

# ÖZGÜL ÖĞRENME BOZUKLUĞU BULUNAN ÇOCUKLARDA SERUM FOLAT, VİTAMİN B12, HOMOSİSTEİN VE VİTAMİN D SEVİYELERİ

## Serum Folate, Vitamin B12, Homocysteine and Vitamin D Levels in Children With Specific Learning Disorder

Erman ESNAFOĞLU

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada çocukluk çağının en sık görülen psikiyatrik bozukluklarından biri olan özgül öğrenme bozukluğu (ÖÖB) bulunan çocukların serumlarında folat, vitamin B12 ve homosistein ve ayrıca vitamin D seviyelerini araştırmayı amaçladık.

**Materyal ve Metod:** 42 ÖÖB bulunan çocuk ve 30 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldı. Serum folat, vitamin B12, homosistein ve vitamin D değerleri ölçüldü.

**Bulgular:** Folat seviyeleri hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p=0.046$ ). Vitamin B12 ve homosistein değerleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılıklar bulunmadı ( $p=0.059$  ve  $p=0.077$  sırasıyla). Vitamin D ise hasta grubunda belirgin olarak düşük bulundu ( $p<0.001$ ).

**Sonuç:** Bu sonuçlara göre vitamin D, folat ve vitamin B12 eksikliği veya yetersizliğinin ÖÖB bulunan çocuklarda bulunabileceği, bu durumun bozukluğun patogenezinde katkıda bulunabileceği önerilebilir. Bu çalışma ÖÖB bulunan çocuklardaki vitamin D ve tek karbon metabolizmasıyla ilgili olarak folat ve homosisteinin araştırıldığı ilk çalışma olması nedeniyle önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Özgül öğrenme güçlüğü; Folat; Vitamin B12; Homosistein, Vitamin D; Tek karbon metabolizması.

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of the study was to investigate serum folate, vitamin B12, homocysteine and vitamin D levels of children with specific learning disorder, which is one of the most common psychiatric disorders in childhood period.

**Material and Methods:** 42 children with learning disorders and 30 healthy controls were compared. Serum folate, vitamin B12, homocysteine and vitamin D levels were measured.

**Results:** Folate levels were significantly lower in the patient group compare to the healthy controls ( $p = 0.046$ ). There were no significant differences between the two groups in terms of vitamin B12 and homocysteine levels ( $p = 0.059$  and  $p = 0.077$  respectively). Vitamin D was significantly lower in the patient group ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** These results suggest that deficiency or insufficiency of vitamin D, folate and vitamin B12 may be present in children with specific learning disorder, which may contribute to the pathogenesis of the disorder. This study is important because it is the first study to investigate vitamin D, folate and homocysteine related to one carbon metabolism in children with learning disorders.

**Keywords:** Learning disorder; Folate; Vitamin B12; Homocysteine, vitamin D; One carbon metabolism.

Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve  
Hastalıkları Anabilim Dalı, Ordu

Erman ESNAFOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi

#### İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Erman ESNAFOĞLU  
Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Çocuk Psikiyatrisi  
Polikliniği, Nefsibucak cad., Bucak Mah.,  
52200, Altınordu, Ordu  
Tel: 0 452 225 01 85 (1549)  
e-mail:  
ermanesnafoglu@yahoo.com.tr

Geliş tarihi/Received: 06.02.2018  
Kabul tarihi/Accepted: 21.05.2018  
DOI: 10.16919/bozoktip.390908

Bozok Tıp Derg 2018;8(3):59-64  
Bozok Med J 2018;8(3):59-64

## GİRİŞ

Özgül öğrenme bozukluğu (ÖÖB) eğitim imkanı eksikliği, zeka gerilikleri, öğrenmeye engel teşkil edebilecek tıbbi bir rahatsızlık (görme, işitme sorunu, ruhsal hastalık vs.) ile açıklanamayan okul başarısını olumsuz etkileyen, kronolojik yaşına göre beklenen beceriden aşağıda olan, en az 6 ay süren öğrenme ve okul becerilerindeki güçlüklerdir. Bu öğrenme ve okul becerileri; okumanın yanı sıra ya da yavaş ve çok çaba gerektiriyor olması, okunanın anlamını anlama güçlüğü, yazma güçlükleri, yazılı anlatım güçlükleri, sayı algısı ve hesaplama güçlüklerini kapsar(1).

