



Yaşlanmada Beyin Sağlığı ve B Vitamini

Brain Health and B Vitamins in Ageing

Ayşe Ceylan HAMAMCIOĞLU¹ , Eylül Gizem KARABAŞ² 

¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

²Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Lisans Öğrencisi, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Ayşe Ceylan Hamamcıoğlu 0000-0003-3440-4700, Eylül Gizem Karabaş 0000-0002-3205-8747

Bu makaleye yapılacak atf: Hamamcıoğlu AC ve Karabaş EG. Yaşlanmada beyin sağlığı ve B vitamini. Med J West Black Sea. 2021;5(3):331-336.

Sorumlu Yazar

Ayşe Ceylan Hamamcıoğlu

E-posta

ceylan_h@yahoo.com

Geliş Tarihi

03.02.2021

Revizyon Tarihi

23.06.2021

Kabul Tarihi

30.06.2021

ÖZ

B vitaminleri suda çözünebilir vitaminler olup, önemli biyolojik rollere sahiptirler. Her B vitamini, anahtar metabolik süreçler için kofaktördür veya gerekli birer öncüdür. Bilişsel işlevler; hafıza, öğrenme, uzamsal yönelim, akıl yürütme, yargılama ve değerlendirmeyi içeren çeşitli beyin fonksiyonlarıdır. Bu işlevlerin azalması, hafif kognitif bozukluk olarak başlayan ve demansa kadar giden ilerleyici bir durumdur. B vitaminlerinin düşük düzeyde alınması sonucu kognitif bozukluk riskinin artması ve yaşlanmaya bağlı hastalıklara katkıda bulunması tek karbon metabolizması ile ilişkilidir. Bu derlemede B vitaminlerini, tek karbon metabolizmasını ve B vitaminlerinin yaşlanmada beyin sağlığı üzerindeki rolünü inceledik.

Anahtar Sözcükler: B Vitamini, Tek karbon metabolizması, Yaşlanma, Beyin sağlığı

ABSTRACT

B vitamins are water-soluble vitamins and have important biological roles. Each B vitamin is a cofactor or essential precursor for key metabolic processes. Cognitive functions are various brain functions that include memory, learning, spatial orientation, reasoning, judgment, and evaluation. The decrease in these functions is a progressive condition that begins as mild cognitive impairment and progresses to dementia. Low intake of B vitamins is associated with a one carbon metabolism, which increases the risk of cognitive impairment and contributes to aging-related diseases. In this review, we examine B vitamins, one carbon metabolism, and the role of B vitamins to aging brain.

Keywords: B Vitamins, One carbon metabolism, Ageing, Brain health



GİRİŞ

Yaşlanma, yapısal ve çevresel özelliklerden etkilenerek genellikle tüm işlevlerde azalmaya, hastalık gelişimine ve ölüme neden olan ve her canlıda görülen karmaşık bir süreçtir. Bilişsel işlevler hafıza, öğrenme, uzamsal yönelim, akıl yürütme, yargılama ve değerlendirmeyi içeren çeşitli beyin fonksiyonlarıdır. Bu işlevlerin azalması, hafif kognitif bozukluk olarak başlayan ve Alzheimer hastalığına kadar giden ilerleyici bir durumdur. Yaşlı popülasyondaki artışa bağlı olarak bilişsel gerileme giderek yaygın hale gelmektedir. Hafif kognitif bozukluğu olan yaşlıların %50'sinde teşhisten sonraki beş yıl içinde demans gelişir. Beyine giden kan akımının azalması, nöronal kayıp ve nöronlar arası bağlantıda hasar ve Lewy cisimciklerinin artışı, ekstra-nöronal β amiloid plaklar ve intra-nöronal nörofibriller yumaklar demansın bilinen patolojileridir. Beyin atrofisi yaşlılıkta beklenen bir durumdur ama demansta özellikle hippokampus bölgesinde çok daha fazla gözlenir. Gri ve beyaz madde kaybı, kortikal girusun incilmesi, ventriküllerin genişlemesi demansta oldukça belirgindir (1).

