

## Depresif Belirtilerle Başvuran Manganez İntoksikasyonu: Bir Olgu Sunumu Manganese Intoxication Presenting with Depressive Symptoms: A Case Report

Doğancan SÖNMEZ<sup>ID</sup>, Çiçek HOCAOĞLU<sup>ID</sup>

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

### ÖZ

Manganez, insan vücudundaki birçok fizyolojik süreç için gerekli bir elementtir. Kronik manganez intoksikasyonu sinsi ve ilerleyici bir seyir izler. Genellikle baş ağrısı, yorgunluk, uyku bozuklukları, sinirlilik ve duygusal dengesizlik gibi özgül olmayan psikiyatrik yakınmalarla başlar. İlerleyen süreçte buna parkinsonizm gibi nörolojik belirtiler de eklenebilir. Geri dönüşü olmayan ciddi bir klinik durum ortaya çıkabilir.

Bu olgu sunumunda psikiyatri polikliniğine depresif belirtilerle başvuran ve takip eden dönemde manganez intoksikasyonu tanısı konulan bir kadın hasta sunulacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Depresif bozukluk, manganez intoksikasyonu, psikiyatrik belirtiler

### ABSTRACT

Manganese regulates many enzymes in the human body and is essential for normal development and bodily function. Chronic manganese poisoning has an insidious and progressive course and usually begins with nonspecific complaints such as headache, fatigue, sleep disturbances, irritability and emotional instability. In the following process, neurological symptoms like parkinsonism are added. A severe

clinical condition that is irreversible may occur. In this case report, a female patient who applied to the psychiatry outpatient clinic with depressive symptoms and was diagnosed with manganese intoxication in the following period will be presented.

**Keywords:** Depressive disorder, manganese intoxication, psychiatric symptoms

**Cite this article as:** Sönmez D, Hocaoglu Ç. Depresif Belirtilerle Başvuran Manganez İntoksikasyonu: Bir Olgu Sunumu. Arch Neuropsychiatry 2023;60:288–291.

### GİRİŞ

Manganez (Mn) yerkabuğunda en yaygın bulunan on ikinci element ve dünyada en yaygın kullanılan dördüncü metaldir. Yerkabuğu yaklaşık %0,1 oranında Mn içerir ve toprak, hava, su ve yiyeceklerde sıklıkla bulunur (1). Hem inorganik hem de organik bileşikler olarak bulunur, inorganik formlar çevrede en yaygın olanıdır. Manganez, fizyolojik ve gelişimsel süreç için kritik bir eser elementtir ayrıca çeşitli enzimatik işlemler için bir kofaktördür. Manganez, arginaz, piruvat karboksilaz ve süperoksit dismutaz dâhil olmak üzere metalloenzimlerin bir bileşenidir (2,3). James Couper 1837 yılında Amerika'da manganez madenlerinde çalışan beş iskoç erkekte mangan intoksikasyonunun sebep olduğu nörolojik belirtiler tanımlamıştır. Vakalarda en belirgin ve erken görülen belirtinin üst ekstremitelerde daha belirgin olan parapleji olarak belirtilmiştir. Bu vakaların yürürken sendeledikleri ve öne doğru koşmaya eğilimli oldukları gözlenmiştir. Konuşmakta zorlandıkları, yüzlerinin donuk olduğunu ve salyalarının aktığı belirtilmiştir. Couper, maruziyetin daha uzun olduğu vakalarda maruziyetin sonlandırılmasından sonra bile belirtilerde herhangi bir gerileme olmadığını bildirmiştir (4). Manganez eksiklikleri literatürde nadir bildirilmesine karşın, çevresel maruziyetin ardından beyinde aşırı Mn birikimi, Parkinson benzeri motor işlev bozukluğu, ataksi ve halüsinasyonlar dâhil psikiyatrik belirtilerin eşlik ettiği klinik tablolar görülebilmektedir (5).