Vitaminler ve minerallerin bilişsel (kognitif) performans ile yakın bir ilişkisi vardır. Nöronların ve glia hücrelerinin enerji metabolizması, nörotransmitter sentezi, reseptör bağlanması ve membran iyon pompalarının devamlılığı ile ilgili olarak bilişsel fonksiyonlar doğrudan etkiledikleri düşünülmektedir. Bu mikronütrientlerin eksiklikleri bilişsel fonksiyonlarla ilgili olarak bazı özel olmayan belirtilere neden olur (2). Bilişsel fonksiyonlar algılama, düşünme, hafıza, öğrenme ve dikkat gibi alanlardan oluşur (3). Okul çocuklarına vitamin ve mineral takviyesi (suplementasyon) yapıldığında sözel öğrenme ve hafıza gibi bilişsel fonksiyonların geliştiği gösterilmiştir(4). Vitamin ve mineral eksiklikleri çocukların öğrenme kabiliyetlerini etkileyen önemli bir sorundur(5).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda vitamin D'nin sadece iskelet sistemi ve kalsiyum metabolizması ile ilgili olmadığı immünolojik hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları, kanserler, multipl skleroz, Parkinson hastalığı, şizofreni, depresyon ve Alzheimer hastalığı gibi pek çok nöropsikiyatrik hastalıkla ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Klinik çalışmalar vitamin D eksikliğinin Alzheimer ve Parkinson hastalıkları ile olası birlikteliğine işaret etmektedir(6). Yüksek Vitamin D düzeylerinin multipl skleroz için düşük risk oluşturduğu bulunmuştur(7). Yaşlı insanlarda vitamin D'nin bilişsel fonksiyonlarda önemli rolü olduğu bildirilmiştir(8). Benzer şekilde vitamin D eksikliğinin şizofreni gelişimine katkıda bulunabileceği, hayvan çalışmalarında ise prenatal vitamin D yetersizliğinin beyin yapısında ve fonksiyonlarında kalıcı değişikliklere neden olduğu, neonatal vitamin D durumu ile şizofreni riski arasında

güçlü bir birliktelik bulunduğu söz edilmektedir (9,10). Depresyon durumu ve hastalığın ağırlığının serum vitamin D düzeylerinde azalma ile birliktelik gösterdiği de yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(11). Otizmde de düşük vitamin D bir risk faktörü olarak görülmüş olup, doğum öncesi yüksek seviyelerin otizm riskini düşürdüğü öne sürülmektedir(12-14). Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu bulunan çocuklarda ve ergenlerde yapılan bir çalışmada ise vitamin D düzeyleri düşük bulunmuştur(15). Sonuç olarak beyin gelişiminde vitamin D'nin önemli bir rolü bulunduğu, pek çok nöropsikiyatrik hastalıkla ilişkisinin bulunduğu gösterilmiştir. Bu bulgular ışığında öğrenme güçlüğü bulunan çocuklarda vitamin D eksikliğinin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Şimdiye dek öğrenme güçlüğü bulunan çocuklarda vitamin D düzeyleri araştırılmamıştır.