B vitaminlerinin düşük düzeyde alınması sonucu kognitif bozukluk riskinin artması ve yaşlanmaya bağlı hastalıklara katkıda bulunması tek karbon metabolizması ile ilişkilidir. Başta folat (B9 vitamini) olmak üzere B vitaminleri, tek karbon metabolizması için kofaktör olarak rol oynarlar. DNA ve RNA nükleotidlerinin sentezi, aminoasitlerin metabolizması ve bakımı için metilasyon reaksiyonları temel reaksiyonlardır (2). Tek karbon metabolizmasındaki bozukluklar hiperhomosisteinemiye ve ilgili doku içinde metilasyonun azalmasına, urasilin DNA'ya yanlış yerleştirilmesine ve değişmiş RNA ve nörotransmitter ürünlerine neden olabilir. B vitamini eksikliği olan sıçanlarda anormal metilasyona bağlı olarak bilişsel eksiklikler ve Alzheimer hastalığı gözlenmiştir. B6 vitamini piridoksin, serotonin, dopamin ve

histamin dahil olmak üzere çeşitli nörotransmitterlerin metabolizması için gerekli olan transaminasyon ve dekarboksilasyon reaksiyonlarında kofaktör olduğundan beyin sağlığı için önemi büyüktür (3). Bu derlemenin amacı, tek karbon metabolizmasında önemli role sahip olan B vitaminlerinin yaşlanmadaki önemini açıklamaktır.

B Vitaminleri

B vitaminleri pek çok biyolojik olayda kofaktör, prekürsör veya substrat olarak görev yaparlar. Toplamda sekiz adet suda çözünen vitaminden (B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9 ve B12) oluşurlar. B vitaminlerinin biyolojik rolleri Tablo 1 de verilmiştir. B vitamini alımı ya da dengesindeki bozukluklar tek karbon metabolizmasını etkiler ve nörolojik hasarlara, anemiye, immün yanıtta bozukluklara ve kansere neden olabilir (4).

Tek Karbon Metabolizması

Tek karbon metabolizması DNA sentezi ve metilasyon reaksiyonlarını düzenleyen folat ve metiyonin sikluslarından oluşmaktadır (Şekil 1). Bu iki siklus arasındaki bağlantıyı sağlayan homosisteinin metiyonine çeviren ve hız sınırlayıcı enzim olarak bilinen metiyonin sentaz (MS) dır. Burada metil donörü 5-metiltetrahidrofolat (5-mTHF) olup, B12 vitamini kofaktör olarak görev alır (4). Folat, DNA sentezi ve genetik regülasyonun sağlanması gibi önemli biyolojik süreçler için gerekli olan nükleik asitlerin ve aminoasitlerin sentezinde önemli bir role sahiptir. Folattan kaynaklanan metil grupları DNA metiltransferaz aktivitesini etkilediği için, folat DNA metilasyonunun önemli bir bileşimidir. B12 vitamini tek karbon döngüsünün aktivitesini modifiye ederek, DNA metilasyonunu etkilemektedir (3). Tek C metabolizmasındaki herhangi bir bozukluk nörolojik hasarlara, anemiye ve kansere neden olabilir, immün yanıt olumsuz etkiler (5). B vitaminlerinin eksikliğinin aterojenik bir molekül olan

Tablo 1: B vitaminlerinin biyolojik rolleri (Lyon 2020 den modifiye edilmiştir).

Biyolojik Rol	B Vitaminleri							
	B1 (tiyamin)	B2 (riboflavin)	B3 (nikotinamid)	B5 (pantotenik asit)	B6 (pidoksin)	B7 (biotin)	B9 (folat)	B12 (kobalamin)
Glukoz metabolizması	X							
Aminoasit katabolizması	X				X			
Nükleotid sentezi	X							
Yağ asidi sentezi	X							
FMN, FAD prekürsörü.		X						
NAD prekürsörü			X					
Açıl taşıyıcısı koenzim A prekürsörü				X				
Karboksilasyon reaksiyonları						X		
Tek C metabolizması							X	X

