



Özgül Öğrenme Güçlüğü Olan Çocuklarda Çinko ve B12 Vitamini Düzeyleri

Zinc and Vitamin B12 Levels in Children with Learning Disabilities

Birce Dilge Taşkın¹, Zeynep Selen Karalök¹, Ümmü Aydoğmuş¹, Esra Gürkaş¹, Merve Yoldaş², Alev Güven¹, Cahide Yılmaz¹

¹Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji - Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji - Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çocukluk çağında çinko eksikliği; öğrenme güçlüğü, konsantrasyon bozukluğu, gecikmiş kognitif gelişim ile ilişkiliyken, düşük B12 vitamini düzeyleri ise; duyu-durum ve davranış değişiklikleri ve bellek problemlerine yol açabilmektedir. Amacımız; çinko ve vitamin B12 eksikliklerinin, ülkemizde sık tanımlanan ve bir toplum problemi haline gelmekte olan özgül öğrenme güçlüğüne etkilerinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Mart - Aralık 2014 tarihleri arasında, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji - Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği'ne başvuran, özgül öğrenme güçlüğü tanısı almış olan, 4-18 yaş arasındaki 206 hasta ve pediatri polikliniğine başvuran, 4-18 yaş arasındaki 206 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 412 gönüllü çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: İki yüz altı hastanın 136'sı (%66) erkek, 70'i (%34) kız; 206 kontrol grubununun 120'si (%58) erkek, 86'sı (%42) kızdı. Hasta ve kontrol gruplarının serum çinko düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken (p=0,00), B12 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,12).

Sonuç: Çalışmamızda; özgül öğrenme güçlüğü olan çocuklardaki çinko değerleri aynı yaş grubundaki normal çocuklarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu. Özgül öğrenme güçlüğü çeken çocukların çinko eksikliği ile ilişkisinin olduğu, fakat B12 eksikliği ile ilişkisinin olmadığı gösterildi. Sonuç olarak; bu çocuklara son derece kolay olan oral çinko takviyesi vermenin alternatif bir tedavi yaklaşımı olabileceği ortaya kondu.

Anahtar Kelimeler: B12 vitamini eksikliği, çinko eksikliği, özgül öğrenme güçlüğü

ABSTRACT

Aim: In childhood, while zinc deficiency is related to learning disabilities, concentration impairment, delayed cognitive development; low vitamin B12 level may lead to memory problems, mood and behavioral changes. Our aim is to investigate the effects of zinc and vitamin B12 deficiencies on learning disabilities, which are being more frequently defined and becoming a social problem in our country.

Materials and Methods: This study was performed on a total of 412 children. Two hundred six children with learning disabilities between the ages of 4 and 18, who had been referred to Ankara Pediatric Hematology - Oncology Training and Research Hospital Neurology Clinic; and 206 healthy controls between the ages of 4 and 18, who applied the to pediatrics clinic, between March and December 2014 were included in the study.

Results: Of the 206 children with learning disabilities, 136 (66%) were male and 70 (34%) were female. In the control group, 120 (58%) children were male, 86 (42%) were female. We determined a significant difference in the blood serum zinc levels of the children with learning disabilities and the healthy control group (p=0.00). However, there was no significant difference in vitamin B12 levels (p=0.12).

Conclusion: In our study, we found that the zinc levels of children with learning disabilities were significantly low compared to the zinc levels of the normal children of the same age. It was determined that there was an association between zinc deficiency and learning disabilities, however, no association was found between vitamin B12 deficiency and learning disabilities. Thus, we came to the conclusion that simply giving oral zinc supplements to the children who have learning disabilities can be an alternative treatment.

Keywords: Vitamin B12 deficiency, zinc deficiency, learning disabilities

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Birce Dilge Taşkın, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji - Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 532 490 42 22 E-posta: birdilge@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 06.06.2016 Kabul tarihi/Accepted: 04.08.2016

©Telif Hakkı 2016 Galenos Yayınevi

The Journal of Pediatric Research Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Özgül öğrenme bozukluğu; gerekli girişimlerde bulunulmuş olmasına karşın, en az altı aydır süren, öğrenme ve okul becerilerini kullanma güçlükleridir. Özgül öğrenme bozukluğu olan çocukta; sözcük okumanın yanlış ya da yavaş ve çok çaba gerektiriyor olması, okumanın anlamını anlama güçlüğü, harf harf söyleme/yazma güçlükleri, yazılı anlatım güçlükleri, sayı algısı, sayı gerçekleri ya da hesaplama güçlükleri, sayısal akıl yürütme güçlüklerinden en az bir tanesi bulunur (1).

