

*Yrd. Doç. Dr. Erman ESNAFOĞLU*  
*Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi,*  
*Eğitim ve Araştırma Hastanesi,*  
*Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve*  
*Hastalıkları Bölümü,*

*Yazışma Adresleri /Address for*  
*Correspondence:*

*Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim*  
*ve Araştırma Hastanesi*  
*Çocuk Psikiyatrisi Polikliniği, Bucak*  
*Mah., Altınordu/Ordu,*

*Tel/phone: +90 452 225 01 86/1795*  
*E-mail:ermanesnafoglu@yahoo.com.tr*

**Anahtar Kelimeler:**

Otizm Spektrum Bozukluğu,  
Vitamin B12, Folat, Vitamin  
D, tek karbon metabolizması

**Keywords:**

Autism Spectrum Disorder,  
Vitamin B12, Folate, Vitamin  
D, single carbon metabolism

*Geliş Tarihi - Received*  
*07/03/2017*

*Kabul Tarihi - Accepted*  
*15/04/2017*

# Otistik Spektrum Bozukluğu Bulunan Çocuklarda Vitamin B12, Folat ve Vitamin D Seviyelerinin İncelenmesi

## *Investigation Of Vitamin B12, Folate And Vitamin D Levels In Children With Autistic Spectrum Disorder*

### **Öz**

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) bulunan çocuklarda belirgin yiyecek seçiciliği ve bazı davranış özellikleri bulunmaktadır. Bunun sonucunda bu çocuklarda besin öğeleri eksiklikleri gelişebilmektedir. Ayrıca tek karbon metabolizması ve vitamin D, OSB'nun patogeneğinde rol oynayabilmektedir. Bu amaçla yapılan incelemede OSB bulunan çocuklarda Vitamin B12 ve Vitamin D eksikliği belirgin şekilde saptanmıştır (her iki değer için de  $p < 0.001$ ). Folat düzeylerinde ise anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ( $p: 0.487$ ). Ayrıca sözel iletişim yetersizliği ile vitamin B12 ve vitamin D değerleri arasında anlamlı olarak negatif korelasyonlar bulunmuştur ( $r: -0.234$ ;  $p: 0.042$  ve  $r: -0.297$ ;  $p: 0.009$  sırasıyla). Bununla birlikte OSB şiddetini gösteren Çocukluk çağı otizm derecelendirme ölçeği (CARS, Childhood autism rating scale) skoru ile vitamin B12 ve vitamin D arasında anlamlı olarak negatif korelasyon bulunmuştur ( $r: -0.293$ ;  $p: 0.001$  ve  $r: -0.320$ ;  $p < 0.001$ , sırasıyla). Buna göre vitamin B12 ve vitamin D, OSB'nin patogeneğinde rol oynayabilir ve OSB belirtilerinin şiddetlenmesine neden olabilir. Ayrıca OSB bulunan çocuklar sıklıkla vitamin eksiklikleri geliştirebilirler.

### **Abstract**

Children with autism spectrum disorder (ASD) have significant food selectivity and some behavioral characteristics. As a result, deficiencies in nutrients can develop in these children. In addition, single carbon metabolism and vitamin D deficiencies can play a role in the pathogenesis of ASD.

Vitamin B12 and Vitamin D deficiency was clearly detected in children with ASD who were examined for this purpose ( $p < 0.001$  for both values). There was no significant difference in folate levels ( $p: 0.487$ ). In addition, there were significant negative correlations between verbal communication impairment and vitamin B12 and vitamin D values ( $r: -0.234$ ;  $p: 0.042$  and  $r: -0.297$ ;  $p: 0.009$  respectively). However, there was a significant negative correlation between the Childhood Autism Rating Scale (CARS) sco-

re, which showed ASD severity and the vitamin B12 and vitamin D levels (r: -0.293, p: 0.001 and r: -0.320, p <0.001, respectively). Accordingly, vitamin B12 and vitamin D may play a role in the pathogenesis of ASD and may cause the symptoms of ASD to be exacerbated. In addition, children with ASD often develop vitamin deficiencies.