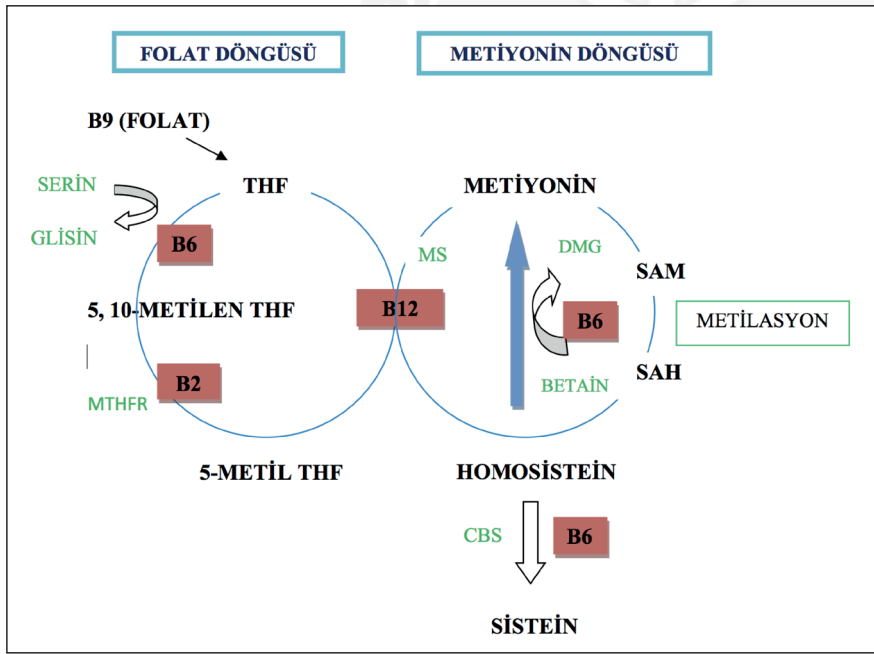
homosistein metabolizması üzerinden demansa yol açtığı düşünülmektedir (6). Homosistein, sisteinin bir homologudur ve bir terminal metil grubunun çıkarılmasıyla metiyoninden biyosentezlenir. Ayrıca metiyonin sentaz ve sistatyonin sentaz enzimleri için kofaktör olan B vitaminleri yardımıyla sisteine dönüştürülebilir. Düşük B vitamini düzeyleri homosistein metilasyonunu azaltmakta ve böylece yükselen homosistein düzeyleri direkt nörotoksik etki ya da vasküler mekanizmalar üzerinden kognitif fonksiyonları etkilemektedir. Bu nedenle B12, B6 ve folat eksikliği hiperhomosisteinemiye neden olur ve böylelikle bilişsel gerilemede rol oynar (1).

Yaşlılıkta Beyin Sağlığı ve B Vitamini Alımıyla İlgili Klinik Çalışmaların Önemi

B6 vitamini pridoksal, pridoksamin ve pridoksin şeklinde üç farklı bileşikten oluşur. Mental fonksiyon ve duyu durum düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Ayrıca B6 vitamini homosisteinin metilasyonunda kofaktör olarak görev yapmaktadır. B6 vitamininin eksikliğinde nöbet, migren, kronik ağrı ve depresyon gibi nöropsikiyatrik hastalıklar oluşmaktadır. Bu durum sıklıkla yaşlılarda görülmektedir

(3). B6 vitamininin ve riboflavinin bilişteki rolü incelenmiş ve bilişsel gerilemeye katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca Amerikalılarda yapılan bir çalışmada B6 vitamini alımı ile Alzheimer hastalığı oluşma riskinin azaldığı ileri sürülmüştür (7). Qin ve ark.'nın yaptığı çalışma, genç yaştan (18-30 yaş) itibaren diyetle ve takviye şeklinde alınan B vitaminlerinin ileri yaşta (> 50 yaş) kognitif fonksiyonlar üzerine uzun süreli etkisini değerlendirmiştir. Buna göre daha fazla B1 vitamini alan kişiler psikomotor hızda ve yönetici işlevlerde anlamlı şekilde daha başarılı bulunmuştur (8).

Tayvan'daki sağlıklı bireylerde yapılan bir başka çalışmada, riboflavin (B2 vitamini) düzeyi ile bilişsel işlev bozukluğu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (9). Bir başka çalışmada ise demans tanısı almamış ancak unutkanlık şikayetleri olan 45-65 yaş aralığındaki bireylerde fiziksel aktivite, B vitamini takviyesi ve zihinsel aktivitenin bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada ucuz ve kolay uygulanabilecek yöntemlerle bir önlem alınıp, alınmayacağı araştırılmıştır. Çalışmadaki bireyler fiziksel aktivite, B vitamini takviyesi ve zihinsel aktivite şeklinde üç



