

## OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA UYGULANAN GÜNCEL DİYET YAKLAŞIMLARI

Hacer Merve FİDAN<sup>1</sup>, Volkan ÖZKAYA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

☎ 0009-0009-8710-5852

☎ 0000-0001-7576-2083

### ÖZ

Otizm spektrum bozukluğu tekrarlayıcı- anormal davranış, sınırlı ilgi alanları, sosyal iletişim ve etkileşimlerdeki bozulmalarla karakterize, çok faktörlü nörogelişimsel bir bozukluktur. Otizmlilerde, seçici yeme tutumu, gastrointestinal sistem bozuklukları, vitamin ve mineral eksikliklerine sık rastlanmaktadır. Otizmliler çocukların besin seçimlerini besinin renk, tat, sıcaklık gibi duyu özelliklerine göre yaptıkları ve genelde beslenmelerinin sınırlı olduğu bilinmektedir. Beslenme alışkanlıklarında karbonhidrat içeriği yüksek yiyecekler fazla miktarda bulunmaktadır. Yetersiz meyve ve sebze tüketimi, lif alımının sınırlı olması ve gastrointestinal sistemdeki bozulmalardan dolayı konstipasyon prevalansı yüksektir. Otizm ve semptomlarını iyileştirmek için bazı diyet yaklaşımları uygulanmaktadır. Bunlar arasında glutensiz, ketojenik, kazeinsiz, glutensiz ve kazeinsiz, düşük fermente olabilir oligosakkarit, disakkarit, monosakkarit ve polioller diyeti (FODMAP) gibi diyetler bulunmaktadır. Bu derlemenin amacı, otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda alternatif diyet yaklaşımları ve etkilerini incelemektir.

**Anahtar Kelimeler:** Otizm, beslenme, diyet yaklaşımları, ketojenik diyet, gluten, kazein

### CURRENT DIET APPROACHES APPLIED IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER ABSTRACT

Autism spectrum disorder is a multifactorial neurodevelopmental disorder characterized by repetitive- abnormal behavior, limited interests, and impairments in social communication and interactions. Picky eating habits, gastrointestinal system disorders, and vitamin and mineral deficiencies are common in individuals with autism. It is known that children with autism make their food choices based on the sensory properties of food such as color, taste, and temperature, and their nutrition is generally limited. Foods with high carbohydrate content are abundant in dietary habits. The prevalence of constipation is high due to inadequate fruit and vegetable consumption, limited fiber intake and disruptions in the gastrointestinal tract. Some dietary approaches are applied to improve autism and its symptoms. These include diets such as gluten-free, ketogenic, casein-free, gluten-free and casein-free, low-fermentable oligosaccharide, disaccharide, monosaccharide, and polyols diet (FODMAP). This review aims to examine alternative dietary approaches and their effects on children with autism spectrum disorder.

**Keywords:** Autism, nutrition, dietary approaches, ketogenic diet, gluten, casein

#### İletişim/Correspondence

Hacer Merve FİDAN

İstanbul Medipol Üniversitesi,

Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

İstanbul, Türkiye

E-posta: fidanhacermerve@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 19.02.2024

Kabul tarihi/Accepted: 06.05.2024

DOI: 10.52881/gsbdergi.1439803

## GİRİŞ

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), tekrarlayan/ anormal davranış, sınırlı ilgi alanları, sosyal iletişim ve etkileşimlerdeki sorunlarla karakterize edilen multikompleks nörogelişimsel bir bozukluktur (1). Otizm spektrum bozukluğu Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-5 (DSM-5) sınıflamasında tanımlanmamış iletişim bozukluğunda yer almaktadır (2). Otizm etiyojisinin ve semptom değişkenliğinin genetik ve çevresel pek çok etkene bağlı olarak değiştiği, bu değişkenlerden dolayı semptomların şiddetinin de bireyler arasında farklılık gösterebileceği bildirilmiştir. Otizmin gelişmesinde genetiğin %40-90 arasında etkili olabileceği, ayrıca neonatal hipoksi, gestasyonel diyabet, gebelikte valproat kullanımı, babanın >50 ve annenin >40 yaş olması, erken doğum, annede obezite varlığı ve folik asit alımı gibi faktörlerin OSB gelişimini etkileyebileceği belirtilmektedir (3). Gastrointestinal sistem (GİS) işlev bozuklukları ve otoimmünitenin OSB'nin gelişmesinde etkili olduğu belirtilmektedir (4). Özellikle semptom değişkenliğinin büyük oranda çevresel faktörler tarafından belirlenebileceği görülmektedir (5). Çevresel faktörler arasında civa, kurşun, arsenik, pestisit, ftalat ve poliklorlu bifenil maruziyeti sayılmaktadır (6). Otizm spektrum bozukluğu prevalansının Amerika Birleşik Devletleri'nde 4 ve 8 yaşındaki çocuklarda sırasıyla %1,7 ve %1,85 Avrupa'da ise %0,38-1,55 arasında (Almanya'da 0-24 yaş aralığında %0,38, İspanya'da 3-5 yaş aralığında %1,55) değiştiği bilinmektedir. Son epidemiyolojik verilerde dünya genelinde OSB insidansının 1/100'den daha yüksek olduğu saptanmıştır (7). Otizmin

Türkiye'deki prevalansı bilinmemekle birlikte İstanbul'da yapılan bir çalışmada 117 çocuktan 1'inde OSB olduğu belirlenmiştir (8).

## OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU VE BESLENME İLE İLİŞKİLİ SORUNLAR

Otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde dış dünyaya ilginin azalması, kendi iç dünyasında yaşama, öfke nöbetleri, saldırganlık, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) gibi davranışsal belirtilerin yanı sıra gastrointestinal sistem bozuklukları, uyku bozuklukları, depresyon, kendine zarar verme, değişime direnç, sallanma/ düşme gibi hareketler ve bağlam dışında kelime tekrarı gibi sorunlar bulunmaktadır (4). Otizmlilerde seçici yeme davranışı, konstipasyon, diyare, besin alerjisi ve/ veya besin intoleransı, metabolik bozukluklar, yeme bozuklukları ve besin ögesi eksiklikleri de sık görülmektedir (9, 10). Besin seçiciliğine yeme davranışı bozukluklarının eşlik etmesiyle çeşitli beslenme sorunları meydana gelmektedir. Sık rastlanan seçici yeme davranışı ve GİS sorunlarının bazı vitamin (A, D, E, K, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>) ve mineral (selenyum, iyot, krom, magnezyum, çinko, fosfor) yetersizliklerine neden olduğu gösterilmiştir (11, 12). Guo ve arkadaşlarının (13) çalışmasında seçici yeme davranışı, yeni besinlere direnç gösterme ve yeme sorunlarının OSB'li çocuklarda daha sık görüldüğü, ayrıca serum A ve D vitamini seviyelerinin OSB'li çocuklarda anlamlı derece düşük olduğu belirlenmiştir. Yapılan bir çalışmada, OSB'li çocukların %84'ünde besin seçiciliği, %78,7'sinde besin reddi, %76,5'inde hızlı yeme, %60,3'ünde çiğneme sorunları ve %19,1'inde kusma tespit edilmiştir (14). Otizmlilerde

