

Otizm Spektrum Bozukluğunda Mikro Besin Öğelerinin Rolü

The Role of Micronutrients in Autism Spectrum Disorder

Mehmetcan KEMALOĞLU^{1*}, Emine KEMALOĞLU²

^{1,2} Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ağrı, Türkiye

Özet

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) klinik çeşitlilik gösteren önemli bir nörogelişimsel bozukluktur. Tipik olarak yaşamın ilk üç yılında ortaya çıkmaktadır. Kısıtlı-tekrarlayan davranışların, ilgi alanlarının ve aktivite kalıplarının yanı sıra iletişim ve sosyal etkileşimdeki eksikliklerle kendini göstermektedir. OSB için kesin bir tedavi yöntemi bulunmamakla birlikte, tedavi yöntemleri genellikle sosyal, davranışsal ve iletişimsel semptomları iyileştirmeye yönelik davranış terapileridir. OSB'li bireyler; ciddi besin seçiciliği ile besinlerin sindirim ve emilim yetersizlikleri gibi gastrointestinal sistem problemleri nedeniyle önemli beslenme sorunları yaşamaktadırlar. Besin seçiciliği; OSB'li bireylerin çoğunun yetersiz posa, vitamin ve mineral içeriğine sahip düşük kalitede diyetler tüketmesine yol açmaktadır. OSB'li bireylerde makro ve mikro besin öğeleri ile çeşitli diyet bileşenlerinin yetersiz alımı hem OSB'nin nedeni hem de sonucu olabilmektedir. Literatürde çeşitli vitamin ve mineral eksiklikleri ile takviyelerinin OSB üzerindeki etkileri olduğuna dair çalışmalar giderek artmaktadır. Bu derlemenin amacı, OSB'li bireylerde görülen mikro besin öğesi eksiklikleri ve takviyelerinin olası rolünü incelemektir ve bu kapsamda çeşitli vitamin ve mineraller ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Besin öğesi takviyesi, mikro besin öğesi eksikliği, otizm spektrum bozukluğu

Abstract

Autism spectrum disorder (ASD) is an important neurodevelopmental disorder with clinical diversity. It typically occurs in the first three years of life. It manifests itself with restricted-repetitive behaviours, interests and activity patterns, as well as deficiencies in communication and social interaction. Although there is no definitive cure for ASD, treatment methods generally include behavioural therapies to improve social, behavioural and communication symptoms. Individuals with ASD; They experience significant nutritional problems due to gastrointestinal system problems such as severe food selectivity and insufficient digestion and absorption of nutrients. Food selectivity; This causes most individuals with ASD to consume low-quality diets with insufficient fiber, vitamin and mineral content. Insufficient intake of macro and micronutrients and various dietary components in individuals with ASD can be both the cause and the result of ASD. There are increasing studies in the literature showing that various vitamin and mineral deficiencies and supplements have effects on ASD. The aim of this review is to examine the possible role of micronutrient deficiencies and supplements in individuals with ASD, and in this context, various vitamins and minerals are discussed.

Key Words: Supplementation, micronutrient deficiency, autism spectrum disorder

Atf için (how to cite): Kemaloğlu, M., & Kemaloğlu, E. (2024). Otizm spektrum bozukluğunda mikro besin öğelerinin rolü. *Nuh'un Gemisi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1(1), 34-45.

Gönderi Tarihi: 20.05.2024, Kabul Tarihi: 11.07.2024, Yayın Tarihi: 30.07.2024

1. Giriş

Otizm spektrum bozukluğu (OSB); genellikle yaşamın ilk üç yılında ortaya çıkan, tekrarlayıcı davranışlar, belirli ilgi alanları ve sınırlı sosyal etkileşimlerle karakterize edilen bir nörogelişimsel bozukluktur. OSB'nin kesin tedavisi bulunmamakla birlikte; genellikle karakteristik, sosyal, davranışsal ve iletişimsel semptomlarını iyileştirmek için davranışsal terapiler kullanılmaktadır (Karhu ve ark., 2020). OSB ile birlikte konstipasyon, diyare ve karın ağrısı gibi gastrointestinal sistem (GİS) rahatsızlıkları sıklıkla görülmektedir (Mannion ve Leader., 2014). Gastrointestinal rahatsızlıklar; OSB'nin sadece bir semptomu değil aynı zamanda sosyal ve davranışsal semptomların ifadesini modüle etmede aktif rol oynadığı düşünülen, yaygın karşılaşılan komorbiditedir. Bu nedenle beslenme müdahaleleri, GİS ve davranışsal semptomları hafifletmek için OSB'li bireylerde uygulanması gereken önemli tedavi yöntemlerinden biridir (Arija ve ark., 2023).

