



Nursena GÜLLER¹,
SümeYYe DEĞERLİ¹,
Amine SARI¹,
Münevver ALTINTAŞ¹,
Emre ADIGÜZEL^{1*}

*Sorumlu Yazar e mail:
adiguzlemre@gmail.com

¹Karamanoğlu Mehmetbey
Üniversitesi, Sağlık Bilimleri
Fakültesi, Beslenme ve
Diyetetik Bölümü, Karaman,
Türkiye

Güller N, Değerli S, Sarı A,
Altıntaş M, Adıgüzel E. Otizm
Spektrum Bozukluğunda
Bağırsak-Beyin Aksı ve Diyet
Yaklaşımları. Haliç Üniv Sağ
Bil Der. 2020;3(2) 69-82

Güller N, Değerli S, Sarı A,
Altıntaş M, Adıgüzel E. The
Gut-Brain Axis and Dietary
Approaches in Autism
Spectrum Disorder. Halic Uni
J Health Sci, 2020;3(2) 69-82

Geliş Tarihi: 15.03.2020
Kabul Tarihi: 07.05.2020

DERLEME

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA BAĞIRSAK-BEYİN AKSI VE DİYET YAKLAŞIMLARI

Özet

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) gün geçtikçe görülme sıklığı artan, etiyojisi tam olarak bilinmeyen ve erken çocukluk döneminde ortaya çıkan nörogelişimsel bir problemdir. Genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu bilinen OSB’de doğum öncesi, sırası ve sonrasında annenin intestinal mikrobiyotasının da önemli rol oynadığı bildirilmiştir. OSB’nin etiyojisinde bağırsak ve beyin arasındaki çift yönlü iletişimin rolü oldukça dikkat çeken ve son zamanlarda yoğun bir şekilde üzerinde durulan bir konudur. OSB’li bireylerde serum ve beyin dokusunda nörotransmitter seviyelerinin, özellikle serotonin düzeylerinin normal olmadığı rapor edilmiştir. Ayrıca otizmlili bireylerde gastrointestinal sistem (GİS) problemleri sıklıkla görülmektedir. GİS problemlerinin OSB’de görülen anormal davranışları tetikleyen bir faktör olabileceği belirtilmiştir. OSB’de görülen davranışsal semptomları ve GİS problemlerini hafifletmeye yönelik çeşitli beslenme yaklaşımları söz konusudur. Glutensiz-kazeinsiz diyet, ketojenik diyet, Feingold diyeti, düşük oksalat diyeti ve GAPS diyeti bu uygulamalara örnek olarak verilebilir. Uygulanan diyetlerin ortaya çıkardığı eksiklikleri ve OSB semptomlarını azaltmak amacıyla vitamin-mineral takviyeleri ve bazı probiyotik suşların kullanılabilmesi önerilmektedir. Bu derlemenin amacı OSB’nin intestinal mikrobiyota ile ilişkisine ve OSB’de güncel beslenme yaklaşımlarına değinmektir.

Anahtar Kelimeler: Otizm, Mikrobiyota, Bağırsak-beyin aksı, Diyet yaklaşımları.

REVIEW

THE GUT-BRAIN AXIS AND DIETARY APPROACHES IN AUTISM SPECTRUM DISORDER

Abstract

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder, which has an increasing incidence, unknown etiology and emerges in early childhood. In ASD, which is known to be the effective cause of genetic and environmental factors, it has been reported that the intestinal microbiota of the mothers also play an important role before, during and after the birth. The role of bidirectional communication between the gut and brain in the etiology of ASD has been a highly striking issue. It has been reported that the neurotransmitter levels, especially the serotonin levels, in the serum and brain tissue are not normal in individuals with ASD. In addition, gastrointestinal system (GIS) problems are frequently seen in individuals with autism. It is stated that the GIS problems may be a factor that trigger the abnormal behaviors seen in ASD. There are various dietary approaches to alleviate behavioral symptoms and GIS problems seen in ASD. Gluten-free and casein-free diet, ketogenic diet, Feingold diet, low oxalate diet and GAPS diet are examples of these practices. It is suggested that the vitamin-mineral supplements and some probiotic strains can be used to reduce the deficiencies caused by the applied diets and ASD symptoms. The purpose of this review is to touch upon the relationship of ASD with the intestinal microbiota and the actual nutritional approaches in ASD.

Keywords: Autism, Microbiota, Gut-brain axis, Dietary approaches.

1. Giriş

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) anormal ilgi ve etkinlikler, kısıtlayıcı ve tekrarlayan davranışlar ve sosyal iletişim ve etkileşimdeki eksiklikler ile karakterize nörogelişimsel bir sağlık problemidir (1). Otizm tanısı konulmuş bireylerde genellikle stereotipik hareketler, yineleyici ve basmakalıp bir dil kullanımı, odaklanma problemleri, göz kontağından kaçınma ile materyallere ve günlük rutinlere katı bağlılık gibi psikiyatrik bulgular gözlemlenebilir. Bu psikiyatrik bulguların yanı sıra beyin kan akımında azalma, bağırsak permeabilitesinde artış, anormal iştih ve görme sorunları ile dokunmaya karşı duyu kaybı da gelişebilir (2). Genellikle doğumdan sonra ilk iki yıl içinde ortaya çıkan OSB erkek çocuklarda daha fazla görülmektedir; erkek çocuklarda görülme sıklığının kız çocuklara göre beş kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (3).

Otizmlili bireylerde besin tüketiminde seçicilik, besin reddi ve tekstür hassasiyeti sıklıkla görülür. Dolayısıyla gastrointestinal sistem (GİS) bozuklarına sıkça rastlanılmaktadır. GİS semptomlarının iyileştirilmesi için özel diyetler ve takviyeler tedavi yöntemi olarak kullanılabilir. Glutensiz-kazeinsiz diyet, ketojenik diyet, düşük oksalat diyeti, Feingold diyeti, özel karbonhidrat diyeti ve vitamin-mineral, probiyotik, omega-3 yağ asidi gibi takviyeler OSB'nin beslenme tedavisinde kullanılan yöntemlerden bazılarıdır (4).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2002 yılında 150 çocukta 1 görülen OSB prevalansı; 2014'de 59 çocukta 1 olarak rapor edilmiştir. Bu veriler göz önünde bulundurulduğunda, yıllar geçtikçe görülen bu artışın sadece genetik faktörlere bağlı olmadığı çevresel faktörlerin de etkili olduğu söylenebilir (5).

Mikrobiyota terimi belirli bir ekolojik ortamda bulunan mikroorganizmalar topluluğu olarak tanımlanmaktadır. Canlıların vücudunda bulunan kommensal, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmalar mikrobiyotayı oluşturmaktadır. Bazı kaynaklarda mikrobiyota yerine kullanılan mikrobiyom terimi mikrobiyotanın genetik havuzu ve bu havuzun çevre ile ilişkisi anlamına gelir. Son dönemde yapılan araştırmalar insan vücudunun, kendi hücre sayısının yaklaşık on katı

kadar mikroorganizmaya (10^{14} mikroorganizma) konakçılık ettiğini; bağırsakta yaşayan yaklaşık 35 binden fazla bakteri türünün, bu miktarın %70'ten fazlasını teşkil ettiğini bildirmiştir. Çoğunlukla *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* türlerinden oluşan intestinal mikrobiyota vücutta fizyolojik, metabolik, immünolojik ve nöral fonksiyonlara olumlu ya da olumsuz yönde katkıda bulunur (6-9). Mikrobiyal dengenin bozulduğu disbiyoz durumu ile ilişki olan hastalıklardan bazıları; GİS problemleri (kısa bağırsak sendromu, nekrotizan enterokolit, irritabl bağırsak sendromu, inflamatuvar bağırsak hastalığı, vs.) bazı kanser türleri, alerjik hastalıklar, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ile anksiyete, depresyon ve OSB gibi nöropsikiyatrik sendromlar olarak sıralanabilir (10).

2. Otizme Neden Olan Etmenler

OSB'nin etiolojisi henüz kesin olarak tanımlanamamıştır. Semptomlar bireysel farklılıklar gösterebilir. OSB vakalarının yalnızca %5-10'u tıbbi bir nedene bağlanabilmektedir. Ayrıca OSB'nin sadece bir nedene bağlı olmadığı, multifaktöriyel nedenlerin bir sonucu olabileceği belirtilmiştir. Bu nedenler genetik faktörler ile psikolojik ve sosyal çevre şartlarıdır. Ek olarak gebelikte veya doğum sırasında ortaya çıkan hasarların ve çeşitli toksikasyonların da OSB'nin etiolojisinde rol alabileceği bildirilmiştir (11).