Dünyada Mn elementinin çıkarıldığı ülkelerin başında gelen ve Latin Amerika ülkelerinden Şili'deki bir maden kasabasında "locura manganica" ya da "manganez deliliği" diye bilinen psikiyatrik belirtilerin görüldüğü bir durum tanımlanmıştır. Sinirlilik, huzursuzluk, agresif ve yıkıcı davranışlar, kontrolsüz uyarılarla şarkı söyleme ya da dans etme, gece boyunca amaçsız koşma, geçen arabayı takip etme ya da neden olmaksızın kaçma gibi garip kompulsif davranışlar gözlenmiştir (6). Rodier, 1955 yılında Mn madenlerinde çalışan 115 Mn intoksikasyonu vakasını içeren kapsamlı klinik çalışmasında üç klinik aşamayı tanımlamıştır. İlk aşama olan prodromal fazda yorgunluk, asteni, apati, anoreksi, baş ağrısı, libido azalması, impotans, uykuya eğilim, azalmış konsantrasyon gibi subjektif belirtiler; erken klinik evrede dizartri, kekemelik, "masque manganica" olarak isimlendirilen yüz ifadesi kaybı, günlük işlerde beceriksizlik, yürürken geriye doğru düşme eğilimi; ileri fazda ise kalıcı nörolojik defisitler sınıflandırılmıştır. Progresif fazda bradikinezi, disartri, tüm vücut ve ekstremitelerde distoni, pareziler, yürüme bozuklukları, rijidite, ince tremor, koordinasyon bozukluğu, el yazısında bozulmanın görülebileceği bildirilmiştir. Tüm evrelerde psikiyatrik belirtiler görülebilmekle birlikte, erken evrelerde ağırlıklı olarak psikiyatrik belirtilerin, ileri evrelerde ise nörolojik belirtilerin ön planda olduğuna dikkat çekilmiştir (7).

### Öne Çıkan Noktalar

- Amalgam dolgular manganez intoksikasyonuna neden olabilir.
- Depresif belirtiler manganez intoksikasyonunun erken dönem belirtilerinden olabilir.
- İntoksikasyonun ilk dönem belirtilerini tanımak geri dönüşümsüz sonuçlara engel olur.
- Atipik psikiyatrik belirtilerin etiolojisinde organik patolojilerin tespiti önemlidir.
- Tedavide, L-dopa nörolojik belirtilere karşı etkilidir.

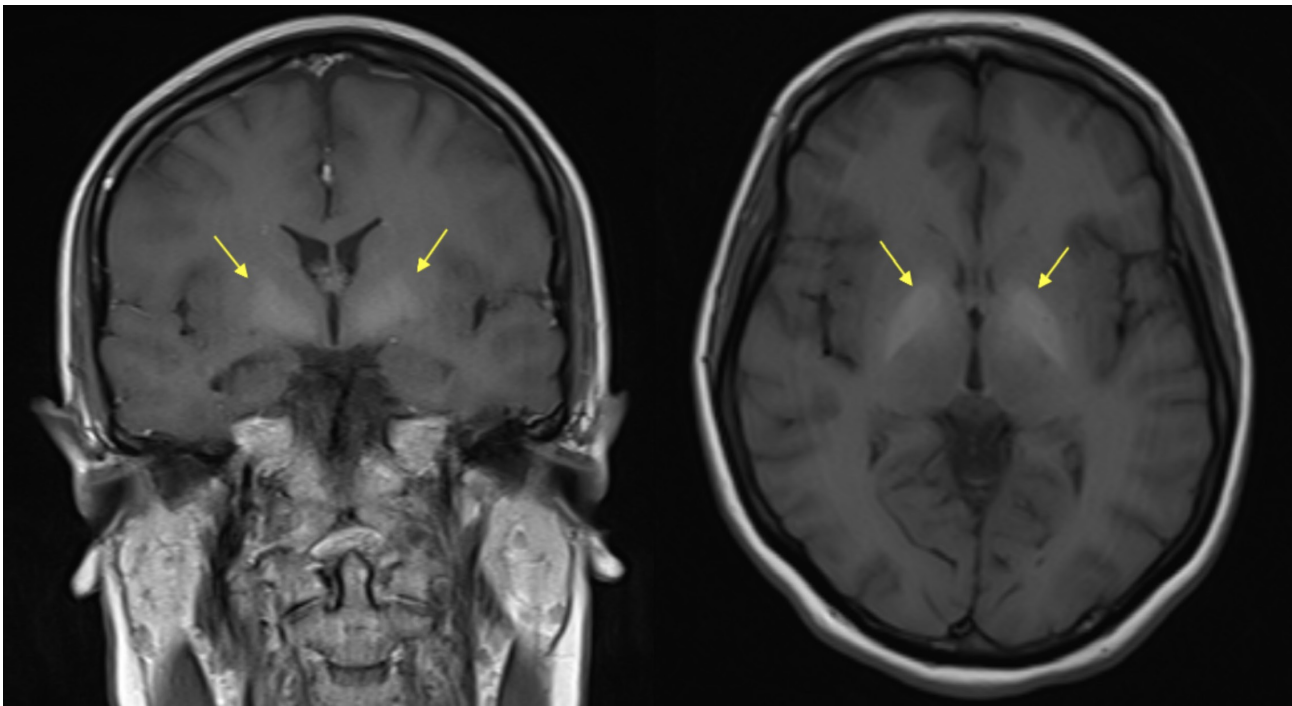
Biz bu çalışmada depresif belirtiler ile psikiyatri polikliniğimize başvuran ve takip eden süreçte klinik tabloya nörolojik belirtilerin eklendiği Mn intoksikasyonu olan kadın olgunun tanı ve tedavi sürecini ele alarak, alanyazına katkı sunmayı amaçladık.