## Giriş

Otistik spektrum bozukluğu (OSB) terimi, iletişimde ve sosyal etkileşimde yetersizlik, tekrarlayıcı hareketler, basmakalıp davranışlar, sınırlı ilgi alanları ve faaliyetler ile karakterize geniş bir nörogelişimsel bir bozukluğu tanımlar (1,2). Son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda sıklığının giderek arttığı tespit edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada ise sıklığının %1.1 olduğu bulunmuştur (3). Güney Kore'de yapılan başka bir epidemiyolojik çalışmada ise %2 civarında görüldüğü tespit edilmiştir (4). OSB etiyolojisini belirlemeye yönelik yapılan çok sayıda çalışmalar bulunmasına rağmen, hala hastalığın neden ve nasıl oluştuğuna dair yeterli bir açıklama yapılamamıştır. Fakat bu hastalığın patogenezinde genetik katılımı gösteren güçlü deliller bulunmaktadır. Aynı zamanda bazı çevresel faktörler de epigenetik mekanizmalar ve de nova mutasyonlar yoluyla OSB patogenezinde katkıda bulunmaktadır (5,6).

Bazı nöropsikiyatrik hastalıkların vitamin B12, folat ve homosistein düzeyleri ile ilişkili olduğu ve vitamin B12, folat eksikliğinin ve homosistein yüksekliğinin çeşitli yollarla beyin fonksiyonlarını etkilediği ve spesifik olmayan psikiyatrik belirtilere neden olduğu bildirilmiştir (7). Şizofreni (8-12), otizm (12,13-16), depresyon (17-18) ve çocukluk çağı obsesif kompulsif bozukluğu (19) hastalarında yapılan pek çok çalışmalarda homosisteinin artmış olduğu, vitamin b12 ve/veya folat düzeylerinin ise düşük olduğu gösterilmiştir.

Vitamin D de psikiyatrik hastalıkların etiyolojisinde araştırılmış başka bir vitamindir. Özellikle şizofreni ve otizm etiyolojisinde vitamin D eksikliğinin önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür (20-25). Vitamin D eksikliğinin depresyon ve anksiyete bozukluklarının gelişimine de katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (26-30). Son yıllarda vitamin D'nin beyin gelişimi ve fonksiyonlarında ve nöropsikiyatrik hastalıkların etiyopatogenzinde önemli rol oynadığına dair pek çok bildiri yapılmıştır (31-33).

Bu çalışmada Türkiye'nin orta-doğu Karadeniz bölgesindeki OSB bulunan çocuk ve ergenlerde tek karbon metabolizmasıyla ilgili olarak vitamin B12 ve folat ve vitamin D düzeyleri araştırılmıştır.

## Yöntem

Hasta ve sağlıklı kontrol grupları Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuranlar arasından oluşturuldu. Hasta grubu deneklerine DSM-V kriterlerine göre tanı konul-

du. Sağlıklı kontrol grubu polikliniğe başvuran minör sorunları olan ve bu nedenle danışmanlık için gelenlerden oluşturuldu. Bütün deneklere sosyodemografik form ve çocukluk çağı otizm derecelendirme ölçeği (CARS=Childhood Autism Rating Scale) uygulandı. Rutin labaratuvar testleri (tiroid fonksiyon testleri, hemogram, rutin biyokimya) yanında vitamin b12, folat ve vitamin D ölçümü yapıldı. Kan örnekleri bütün deneklerden sabah 08:00 ile 11:00 arasında steril şartlar altında aç olarak elde edildi. Sonuçların daha doğru değerlendirilebilmesi için son bir yıl içinde nütrisyonel destek alanlar olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından onaylandı. Bütün deneklerden ve ailelerinden onam alındı.

Sosyodemografik form ve Çocukluk çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği (CARS).

Sosyodemografik veriler yaş, cinsiyet, yaşadığı yer, gebelik ve doğum öyküsü, hastalığın başlangıcı, tıbbi öykü, aile öyküsü, anne sütü alma süresi, eğitim durumu, kullandığı ilaçları ve vücut kitle indeksi (Body Mass Index, BMI= kg/m<sup>2</sup>) içermektedir. CARS 15 maddeden oluşur ve OSB'un şiddetini belirlemek için kullanılır. CARS, 15 maddenin her birinde deneği (kişiler arası iletişim, taklit, duygusal tepki, dinleme yanıtı, vücut kullanımı, nesne kullanımı, değişime uyum, görsel yanıt, tat, koku ve dokunma tepkileri, korku, sözlü iletişim, sözsüz iletişim, etkinlik düzeyi, entelektüel tepki düzeyi ve tutarlılığı ve genel izlenimler ile ilgili olarak) 1 ila 4 arasında puanlandırır. Alınan toplam puan 30 ile 36.5 arasındaysa hafif ve orta otizm, eğer 37 ile 60 arasındaysa şiddetli otizm olarak değerlendirilir. CARS çocuğun ayrıntılı bir gözlemi ve aile görüşmesi ile puanlanır. CARS'ın Türkçe uyarlamasını, geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiştir (34).