OSB'li bireylerde nöroanatomik farklılıklar incelendiğinde, çocukluk çağında beyin hacimlerinin normal gelişim gösteren çocukların beyin hacimlerinden büyük, erişkinlik döneminde ise daha küçük olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca beyin ön lobunun ve şakak lobunun sol yarısında bazı anatomik farklılıklara rastlanmıştır. OSB'li çocuklarda konuşma bozukluklarının bu bulgulardan ileri geldiği düşünülmektedir. Limbik sistemi teşkil eden hücrelerin oldukça küçük hacimli ve sayıca fazla olması da bir diğer nöroanatomik bulgudur. Ayrıca serebellumda purkinje ve granüla hücrelerinin sayıca daha az olduğu ve vermiste altınca ve yedinci lobların normal olmadığı belirtilmiştir (12).

Çalışmalarda çift yumurta ikizlerinde OSB görülme sıklığının tek yumurta ikizlerine göre

daha düşük olduğu rapor edilmiştir. OSB'li erkek çocukların kız çocuklara oranla fazla olması ise genetik faktörlerin etkili olduğu düşüncesini desteklemektedir (13). Polimorfik bozukluklar otizmde bir neden olarak ileri sürülebilir. C4B geni ve kromozom 6 üzerindeki bozuklukların otizm ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (14). OSB'ye neden olan genlerin tam olarak belirlenememesi ve otizm prevalansındaki hızlı artışın genetik bilgiler ile açıklanamaması çevresel etkenlerin otizm etiolojisinde önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir (15). OSB'de çevresel etkiler incelenmiş ve bakteriyel enfeksiyonlar, aşılarda, immün sistem anormallikleri, virüslere ve toksik maddelere (sigara, alkol, ağır metaller, endokrin bozucu kimyasallar, pestisitler vb.) maruziyet, gebelikte strese verilen yanıt gibi etkiler sıralanmıştır. İçeriğinde thimerosal bulunan aşılarda bebek ve çocuklarda yüksek düzeylerde civa maruziyetine neden olmaktadır. Civaya yüksek düzeylerde maruziyetin otizm ile ilişkisi tartışmalıdır (12). Otizmlilerde sıkça rastlanan enfeksiyonlara bağlı olarak tedavi amacıyla yüksek dozda antibiyotik alımı özellikle bağırsak mikrobiyotasının bozulmasına, nörotoksin üretimine, dolayısıyla nörotransmitter mekanizmalarının olumsuz etkilenmesine yol açabilir. Birbirine bağlı olarak gerçekleşen bu zincirleme aksaklıklar OSB için ciddi bir risk faktörü olabilir (16).

3. Otizmde Bağırsak-Beyin Aksı

Bağırsak mikrobiyotasını da içine alan gastrointestinal kanal ile beyin arasında çift yönlü iletişim olduğu kabul edilmektedir. Kaynaklarda bağırsak-beyin aksı olarak adlandırılan çift yönlü iletişim, vagus siniri ve hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) aksı ile gerçekleşir (17). Merkezi sinir sistemi (MSS) GİS'i otonom sinirler aracılığı ile yönlendirmektedir (18). Nervus vagus MSS'den GİS'e uzanan geniş bir otoban gibidir. Bağırsak mikrobiyotasında meydana gelen hormonal ve sinirsel değişikliklerin yanı sıra bakteriyel değişiklikler de nervus vagus üzerinden MSS'ye iletilir (19).

Bağırsak mikrobiyotasında bazı sindirilemeyen oligosakkartiler ve polisakkaritlerin fermentasyonu ile propiyonat, bütirat ve asetat

gibi kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) sentezlenmektedir (20). KZYA'nin %95'i gastrointestinal kanaldan emilerek doku ve organlar tarafından enerji kaynağı olarak kullanılmaktadır (21).

KZYA bağırsak epitel hücrelerinde G proteinine bağlı reseptörleri (GPR41 ve GPR43) aktif hale getirir. Bu reseptörler bağırsak boşalmasını geciktiren peptit YY'nin ekspresyonunu tetikler, leptin ve glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) düzeylerinde artışa ve nöropeptit Y düzeylerinde düşüşe neden olur (22). KZYA ve bağırsaklarda sentezi artan bu hormonlar dolaşıma katılarak MSS'ye geçebilir. Bağırsak mikrobiyotasında, enterik sinir sisteminin proksimal sinapslarında nörotransmisyonu modüle eden dopamin, serotonin, noradrenalin ve γ -aminobütirik asit (GABA) gibi nörotransmitterler sentezlenir (20).

KZYA enerji kaynağı olmalarının yanı sıra inflamatuvar süreçlerdeki düzenleyici rolleri ile bilinirler (20): GPR43 mRNA ekspresyonunu artırarak inflamasyonu [siklooksijenaz-2 (COX-2), nükleer faktör-kappa β (NF- $\kappa\beta$), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve IL-1 mRNA] ve hücre proliferasyonunu azaltırlar. (21)

Farklı yaş grupları ile yapılan çalışmalarda, GİS belirti ve bulguları ile psikososyal davranış ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır (23). Bu GİS problemlerinin başında intestinal bariyer disfonksiyonu gelmektedir. İntestinal bariyer disfonksiyonu strese bağlı glukokortikoid maruziyeti ile şiddetlenir. Bu durum bakterilerin proinflamatuvar bileşenler ile birlikte migrasyonuna neden olur, inflamasyonu doğrudan artırır ve immünojenik yanıt yoluyla proinflamatuvar sitokin düzeylerindeki artışı tetikler. Bu inflamatuvar sitokinler kan-beyin bariyerinin bütünlüğünü bozar. Diğer taraftan, bağırsak mikrobiyotasının psikobiyotik etkisi ile intestinal bariyer disfonksiyonu iyileşir ve dolaşımdaki glukokortikoid ve proinflamatuvar sitokin konsantrasyonları düşer. Ayrıca intestinal bariyer ile kan-beyin bariyerinin bütünlüğünü sağlayan ve genel inflamasyonu azaltan antiinflamatuvar sitokinlerin üretimi artar (24).

OSB'li bireylerde bağırsak mikrobiyotasının sağlıklı bireylere göre değişiklik gösterdiği belirtilmiştir. Örnek olarak sağlıklı kontroller ile karşılaştırılan OSB'li çocuklarda *Clostridium*

nispi oranının değişken olduğu, buna karşın *Bacteroidetes* ve *Protobacteria* türlerinin daha yüksek ve *Firmicutes* ve *Actinobacteria* türlerinin de daha düşük nispi oranlarda bulunduğu belirtilmiştir. OSB'li bireylerde mikrobiyal farklılığın antibiyotik kullanımından da kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. Antibiyotik kullanımı bağırsakta anaerobik bakteri çoğalmasına, dolayısıyla bağırsak sağlığının olumsuz etkilenmesine neden olabilir (1,25,26).

Doğum öncesi dönemde epilepsi gibi çeşitli nörolojik hastalıkların tedavisi için kullanılan valproik asit uygulamasıyla otizm benzeri davranışlar gözlemlenen farelerde beyin dokusunda bazı inflamatuvar sitokin düzeylerinin arttığı belirlenmiştir (27,28). Bu farelerde davranışsal semptomların *Bacteroidetes fragilis* ile iyileştiği bildirilmiştir. *Bacteroidetes fragilis*'in tight junction ekspresyonu ve sitokin üretim mekanizmalarını devreye sokarak bağırsak geçirgenliği üzerine olumlu etkisinin olduğu rapor edilmiştir. Deneysel otizm modelinde metabolik bir ürün olan serum 4-etilfenilsülfat düzeyi yüksek bulunmuştur. Normal farelere bu madde verildiğinde de otizm benzeri semptomlar gözlenmiştir (29). Tüm bu sonuçlar OSB'de bağırsak-beyin aksı ile ilgili mekanizmaların hastalığın seyrinde majör bir rol alabileceğine dikkat çekmektedir.