### OLGU SUNUMU

Kırk yaşında, evli, üç çocuk sahibi kadın hasta mutsuzluk, keyifsizlik, halsizlik, sinirlenme, öfkelenme ve uyku düzensizlikleri yakınmaları ile ilk kez psikiyatri polikliniğine başvurdu. Yapılan ruhsal durum muayenesinde hastanın bilinci açık oryante koopereydi. Görünümü yaşıyla uyumlu, öz bakımı yerindeydi. Giyimi sosyokültürel düzeyi ile uyumluydu. Görüşmeye ilgili, göz teması kuruyor, sorulan sorulara amaca yönelik cevap veriyordu. Konuşma miktarı ve hızı azalmıştı. Ses volümü düşüktü ve ağlamaklı bir ses tonu vardı. Duygudurumu depresif ve kaygılıydı. Affekt çökkündü. Düşünce süreci ve çağrışımları olağandı. Gerçeği değerlendirme yetisi, yargılama ve muhakeme yeteneği olağandı. Soyutlama yapabiliyordu. Algılamada patolojik bir bulgu saptanmadı. Düşünce içeriğinde değersizlik ve yetersizlik düşünceleri hâkimdi. Psikomotor aktivite azalmıştı.

Hastaya uygulanan psikometrik ölçeklerde; Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D) 24 puan, Beck Depresyon Değerlendirme Ölçeği (BECK-D) 36 puan, Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS) 24 puan, Mini Mental Durum Testi (MMDT) 28 puan olarak değerlendirildi. Psikiyatrik muayene sonucu Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı Beşinci Baskıya (DSM-5'e) göre majör depresif bozukluk (MDB) tanısı konulan hastaya fluoksetin 20 mg/gün tedavisi başlandı. Tedavi dozu kontrollerde 40 mg/gün'e çıkarıldı. Hastanın yaklaşık dokuz ay süren tedavi ve takipleri sonucunda depresif yakınmalarında anlamlı bir düzelmeye sağlandı. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği ve BECK-D ölçek sonuçları sırasıyla 12 ve 18 puana gerilemişti. Ancak, depresif belirtilerinde tam bir düzelmeye de gerçekleşmedi. Hastanın bu süreç içerisinde unutkanlıklarında artış, odaklanma problemleri, baş ağrısı, yüzünün sol tarafında ve sol bacakta olan kasılmalar ve yazı yazmasında bozulma gibi yakınmaları oluşmaya başladı. Son dönemlerde matematiksel ve zihinsel işlemleri yapmakta zorlandığı öğrenildi. Ayrıca hastanın insanlardan kötülük göreceğine ilişkin şüphelenmeleri, çevresine karşı güvensizliklerinin olduğu yakınları tarafından belirtildi. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün olmaması, tedaviye dirençli atipik psikiyatrik belirtilerin olması ve klinik tabloya nörolojik belirtilerin eşlik etmesi nedeniyle bir merkezi sinir sistemi patolojisinin dışlanmasına yönelik tetkikleri planlandı. Hastanın rutin hemogram ve biyokimyasal tetkiklerinde patolojik bulgu elde edilmedi. Hepatit B core antikoru (Anti-HBC) total (+), Hepatit B yüzey antikoru (Anti-HBS) (+), Venereal Diseases Research Laboratory (VDRL) (-), İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü antikoru (Anti-HIV) (-) bulundu. Hastanın elektromyografi ve ensefalografi tetkikleri yapıldı ve herhangi bir patolojik bulgu saptanmadı. Hastanın kranial manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) T1 sekans bazal ganglionlarda, globus pallidusta ve mezensefalon pedinküllerine kadar uzanmakta olan hiperintensite saptandı (Şekil 1).