Vitamin B 12 ve folik asitin beyinde metilasyon için gerekli olduğu, hipometilasyonun nöropatoloji, bilişsel yetersizlik ve duygudurum bozukluklarına neden olabileceği, diğer taraftan yükselmiş homosisteinin beyin fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi olduğu belirtilmektedir. Yüksek homosisteinin bilişsel yetersizliğe neden olduğu, B vitaminleri takviyesi ile homosisteini düşürmenin bilişsel fonksiyonları koruyabileceği düşünülmektedir(2). Vitamin B12, tiamin, niasin, çinko ve demir gibi mikronütrient eksikliği daha kötü bilişsel performans ile birliktelik göstermektedir(16). Düşük Vitamin B12 seviyesi nörodejeneratif hastalık ve bilişsel yetersizlik ile birliktelik göstermektedir(17). Yaşlı insanlarda yüksek homosistein ve düşük folat düzeylerinin bilişsel yetersizlik ile birlikte olduğu bulunmuştur(18). Yeni yaptığımız bir çalışmada ise obsesif kompulsif bozukluk bulunan çocuk ve ergenlerde de vitamin B12 eksikliği ve homosistein yüksekliği ile birlikte vitamin D eksikliğinin bulunduğu gösterilmiştir(19).

Bütün bu bulgular ışığında uygun vitamin değerlerinin bilişsel fonksiyonlarda önemli rol oynadığı düşünülmüştür. Buna göre öğrenme güçlüğü bulunan çocuklarda çeşitli vitamin eksikliklerinin bulunabileceği ileri sürülebilir. Bu çalışmada ÖÖB bulunan çocuklarda serum vitamin B12, folik asit, vitamin D, homosistein düzeyleri araştırılacaktır.

## MATERYAL VE METOD

Çalışmaya katılan denekler Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi polikliniğine başvuranlar arasından oluşturuldu. Hasta grubu DSM-5 kriterlerine göre ÖÖB teşhisi alanlar arasından seçildi. Deneklere ayrıca teşhisi desteklemek amacıyla zeka testi (WISC-R), akademik performans derecelendirme ölçeği ve sosyodemografik ve kişisel data formu uygulandı. Sağlıklı kontrol grubu ise yine aynı polikliniğe başvuran herhangi bir DSM-5 teşhisi almamış kişiler arasından oluşturuldu. Aynı psikometrik testler ve sosyodemografik ve kişisel data formu kontrol grubu deneklerine de uygulandı. Ayrıca bütün deneklerden rutin laboratuvar testleri (hemogram, rutin biyokimya, tiroid fonksiyon testleri) yanında vitamin B12, folat, homosistein ve vitamin D testleri istendi. Ölçümler eğitim-öğretim dönemleri olan Eylül-Mayıs ayları arasında yapıldı. Nörolojik defisiti olan, son bir yıl içinde nütrisyonel destek alanlar, sistemik hastalık öyküsü olan denekler çalışma dışı bırakıldı. Kan testleri sabah 08:00 ile 11:00 arasında sabah kahvaltıdan önce aç karnına steril koşullar altında alındı. Bütün deneklerin ailelerine çalışma ayrıntılı olarak anlatıldı ve yazılı onam alındı.

### Etik Kurul Onayı

Çalışma Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no: 2015/7).

### Sosyodemografik ve kişisel veri formu

Bu form kişinin adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, adresi, okulu, sınıfı, akademik başarısızlık alanları (okuma, yazma, matematik), doğum öyküsü, anne sütü alma süresi, tıbbi öyküsü, soy geçmişi, ilaç kullanıp kullanmadığı, son bir yılda gıda takviyesi alıp almadığı, psikomotor gelişim öyküsü, IQ test sonucu ve Vücut Kitle İndeksi (VKİ)verilerinden oluşmaktadır.