3.1.Triptofan-Serotonin Metabolizması

Elzem bir aromatik amino asit olan ve yapısında indol halkası taşıyan triptofan, serotonin, melatonin, triptamin, kinolinik asit ve kinürenik asit sentezi için öncüdür. Triptofandan serotonin üretim oranı oldukça düşüktür; insan vücudunda bulunan triptofanın serotonine dönüşme oranı %10'un altındadır. Beyindeki triptofan konsantrasyonları serotonin sentezini etkiler. Triptofan düzeylerinin yükselmesi ile birlikte triptofan hidrosilazın substrat doyunluğu artar ve daha fazla serotonin sentezlenir. Triptofan düzeylerindeki düşüklük ise enzim doyunluğunu ve dolayısıyla serotonin sentezini azaltır. Bunun yanı sıra beyindeki triptofan düzeylerini etkileyebilecek esas unsur büyük nötral amino asitlerin (lösin, izolösis, valin, fenilalanin ve tirozin) varlığıdır. Triptofan bu

amino asitlerin rekabetçi taşıyıcıları ile taşınır. Dolayısıyla beyin triptofan düzeyleri, rakibi olan büyük nötral amino asitlerden herhangi birinin konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Bu durumu şu şekilde özetleyebiliriz: Karbonhidrattan zengin bir öğün sonrası 1-2 saat içinde plazma triptofan düzeyleri yükselir. Bu durum beyindeki triptofan konsantrasyonunun ve dolayısıyla serotonin sentezinin artışı ile sonuçlanır. Protein içeriği nispeten yüksek bir öğün sonrası ise beyin triptofan ve serotonin düzeylerinde kayda değer bir değişiklik olmaz. Çünkü karbonhidrattan zengin bir öğün sonrasında plazma triptofan düzeyi yüksek, buna karşın taşınmada yarıştığı amino asitlerin miktarı düşüktür. Ancak protein içeriği nispeten yüksek bir öğün sonrasında plazma triptofan düzeylerinin yanı sıra büyük nötral amino asitlerin de plazmadaki düzeyleri artacaktır. Bu yüzden rakip amino asitler taşıyıcılarına daha kolay ulaşır ve sonuçta beyin triptofan düzeyleri artmaz (30).

Duygu durumu ve psikolojik tutumların temelinde serotonin hormonu rol oynar. Çalışmalar OSB'de serum ve beyin dokusundaki serotonin düzeylerinin normal olmadığını göstermiştir. OSB'de beyin serotonin düzeylerinin daha düşük, serum serotonin düzeylerinin ise yüksek olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte değişmiş lenfoblastoid hücreler nikotinamid adenin dinükleotit (NADH) üretimini azaltarak triptofan metabolizmasını etkiler (31,32).

Hiperserotoninemi başta olmak üzere bazı biyokimyasal değişiklikler OSB'deki metabolik anormalliklerin temelini oluşturmaktadır. Triptofan metabolizmasında serotonin yolağı ile NADH üretilir; diğer taraftan kinürenin yolağı ile NADH'ın prekürsörü olan NAD⁺ sentezlenir. Bazı çalışmalar OSB'de triptofan metabolizmasının bozulmasından kaynaklı mitokondriyal disfonksiyonu desteklemektedir. Mitokondriyal disfonksiyon nöronal gelişim, nörit büyümesi ve sinaptik plastisite üzerine etkili olabilir. OSB'deki majör patojenik olaylardan biri olarak kabul edilen mitokondriyal disfonksiyon sinaptik anormallikler ile yakın ilişkili olabilir (31).

Triptofan metabolizmasının majör yolağı NAD⁺ sentezine giden ve kinolink asit ile kinürenik asit sentezi ile sonlanan kinürenin

yolağıdır (Şekil 1). Beyin hacminin, özellikle de beyaz cevherin nispeten artışı OSB'li bireylerde sıklıkla bildirilen nöroanatomik bulgulardan biridir. Bozulmuş kinolinik-kinürenik asit dengesinin programlanmış sinaptik budama (synaptic pruning) sürecinde etkili olduğu ve dolayısıyla beyinde beyaz cevher üretimin arttırdığı bildirilmiştir (31).

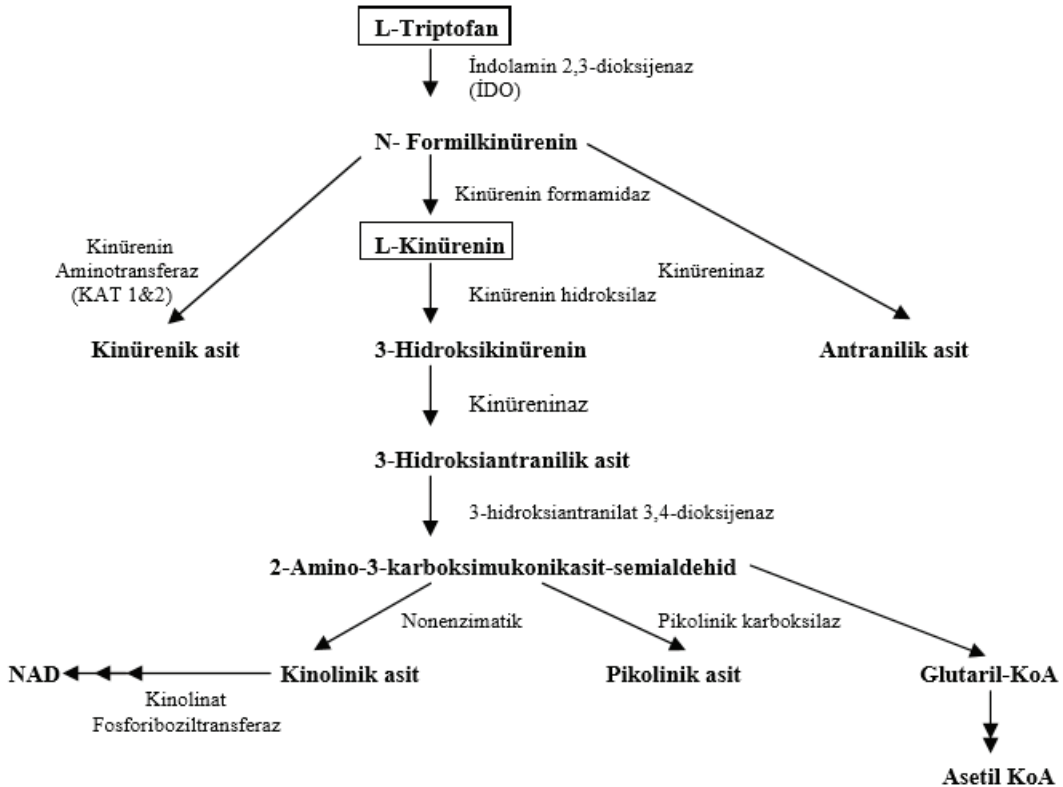
Vücutta serotoninin yaklaşık %5'i beyinde; %95'i ise bağırsaklarda üretilmektedir. Bu yüzden GIS problemleri OSB, parkinson, şizofreni ve multiple skleroz (MS) gibi nörolojik hastalıklarla yakından ilişkilidir. Bağırsak-beyin etkileşiminde etkin bir rol oynayan serotoninin bu nöropsikiyatrik hastalıkların etiyolojisindeki rolü büyük oranda kabul görmüştür (17).

3.2. Maternal Mikrobiyota

OSB'de maternal bozuklukların etkili olabileceği öne sürülmüştür. Maternal stres, astım,

annenin doğumdaki yaşı (>30 yaş), gebelikte yüksek tansiyon, kanama ve toksemi, gestasyonel diyabet ve gebelikte kullanılan birtakım ilaçlar otizmin nedenleri arasında sayılabilir (34). OSB'li çocukların büyük bir çoğunluğu anormal bağırsak mikroflorasına sahiptir. Anormal mikrofloranın başlıca sebeplerinden biri annenin bağırsak florasının sağlıklı olmamasıdır. Annenin fermente besinleri daha seyrek; unlu, şekerli ve asitli besinler ile kızartılmış besinleri daha sık tüketmesine bağlı olarak bağırsak florasında bozulma meydana gelebilir. Dengeli bir bağırsak florasına sahip olmayan annenin vajinal florası da olumsuz etkilenmektedir. Prenatal dönemde bebeklerin bağırsakları sterilidir. Doğum esnasında anneden bebeğe mikroorganizma geçişi olur. Annenin bozuk mikroflorası bebeğe de yansiyacaktır (2).