Otizm spektrum bozukluğu tedavisinde diyet müdahalelerine büyük ilgi olmasına rağmen optimal beslenme konusunda fikir birliği bulunmamaktadır (Karhu ve ark., 2020). OSB'li bireyler şiddetli besin seçiciliği, besin sindirimindeki ve emilimindeki defektler nedeniyle ciddi beslenme sorunları yaşamaktadırlar. Bu bireyler nişasta içeren besinlere, atıştırmalıklara ve işlenmiş besinlere karşı yüksek seçicilik gösterirken; meyve, sebze ve protein içeren besinleri genellikle reddetmektedirler (Ranjan ve Nasser., 2015). Bu besin gruplarının diyetle yetersiz alınması ve GİS bozuklukları çeşitli mikro besin öğelerinin yetersizliğine neden olmakta ve bu durum diyet kalitesinde azalma ile sonuçlanmaktadır (Arija ve ark., 2023; Gongidi ve ark., 2013; Malhi ve ark., 2017; Marí-Bauset ve ark., 2017). Bu nedenle çalışmalar OSB'li bireylerde mikro besin ögesi alım durumu, bu öğelerin serum seviyeleri ve takviye tedavisi üzerinde yoğunlaşmaktadır (Adams ve ark., 2011; Adams., 2015; Gogou ve Kolios., 2017).

Bu derlemede çeşitli mikro besin öğelerinin OSB'nin gelişimindeki ve tedavi sürecindeki rolünü incelemek amaçlanmıştır.

2. OSB'de Besin Takviyeleri

Otizm spektrum bozukluğuna sahip bireylerde makro ve mikro besin öğeleri ile çeşitli diyet bileşenlerinin yetersiz alımı OSB'nin hem nedeni hem de sonucu olabilmektedir. Bu çift yönlü etki bilim insanlarının ilgisini çekmiş ve OSB-beslenme ilişkisi çeşitli araştırmalara konu olmuştur (Esteban-Figuerola ve ark., 2019; Fraguas ve ark., 2019).

2.1. A Vitamini

A vitamini, kanda retinol şeklinde taşınır ve dokularda işlev gören aktif formu olan retinoik asit (RA), beyin gelişimi için kritik öneme sahiptir. RA, genetik transkripsiyonu aktive edebilen transkripsiyon faktörü aracılığı ile beyin gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca RA, intestinal bağırsıklığı destekleyen önemli bir moleküldür (Hyman ve ark., 2012; Cassani ve ark., 2012).

A vitamini eksikliği özellikle çocuk ve gebelerde görülen önemli besin ögesi eksikliklerinden biridir (Cheng ve ark., 2021). Yapılan pek çok çalışmada OSB'li çocukların plazma A vitamini seviyelerinin normal gelişim gösteren çocuklara kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir (Cheng ve ark., 2021; Feng ve ark., 2023; Guo ve ark., 2018; Sun ve ark., 2013). A vitamini eksikliği üç farklı mekanizma ile OSB etiolojisinde rol oynayabilmektedir: sinapslara yaptığı etki ile merkezi sinir sistemini (MSS) etkilemesi, oksitosin seviyesini azaltacak CD38 seviyesinin düzenlenmesi ve OSB etiolojisinde rol oynadığı bilinen 5-hidroksi tritofan (5-HT) seviyelerinin düzenlenmesi (Kacimi ve ark., 2024). Ayrıca çeşitli çalışmalar OSB'li çocuklarda A vitamini yetersizliğinin GİS komorbiditeleri ile ilişkili olduğunu; A vitamini yetersizliği görülen çocuklarda GİS semptomlarının daha şiddetli olduğunu göstermiştir (Cheng ve ark., 2021; Feng ve ark., 2023).