## Vitamin B12, folat ve vitamin D ölçümleri

Kısaca 1 ml venöz kan örnekleri bir gecelik açlıktan sonra antikoagülanlı tüplere toplandı (BD Vacutainer Blood Collection Tube). Serumlar oda sıcaklığında 3000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi (NF 1200R, Nuve®). Daha sonra Vitamin D seviyeleri kemilüminesan mikropartikül immün çalışma yöntemiyle Architect i1000 analizör (Abbott Laboratories, Abbot Park, Illinois, USA) cihazı ile ölçüldü. Vitamin B12, kemilüminesan mikropartikül İntrinsik Faktör yöntemiyle Abbot Labarotuarının sağladığı ticari kitler ile ölçüldü. Folat ise yine kemilüminesan mikropartikül Folat bağlama proteini ile ve Abbot Labarotuarının sağladığı ticari kit ile çalışıldı.

## İstatistik yöntemler

Veri değerlendirmeleri SPSS 22.0 software ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortalama değer± standart sapma (SD) şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenler ise yüzde (%) olarak belirtildi. Sürekli değer alan değişkenlerde Shapiro-Wilk testi ile normal dağılım olup ol-

madığı kontrol edildi. Gruplar arasında sürekli sayısal değişkenler için anlamlı farklılık olup olmadığı student-t testi ile değerlendirildi. Sürekli sayısal değişkenler arasında doğrudan ilişki olup olmadığı Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Kategorik veriler Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı.  $P < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