Doğum sonrası mikrobiyotanın oluşumunda doğum şekli de önem arz etmektedir. Normal doğum esnasında doğum kanalından



Şekil 1. Kinürenin yolağı (33)

geçilmesi sırasında maruz kalınan vajinal ve intestinal bakterilere sezaryenle doğum sırasında temas edilmediğinden bebeğin mikrobiyota gelişiminin olumsuz yönde etkilenebileceği bildirilmiştir. Sezaryenle doğumda yenidoğan mikrobiyotasının annenin cilt mikrobiyotasına benzer bir şekilde kolonize olması söz konusudur (35,36). Ayrıca elektif sezaryen ile doğum bazı hormonlar ve fizyolojik stres nedeniyle anne sütüne mikrobiyal geçişi olumsuz yönde etkilemektedir. Sezaryenle doğan bebeklerde astım ve alerjik hastalıklar prevalansının yüksek olması da bu bağlamda açıklanmaktadır (22). Buna karşın doğum şeklinin özellikle preterm bebeklerde bağırsak mikrobiyotasını etkilemediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Medyan gestasyonel yaşı 27 hafta olan 46 preterm bebeğin (21 sezaryen, 25 vajinal doğum) dâhil edildiği bir çalışmada dışkı örnekleri incelenmiştir. Term bebeklerin aksine, preterm bebeklerde doğum şeklinin mikrobiyal çeşitlilik, kompozisyon ve spesifik taksonlar ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Bu durumun yenidoğan yoğun bakım ünitesinin baskın etkilerini domine etmek için doğumdan hemen sonra antibiyotik kullanımından veya preterm bebeklerdeki *Bacteroidetes* eksikliğinden kaynaklanabileceği bildirilmiştir (37). Ayrıca bazı çalışmalar doğum şeklinin anne sütündeki mikrobiyal çeşitliliği etkileyebileceğine ilişkin kanıtlar sunmaktadır. Cabrera-Rubio ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada vajinal doğum yapan annelerden doğum sonrası birinci ayın sonunda alınan süt örneklerinin bakteriyel çeşitliliğinin daha fazla olduğu; daha yüksek düzeylerde *Bifidobacterium* ve daha düşük düzeylerde *Staphylococcus* türlerine sahip olduğu bildirilmiştir (38).

Anne sütünün prebiyotikleri ve probiyotikleri (*Bifidobacterium*, *Lactobasillus*) bir arada barındıran sinbiyotik bir besin olduğu bilinmektedir (39). Anne sütünde en fazla bulunan üçüncü molekül grubu olan oligosakkaritler bebekte bağırsak mikrobiyotasının gelişimine büyük katkı sağlamaktadır. Süt glikanı sindirimi için gerekli olan enzimlere sahip olmayan bebeklerde bu moleküller bağırsak mikrobiyotasındaki belirli bakteriler tarafından substrat olarak kullanılmaktadır (6). Bu nedenle anne sütü tüketiminin

yetersiz olması OSB'ye katkıda bulunan bir faktör olarak kabul edilmektedir. Formula ile beslenen bebeklere göre anne sütüyle beslenen bebeklerin bağırsaklarının daha sağlıklı olduğu bildirilmiştir. Formula ile beslenen bebeklerde otizm bulgularının daha erken ortaya çıktığı rapor edilmiştir (2).

4. Otizmde Diyet Yaklaşımları

OSB'li çocuklarda gastrointestinal sistem (GİS) ile ilgili problemlerle sıkça karşılaşılır. Beslenme anormallikleri, konstipasyon, diyare, gastroözofajiyal reflü (GÖR), karın ağrısı gibi GİS problemlerine her üç çocukta birinde rastlanmıştır. GİS semptomlarının OSB'li çocuklarda sosyal etkileşim bozuklukları başta olmak üzere OSB ile ilişkili bazı semptomlara neden olabileceği düşünülmektedir (40).

Sızdıran bağırsak sendromu OSB'li bireylerde karşılaşılan bir diğer problemdir. Artmış bağırsak geçirgenliği olarak da bilinir. Gliadin ve kazeinin sindirimi sonucu gliadomorf ve kazomorf ürünleri oluşur. Bu ürünler OSB'li çocukların intestinal mukozal bariyerlerine zarar verir ve bu bariyerleri aşarak nöroaktif peptitlerin kana geçmesine neden olur. Kana geçen nöroaktif peptitlerin merkezi sinir sistemini bozarak morfine benzer etkiler oluşturduğu bildirilmiştir (5).

OSB'ye sızdıran bağırsak sendromunun sıklıkla eşlik etmesi ve bu bireylerin beslenme konusunda seçicilik yaşamaları bazı vitamin ve minerallerin yetersizliği ile sonuçlanmaktadır. Bu durumlar göz önüne alındığında beslenme tedavisi ile OSB semptomlarının azaltılabileceği ön görülmektedir. Önerilen diyet yaklaşımlarına glutensiz-kazeinsiz diyet, ketojenik diyet, Feingold diyeti ve düşük oksalat diyeti örnek verilebilir. Bu diyetlerin ve GİS semptomlarının oluşturduğu eksiklikler vitamin-mineral takviyeleri, probiyotik ve yağ asidi takviyeleri ile giderilebilir (41).

4.1. Glutensiz-Kazeinsiz Diyet

OSB'li bireylerde buğday ve süt ürünlerine olan duyarlılığın davranış bozukluğu ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Gluten ve kazein proteinleri tamamen sindirilemediğinde otizm

benzeri semptomlara yol açabilmektedir. Hatta idrar örneklerinde gluten/kazein peptitlerinin ELISA ile tayini otizm tanısında dikkate değer yöntemlerden biridir (42). Bu nedenle semptomların hafiflemesine ve zihinsel aktivitenin artmasına yardımcı olduğu ileri sürülen tedavi yöntemleri arasında glutensiz-kazeinsiz diyet de bulunmaktadır. Glutensiz-kazeinsiz diyetin uygulanmasıyla konuşmada düzelme, ince ve kaba motor becerilerinde gelişme, takıntılı ve agresif davranışlarda azalma, odaklanabilmede artış gibi olumlu etkilerin bulunduğu yapılan çalışmalarca desteklenmiştir. OSB'li bireylerde genel olarak GİS problemleri yaşandığı için glutensiz-kazeinsiz diyetin bağırsak sağlığı üzerinde terapötik etkilerinin olduğunu destekleyen çalışmalar da bulunmaktadır (4,43-45).

Bir çalışmaya 293 OSB'li çocuk dâhil edilmiş ve 70 çocuğa kısmi diyet uygulanırken, 223 çocuğa tamamen glutensiz-kazeinsiz diyet uygulanmıştır. Çalışma sonucunda tamamen glutensiz-kazeinsiz diyet uygulanan çocukların GİS bozuklukları kısmi diyet uygulanan çocuklara göre fazla giderilmiştir (46). Bu duruma opozit olarak glutensiz-kazeinsiz diyetin otizm semptomları üzerine etkisinin olmadığını bildiren çalışmalara da mevcuttur. Elder ve ark. (47) OSB'li 11 çocuk ile tamamladıkları bir çalışmada çocukların bir bölümünün ilk 6 hafta, diğer bölümünün ise ikinci altı hafta glutensiz-kazeinsiz diyet ile beslenmelerini sağlamışlardır. Ailelerden çocukların davranışlarındaki değişimlerin titizlikle takip edilmesi istenmiştir. OSB'li çocuklardan altısının ailesi diyet müdahalesinin yapıldığı periyodu doğru olarak tahmin ederken, beş ailenin yanlış tahmin ettiği bildirilmiştir. Doğru tahmin etme yüzdesinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Bu yüzden net bir sonuca ulaşmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.

Glutensiz-kazeinsiz diyetin uygulanmasındaki zorluklar alternatif arayışına itmiştir. Bu amaçla yapılan bir çalışmada β -kazein ve β -laktoglobulin içeriği oldukça düşük olan olan deve sütünün OSB semptomlarını diğer süt türleri kadar kötüleştirmediği bildirilmiştir. Zira opioid reseptörlere bağlanan β -kazomorfinler

OSB'li çocuklarda bu iki kazein türünün kusurlu parçalanması sonucu oluşmaktadır (48). Ancak yine de ilgili literatürün bu konuda sunduğu kanıt yetersizdir.