besin tercihini besinin rengi, dokusu, şekli, sıcaklığına göre yaptığı ve seçici yeme davranışı sergiledikleri, bu yeme davranışına bağlı olarak da yetersiz besin alımı, pika ve düzensiz yemek zamanları gibi sorunlar yaşadıkları ifade edilmektedir (15). Seçici yeme davranışı tekrarlayıcı ve kısıtlı davranışların ek bir ifadesi olarak da kabul görmektedir (16). Besinlerin tat ve dokularına aşinalık kazandırmak için yeni yiyeceklerin kademeli olarak sunulması önerilirken bu noktadaki zaman ve aşamalar net olarak belirtilememektedir. Normal gelişim gösteren akranlarına kıyasla OSB'li çocukların daha az meyve ve sebze tükettikleri, daha düşük kalsiyum ve protein aldıkları, tam tahıl tüketiminden kaçındıkları; beyaz ekmek, pizza, kek, kurabiye, dondurma gibi karbonhidrat ve yağ içeriği yüksek yiyecekleri daha fazla tercih ettikleri belirlenmiştir (16). Bu doğrultuda OSB'li çocuklarda protein kaynağı olan besinlerin reddi, düşük meyve- sebze tüketimi, nişasta içeriği yüksek paketli yiyecek ve atıştırmalıkların fazla tüketimi ile sonuçlanmakta, böylelikle vücut ağırlığında hızlı bir artış gerçekleşmektedir. Bu duruma azalan fiziksel aktivitenin eşlik etmesi OSB'de obezite prevalansının artışına neden olmaktadır (17).

Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda yaygın görülen bu beslenme sorunlarına rağmen besin ögesi yetersizliği/ eksikliği hakkında veriler sınırlıdır. Otizmlilerde çocuklarda sıklıkla rastlanan beslenme ve GİS sorunlarının yalnızca OSB'nin başka bir semptomu olmadığı, aynı zamanda sosyal ve davranışsal semptomların oluşmasında da aktif bir rol oynadığı düşünülmektedir (18). Bu nedenle, beslenme müdahaleleri, GİS ve davranışsal semptomları hafifletmek için klinik gözetim olsun ya da

olmasın OSB'li çocuk ve aileleri tarafından sıklıkla kullanılmaktadır. Otizm prevalansının son 10 yılda istikrarlı bir şekilde artması, mevcut tedavi etkinliğinin sınırlı ve belirsiz olması nedeniyle birçok aile, geleneksel tedavilere ek olarak çocukların semptomlarını tedavi etmek için tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAT) uygulamalarına başvurmaktadır (19). Pediatrik otizmde TAT kullanım yaygınlığının %76'ya kadar çıkabileceği belirtilmektedir (20). Otizmlilerde sağlıklı bireylere kıyasla 4 kattan daha fazla GİS problemlerinin görüldüğü, en sık konstipasyon, diyare, karın ağrısı ve gastroözofageal reflü hastalığının rapor edildiği bildirilirken GİS disfonksiyonu ile nöbet, uyku bozuklukları ve psikiyatrik problemlerin ilişkili olduğu da ifade edilmektedir (21).

Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda yetersiz lif alımıyla birlikte yüksek karbonhidrat ve yağ içerikli işlenmiş besinlerin aşırı tüketimine bağlı olarak disbiyozisin giderek yaygınlaştığı bildirilmektedir. İntestinal mikrobiyotadaki değişiklikler, OSB'li çocuklarda görülen GİS semptomlarının yanı sıra bazı nöropsikiyatrik semptomları da tetiklemektedir (5, 22). Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi, yaşam ortamı, yeme alışkanlıkları ve antibiyotik kullanımı gibi çevresel faktörlere bağlı olarak değişebileceğinden çeşitli ırklar farklı bağırsak mikrobiyom özellikleriyle karakterize edilir (23). Bu bağlamda mikrobiyota değişikliği ve GİS problemleri sonuç değil, OSB etiolojisinde yer alan etkenler olarak da görülmektedir (24, 25). Beyin-bağırsak aksı başta olmak üzere pek çok sistemin etkileşimi otizmin seyrini etkileyebileceğinden bu durum bazı hipotezleri de beraberinde getirmiştir. Opioid fazlalığı teorisi, artan bağırsak

geçirgenliğinde (sızdıran bağırsak) gluten ve kazeinin yeterince parçalanamaması ve kan dolaşımına girebilen opioid aktivitesine sahip peptitleri (gluteomorfin ve  $\beta$ -kazomorfin gibi) üretmesi ve bu peptitlerin opioid reseptörlerine bağlanarak merkezi sinir sistemini etkilediği hipotezine dayanmaktadır (26). Opioid agonisti olarak işlev gören bu sindirilmemiş peptitlerin ağrı duyarlılığını azalttığı ve otizme özgü davranışların şiddetini arttırdığı düşünülmektedir (15). Bir incelemede OSB'li çocuklarda serum  $\beta$ -kazomorfin konsantrasyonlarının sağlıklı çocuklara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur (27).

Otizmin tedavisinde birçok yeni farmakolojik ajan ve düzenleyiciler geliştirilmeye çalışılsa da OSB'nin temel semptomları için onaylanmış bir ilaç hala bulunmamaktadır. Özellikle sosyal iletişim ve kaygıya yönelik davranışsal ve psikolojik müdahalelerin OSB semptom tedavisinde etkili olduğu belirtilmektedir (28). Diyet müdahaleleri OSB'li bireylerde sıklıkla kullanılsa da literatürde eliminasyon veya kısıtlayıcı diyetlerin etkinliği, uygulama kriterleri ve olası olumsuz etkileri konusunda tartışmalar mevcuttur.

### **OTİZMDE UYGULANAN GÜNCEL DİYET YAKLAŞIMLARI**

Otizmlı çocuklarda işlenmiş besin tüketiminin fazlalığı, yetersiz protein alımı, yetersiz sebze- meyve tüketimi, sindirim-emilimle ilgili sorunlar büyüme ve gelişmede yetersizliklere neden olmaktadır. Dengesiz beslenmeye bağlı mikrobiyotanın bozulması ve bağırsak geçirgenliğinin artması, çeşitli vitaminlerin emilim ve sentezinde azalmalara neden olarak otizmin seyrini olumsuz etkileyebilmektedir (20).