Şekil 1: Tek karbon metabolizmasında B vitaminlerinin rolü. Folat döngüsü besinlerle alınan folatın dihidrofolata (DHF) dönüştürülmesiyle başlar. Daha sonra DHF, dihidrofolat redüktaz (DHFR) yardımıyla tetrahidrofolat (THF) a redüklenir. THF, 5,10-metilen THF'a serinhidroksimetiltransferaz (SHMT) yardımıyla dönüşür. Bu reaksiyon sırasında serin glisine dönüşür ve kofaktör olarak B6 vitamini kullanılır. 5,10-metilen THF, metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) yardımıyla, B2 vitaminini kofaktör olarak kullanarak 5-metil tetrahidrofolata redüklenir. Metiyonin siklusunun bir kısmı olarak 5-metil THF, homosisteinden metiyonini yeniden oluşturmak için bir metil grubu verir. Bu da metiyonin sentaz (MS) ile katalizlenir ve kofaktör olarak B12 vitaminine ihtiyaç duyar. Metiyonine metiyonin adenzil transferaz 2 A ile adenzil transferi sonucu metilasyon reaksiyonlarına spesifik metil donörü vericisi olan S-adenozil metiyonin (SAM) oluşumu gerçekleşir. SAM, S-adenozilhomosisteini (SAH) oluşturmak için metiltransferaz reaksiyonu ile tekrar metillenir ve ardından homosisteini oluşturmak için tekrar hidrolizlenir. Homosistein sisteini oluşturmak için sistatyonin beta sentaz (CBS) ve B6 vitamini tarafından katalizlenen transsülfürasyon yolağına girebilir.

gruba ayrılmıştır. Fiziksel aktivite grubu günlük yarım saat tempolu yürüyüş, bilişsel aktivite grubu her gün çengel bulmaca çözümü, vitamin takviyesi grubu ise günlük B vitamini kompleksi kullanmıştır. Bu gruplara Beck Anksiyete ve Beck Depresyon Ölçeği, Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi, Görsel ve Sözel Bellek Süreçleri Testleri uygulanmıştır. Üçüncü ayın sonunda kognitif testler ve kanda B12 vitamininin ölçümü tekrarlanmıştır. Bilişsel fonksiyonlardaki düzelme sadece yürüyüş grubunda anlamlı bulunurken, uzun süreli görsel bellek ve sözel bellek test skorları tüm gruplarda anlamlı olarak düzelmiştir. Bu çalışmada sonuç olarak, basit unutkanlık şikayeti olan kişilerde yürüyüş, bulmaca ve B vitamini takviyesinin üç ay gibi kısa bir sürede bilişsel fonksiyonlar ve bellek açısından olumlu etkilere sahip olduğu görülmüştür (10).

Çalışmalar, yüksek homosistein ve düşük B vitamini seviyelerinin bilişsel gerileme ve demansta potansiyel nedenler olduğunu göstermektedir (11). Birçok büyük kohort çalışması, düşük B12 vitamini durumu ile yaşlılarda bilişsel gerilemeyi ilişkilendirmiştir (3). Yapılan randomize kontrollü deneylerde folatın tek başına veya B12 ve B6 vitaminleri ile birlikte yaşlanmada bilişsel sağlığın korunmasındaki rolü araştırılmıştır. Sağlıklı 2835 kişide yapılan dokuz randomize kontrollü bir meta-analiz çalışmasında, folik asit takviyesinin bilişsel işlev üzerinde hiçbir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. Ancak bu meta-analizde, sadece iki çalışma 275'ten fazla katılımcı içermekte ve süresi 12 aydan daha uzun sürmektedir. Çoğunda katılımcı sayısı ve deneyin uygulanma süresi yetersizdir (12). Bir başka meta-analiz çalışmasında 22.000 sağlıklı yaşlı insan, folik asit ve B12 vitamininin bilişsel yaşlanma üzerinde yararlı bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (13).