Glutensiz-kazeinsiz diyetin uzun süre uygulanması; immün sistemi zayıflatarak alerjen duyarlılığına ve kalsiyum eksikliğine yol açmaktadır. Bu olumsuz etkileri azaltmak için vitamin, mineral, probiyotik ve yağ asidi takviyeleri kompanse edici beslenme desteği olarak düşünülebilir (49).

4.2. Feingold Diyeti

Feingold diyeti salisilat ve fenol içeren besinlerin elimine edildiği bir diyettir. Bu diyet hiperaktivite bozukluğu ve dikkat eksikliğinin giderilmesi üzerine planlanmış bir uygulamadır. Diyette özellikle yapay ve salisilat içeren besinlerde kısıtlamaya gidilir. Dr. Feingold, bazı katkı maddelerinin olmadığı bir diyeti ilk kez uygulayan kişi olarak hiperaktivitede olumlu yönde iyileşme olduğunu belirtmiştir. Feingold diyeti; yapay tatlandırıcılar, renklendiriciler, aroma vericiler, BTH (bütillenmiş hidroksitoluen), BHA (bütillenmiş hidroksianisol) gibi koruyucu maddeler, mısır şurubu, aspartam ve diğer koruyucuların diyetten tamamen çıkarılmasını ve salisilat içeren bal, şeftali, üzüm, köri, portakal, domates, biber, çilek, kayısı, elma, badem ve salatalık gibi doğal besinlerin de diyetle kısıtlanmasını önermektedir. Bireylerin tedaviye yanıtlarına göre tolere edilebilen meyve ve sebzeler belirli miktarlarda diyete eklenebilir.

Doğal olarak bulunan salisilatlar yapay katkı maddelerinin yapımında kullanılan öncül moleküllerdendir. İnsan vücudu salisilatları parçalayabilecek enzimlere (fenolsülfattransferaz, PST) sahiptir. Ancak bazı çalışmalarda OSB'li çocuklarda PST enzim aktivitesinin yeterli olmadığı; besinlerdeki amin ve fenollerin yıkılmasını sağlayamadığı ortaya konmuştur. Buna bağlı olarak salisilat içeren besinlerin günlük diyetle alınmasının bir sonucu olarak OSB'li çocuklarda bağırsak problemleri, hiperaktivite, diyare, yorgunluk ve huzursuzluk gibi semptomların gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu semptomlar göz önüne alındığında OSB'de diyet tedavisi seçenekleri arasında Feingold diyeti de bir alternatif olarak düşünülebilir (50,51).

4.3.Ketojenik Diyet

Yağ içeriği yüksek ve karbonhidrat içeriği düşük olan ve uzun zincirli trigliserit diyeti olarak da bilinen ketojenik diyet yıllardır epilepsi hastalığının beslenme tedavisinde kullanılmaktadır. Son zamanlarda yapılan araştırmalar ketojenik diyet uygulamasının OSB semptomlarını azaltmaya yönelik olumlu etkilerinin olduğunu ortaya koymuştur. Epilepsi nöbetlerinin yoğunluğunu azaltmak amacıyla kullanılan ketojenik diyetin aynı zamanda otizmde görülen hiperaktivite, mental retardasyon ve dikkat eksikliği semptomlarını azalttığı gösterilmiştir. Otizm benzeri davranışlarla ilişkili olan glukoz metabolizma bozukluklarının NADH veya NAD⁺ düzeylerinde azalmaya yol açtığı bilinmektedir. Ketojenik diyet sayesinde NAD⁺dan tasarruf edilerek mitokondriyal disfonksiyonun önüne geçilebileceği düşüncesi hâkimdir (41). Ketojenik diyetle yağlar enerji sağlanması için primer yakıt ve temel besin ögesi olarak yer alırken karbonhidratların alımı sınırlandırılmakta ve protein günlük alınması gereken miktarda verilmektedir (52,53).

Epilepsi hastası olmayan 4-10 yaş arası 30 OSB'li çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada tüm çocuklara 6 ay boyunca ketojenik diyet ve 2 hafta boyunca kontrol diyeti uygulanmıştır. Çalışmanın sonuna kadar ketojenik diyetle 18 çocuk uyum sağlamıştır. Müdahale süreci sonunda Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) uygulanmış ve 10 OSB'li çocukta ÇODÖ skorlarının anlamlı düzeyde arttığı bildirilmiştir (54).

Ketojenik diyet uygulaması, damağa hitap etmemesi ve pediatrist ile diyetisyen gözetiminde katı bir uygulama yöntemine dayanması nedeniyle, ebeveynlerin uygulamasında ve devamlılığında sorunlar yaşadığı bir diyet tedavisi yöntemidir (55). Ketojenik diyetin OSB'de görülen davranışsal ve GİS semptomları üzerine etkilerinin değerlendirildiği büyük örneklemli çalışmalara gereksinim vardır.

4.4.Düşük Oksalat Diyeti

GİS bozukluklarında oksalat ve benzeri maddeler bireylerde nöropatik hastalıklara ve sinirsel problemlere neden olabilir. Çünkü kalsiyum

bağırsak geçirgenliğini düzenler. OSB'li çocuklarda kalsiyum yetersizliği yaygındır. Bağırsak mikrobiyotasında yaşayan oksalobakter, oksalatı metabolize ederek bu molekülün bağırsak-beyin bariyerini geçmesini önler. OSB'li bireylerde zayıf bağırsak florasından dolayı oksalobakter nispi oranının da az olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle metabolize olamayan ve biriken oksalat kan dolaşımına geçebilir ve başta beyin olmak üzere doku ve organ hasarına neden olabilir (56). Bu durum ile ilişkili olarak oksalatın diyetle daha az yer almasının faydalı olabileceği yönünde görüşler ortaya atılmıştır. OSB'li bireylerde oksalat düzeylerinin normal bireylere göre plazmada 3 kat, idrar örneklerinde ise 2.5 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir (57). Alınması gereken oksalat miktarı yetişkinlerde 250 mg/gün'dür. Uygulanan bu diyetle oksalat içeren besinler daha az verilmiş ve oksalat miktarı 40-50 mg/gün düzeylerine kadar düşürülmüştür. Pancar, ıspanak, siyah çay, kakao, incir, yeşil elma, çilek, kivi, limon kabuğu, mandalina, yulaf, buğday, darı ve kuruyemiş çeşitleri oksalat içeriği yoğun olan ve sınırlandırılması gereken besinlerdendir (50). Sonuç olarak OSB için oksalatı kısıtlayan diyet modelleri geliştirilse de bu diyetin OSB'de etkinliğine yönelik kanıtla dayalı bir çalışma yoktur (56).

4.5.Bağırsak ve Psikoloji Sendromu (GAPS) Diyeti

Nöroloji ve beslenme uzmanı Natasha Campbell-McBride, otizm tanısı konmuş oğlu için yaptığı araştırmalar sonucunda GAPS tedavi yöntemini geliştirmiştir. GAPS diyeti, beyin başta olmak üzere genel olarak vücutta toksik yükün azalmasını amaçlamaktadır. GAPS diyeti üç ana bölümden oluşmaktadır: Giriş diyeti, tam GAPS diyeti ve çıkış diyeti. Altı aşamadan oluşan giriş diyetinin ilk aşamalarında psikolojik ve fizyolojik semptomlar ortadan kalkmaya başlar. Giriş diyeti; amino asitler, yağlar, jelatin, glukozaminler, vitamin ve mineraller gibi bağırsak astarını teşkil eden besin öğelerinden oluşur. Ağrı veya ishalin giderilmesi durumunda bir sonraki aşamaya geçilir. Tolerans ve hassasiyet durumu göz önünde bulundurularak bazı besinler bu aşamada veya daha geç diyetle eklenebilir.

Giriş diyetinde sindirim problemleri tamamen giderildikten sonra tam GAPS diyetine geçilir. Yaklaşık iki yıl boyunca uygulanan tam GAPS diyetinde amaç dengeli bir bağırsak florası ile psikolojik ve fizyolojik problemleri ortadan kaldırmaktır. Çıkış diyetinde ise bağırsak florası ve epiteli tamamen iyileşmiş durumda olur. Yasaklı besinlere başlamak için sindirim sisteminin en az altı ay boyunca sağlıklı bir şekilde çalışması gerekir (58).