Bu duruma ek olarak opioid fazlalığı teorisi de göz önüne alındığında glutensiz (GF), kazeinsiz (CF), glutensiz ve kazeinsiz (GFCF) gibi alternatif diyetler gündeme gelmiştir. Bu alternatif diyetlerin semptomları hafifletmedeki etkinliği ve OSB'li çocuklarda sağlıklı beslenme alışkanlıklarının önemi görülse de otizmlı çocuklarda bu farkındalığı sağlamak oldukça güçtür. Ebeveynlerin tüm çabasına rağmen yemeye eşlik eden davranış sorunları ve öfke nöbetleri nedeniyle OSB'li çocukların beslenmesini kontrol etmek ebeveynler için zorlayıcı olmaktadır (17).

Otizmlı çocuklarda DEHB'nin sık görülmesi, DEHB'li bireylerde uygulanabilen oligoantijenik diyet yaklaşımını akla getirmiştir. Oligoantijenik diyetin temeli yapay renklendirici, aroma verici ve koruyucuları sınırlamak yerine yüksek alerjen olduğundan şüphelenilen besinlerin eliminasyonuna odaklanır. Sınırlı eliminasyon diyeti ya da hipoalerjenik diyet olarak da bilinen oligoantijenik diyet müdahalesinde inek sütü, peynir, yumurta, çikolata ve fındık gibi yüksek alerjen besinlere yer verilmez. Tipik olarak 2-5 haftalık bir eliminasyon aşamasını içerir ve eliminasyonda pirinç, marul, hindi, armut ve su gibi birkaç hipoalerjenik besine yer verilir. Sonrasında OSB semptomlarında önemli bir azalma olup olmadığı izlenerek bu besinlere olan duyarlılık belirlenir. Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda fiziksel ve/veya davranışsal bozukluklardan sorumlu olan besinleri belirlemede bir teşhis aracı olarak hizmet eder (29, 30).

Ebeveynlerin GİS sorunlarını azaltacağı ve olumlu davranış değişiklikleri sağlayacağı inancıyla diyet müdahalelerine yöneldikleri bildirilmiştir (19).

Endokrin sistem, sinir sistemi ve immün sistem arasındaki bağlantı ve beyin-bağırsak eksenini üzerindeki potansiyel mekanizmaları nedeniyle eliminasyon diyetlerinin, bağırsak florasını düzenleyerek OSB tedavisinde potansiyel yarar sağlayabileceği belirtilmiştir (29).

### **Ketojenik Diyet**

Nörodejeneratif hastalıkların yüksek glikoz konsantrasyonu ve insülin direnciyle olan bağlantısına karşılık ketojenik diyetin (KD) güçlü hipoglisemik ve insülin konsantrasyonunu azaltıcı potansiyeli, bu hastalıklarda KD uygulamasını yaygınlaştırmıştır. Gama aminobütirik asit (GABA) beyindeki ana inhibitör ve merkezi sinir sistemindeki birincil uyarıcı nörotransmitterdir. Ketojenik diyet GABA seviyelerini arttırarak, nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADP) azlığını kompanse ederek mitokondriyal fonksiyonun iyileşmesine, böylelikle nörotransmitter modülasyonu yoluyla OSB davranışlarının iyileşmesine katkı sağlamaktadır (31). Ketojenik diyetin olumlu etkileri arasında inflamasyonun azalması, bağırsak mikrobiyotası modülasyonu, aşırı nöron aktivasyonunun azalması, dopamin üretimi ve glutaminin GABA'ya dönüşümünün artması sayılmaktadır (32). Otizmlilerde çocuklarda ortalama epilepsi prevalansının %12 olduğu, bu oranın 13 yaş ve üzeri ergenlerde %26'ya yükseldiği bildirilmiştir (33). Otizmde epilepsi insidansının artması ve pediatrik nöbetlerde KD uygulamasındaki klinik başarı nedeniyle OSB'de KD en çok araştırılan diyetler arasındadır (34). Otizmlilerde 187 çocukla yürütülen bir çalışmada KD'nin otistik özellikleri iyileştirdiği gösterilmiştir (35). Yapılan bir çalışmada KD uygulamasının OSB'nin davranışsal anormalliklerini ve

temel OSB semptomlarını iyileştirmede etkili olduğu belirlenmiştir (36). Bir vaka raporunda 6 yaşındaki otizmlilerde hastanın KD müdahalesinden bir ay sonra davranış ve zekasında iyileşmeler görüldüğü, bunun 16 aylık gözlem dönemi sonuna kadar devam ettiği belirlenmiştir (37). El-Rashidy ve arkadaşlarının (38) çalışmasında OSB'li çocuklarda KD ve GFCF diyetin etkileri değerlendirildiğinde KD ve GFCF diyet grubunun her ikisinde de kontrol grubuna kıyasla otizm tedavisi değerlendirme testi (ATEC) ve Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeği (CARS) puanlarında önemli bir gelişme görüldüğü, biliş ve sosyallik açısından daha iyi sonuçlar olduğu belirlenmiştir. Otizmlilerde çocuklarda orta zincirli yağ asidi ile desteklenmiş KD ve GF diyetin uygulandığı bir diğer çalışmada, KD uygulamasından 3 ay sonra tekrarlayan davranış skorunda [otizm tanı gözlem ölçeği-2 (ADOS-2), ve CARS-2'ye göre] anlamlı bir fark olmadığı, uygulamanın sonunda 6 hastada önemli iyileşme ve 2 hastada orta düzeyde iyileşme görülürken 7 hastada herhangi bir değişiklik olmadığı belirlenmiştir (39). Ketojenik diyetin yan etkileri arasında konstipasyon, diyare, kusma, hipoglisemi, uyuşukluk, bitkinlik ve yorgunluk yer almaktadır (40). Uzun süreli KD uygulayan çocuklar büyüme geriliği, gastrointestinal semptomlar, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi ve mikro besin eksiklikleri açısından risk altındadır (41, 42).

Ketojenik diyete uyumun OSB'li birey ve aileleri için zor olabileceği, yan etkilerinin ise OSB semptomlarını şiddetlendirebileceği göz önüne alındığında KD'nin deneyimli bir beslenme uzmanı ve hekim gözetiminde uygulanması oldukça önemlidir.

### **Glutensiz – Kazeinsiz Diyet**



Glutensiz diyet gluten içeren tüm besinlerin diyetten çıkarılmasını, kazeinsiz diyet ise sütte bulunan kazein peptidini, yani tüm süt ve süt ürünlerinin eliminasyonunu kapsar. Olası etki mekanizması olarak uygun şekilde sindirilmemiş gluten ve kazein metabolitlerinin kan dolaşımına girerek kan beyin bariyerini aşır nörolojik anormallikler ve davranış bozukluğuna neden olması gösterilmektedir (29).