Çinko ve vitamin B12 eksikliği, gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla diyetle alım kusuruna bağlı gelişir. İstatistiklere göre; genel dünya popülasyonunun %17,3'ü çinko eksikliği geliştirme riski taşımaktadır (2). Çinko santral sinir sisteminde; proteinlere bağlı-ekstrasellüler veya sitoplazmik-serbest iyonik şekilde olmak üzere iki formda bulunmaktadır (3). Bu formlarıyla çinko, aksonal ve sinaptik iletimde önemli bir role sahiptir. Hücre gelişimi ve farklılaşmasında, nükleik asit metabolizmasında, beyin tübül gelişimi ve fosforilasyonunda görev alan bir elementtir (4,5). Çinko eksikliği; beyin gelişimi için gerekli olan DNA, RNA ve protein sentezinde bozukluklara yol açar (6). Gebelik ve yenidoğan dönemindeki eksiklikler; kognitif fonksiyon bozuklukları, bellek problemleri, dikkat sorunları ve nöropsikolojik davranış anormalliklerine yol açabilir (4). Çocukluk çağında düşük çinko değerleri; öğrenme güçlüğü, konsantrasyon bozukluğu, apati, letarji, bellek problemleri ve zihinsel yetersizlik ile ilişkili bulunmuştur (2,6). B12 vitamini ise; metiyonin sentezinde kofaktör rolüne sahiptir ve DNA sentezi için gereklidir. Ayrıca miyelin sentezi ve nörotransmitter regülasyonunda da görevi vardır (7). Normalden düşük B12 vitamini düzeyleri; periferik nöropati, optik atrofi, psikoz, otonomik disfonksiyon, duygu-durum ve davranış değişiklikleri, psikoz ve bellek problemlerine yol açabilmektedir (8).

Biz de çalışmamızda; nörokognitif gelişimde önemli role sahip olan çinko ve B12 vitamininin eksikliklerinin özgül öğrenme güçlüğü ile olan ilişkilerini araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Mart - Aralık 2014 tarihleri arasında, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji - Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği'ne başvuran, Tanısal ve İstatistiksel Mental Bozukluklar Kılavuzu-5 kriterlerine göre özgül öğrenme güçlüğü tanısı alan 206 hasta ve pediatri polikliniğine başvuran, herhangi bir nörolojik hastalığı bulunmayan, 206 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 412 gönüllü prospektif olarak yürütülen bu çalışmaya dahil edildi. Zihinsel yetersizlik ile ayırıcı tanıyı yapmak amaçlı hastaların hepsine Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği Yeniden Gözden Geçirilmiş testi yapıldı. Kişinin öyküsü, okuldan edinilen bilgiler ve ruhsal-eğitsel değerlendirilmenin klinik açıdan bir araya getirilmesiyle özgül öğrenme güçlüğü tanısı kesinleştirildi. Hasta ve kontrol grubunun serum çinko ve B12 vitamini düzeyleri incelendi. Çinko normal referans aralığı; 0,7-1,3 ug/mL, B12 vitamini normal değeri; >200 pg/mL olarak kabul edildi.

Çalışma için etik kurul onayı; Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji - Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden 2015-052 onay numarası ile alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışma verilerinin istatistiksel incelemeleri IBM SPSS 20.0 bilgisayar programı ile (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL) yapıldı. Sürekli ve kesikli sayısal verilerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler ise gözlem sayısı ve yüzde (%) olarak belirtildi. Gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann-Whitney U testiyle incelendi.