GAPS diyetinde yasaklı besinler (58):

- Şeker ve yapay tatlandırıcılar
- Şuruplar
- Alkol
- İşlenmiş ve paketlenmiş besinler
- Pirinç, mısır, buğday ve yulaf gibi tahıllar
- Patates ve nişasta içeriği yüksek sebzeler
- Süt
- Fasülye (beyaz ve yeşil fasülye hariç)
- Çay ve kahve
- Soya

OSB’li çocuklarda beslenme aktivitesini etkileyen faktörlerin incelendiği bir çalışmada katılımcıların %25’i tarafından GAPS diyetinin uygulandığı rapor edilmiştir (59). GAPS diyetinin otizm benzeri davranışlar üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmaların sayısı oldukça sınırlıdır. Çıkılı ve ark. tarafından (60) yapılan bir çalışmada OSB’li çocukları için GAPS diyeti uygulayan 15 aile ile görüşülmüştür. Ailelerin %33’ü çocuğun bu diyeti kabullenmediğini belirtmiştir. Ayrıca %20’si konuşma durumunda iyileşme olduğunu, %16’sı konstipasyonun geçtiğini, %12’si öfke nöbetlerinde azalma olduğunu ve %8’i göz temasında artış olduğunu bildirmiştir. GAPS diyeti her ne kadar çalışmaya katılan ailelerin %93’ü tarafından ekonomik görülme de ailelerin tamamı GAPS diyetini tavsiye edebileceklerini belirtmiştir. GAPS diyeti için literatürde yeterli kanıt bulunmamakta ve daha fazla randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

4.6. Vitamin-Mineral Takviyeleri

OSB’ye sıklıkla vitamin ve mineral yetersizlikleri eşlik etmektedir. GİS sorunları ve özel diyetler otizmde vitamin-mineral

eksikliğinin başlıca nedenlerindedir. Bununla birlikte hücrel metilasyon ve glutatyon aracılı antioksidan savunma sisteminin yetersiz olduğu gözlenmiştir. Dolayısıyla çoğu metabolizmada kofaktör olarak görev yapan A, B12, C ve E gibi vitamin düzeylerinin artışı hedeflenmiştir (43,50,51,61,62).

Askorbik asidin OSB üzerine etkisini araştıran 30 haftalık çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada 10’ar haftalık 3 dönemlik müdahale süreci planlanmıştır. Bir gruba 10’ar haftalık sürelerle sırasıyla askorbat-askorbat-plasebo; diğer gruba ise aynı sürelerle askorbat-plasebo-askorbat müdahalesinde bulunulmuştur. Plasebodan sonra askorbat alan grupta sosyal, duygusal, duyuşsal ve konuşma becerileri yönünden iyileşme görülür iken, askorbattan sonra plasebo alan grupta bu becerilerin kötüleştiği rapor edilmiştir (63).

Günümüzde sıklıkla uygulanan tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemlerinden biri de piridoksin-magnezyum bileşimidir. Sadece pridoksinin 1968 yılında OSB’li çocuklar için kullanıldığı bildirilmiş ve dil sorunlarında iyileşme gözlemlenmiştir. Piridoksin-magnezyum bileşimi OSB’de artmış duyuşsal semptomlar için önerilmiştir (64). Ayrıca piridoksinin triptofan-serotonin metabolizmasında görev alan iki enzimden biri olan triptofan hidroksilaz enziminin yapısına katıldığı da bilinmektedir (65).

4.7. Otizmde Probiyotik Kullanımı

Probiyotikler, yeterli miktarda kullanıldığında konakçı sağlığı üzerinde yarar sağlayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır (66). Bir ürünün probiyotik olarak sınıflandırılabilmesi için sahip olması gereken bazı özellikler vardır. Bu özellikler, patojenik ve toksik olmaması, midenin asidik ortamına ve sindirim kanalında parçalanmaya dirençli olması, bu kanala uyum sağlaması, insan merkezli olması ve konakçı sağlığını olumlu yönde etkilemesi olarak sıralanabilir (39,67).

Bağırsak mikrobiyotası birçok metabolik fonksiyonda rol oynar. Vitamin ve hormonlardan bazılarının sentezi, ilaç ve toksinlerin atımı, enerji metabolizması ve bağırsak-beyin aksı yolu ile konakçının davranışsal

aktivitelerinin modülasyonu bunlardan bazılarıdır (68). OSB’de bağırsak mikrobiyotasındaki suşların nispi oranları hakkındaki raporlar farklı veriler sunmaktadır. *Clostridia* gibi bazı türlerin nispi oranlarında artış olduğu bildirilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda *Bacterioidetes* gibi suşların ve KZYA’nın azaldığı, bazı çalışmalarda ise arttığı bildirilmiştir. Bu durumun sınırlı besin tüketimi ve farklı diyet örüntüleri gibi karıştırıcı faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (69).

Probiyotik takviyelerinin immün sistemi güçlendirmesi, bağırsaktaki sağlıklı mikrobiyal dengeyi sürdürmesi, inflamatuvar sitokin düzeylerini azaltması gibi tedavi edici birçok etkisi olduğu ileri sürülmüştür (70,71). Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda GİS işlev bozukluklarının büyük bir kısmı üzerinde probiyotiklerin olumlu etkileri bulunmuştur. Örneğin bir çalışmada anne sütünde de bulunan *Lactobacillus reuteri*’nin günlük düzenli olarak alımı ile lipopolisakkarit indüklü bağırsak inflamasyonunun azaldığı bildirilmiştir (72).

OSB’de probiyotik manipülasyonu üzerine yapılan diğer çalışmalarda da genel olarak *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* suşları üzerine odaklanılmıştır. Bir çalışmada maternal yüksek yağlı diyet indüklü otizm modelinde dört hafta boyunca günde bir defa 1×10^8 kob *Lactobacillus reuteri* kullanımının antisosyal davranışları ve anormal sinir iletimini iyileştirdiği rapor edilmiştir (73). OSB’de probiyotik tedavisine dayalı dört çalışmanın incelendiği bir derlemede *Lactobacillus acidophilus* tedavisinin zihinsel faaliyetlerde iyileşme ile sonuçlandığı bildirilmiştir (74). Tomova ve ark. (75) ise dört ay boyunca günde 3 kapsül verilen ve altı farklı suş içeren (bir kapsülün içeriği; 4×10^8 *Lactobacillus acidophilus*, 2×10^8 *Lactobacillus rhamnosus*, 4×10^8 *Lactobacillus casei*, 3×10^8 *Bifidobacterium longum*, 4×10^8 *Bifidobacterium bifidum* ve 3×10^8 *Streptococcus thermophilus*) ticari bir probiyotik manipülasyonunun fekal *Bifidobacili/Firmicutes* oranını artırdığını ve fekal TNF- α düzeyleri ile *Clostridia* nispi oranını düşürdüğünü ifade etmişlerdir. OSB’li 3-16 yaş arası çocuklar ile yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada 12 hafta boyunca *Lactobacillus plantarum* WCFS1

müdahalesinde bulunulmuştur. *Lactobacillus plantarum* verilen otizmli çocuklarda antisosyal davranış, kaygı ve iletişim bozuklarının olumlu yönde etkilendiği rapor edilmiştir (76). Başka bir çalışmada ise OSB’li çocuklara 2 ay boyunca günde iki defa 5×10^9 kob *Lactobacillus acidophilus* içeren bir kapsül verilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda OSB’li çocukların odaklanma ve iş yapabilme becerilerinde artış gözlenmiş fakat diğer otistik semptomlarda bir ilerleme kaydedilmediği bildirilmiştir (77).

Tartışmalı da olsa OSB’nin nedenlerinden biri olarak görülen civanın probiyotik bakteriler tarafından detoksifiye edilebileceği ifade edilmiştir. Civanın detoksifikasyonu, bir redoks reaksiyonu ile bakterilerin oldukça toksik olan Hg⁺²’yi Hg(0)’ye dönüştürme kabiliyetleri neticesinde gerçekleşmektedir. Hidrofobik ve kırılğan olan Hg(0) bakteri ile birlikte mide-bağırsak yoluna salınmakta ve bu şekilde dışkı ile vücuttan atılmaktadır (78).