Bir incelemede OSB'li bireylerde GFCF diyet müdahalesinin iletişim, basmakalıp hareketler, saldırganlık, öfke nöbetleri ve DEHB gibi belirtilerde iyileşme sağladığı görülmüştür (43). Normal IQ aralığındaki 66 OSB'li çocukla yapılan bir çalışmada, 8 haftalık GF diyetten sonra katılımcıların bir kısmı GF diyetle devam ederken bir kısmı 6 ay boyunca günde en az bir gluten içeren bir öğün tüketmeye devam etmiş ve çalışma sonucunda gruplar arasında otizm semptomları ve entelektüel yetenekleri arasında bir fark olmadığı bulunmuştur (44). González-Domenech ve arkadaşlarının (45) yaptığı çalışmada OSB'li çocuk ve adolesanlarda 6 ay normal diyet (gluten ve kazein dahil) ve akabindeki 6 aylık GFCF diyet uygulamasının ardından GFCF diyetin ciddi davranış değişiklikleri sağlamadığı görülmüştür. Bir diğer çalışmada GFCF diyet uygulayan OSB'li çocuklarda vücut kütle indeksi, toplam enerji alımı, sodyum, kalsiyum, fosfor ve pantotenik asit alımlarının yetersiz, triptofan da dahil olmak üzere esansiyel amino asitlerle ilgili eksikliklerin daha fazla olduğu belirlenmiştir (46).

Glutensiz ve kazeinsiz diyetlerin besin seçimi ve yeme davranışlarını etkilemesi kaçınılmazdır. Ebeveynler için bu durum yiyecek alışverişi, yiyecek hazırlama zamanı ve maliyetinin artmasına yol açarak

sosyal izolasyona neden olabilmektedir. Glutensiz ve kazeinsiz diyet üzerine yapılan bazı sistematik incelemelerde bu beslenme yöntemini desteklemek ya da çürütmek için yeterli veriye ulaşılmadığı, bu nedenle alerji ya da intolerans teşhis edilmedikçe otizmlili çocuklara GFCF diyetin önerilmemesi gerektiği belirtilmiştir (47, 48).

### **Diğer Diyet Yaklaşımları**

Otizm spektrum bozukluğu tanısı alan çocukların yaklaşık yarısı stimülan, alfa-2 agonistler, antipsikotik, antikonvülsan ve antidepresan gibi psikofarmakolojik ajanlar kullanmaktadır. Bu nedenle OSB'li çocukların ebeveynleri ve sağlık profesyonelleri tarafından GİS ve davranışsal semptomları hafifletmeye yardımcı olabilecek alternatif tedaviler araştırılmaktadır. En sık KD, GF, CF ve GFCF diyetler kullanılsa da son zamanlarda farklı beslenme müdahaleleri de tercih edilmektedir (19). Otizmlili çocuklarda GİS problemleri, inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) ve irritabl bağırsak sendromu (IBS) semptomlarına benzerlik göstermektedir. Ayrıca OSB ve IBD'nin benzer genetik ve çevresel risk faktörlerine sahip olduğu düşünülmektedir. Randomize kontrollü çalışmalarda düşük fermente edilebilir oligosakkaritler, disakkaritler, monosakkaritler ve polioller (FODMAP) diyetinin IBS ve IBD semptomlarının yönetimi için etkili olduğu, bu nedenle OSB'li çocuklarda GİS problemlerin azaltılması ve davranış problemlerinin düzelmesinde FODMAP müdahalesinin etkili olabileceği iddia edilmektedir (49). Nogay ve arkadaşlarının (50) yaptığı çalışmada düşük FODMAP diyeti ve kontrol grubu arasında davranış problemleri açısından anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur.

Hiperaktivite ve dikkat dağınıklığı gibi mental bozuklukları iyileştirme amacıyla uygulanan Feingold diyeti ilk olarak 1970 yılında gıda katkı maddeleriyle hiperaktivitenin ilişkilendirildiği araştırma takibinde tasarlanan bir eliminasyon diyeti olarak ortaya çıkmıştır. Bu diyetle yapay gıda boyaları, yapay tatlandırıcılar, koruyucular ve aspartam, neotam ve alitam gibi bileşenler diyetten çıkarılır (51). Yapılan bir çalışmada yapay renklendirici ve bir çeşit gıda katkı maddesi olan sodyum benzoat tüketiminin hiperaktivitede artışa neden olduğu bulunmuştur (52).

Spesifik karbonhidrat diyeti (SCD) ilk kez 1920'lerde Sidney Haas tarafından tanımlan ve çölyak hastalığının tedavisinde uygulanan kısıtlayıcı bir diyettir (5). Kompleks karbonhidratların monosakkaritlere kıyasla sindiriminin çok daha uzun sürmesi ve emilim zorluklarına yol açabilmesi, ayrıca OSB'li bireylerde disakkaridaz enzim seviyelerinin düşük olması nedeniyle SCD uygulamasındaki amaç, karbonhidrat malabsorpsiyon semptomlarını hafifletmek ve disbiyozla sonuçlanan patojenik bağırsak mikrobiyotasının çoğalmasını azaltmaktır (53, 54). Spesifik karbonhidrat diyeti tahıllar, patates, süt ürünlerinin çoğu, şeker ve işlenmiş yiyecekler gibi nişasta içeren besinleri kısıtlarken meyve ve sebzeler, bal, bazı baklagiller, kuru yemişler, etler ve yumurta dahil monosakkaritlerin tüketimini önerir (55). Abele ve arkadaşlarının (56) çalışmasında OSB semptomlarını hafifletme amacıyla birkaç takviyeyle (omega-3, probiyotikler, D vitamini, C vitamini) birlikte SCD uygulamasının otizm semptomlarını azaltmada güvenli ve etkili olduğu bulunmuştur. Bir vaka çalışmasında 4 aylık SCD uygulamasının dışkı kıvamında ve

tekrarlayıcı davranış semptomlarında iyileşme sağladığı belirlenmiştir (55).

Otizmlili bireylerde oksalat metabolizması bozukluğu görülebilmektedir. Bir incelemede OSB'li çocuklarda sağlıklı akranlarına kıyasla önerilen değerden 2,5 kat yüksek idrar ve 3 kat daha fazla plazma oksalat konsantrasyonu rapor edilmiştir (57). Oksalik asit gibi bileşiklerin GİS disfonksiyonuyla birlikte sinir sistemindeki anormalliklere neden olması, ayrıca bozulmuş nörolojik gelişime olan etkisi sebebiyle düşük oksalat diyetinin faydalı olabileceği düşünülse de bu diyetin OSB'li bireyler üzerindeki etkinliğini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır (58, 59, 60).

Otizimde bir diğer yaklaşım soyasız diyet uygulamasıdır. Soya da gluten ve kazein gibi opioid bileşikleri üretebilir ve OSB'li bireylerde inflamatuvar olabilir (61). Bir incelemede bebekliğinde soya içeren mama ile beslenen OSB'li bireylerin soyasız mamayla beslenenlere kıyasla ateşli nöbet geçirme olasılığı 2,1 kat daha fazla bulunmuştur (62).

Paleo diyeti nişasta, tahıllar, tüm baklagiller, ilave şeker ve süt ürünleri dahil belirli karbonhidratları ortadan kaldırır. Paleo diyeti otizmlili bireylerin sıklıkla düşük disakkaridaz enzim seviyelerine sahip olması, bu durumun ise disbiyoz ve sindirim sorunlarına katkıda bulunması nedeniyle öneriler arasında gösterilmektedir (54).