Hasta nöroloji bölümüne konsülte edildi. Nörolojik muayenesinde bilinç açık, oryante koopere idi, ense sertliği yoktu. Kranial sinirler intakttı. Hastanın ellerinde tremor mevcuttu. Derin tendon refleksleri dört yönlü canlıydı. Vibrasyon, alt ekstremitelerde bilateral, proksimal ve distalde 5 sn alınıyordu, üst ekstremitelerde ise normaldi. Yapılan nöropsikolojik testlerden Stroop ve Wisconsin Kart Eşleme Test sonuçlarına göre yavaş



Şekil 1. Bazal ganglionlarda ve globus pallidustaki hiperintensite lezyonlar.

bir bilgi işleme hızı, dikkat, bellek, öğrenme ve geri getirme, yürütücü işlevlerle ilgili olarak belirgin bir bilişsel işlev bozukluğu olduğu saptandı.

Hastanın mevcut kliniği ve kranial MRG bulguları manganez intoksikasyonu ile uyumluydu. Hastanın Mn kan düzeyi 31,4 mikrogram/L olarak ölçüldü (Normal değer: 4,7-18,3). Aylık aralıklarla yapılan Mn kan düzeyi ölçüm sonuçları 32,5 mg/L ve 40,5 mg/L olarak ölçüldü. Mn yüksekliği saptanan hastada maruziyet kaynağı sorgulandı. Olası maruziyet durumu için hastanın eşi ve çocuklarından Mn kan düzeyi bakıldı ve sonuçlar normaldi. Şüphelenilecek maruziyet kaynakları hastanın hobileri arasında yer alan akrilik boyalar ve dişlerindeki beş adet amalgam dolgu ydu. Hasta nöroloji servisinde yatırılarak takip edildi. Hastaya Ca Etilendiamin Tetraasetik Asit (EDTA) şelasyon tedavisi uygulandı ve mevcut fluoksetin 40 mg/gün tedavisine devam edildi. Maruziyet kaynağı olarak görülen amalgam dolgular çıkartıldı, akrilik boya kullanımı engellendi. Hastaya ek olarak pramipeksol 2x0,25 mg tedavisi başlandı. Hastanın üç ay sonraki kontrol manganez kan düzeyi 30,0 mg/L olarak ölçüldü. Hastanın mutsuzluk, keyifsizlik, halsizlik, unutkanlık, ellerindeki tremor, bacaklarında olan kasılma, el yazısındaki bozukluk ve basit matematik işlemlerinde zorlanma gibi psikiyatrik ve nörolojik belirtilerinde belirgin bir oranda düzelleme saptandı. Hastamızın halen ayaktan tedavi biriminde takip ve tedavisi devam etmektedir. Ayrıca hastamız çalışma öncesi bilgilendirilerek kendisinden yazılı onamı alınmıştır.