Görüldüğü gibi probiyotik uygulamasının bağırsak-beyin aksının modülasyonunu sağlaması nedeniyle OSB’de önemli bir destekleyici tedavi seçeneği olabileceği son çalışmalarda rapor edilmiştir. Probiyotiklerin tedavi edici etkileri kesin olarak açıklanamadığı için var olan çalışmalar probiyotiklerin nörotransmitterleri ve nöroimmün tepkileri etkileyebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bir araştırmada, her beş doktordan birinin OSB semptomlarının tedavisi için probiyotik takviyesini önerdiği bildirilmiştir (24).

OSB’li bireylerde normal olmayan mikrofloranın yanı sıra sızdıran bağırsak sendromu gibi nedenlerle bağırsakta aşırı patojen üremesi söz konusudur. Bu patojenlerin üremesini engellemek, dolayısıyla mikroflora dengesini sağlamak amacıyla antibiyotik kullanımı da önerilmektedir. Antibiyotiğin yan etkilerinin inhibisyonu için ise probiyotik kullanımı tavsiye edilmektedir. Fakat probiyotik kullanımının kesinlik kazanabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (79).

5. Sonuç

OSB’li bireylerin seçici yeme alışkanlıkları bağırsak florasını olumsuz yönde

etkilemekte ve OSB'ye özgü semptomların hafifletilmesini zorlaştırmaktadır. OSB'de görülen semptomlar bireye özgü olduğundan, beslenme müdahaleleri de her birey için farklılık arz etmelidir. OSB'li bireylerin beslenmesi davranışsal semptomların azaltılması ve GİS problemlerinin giderilmesi odaklı olmalıdır. OSB'ye özgü diyet yaklaşımlarının uzun süreli uygulanması bazı majör besin ögesi eksikliklerini beraberinde getirebileceğinden belirli bir süre için uygulanmaları besin ögesi yetersizliğinin önlenmesi bakımından önemlidir. OSB'de probiyotik kullanımı ve çeşitli diyet yaklaşımlarının öneri düzeyinde genel kabul görmesi için kanıta dayalı daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynakça

- Gürsoy G, Andaç Öztürk S. Otizm spektrum bozukluğunda beslenme yaklaşımı. Aydın Sağlık Dergisi. 2019;5(2):111-9.
- Aydın A, Kınacı C. Otizme çözüm var. 9. baskı. İstanbul: Hayykitap; 2019.
- Björklund G, Chartrand M. Nutritional and environmental influences on autism spectrum disorder. J Nutr Disorders Ther. 2016;6(1):e123.
- Aktitiz S, Yalçın E, Göktaş Z. Otizm spektrum bozuklukları tedavisinde beslenme yaklaşımları. Kastamonu Sağlık Akademisi. 2019;4(2):127-43.
- Reichelt KL, Knivsberg AM, Lind G, Nødland M. Probable etiology and possible treatment of childhood autism. Brain Dysfunction. 1991;4(6):308-19.
- Güney R, Çınar N. Anne sütü ve mikrobiyota gelişimi. Journal of Biotechnology and Strategic Health Research. 2017;1(Special Issue):17-24.
- Rautava S. Early microbial contact, the breast milk microbiome and child health. Journal of Developmental Origins of Health and Disease. 2016;7(1):5-14.
- Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG. The infant microbiome development: mom matters. Trends Mol Med. 2015;21(2):109-17.
- Ottman N, Smidt H, De Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2012;2:104.
- Taşkırmaz NR, Çakıroğlu FP, Meseri R, Küçükerdönmez Ö. Süper organ mikrobiyota ve obezite. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. 2017;2(1):45-9.
- Bal F. Psikolojik açıdan normal ve otistik çocuklarda beslenme bozukluğu. in Sosyal ve Beşeri Bilimlere Dair Araştırma Örnekleri (Ed. Prof. Dr. Ali Acaravcı). 1. baskı. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık; 2018.
- Bor SB. İskenderun Özel Eğitim Merkezlerindeki Otizmlili Bireylerin Beslenme Durumlarının Değerlendirilmesi [Yüksek Lisans Tezi]. İstanbul: Haliç Üniversitesi; 2018.
- Korkmaz B. Otizm: Klinik ve nörobiyolojik özellikleri, erken tanı, tedavi ve bazı güncel gelişmeler. Türk Pediatri Arşivi Dergisi. 2010;45(1):37-44.
- Burger R, Warren R. Possible Immune Genetic Basis for Autism. Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews. 1998;4(2):137-41.
- Doenyas C. Çevresel etkenler ve beslenmenin otizme etkisini olası kılan mekanizma: Bağırsak mikrobiyotası. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2019;49(3):113-7.
- Uluyol M. Çocukların Otizm Spektrum Bozukluğu Derecesi ile Duyu Biliş-Motor Özellikleri Arasındaki İlişkilerin Belirlenmesi [Yüksek Lisans Tezi]. Eskişehir: Anadolu Üniveristesi; 2015.
- Doğan A, Yaşar S, Kayhan S, Kırmızıgöz Ş, Kaplan A. Bağırsak-beyin aksı. Türk Nöroşir Derg. 2018;28(3):377-9.
- Kalip K, Atak N. Bağırsak mikrobiyotası ve sağlık. Turk J Public Health. 2018;16(1):58-73.
- Evrensel A, Ceylan ME. Bağırsak beyin eksenini: Psikiyatrik bozukluklarda bağırsak mikrobiyotasının rolü. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar. 2015;7(4):461-72.
- Özer M, Özyurt G, Tellioglu Harsa Ş. Probiyotik ve prebiyotiklerin bağırsak-beyin aksına etkisi. Akademik Gıda. 2019;17(2):269-80.
- Tekin T, Fisunoğlu M. Dirençli nişastanın inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve mikrobiyota üzerine etkisi. J Tradit Complem Med. 2020;3(1):99-106.
- Tekin T, Çiçek B, Konyalığıl N. İntestinal mikrobiyota ve obezite ilişkisi. Sağ Bil Derg. 2018;27(1):95-99.
- Ersöz Alan B, Gülerman F. Otizm spektrum bozukluğunda bağırsak mikrobiyotasının rolü. Türk Psikiyatri Dergisi. 2019;30(3):210-9.

24. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PWJ. Psychobiotics and the manipulation of bacteria–gut–brain signals. *Trends Neurosci.* 2016;39(11):763-81.
25. Berding K, Donovan SM. Microbiome and nutrition in autism spectrum disorder: Current knowledge and research needs. *Nutr Rev.* 2016;74(12):723-36.
26. Kraneveld AD, Szklany K, De Theije CG, Garsen J. Gut-to-brain axis in autism spectrum disorders: Central role for the microbiome. *Int Rev Neurobiol.* 2016;131:263-287.
27. De Theije CGM, Wopereis H, Ramadan M, Van Eijndthoven T, Lambert J, Knol J, et al. Altered gut microbiota and activity in a murine model of autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun.* 2014a;37:197-206.
28. De Theije CGM, Koelink PJ, Korte-Bouws GAH, Lopes da Silva S, Korte SM, Olivier B, et al. Intestinal inflammation in a murine model of autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun.* 2014b;37:240-7.
29. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell.* 2013;155:1451-63.
30. Öztürk ME, Yabancı-Ayhan N. Triptofan ve sağlık. *J Tradit Complem Med.* 2020; Article in press.
31. Boccuto L, Chen CF, Pittman AR, Skinner CD, McCartney HJ, Jones K, et al. Decreased tryptophan metabolism in patients with autism spectrum disorders. *Mol Autism.* 2013;4(1):16.
32. Muller CL, Anacker AMJ, Veenstra-VanderWeele J. The serotonin system in autism spectrum disorder: From biomarker to animal models. *Neuroscience.* 2016;321:24-41.
33. Tayfun F, Şadan G. Kinürenin yolağı metabolizmasındaki bozukluklara bağlı hastalıklar ve tedavi yaklaşımları. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2005;25(1):93-7.
34. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: A comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2009;195(1):7-14.
35. Goldsmith F, O'Sullivan A, Smilowitz JT, Freeman SL. Lactation and intestinal microbiota: How early diet shapes the infant gut. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia.* 2015;20(3-4):149-58.
36. Coppa GV, Zampini L, Galeazzi T, Gabrielli O. Prebiotics in human milk: A review. *Dig Liver Dis.* 2006;38:291-4.
37. Stewart CJ, Embleton ND, Clements E, Luna PN, Smith DP, Fofanova TY, et al. Cesarean or vaginal birth does not impact the longitudinal development of the gut microbiome in a cohort of exclusively preterm infants. *Front Microbiol.* 2017;8:1-9.
38. Cabrera-Rubio R, Mira-Pascual L, Mira A, Collado MC. Impact of mode of delivery on the milk microbiota composition of healthy women. *J Dev Orig Health Dis.* 2016;7(1):54-60.
39. Özdemir A, Büyüktuncer-Demirel Z. Beslenme ve mikrobiyota ilişkisi. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Reserach.* 2017;1:25-33.
40. Navarro F, Liu Y, Rhoads J. Can probiotics benefit children with autism spectrum disorders? *World J Gastroenterol.* 2016;22(46):10093-102.
41. Önal S, Uçar A. Otizm spektrum bozukluğu tedavisinde beslenme yaklaşımları. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2017;6(1):179-94.
42. Ergin E. Peynir Altı Suyunda β -Kazomorfın-7 Ölçümü için Elisaya Dayalı Kantitatif Metot Tasarımı. [Yüksek lisans tezi]. Kayseri: Erciyes Üniversitesi; 2013.
43. Hsu CL, Lin CY, Chen CL, Wang, CM, Wong, MK. The effects of a gluten and casein-free diet in children with autism: A case report. *Chang Gung Med J.* 2009;32(4):459-65.
44. Ghalichi F, Ghaemmaghami J, Malek A, Ostadrahimi A. Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: A randomized clinical trial. *World J Pediatr.* 2016;12(4):436-42.
45. Lange KW, Hauser J, Reissmann A. Gluten-free and casein-free diets in the therapy of autism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18(6):572-5.
46. Pennesi CM, Klein LC. Effectiveness of the gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism spectrum disorder: Based on parental report. *Nutr Neurosci.* 2012;15(2):85-91.
47. Elder J, Shankar M, Shuster J, Theriaque D, Burns S, Sherrill L. The gluten-free, casein-free diet in autism: Results of a preliminary double blind clinical trial. *J Autism Dev Disord.* 2006;36(3):413-20.