Bulgular

İki yüz altı hastanın 136'sı (%66) erkek, 70'i (%34) kız, 206 kontrol grubunun 120'si (%58) erkek, 86'sı (%42) kızdı. Hasta grubunun yaş ortalaması; 9 (4-17) iken, kontrol grubunun yaş ortalaması; 11 (1-18) olarak saptandı (Tablo I). Hasta grubunun ortalama serum çinko düzeyi; 0,69 (0,44-1,02) ug/mL, kontrol grubunun ise; 0,95 (0,58-1,09) ug/mL idi. Hasta ve kontrol gruplarının serum çinko düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,00$). Hasta grubunun ortalama serum B12 vitamini düzeyi; 227 (78-727) pg/mL iken, kontrol grubununki 236 (93-1176) pg/mL idi. Hasta ve kontrol gruplarının serum B12 vitamini düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,12$) (Tablo II). Hasta ve kontrol gruplarının çinko ve B12 vitamini sayısal değerlerinin karşılaştırılması boksör torbası grafiği şeklinde gösterilmiştir (Şekil 1 ve 2).

Tartışma

Çinko eksikliği; dikkat, hafıza ve öğrenmeyi bozarak kognitif fonksiyonların gelişimini negatif yönde etkileyebilir (9). Çinko bir çok katalitik enzimin fonksiyon görmesinde kritik role sahiptir (10). Çinko nöroprotektif özelliğe sahip olmakla beraber, hipokampal gelişimden de sorumludur (11). B12

	Hasta (n=206)	Kontrol (n=206)
Erkek	136 (%66)	120 (%58)
Kız	70 (%34)	86 (%42)
Yaş	9 (4-17)	11 (1-18)

	Hasta	Kontrol	p
Çinko (ug/mL)	0,69 (0,44-1,02)	0,95 (0,58-1,09)	0,00*
B12 vitamini (pg/mL)	227 (78-727)	236 (93-1176)	0,12

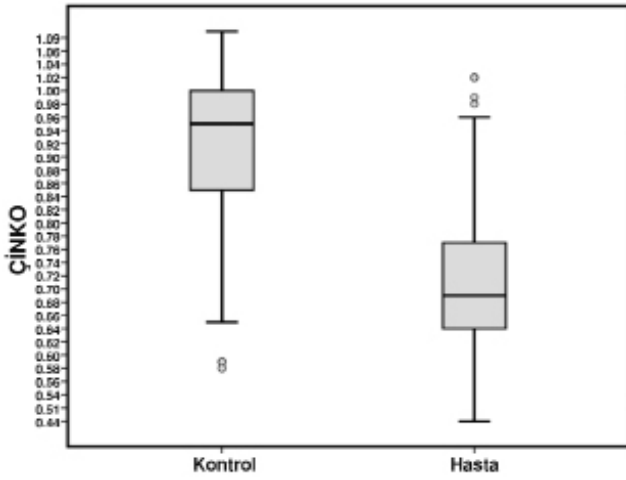
vitamini, insan metabolizmasında majör role sahiptir. Enerji üretimi, yağ asitleri, fosfolipid ve protein sentezinde görev alır (12). B12 vitamini eksikliği; nörolojik, kognitif, psikiyatrik bozukluklara ve duygu-durum değişikliklerine yol açan en yaygın nedenlerden biridir (7).

Hayvan modellerinde; çinko gereksinimi ile öğrenme arasındaki ilişki araştırılmış ve çinko takviyesinin öğrenme yeteneğini kazanma açısından çok önemli olduğu, çinko eksikliğinin de geçici öğrenme güçlüğüne neden olduğu kanıtlanmıştır (13).