En çok bilişsel fayda, daha düşük başlangıç folat düzeyi, daha yüksek homosistein konsantrasyonları ve daha düşük B vitamini alımı olan katılımcıları içeren çalışmalarda gösterilmiştir. Aksine daha yüksek başlangıç folat durumu olan bireylerdeki deneyler bilişsel performans üzerinde anlamlı bir fayda göstermemiştir (3). Hong Kong'ta 60 yaş üstü 140 demans teşhisli hastalarla yaptığı deneyde, 2 yıl boyunca günde 5 mg folik asit ve 1 mg B12 vitamini verilmiştir. Sonuçta yapısal anlamda gelişme gözlenmiş, fakat küresel bilişsel gerilemede, dikkat, hafıza veya kavramsallaştırmada değişiklik olmamıştır (14). 2012 yılında İngiltere'de 70 yaş üstü 168 hafif kognitif bozukluk teşhisli plazma homosistein miktarı 11,3 $\mu\text{mol} / \text{L}$ olan hastalara 2 yıl boyunca günde 0,8 mg folik asit, 0,5 mg B12 vitamini ve 20 mg B6 vitamini verilmiş, bunun sonucunda küresel bilişte, anlamsal ve olaysal bellek alanlarında daha yavaş düşüş gözlenmiştir (15). Ayrıca bu çalışmaya katılan diğer araştırmacılar Alzheimer hastalığı patolojisi için en önemli bölgeler olan gri cevher bölgelerinde serebral atrofide yedi kata kadar azalma gözlemişlerdir (16, 17). Yaşlı erkeklerde yapılan randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, 2 yıl boyunca günlük

2 mg folik asit, 25 mg B6 vitamini ve 400 μg B12 vitamini takviyesi, homosistein seviyelerini düşürmüş, Alzheimer belirteci olarak bilinen dolaşımdaki β 1-40 amiloid düzeyindeki artış oranını azaltmıştır (18). Üç yıl boyunca günde 800 μg folik asit takviyesi, plasebo alan bir kontrol grubuna kıyasla homosistein plazma seviyelerinde bir düşüşe paralel olarak bilişsel düşüşün ilerlemesinin azalmasına da yol açmıştır (19). İki yıl boyunca B vitamini kompleksi (5 mg folat, 1 mg B12, 250 mg B6 vitamini) verilen 70 yaş üzerindeki erkekleri içeren bir çalışmada homosistein seviyesini düşürücü etki en fazla B12 vitamini eksikliği ve hiperhomosisteinemisi olan grupta görülmüştür (20).

B vitaminleri genellikle nöronlarda enerji üretimi ve homosistein seviyelerinin düşürülmesi ile ilgili bir komplekstir. İngiltere'de yapılan bir araştırma, başlangıçta yüksek homosisteini olanlarda B vitaminleri verildiğinde bilişsel gelişme olduğunu bildirmiştir. Daha ileri analizler, bazal omega 3 yağ asidi plazma konsantrasyonları ile bir etkileşim olduğunu ve sadece daha yüksek başlangıç omega 3 seviyelerine sahip olanların B vitamini takviyesinden yararlandığını göstermiştir (21). Hafif-orta düzeyde Alzheimer hastalığı ve normal bazal B12 vitamini ve folat seviyeleri olan deneklerde B vitamini takviyesiyle yapılan bir çalışma herhangi bir etki olmadığı sonucuna varmıştır. Folat kullanımı sonucu, hafif kognitif bozuklukta genel zekâ, dikkat süresi ve görsel-uzamsal ölçütlerde 6 ay içinde bilişsel iyileşme bildirilmiştir (22).

Farmasötik tedavilerin gelişimi maliyetlidir ve uzun zaman gerektirir. Ayrıca zorlu bir süreçtir. Aksine, önleme stratejileri daha düşük maliyetli bir yaklaşımdır ve daha büyük ölçekte uygulanabilir. Beslenme, bu tür stratejilerin başında gelir ve halk tarafından daha kolay ve yan etkilerden arınmış olarak kabul edilir. Beslenme ile ilgili önleyici tedbirler günlük diyetin belirli besinlerle desteklenmesinden, belirli yiyecek gruplarının zenginleştirilmesi veya bunlardan kaçınılması gibi beslenme alışkanlıklarındaki değişikliklere kadar uzanır. Beslenme, bilişsel bozuklukla ilgili önemli bir yaşam tarzı faktördür (23). Hafif kognitif bozukluk ve demansın iyileştirilmesinde diyet müdahalesinin potansiyel faydasına ilişkin klinik çalışmalar yapılmaktadır (24). Kognitif işlevlerde beslenmenin önemi için kanıtlar hayvan modellerinden, gözlemsel çalışmalardan ve klinik çalışmalardan ortaya çıkmaktadır. Çalışmaların birçoğu bilişsel olarak normal olan yaşlı bireylere odaklanır ve beslenmeyi önleyici olarak inceler. Alzheimer hastalığı ve hafif kognitif bozukluğun diyetle tedavisinde yayınlanan verilerin büyük bir kısmı gözlemsel ve geriye dönük çalışmalardan meydana gelmektedir (22). Tablo 2'de B vitamini takviyesinin hafif bilişsel bozukluk üzerindeki terapötik etkisine ilişkin yapılan klinik çalışmalardan bazıları özetlenmiştir.