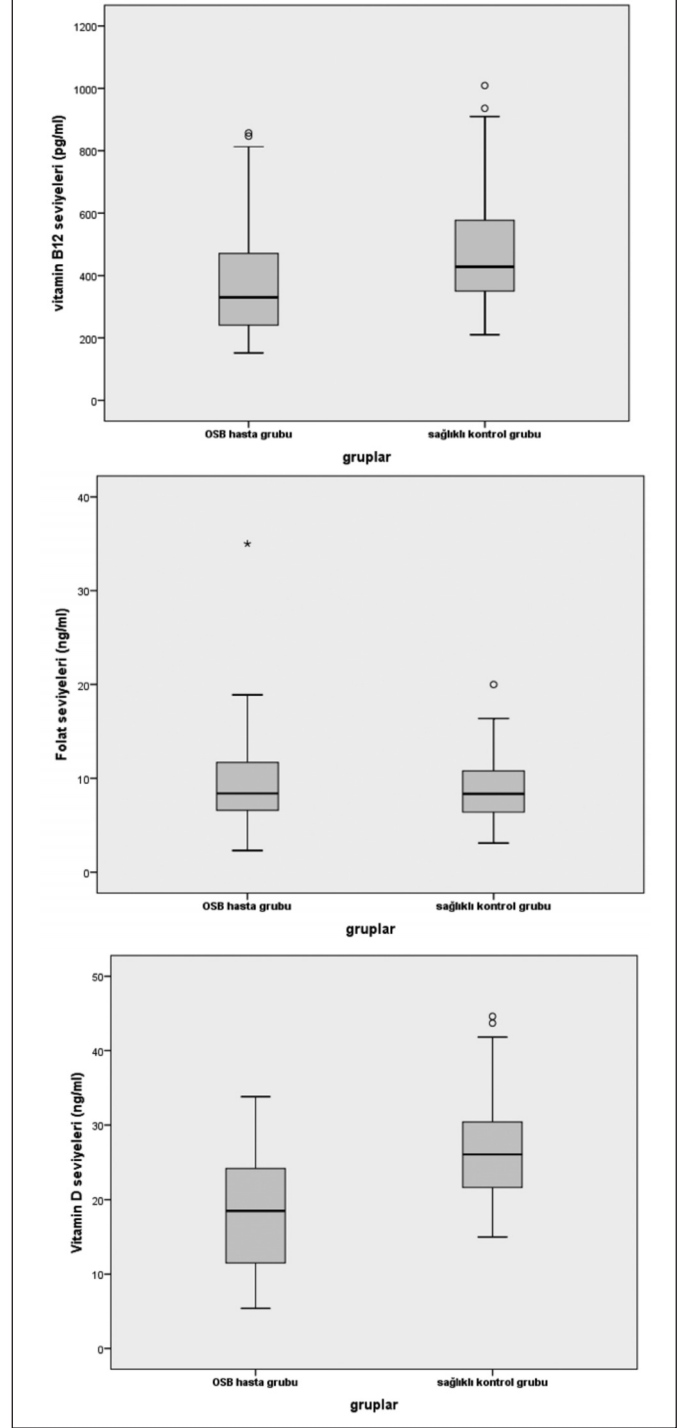
## Sonuçlar

Her iki grup arasında cinsiyet, yaş ve BMI açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmesi. CARS skoru açısından gruplar arasından anlamlı farklılık bulundu (Tablo 1). Sağlıklı kontrol grubundaki tüm denekler herhangi bir OSB belirtisi göstermediği için CARS skoru olarak en az skor olan 15 puan aldılar. İki grup arasında vitamin B12 ve vitamin D değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulundu ( $p < 0.001$  ve  $p = 0.001$ , sırasıyla). Folat değerleri açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ( $p = 0.487$ ) (Tablo 1 ve Şekil 1). Yapılan korelasyon analizlerinde anlamlı olarak, CARS skoru ile hastalığın başlama yaşı ( $r = -0.227$ ;  $p = 0.048$ ) ve sözel iletişim ( $r = 0.477$ ;  $p < 0.001$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar tespit edildi. CARS skoru ile vitamin B12 ( $r = -0.293$ ;  $p = 0.001$ ) ve vitamin D ( $r = -0.320$ ;  $p < 0.001$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyonlar bulundu (Şekil 2). Sözel iletişim seviyesi ile Vitamin B12 ve vitamin D arasında anlamlı olarak negatif korelasyonlar bulundu ( $r = -0.234$ ;  $p = 0.042$  ve  $r = -0.297$ ;  $p = 0.009$  sırasıyla).

## Tartışma

Bu çalışmada orta-doğu Karadeniz bölgesindeki OSB bulunan çocuklardaki vitamin B12, folik asit ve Vitamin D seviyeleri araştırıldı. Buna göre Vitamin B12 ve vitamin D seviyeleri OSB hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Bunun yanında hastalığın başlangıç yaşı ile otizmin şiddeti arasında anlamlı olarak negatif bir korelasyon bulundu. Buna göre hastalığın daha erken bir yaşta başlaması otizmin şiddetini de artırmaktadır. Ayrıca sözel iletişim ile otizmin şiddetini değerlendiren

Şekil 1. Vitamin değerlerinin gruplara göre dağılımı

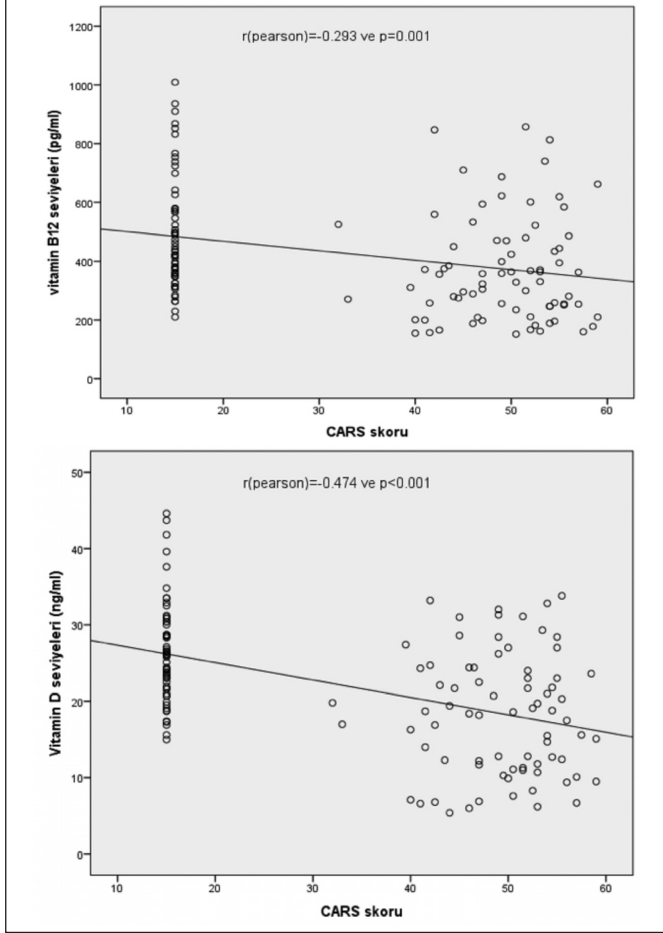


Tablo 1. Grupların karakteristik ve vitamin değerleri

	Hasta grubu (n: 76)	Kontrol grubu (n:58)	p value
Cinsiyet (Kız/Erkek)	17/59	20/38	0,172*
Yaş	7.40±3.34	7.21±3.58	0.750**
BMI	18.32±3.26	17.75±1.98	0.241**
CARS	49.28± 5.91	15	< 0.001**
Vitamin B12 (pg/ml)	369.69±78.28	489.84±194.04	<0.001**
Folate (ng/ml)	9.26±4.58	8.77±3.18	0.487**
25-OH Vitamin D (ng/ml)	18.20±7.9	26.42±6.70	<0.001**