### **BESİN TAKVİYELERİ**

Otizimde görülen bazı vitamin ve mineral eksiklikleri için besin ögesi desteğinin yapılması önerilirken bu desteklerin OSB semptomlarını hafifletebileceğine de dikkat çekilmiştir (63). Otizmde en yaygın kullanılan desteklerin multivitaminler (%77,8), D vitamini (%44,9), omega-3 (%42,5), probiyotik (%36,5) ve magnezyum (%28,1) olduğu belirlenirken

alfa lipoik asit, N-Asetil Sistein, metilfolat, selenyum, lipozomal kurkumin ve melatonin gibi diğer takviyelerin de kullanıldığı, ayrıca takviye alımında bağışıklık sistemi fonksiyonunu desteklemek ve uyku kalite- süresini arttırmak gibi nedenler bulunduğu ifade edilmektedir (20).

Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda çoklu doymamış yağ asitleri metabolizmasında kusurlar gözlenirken bu durumun inflamatuvar sitokinlerdeki artış, oksidatif stres ve nörotransmitterlerdeki işlev bozukluklarıyla ilişkili olduğu belirlenmiştir (64). Otizm spektrum bozukluğu olan 54 çocuk ile yapılan bir çalışmada 6 ay boyunca 800 mg/ gün dokosa heksaenoik asit (DHA) ve 25 mg/ gün eikosa pentaenoik asit (EPA) uygulamasının klinik iyileşme ve daha iyi bir antiinflamatuvar yanıt sağladığı belirlenmiştir (65). Otizmlilerde çocuklarda omega-3'ün etkisini inceleyen bir başka çalışmada, takviyenin nörolojik semptomlar açısından anlamlı bir değişim sağlamadığı bulunmuştur (66).

Otizmlilerde 109 çocukla yapılan bir çalışmada dört ay boyunca 300 IU D vitamini/ kg/ gün takviyesinin otizm semptomlarında önemli iyileşmeler sağladığı belirlenmiştir (67). Feng ve arkadaşları (68) tarafından yapılan bir çalışmada üç aylık D vitamini takviyesinin CARS puanlarında önemli iyileşmeler sağladığı görülmüştür.

Otizmlilerde bireylerde proinflamatuvar sitokin ve oksidatif stres seviyelerinin artması nöroinflamasyona neden olur (69). Omega-3'ün nöroinflamasyon ve oksidatif stresi azaltmada, D vitamininin ise nörotrofinlerin üretimini teşvik ederek beyin dokusunu korumada etkili olduğu bilinmektedir (70,71) . Bu bağlamda D vitamini ve omega-3 oksidatif stres ve inflamatuvar yanıt üzerinde güçlü bir

sinerjistik etki gösterebilmektedir (72, 73). Bir vaka raporunda otizmin temel semptomlarını hafifletmek için güvenli ve etkili bir terapötik strateji olarak omega-3 ve D vitamininin birlikte takviyesi önerilmiştir (74).

Otizimde metilasyon döngüsünde eksiklikler olduğu bildirilmiş, bu bağlamda metilasyonu destekleyebilecek folat, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> gibi mikro besinlerin diyetle eklenmesi düşünülmüştür (5).

Otizmlilerde bazı kişilerde L-karnitin metabolizmasında bozulmalar görülebileceği, bu nedenle diyetlerinin L-karnitinle desteklenmesinin fayda sağlayabileceği belirtilmektedir (75). Otizm spektrum bozukluğu olan 30 çocukla yapılan bir çalışmada 6 aylık 100 mg/ kg/ gün sıvı L-karnitin takviyesinin CARS skorlarında anlamlı iyileşme sağladığı bulunmuştur (76). Otizmlilerde bireylerde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 12 aylık bir tedaviyle kapsamlı bir beslenme ve diyet müdahalesinin (vitamin-mineral, esansiyel yağ asidi, L-karnitin ve sindirim enzimleri takviyesi, Epsom tuz banyoları ve glutensiz-kazeinsiz- soyasız diyet) sözel olmayan entelektüel yetenekte önemli bir gelişme sağladığı görülmüştür (77).

Otizimde disbiyozis ve eşlik eden GİS anomalilerinin tedavisi için uygun bakteri topluluğunun kurulması önerilir. Bu nedenle probiyotik desteğinin OSB semptomlarını kontrol etme ve/ veya azaltma konusunda yardımcı olabileceği ileri sürülmektedir (60). Parracho ve arkadaşları (78) tarafından yürütülen çift kör çapraz tasarımlı bir çalışmada 4-16 yaş aralığındaki OSB'li çocuklarda *Lactobacillus plantarum* WCSF1 takviyesinin dışkı mikrobiyotasını önemli ölçüde değiştirdiği ve plasebo beslenmeye



kıyasla probiyotik alımı sırasında bağırsak fonksiyonunu iyileştirdiği bulunmuştur.

### SONUÇ VE ÖNERİLER

Otizm patofizyolojisinin karmaşıklığı göz önüne alındığında tek bir tedavi veya müdahalenin tüm OSB'li bireylerde etkili olamayacağı açıkça görülmektedir. Yapılan müdahalelerde örneklem boyutunun küçük olması, ebeveyn gözlemlerinin öznelliği, diyet tedavisine bağlı kalmanın zorluğu, uygulamalardaki diyet bileşimi ve takviye dozajındaki farklılıklar nedeniyle sınırlamalar çok açıktır. Otizmin heterojen özellikler barındırması, bu heterojenitede epigenetik etkiler ve genetik farklılıklar olduğu, bu nedenle de kişiselleştirilmiş beslenme önerilerinin daha etkili olabileceği belirtilmektedir. Bu doğrultuda optimal diyet önerisi için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Diyet müdahalesi esnasında malnütrisyon, yeme bozuklukları ve GİS semptomlarına karşı dikkatli olunmalıdır. Özellikle çocuklarda büyüme ve gelişmenin sağlanabilmesi için doğru besin kaynaklarından optimal beslenmeye ulaşmak önemlidir. Otizm semptomlarını hafifletmek için multidisipliner yaklaşıma önem verilmelidir.

### SINIRLILIKLAR

Otizm spektrum bozukluğunda semptomları hafifletmek amacıyla çeşitli diyet müdahaleleri uygulanmaktadır. Semptomların ve uygulanan tedavilerinin çeşitliliği nedeniyle kullanılacak takviyeler de farklılık göstermektedir. Mevcut duruma ek olarak uygulanan diyet ve/veya takviye müdahalesinin öznelliği göz önüne alındığında net bir veriye ulaşmak oldukça zordur.

### ARAŞTIRMA KATKI ORANI BEYANI

*HMF: Literatür taranması, yorumlanması ve makale yazılması.*

*VÖ: Literatür taranması, yorumlanması ve makale yazılması.*

### MADDİ DESTEK/ TEŞEKKÜR

Herhangi bir maddi destek alınmamıştır.

### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

### KAYNAKÇA

1. Masi, A., DeMayo, M. M., Glozier, N., & Guastella, A. J. An overview of autism spectrum disorder, heterogeneity and treatment options. *Neuroscience bulletin*. 2017; 33(2): 183-193.
2. Volkmar, F. R., & McPartland, J. C. (2014). From Kanner to DSM-5: autism as an evolving diagnostic concept. *Annual review of clinical psychology*, 10, 193-212.
3. Lord, C., Brugha, T. S., Charman, T., Cusack, J., Dumas, G., Frazier, T., ... & Veenstra-VanderWeele, J. Autism spectrum disorder. *Nature reviews Disease primers*. 2020; 6(1): 1-23.
4. Çekici, H., & Sanlier, N. Current nutritional approaches in managing autism spectrum disorder: A review. *Nutritional neuroscience*. 2019; 22(3): 145-155.
5. Karhu, E., Zukerman, R., Eshraghi, R. S., Mittal, J., Deth, R. C., Castejon, A. M., ... & Eshraghi, A. A. Nutritional interventions for autism spectrum disorder. *Nutrition reviews*. 2020; 78(7): 515-531.
6. Sealey, L. A., Hughes, B. W., Sriskanda, A. N., Guest, J. R., Gibson, A. D., Johnson-Williams, L., ... & Bagasra, O. (2016). Environmental factors in the development of autism spectrum disorders. *Environment international*, 88, 288-298.
7. Bougeard, C., Picarel-Blanchot, F., Schmid, R., Campbell, R., & Buitelaar, J. Prevalence of autism spectrum disorder and co-morbidities in children and adolescents: a systematic literature review. *Frontiers in psychiatry*. 2021; 12: 744709.
8. Oner, O., & Munir, K. M. Modified checklist for autism in toddlers revised (MCHAT-R/F) in an urban metropolitan sample of young children in Turkey. *Journal of autism and developmental disorders*. 2020; 50: 3312-3319.

9. Gogou, M., & Kolios, G. Are therapeutic diets an emerging additional choice in autism spectrum disorder management?. *World Journal of Pediatrics*. 2018; 14(3): 215-223.
10. Raspini, B., Prosperi, M., Guiducci, L., Santocchi, E., Tancredi, R., Calderoni, S., ... & Cena, H. Dietary Patterns and Weight Status in Italian Preschoolers with Autism Spectrum Disorder and Typically Developing Children. *Nutrients*. 2021; 13(11): 4039.
11. Sharp, W. G., Postorino, V., McCracken, C. E., Berry, R. C., Criado, K. K., Burrell, T. L., & Scahill, L. Dietary intake, nutrient status, and growth parameters in children with autism spectrum disorder and severe food selectivity: An electronic medical record review. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2018; 118(10): 1943-1950.
12. Björklund, G., Meguid, N. A., Dadar, M., Pivina, L., Kałużna-Czaplińska, J., Józwiak-Pruska, J., ... & Chirumbolo, S. Specialized diet therapies: exploration for improving behavior in autism spectrum disorder (ASD). *Current Medicinal Chemistry*. 2020; 27(40): 6771-6786.
13. Guo, M., Zhu, J., Yang, T., Lai, X., Lei, Y., Chen, J., & Li, T. Vitamin A and vitamin D deficiencies exacerbate symptoms in children with autism spectrum disorders. *Nutritional neuroscience*. 2019; 22(9): 637-647.
14. Leader, G., Tuohy, E., Chen, J. L., Mannion, A., & Gilroy, S. P. Feeding problems, gastrointestinal symptoms, challenging behavior and sensory issues in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*. 2020; 50(4): 1401-1410.
15. Baspinar, B., & Yardimci, H. Gluten-Free Casein-Free Diet for Autism Spectrum Disorders: Can It Be Effective in Solving Behavioural and Gastrointestinal Problems?. *The Eurasian Journal of Medicine*. 2020; 52(3): 292.)
16. Narzisi A, Masi G, Grossi E. Nutrition and autism spectrum disorder: between false myths and real research-based opportunities. *Nutrients*. 2021; 13(6): 2068
17. Doreswamy S, Bashir A, Guarecuco JE, Lahori S, Baig A, Narra LR, Patel P, Heindl SE. Effects of Diet, Nutrition, and Exercise in Children With Autism and Autism Spectrum Disorder: A Literature Review. *Cureus*. 2020; 12(12): e12222.
18. Jarmołowska, B., Bukalo, M., Fiedorowicz, E., Cieślińska, A., Kordulewska, N. K., Moszyńska, M., ... & Kostyra, E. (2019). Role of milk-derived opioid peptides and proline dipeptidyl peptidase-4 in autism spectrum disorders. *Nutrients*, 11(1), 87.
19. Yu, Y., Huang, J., Chen, X., Fu, J., Wang, X., Pu, L., ... & Cai, C. Efficacy and safety of diet therapies in children with autism spectrum disorder: a systematic literature review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology*. 2022; 13: 844117.
20. Trudeau, M. S., Madden, R. F., Parnell, J. A., Gibbard, W. B., & Shearer, J. Dietary and supplement-based complementary and alternative medicine use in pediatric autism spectrum disorder. *Nutrients*. 2019; 11(8): 1783.
21. Madra, M., Ringel, R., & Margolis, K. G. Gastrointestinal issues and autism spectrum disorder. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*. 2020; 29(3): 501-513.
22. Tan, Q., Orsso, C. E., Deehan, E. C., Kung, J. Y., Tun, H. M., Wine, E., ... & Haqq, A. M. Probiotics, prebiotics, synbiotics, and fecal microbiota transplantation in the treatment of behavioral symptoms of autism spectrum disorder: A systematic review. *Autism Research*. 2021; 14(9): 1820-1836.
23. Chen, L., Zhang, Y. H., Huang, T., & Cai, Y. D. (2016). Gene expression profiling gut microbiota in different races of humans. *Scientific reports*, 6(1), 23075.).
24. Inoue, R., Sakaue, Y., Sawai, C., Sawai, T., Ozeki, M., Romero-Pérez, G. A., & Tsukahara, T. (2016). A preliminary investigation on the relationship between gut microbiota and gene expressions in peripheral mononuclear cells of infants with autism spectrum disorders. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 80(12), 2450-2458.
25. Doenyas, C. (2018). Gut microbiota, inflammation, and probiotics on neural development in autism spectrum disorder. *Neuroscience*, 374, 271-286.
26. Doenyas, C. Dietary interventions for autism spectrum disorder: New perspectives from the gut-brain axis. *Physiology & behavior*. 2018; 194: 577-582.
27. Jarmołowska, B., Bukalo, M., Fiedorowicz, E., Cieślińska, A., Kordulewska, N. K., Moszyńska, M., ... & Kostyra, E. Role of milk-derived opioid peptides and proline dipeptidyl