Günümüzde ABD ve Kanada da dahil olmak üzere 80 ülkede zorunlu folik asit gıda takviyesi politikaları uygulanmaktadır. ABD ve Kanada'da folat eksikliği neredeyse hiç yoktur. Zorunlu folik asit gıda takviyesinin, inme mortali-

Tablo 2: B Vitaminleri ile diyet müdahalelerinin hafif bilişsel bozukluk üzerindeki terapötik etkisine ilişkin randomize klinik çalışmalar (15, 27-29).

Yayın	Yaş aralığı	Hasta sayısı	Teşhis	Süre	Takviye (Günlük Doz)	Sonuç
van Uffelen ve ark. (2007)(27)	70-80	179	Hafif kognitif bozukluk	12 ay	B9 vitamini 5 mg, B12 vitamini 0.4 mg, B6 vitamini 50 mg	Biliş üzerinde anlamlı bir iyileşme gözlenmemiştir.
De Jager ve ark. (2012)(15)	≥70	271	Hafif kognitif bozukluk	24 ay	B9 vitamini 0.8 mg, B6 vitamini 20 mg, B12 vitamini 0.5 mg	Bilişsel gerilemede ve klinik belirtilerde iyileşme gözlenmiştir.
Ma ve ark. (2016)(28)	≥65	180	Hafif kognitif bozukluk	6 ay	B9 vitamini 400 µg	Genel zekâ, dikkat süresi ve görsel-uzamsal ölçütlerde bilişsel iyileşme bildirilmiştir.
Soininen ve ark. (2017) (29)	50-86	311	Hafif kognitif bozukluk	24 ay	B12 vitamini 3 µg, B6 vitamini 1 mg, B9 vitamini 400 µg, C 80 mg ve E 40 mg, fosfolipidler 106 mg, selenyum 60 µg, DHA 1200 mg, EPA 300 mg, üridin monofosfat 625 mg, kolin 400 mg	Nöropsikolojik testlerde değişim gözlenmiş olsa da anlamlı bir iyileşme görülmemiştir.

tesinde iyileşmeye ve yaşlılarda daha iyi bilişsel işlevi ve kemik sağlığını sürdürmede yararlı etkilere neden olduğu düşünülmektedir (3).

Yaşlanma, vitaminlerin metabolizmasını, emilimini, taşınmasını olumsuz yönde etkileyerek ihtiyacın artmasına sebep olabilir. Gelişmiş batı ülkelerinde yaşayan 28 bin yaşlı bireyde yapılan bir çalışmada % 29-35 oranında folat eksikliği, % 24-31 oranında B6 vitamini ve % 31-41 oranında B2 vitamini eksikliği görülmüştür (25). Bunun nedeni düşük diyet alımına bağlanmıştır. Yeterli beslenme durumunda bile B12 vitaminin normal emilimi sağlanmazsa eksiklik görülür. Gastrit yaşlıların %30'unu etkiler ve mide asidi sekresyonunda azalmaya yol açar. Bu durum yiyeceklerden B12 salınımını ve dolayısıyla emilimini engeller. Proton pompa inhibitörleri ve H2-reseptör antagonistleri yaşlılarda reflü ve peptik ülser durumlarında yaygın olarak reçete edilir. Bu ilaçlar mide asidini baskılayarak atrofik gastriti taklit eder ve hastalarda gıdaya bağlı malabsorpsiyon ortaya çıkar (3).