Not: değerler ortalama±SD olarak sunulmuş \*Ki-kare p değeri, \*\*studen-t test p değeri  
CARS (Childhood autism rating scale): Çocukluk çağı otizm dercelendirme ölççeği  
BMI (Body Mass Index): Vücut kitle indeksi

**Şekil 1.** Vitamin B12 ve Vitamin D değerlerinin CARS skoruna göre dağılımı



CARS skoru arasında belirgin olarak pozitif bir korelasyon bulundu. Yani sözel iletişim sıkıntısı çeken OSB hastası bireylerin diğer otizm belirtileri de daha şiddetli olmaktadır. Bununla birlikte sözel iletişim düzeyi ile vitamin B12 ve vitamin D düzeyleri arasındaki negatif korelasyonlar da, bu vitamin düzeylerinin OSB'nin temel belirtileri arasında kabul edilen sözel iletişim yetersizliği ile birlikteliğine dikkat çekmektedir.

Tek karbon metabolizması nörotransmitterlerin, proteinlerin, nöronal membran fosfolipidlerinin metilasyon süreçlerini devam ettirir ve DNA sentezi için gereklidir (35). Bu metabolik süreçler nöropsikiyatrik belirtilerin ortaya çıkmasında merkezi bir rol oynayabilirler (36). Folat ve vitamin B12 eksikliklerinde metilasyon reaksiyonlarının azalması sonucunda nörotransmitter seviyelerinde azalma meydana gelir ve intrasellüler biyokimyasal süreçler olumsuz etkilenir (35). Bunun yanında son derece nörotoksik etkileri bulunan homosistein düzeylerinde artış meydana gelir. Artmış homosistein DNA hasarı, mitokondrial disfonksiyon, endoplazmik retikulum stresine neden olur. Ayrıca NMDA reseptörlerini aktive ederek hücre içine kalsiyum girişini artırır. Apoptotik sinyal aktive olur ve hücre içi oksidatif stres artar (7,35-39). Ayrıca tek karbon metabolizmasının DNA metilasyonu yoluyla OSB'da bulunan epigenetik mekanizmaları düzenlediği ve böylece gen-çevre etkileşimi yoluyla OSB

patogenezine katkı sağladığı düşünülmüştür (40). Vitamin B12 ve folat eksikliğinde görülen homosistein artışının, OSB patofizyolojisi ile birliktelik gösterdiği ve otistik çocuklarda vitamin eksikliklerini saptamada bir tanı aracı olarak kullanılabilmesi bildirilmiştir (41). Vitamin B12 ve folat eksikliği gibi tek karbon metabolizması ile ilişkili vitaminlerin eksikliğinde ortaya çıkabilen hiperhomosisteineminin OSB bulunan çocuklardaki iletişim eksikliği ile anlamlı ve doğrudan bir şekilde birlikteliği bulunduğu gösterilmiştir (16). Serum üzerinde yapılan bir çalışmada da OSB bulunan çocuklarda düşük düzeylerde folat ve vitamin B12 düzeyi tespit edilmiştir (14). OSB bulunan bireylerin ölüm sonrası yapılan doku çalışmalarında da beyin dokusunda vitamin B12'nin düşük olduğu bulunmuştur (12). Bu çalışmanın sonuçlarına göre serumda vitamin B12 seviyeleri normal sınırlarda görülse dahi beyin dokusunda bir eksiklik olduğu sonucuna varılabilir. Bütün bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde vitamin B12, folat ve homosisteini içeren tek karbon metabolizmasının OSB etyolojisine katkı sağladığı veya otizm şiddetini artırdığı düşünülebilir.

Vitamin D ise beyinde proliferasyon, farklılaşma, nörotransmisyon, myelinizasyon, nöron koruma (neuroprotection) ve nöroplastisite gibi beyin gelişiminde ve işlevlerinde önemli roller oynamaktadır. Bunun yanında DNA stabilizasyonu, otoimmüniteyi baskılama, anti-inflamatuvar faaliyetler, mitokondrial koruma ve oksidatif strese karşı koruma gibi fonksiyonları vardır (42). Bu nedenlerle vitamin D'nin SSS fonksiyonlarında ve hastalıklarının etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (31-32). Bunun yanında vitamin D serotonin sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan triptofan hidroksilaz gen ekspresyonunu düzenleyerek beyin serotonin konsantrasyonlarını etkiler. OSB gibi diğer bazı psikiyatrik bozukluklarda da beyin serotonerjik nörotransmisyonunda disregulasyon bulunmaktadır (43,44). Böylece vitamin D serotonin sistemi üzerinden de OSB gelişimine katkı sağlıyor olabilir.