## TARTIŞMA

Manganez intoksikasyonu etiolojisinde birkaç mekanizma yer almaktadır. En sık görülen etiyojik faktör mesleki maruziyettir. Kronik çevresel veya mesleki maruziyet esas olarak madenciler, kaynakçılar, izabe fabrikaları, kuru hücreli pil üretimindeki işçiler, ferro alaşımlı çelik fabrikaları, cam ve seramik imalat endüstrileri ile kibrit ve havai fişek endüstrilerinde gözlenir. Çevresel maruziyetlerde ise içme suları, kuyu suları, cam, boyalar, kuru piller, seramik yer alır. Diğer etiyojik nedenler ise total paranteral beslenme, karaciğer hastalıkları ve Mn taşıyıcılarında olan mutasyonlardır. Ayrıca Türkiye'de bir 'Rus kokteyli'nin (efedrin, asetilsalisilik asit ve potasyum permanganat içeren psikostimulan) intravenöz kullanımı sonucu Mn intoksikasyonu bildirim yapılmıştır (8).

Hastamızdaki Mn intoksikasyonuna yönelik etiyojik araştırmada ayrıntılı öykü alındı ve maruziyet sorgulaması yapıldı. Maruziyet kaynağı hastanın amalgam dolguları olması ve akrilik boyama işi ile uğraşması olarak düşünüldü. Çünkü amalgam dolgular içerik olarak yüksek oranda cıva, ayrıca çeşitli metaller içermektedir. İçerdiği metallerden biri de Mn'dir (9). Literatürde de amalgam dolgusu olan bireylerde ilerleyen dönemde parkinsonizm belirtilerinin görüldüğü ve parkinsonizm belirti şiddeti ile ağır metal yoğunluğu arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (10). Manganez absorpsiyonunun ana yolu gastrointestinal sistemden dir. Ayrıca Mn karaciğerde metabolize edilip, safra aracılığıyla atılır. Olgumuzun karaciğer fonksiyon testleri normal değerdeydi. Genetik incelemesinde de patolojik bir bulgu elde edilmemiştir.

Manganez intoksikasyonunda tanıda kan ve idrar manganez düzeyi ölçümü çok az değere sahiptir. Kesin tanıda en önemli araçlar klinik tablo ve globus pallidusda T1 ağırlıklı beyin MRG'sinde sinyal artışı bulgusudur. Kranial MRG'deki bu lezyon, Mn intoksikasyonunda tipik bir bulgu olarak kabul edilmektedir. Mn, tercihen beyin MRG'sinde yüksek sinyaller oluşturduğu bazal gangliyonların globus pallidusunda birikir. Bu hiperintensiteler iki taraflı, simetrik ve T1 ağırlıklı MRG'sinde görülebilir. Mn maruziyeti kesildikten sonra klinik tabloda gerileme olsa bile nörogörüntüleme bulgularında değişiklik olmayabilir (11). Sunmuş olduğumuz hastanın klinik tablosunda takip edilen süreçte iyileşme gözlenirken, 18 ay sonra çekilen kranial MRG'sindeki lezyonlarda herhangi

bir gerileme olmamıştır. Başka bir deyişle nöropsikiyatrik belirtilerde düzelleme olmasına rağmen nörogörüntüleme bulgularının devamlılığı dikkat çekicidir.

Bazal ganglionlar kortiko-talomo-kortikol devreler yoluyla motor, bilişsel ve limbik fonksiyonları kontrol etmekte görevlidir. Bir Mn intoksikasyonu vakası üzerinde yapılan nöropatolojik çalışma sonucu, gama aminobütirik asit (GABA) salınan hücrelerde belirgin bir kayıp, miyelinli liflerde belirgin bir azalma ve globus pallidusun medial segmentinde orta derecede astrositik proliferasyon olduğu bildirilmiştir (12). Hayvan çalışmalarında Mn'nin; dopamin açısından zengin beyin bölgelerinde biriktiği ve striatumdaki dopamin seviyelerindeki azalmaya sebep olduğu (13), dopamin 1 reseptörlerini ve dopamin taşıyıcı seviyelerini azalttığı ve prefrontal kortekste dopamin 2 reseptör ekspresyonunu artırdığı (14), kaudat-putamen ve lokus seruleus'da norepinefrin (NE) konsantrasyonlarında bir azalma olduğu tespit edilmiştir (14). Mn lokus seruleus'da noradrenerjik sistemin düzensizliğine, NE sentez ve salınımında değişikliklere yol açar. Buna bağlı olarak manganizmde görülen anksiyete ve motor aktivite bozuklukları gibi davranışsal değişikliklere neden olur (12). Yüksek Mn diyetine maruz kalan sıçanlarda 5-Hidroksitriptamin (5-HT) seviyesinde bir düşüş tespit edilmiştir (15). Benzer şekilde Mn'in intranasal uygulamalarına maruz kalan sıçanlarda da korteks, hipokampus ve striatumdaki 5-HT seviyesinde ve metabolitinde önemli bir düşüş olduğu bildirilmiştir (15). Başka bir çalışmada da intraperitoneal olarak Mn'ye maruz kalan sıçanların frontal korteksinde 5-HT seviyesinde azalma gözlemlendiği ve serotonerjik mekanizmadaki bozulmaların duygusal instabiliteye yol açarak öfke, depresyon, uykusuzluk ve hafıza kaybı ile sonuçlandığı belirtilmiştir (16).