SONUÇ

Folat, B6 ve B12 vitamini takviyesi erken bir aşamada demansın ilerlemesini yavaşlatabilse de, klinik belirtiler ortaya çıktığında düşüşü tersine çevirmek için çok geç kalınmış olabilmektedir. Bu derlemede bilişsel gerilemenin ve demansın önlenmesi için ömür boyu yeterli B vitamini alımının önemi anlatılmaya çalışılmıştır. Şu anki alım önerileri polimorfizmin neden olduğu azalan enzimatik aktiviteye bağlı olarak artan ihtiyaçları hesaba katmamaktadır (26). Bunun nedeni mekanizmaların henüz çok detaylı anlaşılabilmiş olmasıdır. Bu mümkün olana kadar, yaşlanmada bilişsel bozukluğun önlenmesi ve Alzheimer gelişme riskinin azalması için tüm yaş gruplarında B vitaminin önerilen miktarlarda alımı tavsiye edilmektedir.

Teşekkür

Yok.

Yazar Katkı Beyanı

Ayşe Ceylan Hamamcıoğlu yazıyı planlamış, tabloları hazırlamış, **Eylül Gizem Karabaş** ise makaleyi ve şekli hazırlamıştır. **Ayşe Ceylan Hamamcıoğlu** makalenin son halini kontrol edip, gerekli düzeltmelerin yapılmasını sağlamıştır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek

Bu derlemenin yazılmasında herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Bu yazı bir derleme olduğundan etik olur almamıştır.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Bhargava S, Bhandari A, Choudhury S. Role of Homocysteine in Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Indian J Clin Biochem* 2018; 33(1): 16-20.
2. Selhub J. Folate, vitamin B12 and vitamin B6 and one carbon metabolism. *J Nutr Health Aging* 2002; 6 (1): 39-42.