OSB bulunan çocuklarda yiyecek seçiciliği çok yaygın olarak görülür. Bu çocuklardaki sınırlı yiyecek çeşitliliği besin öğelerinin yetersizliği ile sonuçlanabilir (45). Kısıtlı yiyecek ile beslenme sonucunda vitamin ve diğer besin öğelerinin eksikliğinin semptomatik boyuta vardığı ve ikincil olarak tıbbi bozukluklara yol açtığına dair çok sayıda vaka bildirimi vardır (46,47). Bunlardan en belirginlerinden yıllarca sadece patates kızartması yiyen otizmli bir çocukta vitamin eksikliği nedeniyle ciddi sorunlar oluşmasıdır (48). OSB bulunan ve sağlıklı çocuklarda yapılan üç günlük yiyecek kayıtlarına göre OSB bulunan çocukların önemli bir kısmının ne sebze ne de meyve tükettiği belirlenmiştir (49). Bununla beraber OSB'li çocukların diğer çocuklar gibi sık olarak sportif faaliyetlere katılmadıkları ve kapalı ortamlardan dışarıya çıkmadıkları göz önüne alındığında vitamin D sentezi için gerekli olan güneş ışınlarına daha az maruz kaldıkları ve böylece vitamin D sentezinin azaldığı düşünüle-

bilir. Ayrıca Türkiye'nin Karadeniz bölgesinin ülkenin diğer bölgelerine göre daha kuzeyde olması, bölgenin yüksek rakımlı olması ve yağmurlu gün sayısının daha fazla olması gibi nedenlerle çocukların daha az güneş ışığına maruz kaldıkları ve vitamin D sentezinin azaldığı düşünülebilir.

OSB bulunan çocuklara vitamin ve mineral desteği yapılmasının da faydalı olabileceği, bazı otistik belirtileri azalttığı da bildirilmiştir (50). Gebelik sırasında da annelerin vitamin kullanmasının OSB riskini azalttığını bildiren çalışmalar olmasına karşılık, gebelikteki folik asit desteğinin OSB riskini artırabileceği hipotezleri de bulunmaktadır (51,52).

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Daha fazla sayıda denek OSB bulunan çocuklardaki vitamin eksikliklerinin saptanmasında daha doğru sonuçlar verecektir. Ayrıca deneklerin beslenme durumlarının belirsizliği, kan numunesi alındığı sırada mevsimsel kesitlerin göz önüne alınmaması diğer kısıtlılıkları oluşturmaktadır. Bunun yanında tek karbon metabolizmasında vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin daha iyi bir göstergesi olan serum homosistein düzeylerinin belirlenmesi de göz önüne alınmalıdır. Ayrıca vitamin eksikliklerinin etiyolojik neden oluşturup oluşturmadığının daha iyi değerlendirilebilmesi için mümkün olduğunca beyin gelişiminde kritik dönem denilen ilk iki yıl içinde vitamin düzeylerinin saptanması daha doğru olacaktır.

Sonuç olarak OSB bulunan çocuklarda vitamin B12 ve Vitamin D düzeyleri belirgin şekilde düşük bulunmuştur. Bu durum hastalığın etiyolojisine katkı sağlayabileceği gibi hastalığın belirtilerinin şiddetlenmesine de neden olabilir. Bu nedenle OSB bulunan çocuklarda bu vitaminlerle birlikte diğer nutrisyonel parametrelerin değerlendirilmesi ve bu duruma ikincil tıbbi hastalıkların gelişmesine engel olmak ve otizm belirtilerinin hafiflemesi için vitamin ve mineral desteği verilmesi faydalı olabilir.