- peptidase-4 in autism spectrum disorders. *Nutrients*. 2019; 11(1): 87.
28. Baribeau, D., Vorstman, J., & Anagnostou, E. Novel treatments in autism spectrum disorder. *Current Opinion in Psychiatry*. 2022; 35(2): 101-110.
  29. Ly, V., Bottelier, M., Hoekstra, P. J., Arias Vasquez, A., Buitelaar, J. K., & Rommelse, N. N. (2017). Elimination diets' efficacy and mechanisms in attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *European child & adolescent psychiatry*, 26, 1067-1079.
  30. Duff, J. (2014). Nutrition for ADHD and Autism. *Clinical Neurotherapy*, 357-381.
  31. Li, Q., Liang, J., Fu, N., Han, Y., & Qin, J. (2021). A ketogenic diet and the treatment of autism spectrum disorder. *Frontiers in pediatrics*, 9, 650624.
  32. Dyrńska, D., Kowalcze, K., & Paziewska, A. (2022). The role of ketogenic diet in the treatment of neurological diseases. *Nutrients*, 14(23), 5003.
  33. Viscidi, E. W., Triche, E. W., Pescosolido, M. F., McLean, R. L., Joseph, R. M., Spence, S. J., & Morrow, E. M. (2013). Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and co-occurring epilepsy. *PLoS one*, 8(7), e67797.
  34. Pizzo, F., Collotta, A. D., Di Nora, A., Costanza, G., Ruggieri, M., & Falsaperla, R. (2022). Ketogenic diet in pediatric seizures: a randomized controlled trial review and meta-analysis. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 22(2), 169-177.
  35. Spilioti, M., Evangelidou, A. E., Tramma, D., Theodoridou, Z., Metaxas, S., Michailidi, E., ... & Gibson, K. M. (2013). Evidence for treatable inborn errors of metabolism in a cohort of 187 Greek patients with autism spectrum disorder (ASD). *Frontiers in human neuroscience*, 7, 858.
  36. Ruskin, D. N., Fortin, J. A., Bisnauth, S. N., & Masino, S. A. (2017). Ketogenic diets improve behaviors associated with autism spectrum disorder in a sex-specific manner in the EL mouse. *Physiology & behavior*, 168, 138-145.
  37. Żarnowska, I., Chrapko, B., Gwizda, G., Nocuń, A., Mitosek-Szewczyk, K., & Gasior, M. (2018). Therapeutic use of carbohydrate-restricted diets in an autistic child; a case report of clinical and 18FDG PET findings. *Metabolic brain disease*, 33, 1187-1192.
  38. El-Rashidy, O., El-Baz, F., El-Gendy, Y., Khalaf, R., Reda, D., & Saad, K. Ketogenic diet versus gluten free casein free diet in autistic children: a case-control study. *Metabolic brain disease*. 2017; 32(6): 1935-1941.
  39. Lee, R. W., Corley, M. J., Pang, A., Arakaki, G., Abbott, L., Nishimoto, M., ... & Wong, M. A modified ketogenic gluten-free diet with MCT improves behavior in children with autism spectrum disorder. *Physiology & behavior*. 2018; 188: 205-211.
  40. Varesio, C., Grumi, S., Zanaboni, M. P., Mensi, M. M., Chiappedi, M., Pasca, L., ... & De Giorgis, V. (2021). Ketogenic dietary therapies in patients with autism spectrum disorder: facts or fads? A scoping review and a proposal for a shared protocol. *Nutrients*, 13(6), 2057.
  41. Kossoff, E. H., Zupec-Kania, B. A., Amark, P. E., Ballaban-Gil, K. R., Christina Bergqvist, A. G., Blackford, R., ... & Charlie Foundation, and the Practice Committee of the Child Neurology Society. (2009). Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*, 50(2), 304-317.
  42. Kwiterovich Jr, P. O., Vining, E. P., Pyzik, P., Skolasky Jr, R., & Freeman, J. M. (2003). Effect of a high-fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in children. *Jama*, 290(7), 912-920.
  43. Alamri, E. S. Efficacy of gluten-and casein-free diets on autism spectrum disorders in children. *Saudi Medical Journal*. 2020; 41(10): 1041.
  44. Piwowarczyk, A., Horvath, A., Pisula, E., Kawa, R., & Szajewska, H. Gluten-free diet in children with autism spectrum disorders: a randomized, controlled, single-blinded trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2020; 50(2): 482-490.
  45. González-Domenech, P. J., Díaz Atienza, F., García Pablos, C., Fernández Soto, M. L., Martínez-Ortega, J. M., & Gutiérrez-Rojas, L. Influence of a combined gluten-free and casein-free diet on behavior disorders in children and adolescents diagnosed with autism spectrum disorder: a 12-month follow-up clinical trial. *Journal of autism and developmental disorders*. 2020; 50(3): 935-948.
  46. Croall, I. D., Hoggard, N., & Hadjivassiliou, M. Gluten and autism spectrum disorder. *Nutrients*. 2021; 13(2): 572.
  47. Plaza-Diaz, J., Flores-Rojas, K., Torre-Aguilar, M. J. D. L., Gomez-Fernández, A. R., Martín-