Manganez toksitesinin tedavisinde ilk adım hastanın kaynak maruziyetinden uzaklaştırılması veya etiyojik faktörlerin belirlenmesidir. Manganizm için şelasyon tedavisi, EDTA ve para-aminosalisilik asit (PAS) kullanımını içerir (11). Olgumuzun şelasyon tedavisinde de Ca EDTA uygulanmıştır. L-dopa'nın kognitif bozukluğa, yüz ifadesi, bradikinezi, rijidite, konuşma bozukluğu, distoni, yürüme ve postürel reflekslere kısmen faydalı olduğu bildirilmektedir. Çitçi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, Mn kötüye kullanımına bağlı parkinsonizm belirtileri gözlenen bir hastada L-dopa tedavisi sonrası belirtilerde düzelleme olduğu bildirilmiştir (17). Sunmuş olduğumuz vakada bir dopamin agonisti olan pramipeksol tedavisi tercih edilmiştir. Fluoksetin 40 mg/gün ve pramipeksol 0,5 mg/gün tedavisi sonrası hastamızın psikiyatrik belirtilerinde ve nörolojik belirtilerinde belirgin bir düzelleme saptanmıştır. Hastamızın mevcut belirtilerine farmakolojik açıdan serotonerjik ve dopaminerjik sistem üzerinden müdahale etmiş olduk. Konu ile ilgili bugüne kadar yapılan çalışmalarda Mn intoksikasyonunda klinik belirtiler ile laboratuvar ve nörogörüntüleme bulgularının birbirini desteklemediğine ait bulgular mevcuttur. Ayrıca nörogörüntüleme bulgularında gerileme maruziyetin kesilmesinden sonra bile devam edebilmektedir (11). Olgumuzun amalgam dış dolgularının çıkartılması ve akrilik boya kullanımının engellenmesi ile Mn maruziyeti önlenmeye çalışılmıştır. Şelasyon tedavisi sonrası Mn kan düzeyinde önemli bir düşüş olmamasına rağmen, nöropsikiyatrik belirtilerdeki düzelleme dikkat çekicidir. Ayrıca olgumuzun nörogörüntüleme bulgularında da herhangi bir gerileme izlenmemiş olması konu ile ilgili diğer çalışmaların sonuçlarını destekler niteliktedir.

Sonuç olarak, Mn intoksikasyonunda psikiyatrik belirtiler ilk olarak ortaya çıkan belirtiler olduğundan erken tanıda önemini korumaktadır. Hastaların tedavisinde ve yönetiminde düzenli takip önemli yer tutmaktadır. Çalışmamızın Mn intoksikasyonunda psikiyatrik belirtilere ve nörolojik belirtilerin geri dönüşsüz sonuçlarına karşı erken tanı ve tedavi konusunda klinisyenlerin farkındalığını artıracağı inancındayız.

Bu çalışma 20-24 Ekim 2021 tarihleri arasında düzenlenen 57. Ulusal Psikiyatri Kongresinde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

**Hasta Onamı:** Hastamız çalışma öncesi bilgilendirilerek yazılı onamı alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir- DS, ÇH; Tasarım- DS; Denetleme- ÇH; Kaynaklar- ÇH; Malzemeler- DS; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- DS; Analiz ve/veya Yorum- ÇH; Literatür Taraması- DS; Yazıyı Yazan- DS; Eleştirel İnceleme- ÇH.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Çalışmamızda herhangi bir sponsorluk veya maddi destek bulunmamaktadır.