### Kaynaklar

1. American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. 2013 Washington, DC.
2. Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet* 2014; 383:896-910.
3. Baron-Cohen S, Scott FJ, Allison C, Williams J, Bolton P, Matthews FE, Brayne C. Prevalence of autism-spectrum conditions: UK school-based population study. *Br J Psychiatry* 2009;194: 500-509.
4. Kim YS, Fombonne E, Koh YJ, Kim SJ, Cheon KA, Leventhal BL. A comparison of DSM-IV pervasive developmental disorder and DSM-5 autism spectrum disorder prevalence in an epidemiologic sample. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2014;53(5):500-508.
5. Ashwood P, Wills S, Van de Water J. The immune response in autism: a new frontier for autism research. *J Leukoc Biol* 2006;80:1-15.
6. Kinney DK, Barch DH, Chayka B, Napoleon S, Munir KM. Environmental risk factors for autism: do they help cause de novo genetic mutations that contribute to the disorder?. *Medical hypotheses* 2010;74(1):102-106.
7. Stanger O, Fowler B, Piertz K, Huemer M, Haschke-Becher E, Semmler A et al.. Homocysteine, folate and vitamin B12 in neuropsychiatric diseases: review and treatment recommendations. *Expert review of neurotherapeutics* 2009;9(9): 1393-1412.
8. Kim TH, Moon SW. Serum homocysteine and folate levels in Korean schizophrenic patients. *Psychiatry investigation* 2011;8(2):134-140.
9. Haidemenos A, Kontis D, Gazi A, Kallai E, Allin M, Lucia B. Plasma homocysteine, folate and B12 in chronic schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2007;31(6):1289-1296.
10. Mabrouk H, Douki W, Mechri A, Younes MK, Omezzine A, Bouzlama A, et al.. Hyperhomocysteinemia and schizophrenia: case control study. *L'Encephale* 2011;37(4):308-313.
11. Muntjewerff JW, Kahn RS, Blom HJ, den Heijer M. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase and risk of schizophrenia: a meta-analysis. *Molecular psychiatry* 2006;11(2):143-149.
12. Zhang Y, Hodgson NW, Trivedi MS, Abdolmaleky HM, Fournier M, Cuenod M, et al.. Decreased brain levels of vitamin B12 in aging, autism and schizophrenia. *PLoS one* 2016;11(1):e0146797.
13. Tu WJ, Yin CH, Guo YQ, Li SO, Chen H, Zhang Y, et al.. Serum homocysteine concentrations in Chinese children with autism. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2013;51(2):e19-e22.
14. Al-Farsi YM, Waly MI, Deth RC, Al-Sharbaty MM, Al-Shafae M, Al-Farsi O, et al.. Low folate and vitamin B12 nourishment is common in Omani children with newly diagnosed autism. *Nutrition* 2013;29(3):537-541.
15. Ali A, Waly MI, Al-Farsi YM, Essa MM, Al-Sharbaty MM, Deth RC. Hyperhomocysteinemia among Omani autistic children: a case-control study. *Acta Biochim Pol* 2011;58(4):547-551.
16. Puig-Alcaraz C, Fuentes-Albero M, Calderón J, Garrote D, Cauli O. Increased homocysteine levels correlate with the communication deficit in children with autism spectrum disorder. *Psychiatry research* 2015;229(3):1031-1037.
17. Tolmunen T, Hintikka J, Voutilainen S, Ruusunen A, Alfthan G, Nyssönen K, et al.. Association between depressive symptoms and serum concentrations of homocysteine in men: a population study. *The American journal of clinical nutrition* 2004;80(6):1574-1578.
18. Tiemeier H, Van Tuijl HR, Hofman A, Meijer J, Kiliaan AJ, Breteler MM. Vitamin B12, folate, and homocysteine in depression: the Rotterdam Study. *American Journal of Psychiatry* 2002;159(12):2099-2101.
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. Saad K, Abdel-rahman AA, Elserogy YM, Al-Atram AA, Cannell JJ, Björklund G, et al.. Vitamin D status in autism spectrum disorders and the efficacy of vitamin D supplementation

