regulation and its neuroprotective role in the brain. *Trends Neurosci* 2000; 23:209-216.
44. Agus DB, Gambhir SS, Pardridge WM, Spielholz C, Baselga J, Vera JC, Golde DW. Vitamin C crosses the blood-brain barrier in the oxidized form through the glucose transporters. *J Clin Invest* 1997; 100:2842-2848.
45. Verrax J, Calderon B. The controversial place of vitamin C in cancer treatment. *Biochem Pharmacol* 2008; 76:1644-1652.
46. Eck P, Erichsen HC, Taylor JG, Yeager M, Hughes AL, Levine M et al. Comparison of the genomic structure and variation in the two human sodium-dependent vitamin C transporters, SLC23A1 and SLC23A2. *Hum Genet* 2004; 115:285-294.
47. Meredith ME, Harrison FE, May JM. Differential regulation of the ascorbic acid transporter SVCT2 during development and in response to ascorbic acid depletion. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 414:737-742.
48. Spector R. Nutrient transport systems in brain: 40 years of progress. *J Neurochem* 2009; 111:315-320.
49. Bánhegyi G, Braun L, Csala M, Puskás F, Mandi J. Ascorbate metabolism and its regulation in animals. *Free Radic Biol Med* 1997; 23:793-803.
50. Spector R, Johanson C. Micronutrient and urate transport in choroid plexus and kidney: Implications for drug therapy. *Pharm Res* 2006; 23:2515-2524.
51. Mun GH, Kim MJ, Lee JH, Kim HJ, Chung YH, Chung YB et al. Immunohistochemical study of the distribution of sodium-dependent vitamin C transporters in adult rat brain. *J Neurosci Res* 2006; 83:919-928.
52. Qiu S, Li L, Weeber EJ, May JM. Ascorbate transport by primary cultured neurons and its role in neuronal function and protection against excitotoxicity. *J Neurosci Res* 2007; 85:1046-1056.
53. Kaempf-Rotzoll DE, Traber MG, Aral H. Vitamin E and transfer proteins. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14:249-254.
54. Takada T, Suzuki H. Molecular mechanisms of membrane transport of vitamin E. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54:616-622.

55. Goti D, Hrzenjak A, Levak-Frank S, Frank S, van der Westhuyzen DR, Malle E et al. Scavenger receptor class B, type I is expressed in porcine brain capillary endothelial cells and contributes to selective uptake of HDL-associated vitamin E. *J Neurochem* 2001; 76:498-508.
56. Copp RP, Wisniewski T, Hentati F, Larnaout A, Ben Hamida M, Kayden HJ. Localization of  $\alpha$ -tocopherol transfer protein in the brains of patients with ataxia with vitamin E deficiency and other oxidative stress related neurodegenerative disorders. *Brain Res* 1999; 822:80-87.
57. Albers JJ, Vuletic S, Cheung MC. Role of plasma phospholipid transfer protein in lipid and lipoprotein metabolism. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1821:345-357.
58. Traber MG. Vitamin E regulatory mechanisms. *Annu Rev Nutr* 2007; 27:347-362.
59. Borel P, Moussa M, Reboul E, Lyan B, Defoort C, Vincent-Baudry S et al. Human plasma levels of vitamin E and carotenoids are associated with genetic polymorphisms in genes involved in lipid metabolism. *J Nutr* 2007; 137:2653-2659.
60. Boscoboinik D, Szweczyk A, Hensey C, Azzi A. Inhibition of cell proliferation by alpha-tocopherol. Role of protein kinase C. *J Biol Chem* 1991; 266:6188-6194.
61. Ricciarelli R, Tasinato A, Clément S, Ozer NK, Boscoboinik D, Azzi A. alpha-Tocopherol specifically inactivates cellular protein kinase C alpha by changing its phosphorylation state. *Biochem J* 1998; 334:243-249.
62. Zingg JM, Libinaki R, Lai CQ, Meydani M, Gianello R, Ogru E et al. Modulation of gene expression by  $\alpha$ -tocopherol and  $\alpha$ -tocopherol phosphate in THP-1 monocytes. *Free Radic Biol Med* 2010; 49:1989-2000.
63. Zingg JM. Modulation of signal transduction by vitamin E. *Mol Aspects Med* 2007; 28:481-506.
64. Chauhan A, Chauhan V, Brown WT, Cohen I. Oxidative stress in autism: increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin-the antioxidant proteins. *Life Sci* 2004; 75:2539-2549.
65. Al-Gadani Y, El-Ansary A, Attas O, Al-Ayadhi L. Metabolic biomarkers related to oxidative stress and antioxidant status in Saudi autistic children. *Clin Biochem* 2009; 42:1032-1040.
66. Yorbık Ö, Sayal A, Akay C, Söhmen T. Otistik bozukluğu olan çocuklarda antioksidan enzimlerin ve bunlarla ilgili eser elementlerin araştırılması. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2000; 7:173-181.
67. Bakkaloğlu B. Otistik bozuklukta antioksidan enzim ve antioksidan vitamin düzeyleri, malondialdehit ve glutatyon düzeyleri (Uzmanlık tezi). Ankara, Hacettepe Üniversitesi, 2007.
68. Uyanık O, Doğangün B, Kayaalp L, Korkmaz B, Derwent A. Food faddism causing vision loss in autistic child. *Childcare Health Dev* 2006; 32:601-602.
69. Duggan CP, Westra SJ, Rosenberg AE. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 23-2007: a 9-year-old-boy with bone pain, rash, and gingival hypertrophy. *N Engl J Med* 2007; 357:392-400.
70. Kimmoun A, Leheup B, Feillet F, Dubois F, Morali A. Hypercalcemia revealing iatrogenic hypervitaminosis A in a child with autistic troubles. *Arch Pediatr* 2008; 15:29-32.