### Wechler Zeka Ölçeği Geliştirilmiş Formu (WISC-R)

Bu ölçek 6-16 yaş arası çocuk ve ergenlerde zeka seviyesini ölçmektedir. Sözel ve performans olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Bu iki testten elde edilen standart puanların toplamından "toplam puan" oluşturulur. Buna göre toplam puanı 70'in altındakiler zihinsel gerilik olarak değerlendirilmektedir. Türk çocukları üzerinde adaptasyonu Savaşır ve Şahin (1995) tarafından yapılmıştır(20).Folat, Vitamin B12, Homosistein ve Vitamin D değerlerinin ölçülmesi

1 ml venöz kan örnekleri 8-12 saat açlıktan sonra antikoagulanlı tüplere toplandı (BD Vacutainer Blood Collection Tube). Serumlar oda sıcaklığında 3000 rpm de 10 dakika santrifuj edildi (NF 1200R, NuveR). Daha sonra Vitamin D seviyeleri kemiluminesan mikropartikül immün çalışma yöntemiyle Architect i1000 analyzer (Abbott Laboratories, Abbot Park, Illinois,USA) cihazı ile ölçüldü. Vitamin B12, kemiluminesan mikropartikül İntrinsik Faktör yöntemiyle Abbot Labarotuarının sağladığı ticari kitler ile ölçüldü. Folat ise yine kemiluminesan mikropartikül Folat bağlama proteini ile ve Abbot Labarotuarının sağladığı ticari kit ile çalışıldı. Folat için 3.1-20.5 ng/ml, Vitamin B12 için 187-883 pg/ml, homosistein için 5-15 umol/L ve 25-OH-Vitamin D için de 6.6-49.9 ng/ml aralıkları (range) normal olarak değerlendirilmiştir.

### İstatistik

Veri değerlendirmeleri SPSS 22.0 software ile yapıldı. Normal dağılımı belirlemek için Shapiro-Wilk testi uygulandı ve grafikler görsel olarak incelendi. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için ortalama değer  $\pm$  standart sapma (SD) şeklinde ifade edildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler median (minumum-maximum) olacak şekilde gösterildi. Kategorik değişkenler ise yüzde (%) olarak belirtildi. Gruplar arasında normal dağılan sürekli sayısal değişkenler için anlamlı farklılık olup olmadığı student-t testi ile normal dağılım göstermeyen değerler için ise Mann Whitney-U testi ile değerlendirildi. Kategorik veriler Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### SONUÇLAR

ÖÖB bulunan denekler WISC-R zeka testi sonuçlarına göre normal IQ aralığında oldukları tespit edildi. Aile ve öğretmen değerlendirmeleri ve akademik performans testi sonuçlarına göre bu deneklerde okuma, yazma ve matematik gibi alanlarda yaşıtalarına göre belirgin gerilik bulundu. Sağlıklı kontrol grubunda ise IQ sonuçları normal aralıktaydı ve akademik alanda herhangi bir başarısızlıkları yoktu. Grupların genel karakteristik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Gruplar arasında cinsiyet, yaş, VKİ ve IQ puanı açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo1).

**Tablo 1:** Grupların karakteristik özellikleri ve vitamin değerleri

	Sağlıklı kontrol grubu (n=30)	Hasta grubu (n=42)	P değerleri
Cinsiyet (Kız/Erkek)	7/23	11/31	0.503 <sup>a</sup>
Yaş (ortalama±SD)	8.53±2.48	7.90±2.13	0.268 <sup>b</sup>
BMI (ortalama±SD)	16.93±1.52	16.18±1.94	0.082 <sup>b</sup>
IQ puanı (ortalama±SD)	100±7	98±11	0.464 <sup>b</sup>
Folat seviyeleri(ng/ml) Median (min-max)	8.2(4.7-16.4)	6.55(3.4-11.9)	0.046 <sup>c</sup>
Vitamin B12 seviyeleri (pg/ml) Median (min-max)	415(210-868)	368(98-860)	0.059 <sup>c</sup>
Homosistein seviyeleri (umol/L) Median (min-max)	8.5(5.8-13.2)	9.55(4.9-16.5)	0.077 <sup>c</sup>
Vitamin D seviyeleri (ng/ml) Median (min-max)	26.65(15-77.6)	15.1(5.9-34.6)	<0.001 <sup>c</sup>