48. Shabo Y, Yagil R. Etiology of autism and camel milk as therapy. *Int J Dis Human Dev.* 2005;4(2):67-70.
49. Atladóttir HÓ, Henriksen TB, Schendel DE, Parner ET. Autism after infection, febrile episodes, and antibiotic use during pregnancy: An exploratory study. *Pediatrics.* 2012;130(6):1447-54.
50. Kawicka A, Regulska B. How nutritional status, diet and supplements can affect autism. A review. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2013;64(1):1-12.
51. Mazlum B. Antioksidan vitaminler ve psikiyatride kullanımı. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar.* 2012;4(4):486-505.
52. Yıldırım G. Otistik Çocuklarda Otizm ve Beslenme Düzeyinin İncelenmesi [Yüksek lisans tezi]. İstanbul: İstanbul Okan Üniversitesi; 2019.
53. Alp AG. Otistik Bozukluğu Olan Çocukların Beslenme Durumlarının Tanımlanması ve Ailelere Verilen Beslenme Eğitiminin Etkisinin Belirlenmesi [Yüksek lisans tezi]. Gaziantep: Haseki Kalyoncu Üniversitesi; 2018.
54. Evangelidou A, Vlachonikolis I, Mihailidou H, Spilioti M, Skarpalezou A, Makaronas N, et al. Application of a ketogenic diet in children with autistic behavior: Pilot study. *J Child Neurol.* 2003;18(2):113-8.
55. Hindistan Epilepsi Derneği - Hindistan Epilepsi Tedavi Kılavuzu. *Epilepsi.* 2010;16(2):117-32.
56. Çekici H, Şanlıer N. Current nutritional approaches in managing autism spectrum disorder: A review. *Nutr Neurosci.* 2017;22(3):145-55.
57. Konstantynowicz J, Porowski T, Zoch-Zwierz W, Wasilewska J, Kadziela-Olech H, Kulak W, et al. A potential pathogenic role of oxalate in autism. *Eur J Ped Neurol.* 2012;16(5):485-91.
58. Campbell-McBride N. GAPS Bağırsak ve Psikoloji Sendromu için Doğal Tedavi Yöntemi. (Çeviren: Erdener İ.). İstanbul: Adalin Yayıncılık; 2019.
59. Kars S, Abaoğlu H, Huri M. Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda beslenme aktivitesinin incelenmesi. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi.* 2019;6(3):232-42.
60. Çıkılı Y, Deniz S, Çakal B. GAPS diyetinin otizm spektrum bozukluğu olan bireyler üzerindeki etkisinin incelenmesi. *Ahmet Keleşoğlu Eğitim Fakültesi Dergisi.* 2019;1(1):1-11.
61. Xia W, Zhou Y, Sun C, Wang J, Wu LA. Preliminary study on nutritional status and intake in Chinese children with autism. *Eur J Pediatr.* 2010;169(10):1201-1206.
62. Hendren RL, James, SJ, Widjaja F, Lawton B, Rosenblatt A, Bent S. Randomized, placebo-controlled trial of methyl B12 for children with autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2016;26(9):774-83.
63. Dolske MC, Spollen J, McKay S, Lancashire E, Tolbert L. A preliminary trial of ascorbic acid as supplemental therapy for autism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry.* 1993;17(5):765-74.
64. Bilgiç A, Cöngöloğlu A. Otizm spektrum bozukluklarında biyolojik temelli tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi.* 2009;16(3):153-64.
65. Özçelik F, Erdem M, Bolu A, Gülsün M. Melatonin: Genel özellikleri ve psikiyatrik bozukluklardaki rolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar.* 2013;5(2):179-203.
66. Probiotics in Food, Health and Nutritional Properties and Guidelines for Evaluation. FAO and WHO, Food and Nutrition Paper 85, 2006. [Erişim Tarihi: 14 Mart 2020]. <http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>
67. Gülbandılar A, Okur M, Dönmez M. Fonksiyonel gıda olarak kullanılan probiyotikler ve özellikleri. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi.* 2017;10(1):44-7.
68. Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, Mazmanian SK. The central nervous system and the gut microbiome. *Cell.* 2016;167(4):915-32.
69. Doenyaş C. Gut microbiota, inflammation, and probiotics on neural development in autism spectrum disorder. *Neuroscience.* 2018;374:271-86.
70. Cristiano C, Lama A, Lembo F, Mollica MP, Cagnano A, Mattace-Raso G. Interplay between peripheral and central inflammation in autism spectrum disorders: Possible nutritional and therapeutic strategies. *Frontiers in Physiology.* 2018;9:184.
71. Weichselbaum E. Potential benefits of probiotics—main findings of an in-depth review. *British Journal of Community Nursing.* 2010;15(3):110-4.
72. Liu Y, Fatheree NY, Mangalat N, Rhoads JM. Human-derived probiotic *Lactobacillus reuteri* strains differentially reduce intestinal inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010;299:1087-96.

73. Buffington SA, Di Prisco GV, Auchtung TA, Ajami NJ, Petrosino JF, Costa-Mattioli M. Microbial reconstitution reverses maternal diet-induced social and synaptic deficits in offspring. *Cell*. 2016;165(7):1762-75.
74. Srinivasjois R, Rao S, Patole S. Probiotic supplementation in children with autism spectrum disorder. *Arch Dis in Child*. 2015;100(5):505-506.
75. Tomova A, Husarova V, Lakatosova S, Bakos J, Vlkova B, Babinska K, et al. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiol Behav*. 2015;138:179-87.
76. Parracho H, Gibson GR, Knott F, Bosseher D, Kleerebezem M, McCartney AL. A double-blind, placebo-controlled, crossover designed probiotic feeding study in children diagnosed with autistic spectrum disorders. *International Journal of Probiotics and Prebiotics*. 2010;5(2):69-74.
77. Kałużna-Czaplińska J, Błaszczuk S. The level of arabinitol in autistic children after probiotic therapy. *Nutrition*. 2012;28(2):124-6.
78. Omak G, Özcan T, Yılmaz-Ersan L. Biyolojik detoksifikasyon ve probiyotikler. *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*. 216;30(1):157-68.
79. Weber W, Newmark S. Complementary and alternative medical therapies for attention-deficit/hyperactivity disorder and autism. *Pediatr Clin N Am*. 2007;54(6):983–1006.