71. Adams J, Holloway C. Pilot study of a moderate dose multivitamin/mineral supplement for children with autistic spectrum disorder. *J Altern Complement Med* 2004; 10:1033-1039.
72. Dolske MC, Spollen J, McKay S, Lancashire E, Tolbert L. A preliminary trial of ascorbic acid as supplemental therapy for autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1993; 17:765-774.
73. Bošković M, Vovk T, Kores Plesničar B, Grabnar I. Oxidative stress in schizophrenia. *Curr Neuropharmacol* 2011; 9:301-312.
74. Li XF, Zheng YL, Xiu MH, Chen da C, Kosten TR, Zhang XY. Reduced plasma total antioxidant status in first-episode drug-naive patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35:1064-1067.
75. Raffa M, Atig F, Mhalla A, Kerkeni A, Mechri A. Decreased glutathione levels and impaired antioxidant enzyme activities in drug-naive first-episode schizophrenic patients. *BMC Psychiatry* 2011; 11:124.
76. Derin D, Yazıcı A, Erkoç Ş. Şizofrenik bozukluğu olan hastalarda serbest radikal metabolizması ve nonenzimatik antioksidan savunma sistemi elemanlarının incelenmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2001; 11:174-182.
77. Kropp S, Kern V, Lange K, Degner D, Hajak G, Kornhuber J et al. Oxidative stress during treatment with first- and second-generation antipsychotics. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17:227-231.
78. Dakhale GN, Khanzode SD, Khanzode SS, Saoji A. Supplementation of vitamin C with atypical antipsychotics reduces oxidative stress and improves the outcome of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 182:494-498.
79. Sivrioglu EY, Kirli S, Sipahioglu D, Gursoy B, Sarandöl E. The impact of omega-3 fatty acids, vitamins E and C supplementation on treatment outcome and side effects in schizophrenia patients treated with haloperidol: an open-label pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31:1493-1499.
80. Dadheech G, Mishra S, Gautam S, Sharma P. Oxidative stress,  $\alpha$ -tocopherol, ascorbic acid and reduced glutathione status in schizophrenics. *Indian J Clin Biochem* 2006; 21:34-38.
81. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: Focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35:804-817.
82. Can M, Güven B, Atik L, Konuk N. Lipid peroxidation and serum antioxidant enzymes activity in patients with bipolar and major depressive disorders. *Journal of Mood Disorders* 2011; 1:14-18.
83. Michael N, Sourgens H, Arolt V, Erfurth A. Severe tardive dyskinesia in affective disorders: treatment with vitamin E and C. *Neuropsychobiol* 2002; 46(suppl 1):28-30.
84. Ceylan M, Sener S, Bayraktar AC, Kavutcu M. Oxidative imbalance in child and adolescent patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34:1491-1494.

85. Joshi K, Lad S, Kale M, Patwardhan B, Mahadik SP, Patni B et al. Supplementation with flax oil and vitamin C improves the outcome of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006; 74:17-21.
86. Gelain DP, Bittencourt Pasquali MA, Caregnato FF, Moreira JC. Vitamin A (retinol) up-regulates the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) through p38 and Akt oxidant-dependent activation. *Toxicology* 2011; 289:38-44.
87. Derviş E. Oral antioksidanlar. *Dermatoz* 2011; 2:263-267.
88. Buettner GR, Jurkiewicz BA. Catalytic metals, ascorbate and free radicals: combinations to avoid. *Radiat Res* 1996; 145:532-541.

---

**Betül Mazlum**, Uzm. Dr., İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul.

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Betül Mazlum, Emsey Hospital, İstanbul, Turkey.

E-mail: drbakaloglu@yahoo.com

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

The authors reported no conflict of interest related to this article.

Çevrimiçi adresi / Available online at: [www.cappsy.org/archives/vol4/no4/](http://www.cappsy.org/archives/vol4/no4/)

Çevrimiçi yayım / Published online 23 Temmuz/July 23, 2012; doi:10.5455/cap.20120429

---