- in autistic children. *Nutritional neuroscience* 2015;1-6.
21. Wang T, Shan L, Du L, Feng J, Xu Z, Staal WG, Jia F. Serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *European child & adolescent psychiatry* 2016;25(4):341-350.
  22. Feng J, Shan L, Du L, Wang B, Li H, Wang W, Staal WG. Clinical improvement following vitamin D3 supplementation in Autism Spectrum Disorder. *Nutritional neuroscience* 2016:1-7.
  23. Valipour G, Saneei P, Esmailzadeh A. Serum vitamin D levels in relation to schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014;99(10):3863-3872.
  24. Crews M, Lally J, Gardner-Sood P, Howes O, Bonaccorso S, Smith S, Gaughran F. Vitamin D deficiency in first episode psychosis: A case-control study. *Schizophrenia research* 2013;150(2):533-537.
  25. McGrath JJ, Eyles DW, Pedersen CB, Anderson C, Ko P, Burne TH, Mortensen PB. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study. *Archives of general psychiatry* 2010;67(9):889-894.
  26. Berk M, Sanders KM, Pasco JA, Jacka FN, Williams LJ, Hayles AL, Dodd S. Vitamin D deficiency may play a role in depression. *Medical hypotheses* 2007;69(6):1316-1319.
  27. Bertone-Johnson ER. Vitamin D and the occurrence of depression: causal association or circumstantial evidence?. *Nutrition reviews* 2009;67(8):481-492.
  28. Milaneschi Y, Hoogendijk W, Lips P, Heijboer AC, Schoevers R, Van Hemert AM, et al.. The association between low vitamin D and depressive disorders. *Molecular psychiatry* 2014;19(4).
  29. Anglin RE, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *The British journal of psychiatry* 2013;202(2):100-107.
  30. Bicăková M, Dusková M, Vítka J, Kalvachová B, Řípková D, Mohr P, Stárka L. Vitamin D in Anxiety and Affective Disorders. *Physiological Research* 2015;64:S101.
  31. Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Frontiers in neuroendocrinology* 2013;34(1):47-64.
  32. Harms LR, Burne TH, Eyles DW, McGrath JJ. Vitamin D and the brain. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011;25(4):657-669.
  33. McCann JC, Ames BN. Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction?. *The FASEB Journal* 2008;22(4):982-1001.
  34. Sucuoglu B, Oktem F, Akkok F, Gokler B. A study of the scales for the assessment of the children with autism. *Psikiyatri, Psikoloji, Psikofarmakoloji* 1996;4:116-121.
  35. Bottiglieri T. Homocysteine and folate metabolism in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2005;29(7):1103-1112.
  36. Coşar A, İpcioğlu OM, Özcan Ö, Gültepe M. Folate and homocysteine metabolisms and their roles in the biochemical basis of neuropsychiatry. *Turkish journal of medical sciences* 2014;44(1):1-9.
  37. Ho PI, Ortiz D, Rogers E, Shea TB. Multiple aspects of homocysteine neurotoxicity: glutamate excitotoxicity, kinase hyperactivation and DNA damage. *Journal of neuroscience research* 2002;70(5):694-702.
  38. Bhatia P, Singh N. Homocysteine excess: delineating the possible mechanism of neurotoxicity and depression. *Fundamental & clinical pharmacology* 2015;29(6):522-528.
  39. Mattson MP, Shea TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends in neurosciences* 2003;26(3):137-146.
  40. Schaevitz LR, Berger-Sweeney JE. Gene-environment interactions and epigenetic pathways in autism: The importance of one-carbon metabolism. *ILAR Journal* 2012;53(3-4):322-340.
  41. Ka u na-Czapli ska J, urawicz E, Michalska M, Rynkowski J. A focus on homocysteine in autism. *Acta Biochim Pol* 2013;60(2):137-142.
  42. Cannell JJ, Grant WB. What is the role of vitamin D in autism?. *Dermato-endocrinology* 2013;5(1):199-204.
  43. Patrick RP, Ames BN. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *The FASEB Journal* 2014;28(6):2398-2413.
  44. Patrick RP, Ames BN. Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior. *The FASEB Journal* 2015;29(6):2207-2222.
  45. Bandini LG, Anderson SE, Curtin C, Cermak S, Evans EW, Scampini R, et al.. Food selectivity in children with autism spectrum disorders and typically developing children. *The Journal of pediatrics* 2010;157(2):259-264.
  46. Clark JH, Rhoden DK, Turner DS. Symptomatic vitamin A and D deficiencies in an eight-year-old with autism. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1993;17(3):284-286.
  47. McAbee GN, Prieto DM, Kirby J, Santilli AM, Setty R. Permanent visual loss due to dietary vitamin A deficiency in an autistic adolescent. *Journal of child neurology* 2009;24(10):1288-1289.
  48. Tanoue K, Matsui K, Takamasu T. Fried-potato diet causes vitamin A deficiency in an autistic child. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2012;36(6):753-755.
  49. Swartz A, Patton K, Phillips S, Truex L, Weems M, Must A, Bandini L. Dietary Absence of Fruits and Vegetables over a 3-Day Period: An Analysis Comparing Children with Autism Spectrum Disorder (ASD) and Typically Developing (TD) Children. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 2016;116(9):A76.
  50. Adams JB, Audhya T, McDonough-Means S, Rubin RA, Quig D, Geis E, et al.. Effect of a vitamin/mineral supplement on children and adults with autism. *BMC pediatrics* 2011;11(1):111.
  51. Leeming RJ, Lucock M. Autism: Is there a folate connection?. *Journal of inherited metabolic disease* 2009;32(3):400-402.
  52. Schmidt RJ, Hansen RL, Hartiala J, Allayee H, Schmidt LC, Tancredi DJ, et al.. Prenatal vitamins, one-carbon metabolism gene variants, and risk for autism. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 2011;22(4):476.