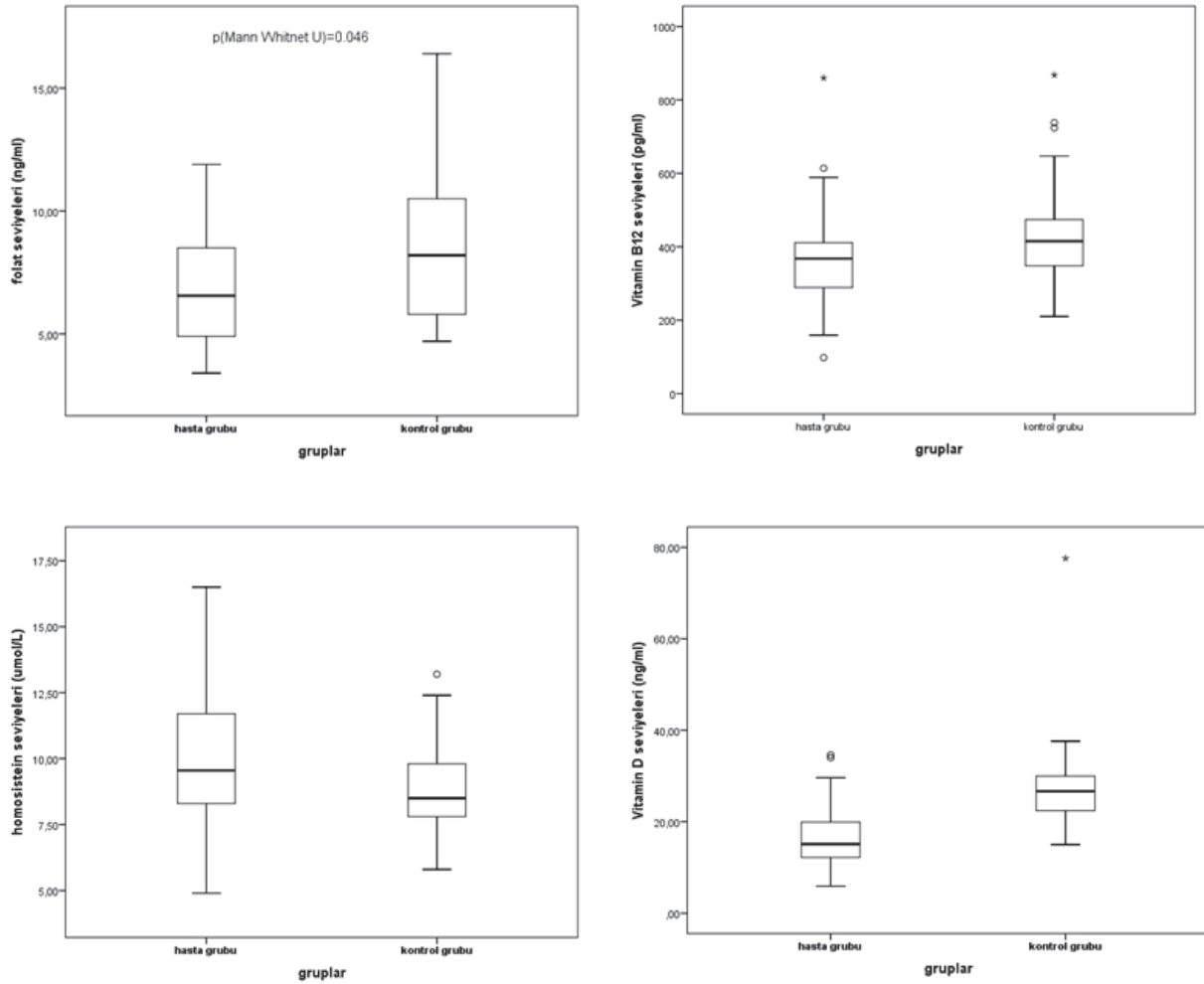
**Dipnot:** SD=Standart deviasyon; BMI=Vücut kitle indeksi ; a=Ki kare testi; b=Student t testi; c=Mann Whitnet-U test