3. Porter K, Hoey L, Hughes CF, Ward M, McNulty H. Causes, Consequences and Public Health Implications of Low B-Vitamin Status in Ageing. *Nutrients* 2016; 8(11): 725.
4. Lyon P, Strippoli V, Fang B and Cimmino L. B Vitamins and One-Carbon Metabolism: Implications in Human Health and Disease *Nutrients* 2020; 12: 2867.
5. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller JW, Molloy AM, Nexø E, Stabler S, Toh BH, Ueland PM, Yajnik C. Vitamin B(12) deficiency. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17040.
6. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, Wilson PW, Wolf PA. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002; 346(7): 476-483.
7. Corrada M.M, Kawas C.H, Hallfrisch J, Muller D, Brookmeyer R. Reduced risk of Alzheimer's disease with high folate intake: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Alzheimer's Dement* 2005; 1(1): 11-18.
8. Qin B, Xun P, Jacobs DR, Zhu N, Daviglius ML, Reis JP, Steffen LM, Horn LV, Sidney S, He K. Intake of niacin, folate, vitamin B-6, and vitamin B-12 through young adulthood and cognitive function in midlife: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Am J Clin Nutr* 2017; 106(4): 1032-1040.
9. Xiu L, Lee M, Wahlqvist ML, Chen RC, Huang Y, Chen K, Li D. Low and high homocysteine are associated with mortality independent of B group vitamins but interactive with cognitive status in a free-living elderly cohort. *Nutr Res* 2012; 32(12): 928-939.
10. Ağadayı, E. (2019). Vitamin B12 Kullanımı, Zihinsel ve Fiziksel Egzersizlerin İdiyopatik Unutkanlık Üzerine Etkisi (Tıpta uzmanlık tezi). Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri. Erişim adresi: <https://avesis.erciyes.edu.tr/yonetilen-tez/391ecc58-2937-4675-98bd-8a6b082421c4/vitamin-b12-kullanimi-zihinsel-ve-fiziksel-egzersizlerin-idiyopatik-unutkanlik-uzerine-etkisi>
11. van der Zwaluw NL, Dhonukshe-Rutten RA, van Wijngaarden JP, Brouwer-Brolsma EM, van de Rest O, In 't Veld PH, Enneman AW, van Dijk SC, Ham AC, Swart KM, van der Velde N, van Schoor NM, van der Cammen TJ, Uitterlinden AG, Lips P, Kessels RP, de Groot LC. Results of 2-year vitamin B treatment on cognitive performance: Secondary data from an RCT. *Neurology* 2014; 83(23): 2158-2166.
12. Wald DS, Kasturiratne A, Simmonds M. Effect of folic acid, with or without other B vitamins, on cognitive decline: Meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2010; 123(6): 522-527.
13. Clarke R, Bennett D, Parish S, Lewington S, Skeaff M, Eussen SJ, Lewerin C, Stott DJ, Armitage J, Hankey GJ, Lonn E, Spence JD, Galan P, de Groot LC, Halsey J, Dangour AD, Collins R, Grodstein F; B-Vitamin Treatment Trialists' Collaboration. Effects of homocysteine lowering with B vitamins on cognitive aging: Meta-analysis of 11 trials with cognitive data on 22,000 individuals. *Am J Clin Nutr* 2014; 100(2): 657-666.
14. Kwok T, Lee J, Law CB, Pan PC, Yung CY, Choi KC, Lam LC. A randomized placebo controlled trial of homocysteine lowering to reduce cognitive decline in older demented people. *Clin Nutr* 2011; 30(3): 297-302.
15. De Jager CA, Oulhaj A, Jacoby R, Refsum H, Smith AD. Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012; 27(6): 592-600.
16. Smith AD, Smith SM, de Jager CA, Whitbread P, Johnston C, Agacinski G, Oulhaj A, Bradley KM, Jacoby R, Refsum H. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. *PLoS ONE* 2010; 5(9): e12244.
17. Douaud G, Refsum H, de Jager CA, Jacoby R, Nichols TE, Smith SM, Smith AD. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110(23): 9523-9528.
18. Flicker L, Martins RN, Thomas J, Acres J, Taddei K, Vasikaran SD, Norman P, Jamrozik K, Almeida OP. B-vitamins reduce plasma levels of beta amyloid. *Neurobiol Aging* 2008; 29(2): 303-305.
19. Durga J, van Boxtel MPJ, Schouten EG, Kok FJ, Jolles J, Katan MB, Verhoef P. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: A randomised, double blind, controlled trial. *Lancet* 2007; 369(9557): 208-216.
20. Flicker L, Vasikaran SD, Thomas J, Acres JM, Norman P, Jamrozik K, Hankey GJ, Almeida OP. Efficacy of B vitamins in lowering homocysteine in older men: Maximal effects for those with B12 deficiency and hyperhomocysteinemia. *Stroke* 2006; 37 (2): 547-549.
21. Moretti R, Peinkhofer C. B Vitamins and Fatty Acids: What Do They Share with Small Vessel Disease-Related Dementia? *Int J Mol Sci* 2019; 20(22): 5797.
22. Vlachos GS, Scarmeas N. Dietary interventions in mild cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci* 2019; 21(1): 69-82.
23. Tardy A, Pouteau E, Marquez D, Yilmaz C, Scholey A. Vitamins and Minerals for Energy, Fatigue and Cognition: A Narrative Review of the Biochemical and Clinical Evidence. *Nutrients* 2020;12(1): 228.
24. Ho RCM, Cheung MWL, Fu E, Win HH, Zaw MH, Ng A, Mak A. Is high homocysteine level a risk factor for cognitive decline in elderly? A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; 19(7): 607-617
25. Ter Borg S, Verlaan S, Hemsworth J, Mijnders DM, Schols JMGA, Luiking YC, De Groot LCPGM. Micronutrient intakes and potential inadequacies of community-dwelling older adults: A systematic review. *Br J Nutr* 2015; 113(8): 1195-206.
26. Troesch B, Weber P, Mohajeri MH. Potential Links Between Impaired One-Carbon Metabolism Due to Polymorphisms, Inadequate B-Vitamin Status, and the Development of Alzheimer's Disease. *Nutrients* 2016; 8(12): 803.
27. Van Uffelen JG, Chin APMJ, Hopman-Rock M, van Mechelen W. The effect of walking and vitamin B supplementation on quality of life in community-dwelling adults with mild cognitive impairment: A randomized, controlled trial. *Qual Life Res* 2007; 16(7): 1137-1146.
28. Ma F, Wu T, Zhao J, Han F, Marseglia A, Liu H, Huang G. Effects of 6-month folic acid supplementation on cognitive function and blood biomarkers in mild cognitive impairment: A randomized controlled trial in China. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016; 71(10): 1376-1383.
29. Soininen H, Solomon A, Visser PJ, Hendrix SB, Blennow K, Kivipelto M, Hartmann T; LipiDiDiet clinical study group. 24-month intervention with a specific multinutrient in people with prodromal Alzheimer's disease (LipiDiDiet): A randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol* 2017;16(12): 965-975.