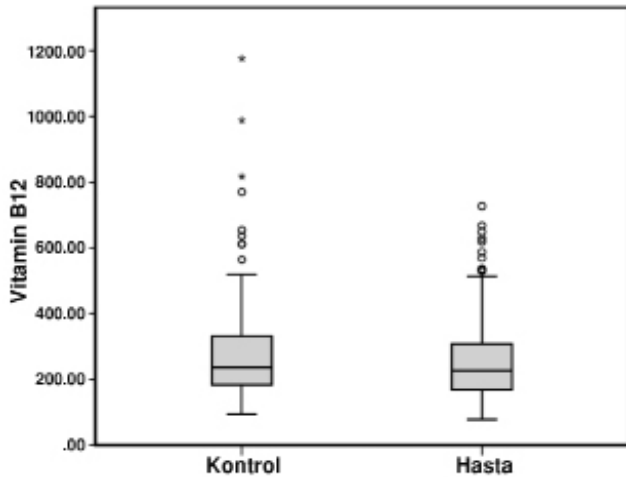
Literatürde çinko eksikliğinin hayvan modellerinde hipokampus bağımlı bellek ve öğrenme üzerinde negatif etkiye yol açtığı, insan çalışmalarında ise dikkat ve kısa dönem bellek problemlerine neden olduğu vurgulanmıştır (2). Literatürde özgül öğrenme güçlüğünde çinko takviyesi verilerek sonuçları ortaya konmuş bir çalışma olamamakla beraber, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan Türk çocuklarında yapılmış bir çalışma bulunmaktadır. Çift kör,

plasebo kontrollü bu çalışmada; çinko sülfat ve plasebo 12 hafta boyunca hastalara verilmiştir. Sonuç olarak plasebo ile karşılaştırıldığında, çinko sülfat takviyesi alan çocukların hiperaktivite skorlarında anlamlı bir düzelleme saptanmıştır (14). Bu yüzden özgül öğrenme güçlüğünde çinko takviyesi ile ilgili de yeni, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bir hayvan modelinde; beyin travması sonrası verilen çinko tedavisinin uzun dönem kognisyon ve davranış üzerine etkisi araştırılmıştır. İntraperitoneyal çinko enjeksiyonunun anhedoniyi azalttığı, diyetle alınan çinko takviyesinin de kognisyon ve davranış üzerine pozitif etkisinin olduğu ortaya konmuştur (15). Yine başka bir hayvan modelinde de çinko takviyesinin anksiyete, depresyon ve psikoz tedavisinde ek tedavi olarak etkili olabileceği gösterilmiştir (16). Şimdiye kadar yapılmış birçok çalışmada çinko eksikliğinin çoklu nörokognitif bozukluklara yol açabileceği vurgulanmış ve çinko takviyesi ile bulgulara düzelleme olduğu gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda özgül öğrenme güçlüğünde anlamlı bir şekilde çinko eksikliği olduğunu gösterdik. Tabii ki özgül öğrenme güçlüğünde çinko takviyesinin fayda sağlayabileceğini ispatlamak için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca sosyal ve kültürel faktörlerin de özgül öğrenme güçlüğü'nün ortaya çıkmasında katkısı olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. B12 vitamini eksikliği de çinko eksikliği gibi çoklu nörolojik bulgulara yol açmaktadır. Fakat çalışmamızda özgül öğrenme güçlüğü olan çocuklarla sağlıklı çocuklar karşılaştırıldığında, B12 vitamini eksikliği açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Bizce bunun nedeni iki şekilde açıklanabilir. Birincisi; B12 eksikliğinin öğrenme üzerine etkisi diğer nörolojik etkilerinden çok daha az olabilir. İkincisi ise; Türk toplumunda sağlıklı çocuklarda da beslenme eksikliğine bağlı B12 vitamini eksikliği son derece yaygın olduğu için kontrol grubu ile hasta grubumuzun eksiklik seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmamış olabilir.



Şekil 1. Kontrol ve hasta gruplarının çinko sayısal değerlerinin boksör torbası grafiği ile karşılaştırılması



Şekil 2. Kontrol ve hasta gruplarının B12 vitamini sayısal değerlerinin boksör torbası grafiği ile karşılaştırılması