İki grup arasında vitamin değerleri karşılaştırıldığında, folat değerleri açısından hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük bulundu ( $p=0.046$ ) (Tablo1 ve Şekil 1). Buna karşılık iki grup arasında vitamin B12 ve homosistein değerleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ( $p=0.059$  ve  $p=0.077$ , sırasıyla). Fakat bu iki değer farklılığını gösteren p değeri 0.05'ten küçük olmasa da yakın olması nedeniyle anlamlılığa bir eğilim bulunmuştur. Vitamin D değerleri ise hasta grubunda belirgin bir şekilde düşük bulunmuştur ( $p<0.001$ ) (Tablo 1).

## TARTIŞMA

Bu çalışma tek karbon metabolizması ile ilgili olarak vitamin B12, folat ve homosistein seviyelerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Bunun yanında yine vitamin D seviyelerinin daha önce ÖÖB bulunan çocuklarda değerlendirilmediği tespit edilmiştir. Şimdiye dek yalnızca bir çalışmada ÖÖB bulunan çocuklarda çinko ve vitamin B12 değerleri araştırılmıştır(21). Fakat bu çalışmada tek karbon metabolizmasının diğer komponentlerinden olan folat ve homosistein düzeyleri araştırılmamıştır. Ayrıca periferik homosistein değerlerinin folat ve vitamin B12 eksikliğinin daha anlamlı bir belirteci olduğu düşünülmektedir(22). Yeterli miktarda vitamin B12 ve folat seviyeleri sağlıklı bir beyin dokusu için

gereklidir. Şimdiye dek erişkin ve yaşlı gruplar üzerinde bu vitaminler ile bilişsel fonksiyonlar üzerindeki ilişki araştırılmış ve bu vitaminlerin düşüklüğünün bilişsel fonksiyonlarda azalmaya eşlik ettiği tespit edilmiştir (23). Türkiye'de yapılan bir çalışmada vitamin B12 eksikliğinin en sık nedenlerinin diyetle alım eksikliği ve bazı ilaçların kullanımı olduğu tespit edilmiştir (24). Folat ve vitamin B12'nin yer aldığı tek karbon metabolizması sağlıklı bir beyin dokusundaki en temel metabolik yollardan biridir. Bu yolak yoluyla nükleik asit sentezinde kullanılan pürinlerin sentezi ve metionin üretimi gerçekleşir. Metionin ATP aktivasyonu ile S-adenozilmetionine (SAM) dönüşür. Bu molekül ise çok çeşitli reaksiyonlar için temel metil vericisidir. Beyin dokusunda SAM nörotransmitterlerin, fosfolipidlerin ve myelinin dahil olduğu çok sayıda temel molekülün üretimi için gerekli metil kaynağını oluşturur(25). Sağlıklı bir beyin dokusu metabolizması için gerekli bu temel metilasyon reaksiyonlardaki yetersizlikler beyin fonksiyonlarında bozulmaya yol açar. Bizim yaptığımız bu çalışmada folat hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuşken, vitamin B12 ve homosistein anlamlıya yakın bir derecede p değeri ile önemli bir farklılık tespit edilmemiştir. Folat ve/veya vitamin B12 eksiklikleri veya yetersizlikleri bu yolla ÖÖG patogenezi katkıda bulunuyor olabilir. Ayrıca Vitamin B12 ve folat çocuklarda sağlıklı beyin gelişimi için gerekli olduğu



Şekil 1: Grupların vitamin ve homosistein değerlerinin dağılımı.