- Borreguero, P., Perez-Navero, J. L., ... & Gil-Campos, M. Dietary patterns, eating behavior, and nutrient intakes of spanish preschool children with autism spectrum disorders. *Nutrients*. 2021; 13(10): 3551.
48. Nogay, N. H., & Nahikian-Nelms, M. (2023). Effects of nutritional interventions in children and adolescents with autism spectrum disorder: an overview based on a literature review. *International Journal of Developmental Disabilities*, 69(6), 811-824.
  49. Bertuccioli, A., Cardinali, M., Di Pierro, F., Zonzini, G. B., & Matera, M. R. Ketogenic and low FODMAP diet in therapeutic management of a young autistic patient with epilepsy and dysmetabolism poorly responsive to therapies: clinical response and effects of intestinal microbiota. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(15): 8829.
  50. Nogay, N. H., Walton, J., Roberts, K. M., Nahikian-Nelms, M., & Witwer, A. N. The effect of the low FODMAP diet on gastrointestinal symptoms, behavioral problems and nutrient intake in children with autism spectrum disorder: A randomized controlled pilot trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2021; 51(8): 2800-2811.
  51. Febrianto, L. A., Wardani, D. W., & Wijayanto, A. FoFA: Diet Information for Children with Autism with Semantic Technology in Android Based Application. *Jurnal Online Informatika*. 2020; 5(2): 145-152.
  52. McCann, D., Barrett, A., Cooper, A., Crumpler, D., Dalen, L., Grimshaw, K., ... & Stevenson, J. (2007). Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *The lancet*, 370(9598), 1560-1567.
  53. Mandecka, A., & Regulska-Ilow, B. (2022). The importance of nutritional management and education in the treatment of autism. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, 73(3).
  54. Williams, B. L., Hornig, M., Buie, T., Bauman, M. L., Cho Paik, M., Wick, I., ... & Lipkin, W. I. (2011). Impaired carbohydrate digestion and transport and mucosal dysbiosis in the intestines of children with autism and gastrointestinal disturbances. *PLoS one*, 6(9), e24585.
  55. Barnhill, K., Devlin, M., Moreno, H. T., Potts, A., Richardson, W., Schutte, C., & Hewitson, L. (2020). Brief report: implementation of a specific carbohydrate diet for a child with autism spectrum disorder and Fragile X syndrome. *Journal of autism and developmental disorders*, 50, 1800-1808.
  56. Ābele, S., Meija, L., Folkmanis, V., & Tzivian, L. (2021, November). Specific carbohydrate diet (SCD/GAPS) and dietary supplements for children with autistic spectrum disorder. In *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B. Natural, Exact, and Applied Sciences*. (Vol. 75, No. 6, pp. 417-425).
  57. Konstantynowicz, J., Porowski, T., Zoch-Zwierz, W., Wasilewska, J., Kadziela-Olech, H., Kulak, W., ... & Kaczmarski, M. (2012). A potential pathogenic role of oxalate in autism. *European journal of paediatric neurology*, 16(5), 485-491.
  58. Kawicka, A., & Regulska-Ilow, B. (2013). How nutritional status, diet and dietary supplements can affect autism. A review. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, 64(1).
  59. Cristiano, C., Lama, A., Lembo, F., Mollica, M. P., Calignano, A., & Mattace Raso, G. (2018). Interplay between peripheral and central inflammation in autism spectrum disorders: possible nutritional and therapeutic strategies. *Frontiers in physiology*, 9, 351425.
  60. Essa, M. M., & Qoronfleh, M. W. (Eds.). (2020). *Personalized food intervention and therapy for autism spectrum disorder management* (Vol. 24). Springer Nature.
  61. Ohinata, K., Agui, S., & Yoshikawa, M. (2007). Soymorphins, novel  $\mu$  opioid peptides derived from soy  $\beta$ -conglycinin  $\beta$ -subunit, have anxiolytic activities. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 71(10), 2618-2621.
  62. Westmark, C. J. (2014). Soy infant formula and seizures in children with autism: a retrospective study. *PLoS One*, 9(3), e80488.
  63. Meguid, N. A., Anwar, M., Bjørklund, G., Hashish, A., Chirumbolo, S., Hemimi, M., & Sultan, E. Dietary adequacy of Egyptian children with autism spectrum disorder compared to healthy developing children. *Metabolic brain disease*. 2017; 32(2): 607-615.
  64. Parletta, N., Niyonsenga, T., & Duff, J. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acid levels and correlations with symptoms in children with attention deficit hyperactivity disorder, autistic spectrum disorder and typically developing controls. *PLoS One*. 2016; 11(5): e0156432.
  65. de la Torre-Aguilar, M. J., Gomez-Fernandez, A., Flores-Rojas, K., Martin-Borreguero, P., Mesa, M. D., Perez-Navero, J. L., ... & Gil-

- Campos, M. (2022). Docosahexaenoic and eicosapentaenoic intervention modifies plasma and erythrocyte omega-3 fatty acid profiles but not the clinical course of children with autism spectrum disorder: a randomized control trial. *Frontiers in Nutrition*, 9, 790250.
66. Mankad, D., Dupuis, A., Smile, S., Roberts, W., Brian, J., Lui, T., ... & Anagnostou, E. A randomized, placebo controlled trial of omega-3 fatty acids in the treatment of young children with autism. *Molecular autism*. 2015; 6(1): 1-11.
67. Saad, K., Abdel-Rahman, A. A., Elserogy, Y. M., Al-Atram, A. A., El-Houfey, A. A., Othman, H. A. K., ... & Abdel-Salam, A. M. Retracted: Randomized controlled trial of vitamin D supplementation in children with autism spectrum disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2018; 59(1): 20-29.
68. Feng, J., Shan, L., Du, L., Wang, B., Li, H., Wang, W., ... & Jia, F. Clinical improvement following vitamin D3 supplementation in autism spectrum disorder. *Nutritional neuroscience*. 2017; 20(5): 284-290.
69. Szachta, P., Skonieczna-Żydecka, K., Adler, G., Karakua-Juchnowicz, H., Madlani, H., & Ignyś, I. (2016). Immune related factors in pathogenesis of autism spectrum disorders. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 20(14), 3060-3072.
70. Inoue, T., Tanaka, M., Masuda, S., Ohue-Kitano, R., Yamakage, H., Muranaka, K., ... & Satoh-Asahara, N. (2017). Omega-3 polyunsaturated fatty acids suppress the inflammatory responses of lipopolysaccharide-stimulated mouse microglia by activating SIRT1 pathways. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1862(5), 552-560.
71. Wrzosek, M., Łukaszewicz, J., Wrzosek, M., Jakubczyk, A., Matsumoto, H., Piątkiewicz, P., ... & Nowicka, G. (2013). Vitamin D and the central nervous system. *Pharmacological reports*, 65(2), 271-278.
72. Cadario, F., Savastio, S., Rizzo, A. M., Carrera, D., & Ricordi, C. (2017). Can Type 1 diabetes progression be halted? Possible role of high dose vitamin D and omega 3 fatty acids. *European review for medical and pharmacological sciences*, 21(7), 1604-1609.
73. Cadario F, Savastio S, Ricotti R, Rizzo AM, Carrera D, Maiuri L, et al. Administration of vitamin D and high dose of omega 3 to sustain remission of type 1 diabetes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(2):512-5
74. Infante, M., Sears, B., Rizzo, A. M., Mariani Cerati, D., Caprio, M., Ricordi, C., & Fabbri, A. Omega-3 PUFAs and vitamin D co-supplementation as a safe-effective therapeutic approach for core symptoms of autism spectrum disorder: case report and literature review. *Nutritional neuroscience*. 2020; 23(10): 779-790.
75. Demarquoy, C., & Demarquoy, J. Autism and carnitine: A possible link. *World journal of biological chemistry*. 2019; 10(1): 7.
76. Fahmy, S. F., El-Hamamsy, M. H., Zaki, O. K., & Badary, O. A. l-Carnitine supplementation improves the behavioral symptoms in autistic children. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2013; 7(1): 159-166.
77. Adams, J. B., Audhya, T., Geis, E., Gehn, E., Fimbres, V., Pollard, E. L., ... & Quig, D. W. Comprehensive nutritional and dietary intervention for autism spectrum disorder—a randomized, controlled 12-month trial. *Nutrients*. 2018; 10(3): 369.
78. Parracho, H. M., Gibson, G. R., Knott, F., Bosscher, D., Kleerebezem, M., & McCartney, A. L. A double-blind, placebo-controlled, crossover-designed probiotic feeding study in children diagnosed with autistic spectrum disorders. *International Journal of Probiotics & Prebiotics*. 2010; 5(2): 69.