Sonuç

Özgül öğrenme güçlüğü, genellikle ilk defa çocukluk yaş grubunda ve tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sık olarak tanımlanan bir yetersizlik durumudur. Bu tanıyı alan çocuklarda primer yaklaşım özel eğitime yönlendirmek ve aralıklı takiptir. Çalışmamızda; özgül öğrenme güçlüğü olan çocuklardaki çinko değerleri aynı yaş grubundaki normal çocuklarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu. Çinko eksikliği ile özgül öğrenme güçlüğü arasında ilişki olduğu fakat B12 eksikliği ile özgül öğrenme güçlüğü arasında ilişki olmadığı gösterildi. Bu çocuklara son derece kolay bir tedavi şekli olan oral çinko takviyesi vermek alternatif bir yaklaşım olabilir. Tabii ki bu konu ile ilgili çift kör, plasebo kontrollü, çinko tedavisi öncesi ve sonrası uzun dönem takip ve değerlendirmenin yapılacağı yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bizim çalışmamızın bir önemi de; gelecekte yapılabilecek yeni çalışmalara fikir vermektir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji - Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden 2015-052 onay numarası ile alınmıştır, Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve Editörler kurulu dışındaki kişilerce değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Birce Dilge Taşkın, Zeynep Selen Karalök, Ümmü Aydoğmuş, Esra Gürkaş, Alev Güven, Cahide Yılmaz, Konsept: Birce Dilge Taşkın, Zeynep Selen Karalök, Cahide Yılmaz, Dizayn: Birce Dilge Taşkın, Zeynep Selen Karalök, Cahide Yılmaz, Veri Toplama veya İşleme: Birce Dilge Taşkın, Zeynep Selen Karalök, Ümmü Aydoğmuş, Esra Gürkaş, Merve Yoldaş, Alev Güven, Cahide Yılmaz, Analiz veya Yorumlama: Birce Dilge Taşkın, Zeynep Selen Karalök, Literatür Arama: Birce Dilge Taşkın, Yazan: Birce Dilge Taşkın.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, D. C, American Psychiatric Association, 2013.
2. Hagmeyer S, Haderspeck JC, Grabrucker AM. Behavioral impairments in animal models for zinc deficiency. *Front Behav Neurosci* 2014;8:443.
3. Szweczyk B. Zinc homeostasis and neurodegenerative disorders. *Front Aging Neurosci* 2013;5:33.
4. Contestabile A, Pena-Altamira E, Virgili M, Monti B. Zinc supplementation in rats impairs hippocampal-dependent memory consolidation and dampens post-traumatic recollection of stressful event. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26:1070-82.
5. Adebayo OL, Sandhir R, Adenuga GA. Protective roles of selenium and zinc against postnatal protein-undernutrition-induced alterations in Ca (2+)-homeostasis leading to cognitive deficits in Wistar rats. *Int J Dev Neurosci* 2015;43:1-7.
6. Pfeiffer CC, Braverman ER. Zinc, the brain and behavior. *Biol Psychiatry* 1982;17:513-32.
7. Issac TG, Soundarya S, Christopher R, Chandra SR. Vitamin B12 deficiency: an important reversible co-morbidity in neuropsychiatric manifestations. *Indian J Psychol Med* 2015;37:26-9.
8. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency - A 21st century perspective. *Clin Med (Lond)* 2015;15:145-50.
9. Bhatnagar S, Taneja S. Zinc and cognitive development. *Br J Nutr* 2001; 85 Suppl 2: S139-45.
10. McCall KA, Huang C, Fierke CA. Function and mechanism of zinc metalloenzymes. *J Nutr* 2000;130:1437S-46.
11. Hershinkel M, Aizenman E, Andrews G, Sekler I. Zinc bells rang in Jerusalem! *Sci Signal* 2010;3:2.
12. Akcaboy M, Malbora B, Zorlu P, Altinel E, Oguz MM, Senel S. Vitamin B12 Deficiency in Infants. *Indian J Pediatr* 2015;82:619-24.
13. Takeda A, Takefuta S, Okada S, Oku N. Relationship between brain zinc and transient learning impairment of adult rats fed zinc-deficient diet. *Brain Res* 2000;859:352-7.
14. Bilici M, Yildirim F, Kandil S, et al. Double-blind, placebo-controlled study of zinc sulfate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:181-90.
15. Cope EC, Morris DR, Scrimgeour AG, Levenson CW. Use of zinc as a treatment for traumatic brain injury in the rat: effects on cognitive and behavioral outcomes. *Neurorehabil Neural Repair* 2012;26:907-13.
16. Joshi M, Akhtar M, Najmi AK, Khuroo AH, Goswami D. Effect of zinc in animal models of anxiety, depression and psychosis. *Hum Exp Toxicol* 2012;31:1237-43.