bildirilmiştir(26). Son yıllarda Vitamin D'nin sadece kemik metabolizmasında rolü olmadığı, moleküler düzeyde hücre membranını ve proteinlerini oksidatif strese karşı koruduğu, DNA stabilizasyonunu sağlayarak DNA'yı mutasyonlara karşı koruduğu, antiinflamatuvar etkilerinin bulunduğu ve otoimmüniteyi azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca beyin dokusunda nöronların sağlıklı yaşaması ve fonksiyonlarını sürdürmesi için gerekli olan nörotrofik faktörleri artırdığı gösterilmiştir(26).Vitamin D santral sinir sisteminin gelişimi ve fonksiyonlarını devam ettirebilmesinde önemli rolleri bulunduğu tespit edilmiştir(27). Bu çalışmanın sonuçlarına göre de ÖÖB bulunan çocuk ve ergenlerde vitamin D'nin belirgin bir şekilde düşük olduğu bulunmuştur. Vitamin D eksikliği

veya yetersizliği nöronal fonksiyon bozukluklarına neden olarak ÖÖG patogenezinde katkıda bulunuyor olabilir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle denek sayılarının daha fazla olacak şekilde bu çalışmanın tekrarlanması daha doğru sonuçların elde edilmesini sağlayacaktır. Tek karbon metabolizmasıyla ilgili olarak folat ve vitamin B12 yanında Vitamin B6 gibi diğer vitaminlerin de ölçülmesi bu metabolik yolağın etkileri konusunda daha bilgi verici olabilir. Yine bu yolda görev alan özellikle metiltetrahidrofolat redüktaz gibi enzimlerin gen polimorfizmlerinin de incelenmesi gerekmektedir. Ayrıca bu çalışma tek

bir zaman aralığında yapılmıştır. Uzunlamasına takip çalışmalarıyla bu sonuçlar teyit edilmelidir.