## KAYNAKLAR

- Howe PD, Malcolm HM, Dobson S. Manganese and its compounds: environmental aspects. Geneva: World Health Organization; 2004. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42992/9241530634.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Aschner M, Guilarte TR, Schneider JS, Zheng W. Manganese: recent advances in understanding its transport and neurotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007;221:131–147. [Crossref]
- Guilarte TR. Manganese and Parkinson's disease: a critical review and new findings. *Environ Health Perspect.* 2010;118:1071–1080. [Crossref]
- Couper J. On the effects of black oxide of manganese when inhaled into the lungs. *Br Ann Med Pharmacol.* 1837;1:41–42.
- Josephs KA, Ahlskog JE, Klos KJ, Kumar N, Fealey RD, Trenerry MR, et al. Neurologic manifestations in welders with pallidal MRI T1 hyperintensity. *Neurology.* 2005;64:2033–2039. [Crossref]
- Cotzias GC. Manganese in health and disease. *Physiol Rev.* 1958;38:503–532. [Crossref]
- Lucchini RG, Martin CJ, Doney BC. From Manganism to Manganese-Induced Parkinsonism: A Conceptual Model Based on the Evolution of Exposure. *Neuromolecular Med.* 2009;11:311–321. [Crossref]
- Yildirim EA, Eşizoğlu A, Köksal A, Doğu B, Baybaş S, Gökalp P. Chronic manganese intoxication due to methcathinone (ephedron) abuse: a case report. *Turk Psikiyatri Derg.* 2009;20:294–298. <https://www.turkpsikiyatri.com/Summary?Id=812>
- Mutter J. Is dental amalgam safe for humans? The opinion of the scientific committee of the European Commission. *J Occup Med Toxicol* 2011;6:2. [Crossref]
- Martı Akgün Ö, Akgün H. Effects of amalgam fillings on human tissues. *Turk J Fam Med.* 2012;16:83–86. [Crossref]
- Tarnacka B, Jopowicz A, Maślińska M. Copper, iron, and manganese toxicity in neuropsychiatric conditions. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021;22:7820. [Crossref]
- Bouabid S, Tinakoua A, Lakhdar-Ghazal N, Benazzouz A. Manganese neurotoxicity: behavioral disorders associated with dysfunctions in the basal ganglia and neurochemical transmission. *J Neurochem.* 2016;136:677–691. [Crossref]
- Tran TT, Chowanadisai W, Crinella FM, Chicz-DeMet A, Lönnerdal B. Effect of high dietary manganese intake of neonatal rats on tissue mineral accumulation, striatal dopamine levels, and neurodevelopmental status. *Neurotoxicology.* 2002;23:635–643. [Crossref]
- Kern CH, Stanwood GD, Smith DR. Prewaning manganese exposure causes hyperactivity, disinhibition, and spatial learning and memory deficits associated with altered dopamine receptor and transporter levels. *Synapse.* 2010;64:363–378. [Crossref]
- Blecharz-Klin K, Piechal A, Joniec-Maciejak I, Pyrzanowska J, Widy-Tyszkiewicz E. Effect of intranasal manganese administration on neurotransmission and spatial learning in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012;265:1–9. [Crossref]
- Bouabid S, Delaville C, De Deurwaerdère P, Lakhdar-Ghazal N, Benazzouz A. Manganese-induced atypical parkinsonism is associated with altered Basal Ganglia activity and changes in tissue levels of monoamines in the rat. *PLoS One.* 2014;9:e98952. [Crossref]
- Çitçi B, Varlıbaş F, Tutkavul K, Türkoğlu R, Tireli H. Parkinsonism and dystonia due to manganese abuse: a case report. *Noro Psikiyatr Ars.* 2003;40:72–74. <https://www.noropsikiyatriarsivi.com/sayilar/376/buyuk/72-74.pdf>