Sonuç olarak bu çalışmada ÖÖB bulunan çocuklarda anlamlı olarak folat ve vitamin D'nin düşük olduğu bulunmuştur. Bu vitaminlerin beyin kognitif fonksiyonlarındaki bu önemli rolleri göz önüne alındığında, ÖÖB patogenezinde de rol oynayabilecekleri düşünülebilir. Bununla birlikte bu vitamin değerlerinin rutin laboratuvar ölçümlerinde bulunması, araştırılmasını kolaylaştırmaktadır. Çocukluk çağıının en sık görülen psikiyatrik bozukluklarından biri olan ÖÖB bulunan çocuklarda bu testlerin yapılması ve eksikliğinde suplementasyon tedavilerine gidilmesi önerilebilir. Bu vitaminlerin ÖÖB patogenezindeki rolleri ve suplementasyonun etkileri konusunda daha ileri araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. American Psychiatry Association, Washington, DC, 2013.
2. Huskisson E, Maggini S, Ruf M. The influence of micronutrients on cognitive function and performance. *J Int Med Res* 2007;35(1):1-19.
3. Bhatnagar S, Taneja S. Zinc and cognitive development. *Br J Nutr* 2001;85:139-45.
4. Osendarp SJ, Baghurst KI, Bryan J, Calvaresi E, Hughes D, Husaini M, et al. NEMO Study Group. Effect of a 12-month micronutrient intervention on learning and memory in well-nourished and marginally nourished school-aged children: 2 parallel, randomized, placebo-controlled studies in Australia and Indonesia. *Am J Clin Nutr* 2007;86(4):1082-93.
5. Taras H. Nutrition and student performance at school. *J Sch Health* 2005;75(6):199-213.
6. Wrzosek M, Łukaszkiwicz J, Wrzosek M, Jakubczyk A, Matsumoto H, Piątkiewicz P, et al. Vitamin D and the central nervous system. *Pharmacol Rep* 2013;65(2):271-8.
7. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006;296(23):2832-8.
8. Przybelski RJ, Binkley NC. Is vitamin D important for preserving cognition? A positive correlation of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with cognitive function. *Arch Biochem Biophys* 2007;460(2):202-5.
9. McGrath JJ, Eyles DW, Pedersen CB, Anderson C, Ko P, Burne TH, et al. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(9):889-94.
10. McGrath J, Eyles D, Mowry B, Yolken R, Buka S. Low maternal vitamin D as a risk factor for schizophrenia: a pilot study using banked sera. *Schizophr Res* 2003;63(1-2):73-8.
11. Hoogendijk WJ, Lips P, Dik MG, Deeg DJ, Beekman AT, Penninx BW. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(5):508-12.
12. Gong ZL, Luo CM, Wang L, Shen L, Wei F, Tong RJ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in Chinese children with autism spectrum disorders. *Neuroreport* 2014;25(1):23-7.
13. Mostafa GA, Al-Ayadhi LY. Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in children with autism: relation to autoimmunity. *J Neuroinflammation* 2012;9:201.
14. Cannell JJ, Grant WB. What is the role of vitamin D in autism? *Dermatoendocrinol* 2013;5(1):199-204.
15. Goksugur SB, Tufan AE, Semiz M, Gunes C, Bekdas M, Tosun M, et al. Vitamin D status in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Pediatr Int* 2014;56(4):515-9.
16. Fanjiang G, Kleinman RE. Nutrition and performance in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10(3):342-7.
17. Moore E, Mander A, Ames D, Carne R, Sanders K, Watters D. Cognitive impairment and vitamin B12: a review. *Int Psychogeriatr* 2012;24(4):541-56.
18. Mooijaart SP, Gussekloo J, Frölich M, Jolles J, Stott DJ, Westendorp RG, De Craen AJ. Homocysteine, vitamin B-12, and folic acid and the risk of cognitive decline in old age: the Leiden 85-Plus study. *Am J Clin Nutr* 2005;82(4):866-71.
19. Esnafoğlu E, Yaman E. Vitamin B12, folic acid, homocysteine and vitamin D levels in children and adolescents with obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Research* 2017;254: 232-237.
20. Savasir I, Sahin N. Wechsler çocuklar için zeka ölçeği (WISC-R). Turkish Psychological Association, Ankara. 1995 (Turkish).
21. Taşkın BD, Karalök ZS, Aydoğmuş Ü, Gürkaş E, Yoldaş M, Güven A, et al. Özgül Öğrenme Güçlüğü Olan Çocuklarda Çinko ve B12 Vitamini Düzeyleri. *J Pediatr Res* 2016;3(4):187-90
22. Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B12 and folate. *Clinical chemistry* 2000;46(8):1277-83.
23. Riggs KM, Spiro AIII, Tucker K, Rush D. Relations of vitamin B-12, vitamin B-6, folate, and homocysteine to cognitive performance in the Normative Aging Study. *The American journal of clinical nutrition* 1996;63(3):306-14.
24. Tuzcu, MS, Benli AR, Kumbasar A. B12 vitamin eksikliğinin etiyojisinin araştırılması ve b12 vitamin düzeyi ile mcv, homocystein, folat düzeyleri ve tiroid fonksiyon testleri arasındaki ilişkinin saptanması. Investigation of Etiology of Vitamin B12 deficiency and the Association of Vitamin B12 Levels with MCV, Homocysteine, Folic Acid Levels and Thyroid Function Tests. *Bozok Tıp Dergisi*. 2018;8(1):25-30.
25. Selhub J, Bagley LC, Miller J, Rosenberg IH. B vitamins, homocysteine, and neurocognitive function in the elderly. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;71(2):614-20.
26. Black MM. Effects of vitamin B12 and folate deficiency on brain development in children. *Food and nutrition bulletin*. 2008;29:126-31.
27. Cannell JJ, Grant WB. What is the role of vitamin D in autism? *Dermato-endocrinology*. 2013;5(1):199-204.
28. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2002;13(3):100-105.