Otizm spektrum bozukluğu teşhisli çocuklarda yaygın görülen A vitamini yetersizliği ve bu yetersizliğin beraberinde getirdiği OSB ve GİS semptomları A vitamini takviyesini akla getirmektedir. Guo ve ark. (2018) 33 OSB'li çocukla 6 ay süreli yapmış oldukları çalışma ile 200.000 IU/tek doz A vitamini takviyesinin etkisini araştırmıştır. Çalışmanın sonunda plazma A vitamini seviyelerinin yükselmesine ek olarak çocukların özellikle sosyal davranışlarında iyileşme ve serotonin seviyelerinde düşme olduğu gözlemlenmiştir. 3-8 yaşlarında 138 OSB'li çocuk ile yürütülen başka bir müdahale çalışmasında ise katılımcılar 1100 IU/gün ve 3000 IU/gün olacak şekilde iki farklı takviye grubuna ayrılmış ve A vitamini düzeyi normal olan 56 çocuk kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. A vitamini takviyesinin sosyal işlevselliği iyileştirmeye yönelik uygun bir müdahale olabileceği sonucuna varılmıştır (Lai ve ark., 2021). OSB'li çocuklarda bağırsak mikrobiyotası ve otizm fonksiyonlarındaki değişikliklerde A vitamininin rolünü araştırmak için planlanan bir çalışmada ise yaşları 1-8 arasında değişen 64 OSB'li çocuk, A vitamini müdahalesi (200.000 IU/1 kez) ile 6 ay boyunca takip edilmiştir. 6 aylık müdahaleden sonra plazma retinol, CD38 (otizmin erken bir ayırt edici özelliği olabilecek çok işlevli bir molekül) ve retinoik asit reseptörüyle ilişkili orfan reseptör alfa (RORA-RAR-related orphan receptor alpha)

mRNA seviyeleri önemli ölçüde artarken; otizm fonksiyonlarında (ABC, CARS ve SRS ölçek puanları) anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Ek olarak, çalışma sonucunda A vitamini ile ilgili anahtar rolü olan *Bacteroidetes/Bacteroidales* oranı önemli ölçüde artarken *Bifidobacterium* oranının önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir (Liu ve ark., 2017).

A vitamini eksikliği, OSB'li çocuklarda yaygındır ve bu eksikliğin giderilmesi, sosyal davranışların iyileşmesine ve GİS sağlığının düzelmesine katkıda bulunabilir. Çeşitli çalışmalar, A vitamini takviyesinin OSB'li çocukların sosyal işlevselliği ve bağırsak mikrobiyotasında olumlu etkiler oluşturabileceğini göstermesine rağmen gebelik sırasında aşırı A vitamini takviyesinin teratojenik etkileri olabileceği unutulmamalıdır (Lai ve ark., 2021; Liu ve ark., 2017). Bu nedenle gebe kadınlarda ve OSB'li bireylerde A vitamini seviyeleri dikkatle takip edilmeli ve normal aralıklarda kalması sağlanmalıdır.

2.2. C Vitamini (Askorbik Asit)

C vitamini (askorbik asit), antioksidan özelliği ile öne çıkan ve vücutta birçok fizyolojik işlevde görev alan önemli bir mikro besin ögesidir (Bjørklund ve ark., 2019). Genel popülasyonda ağır C vitamini eksikliği yaygın görülmemekle birlikte bazı popülasyonlarda hafif C vitamini eksikliği görülebilmektedir. C vitamini eksikliğinin skorbut, diş eti kanaması ve enfeksiyon gibi somut belirtilerle ilişkili olduğu yaygın bilinen bir gerçek olmasına rağmen hafif C vitamini eksikliği yorgunluk, distimi ve ilgisizlik gibi psikiyatrik açıdan önemli semptomlarla ilişkilidir (Bari ve ark., 2023).

Literatürde C vitamini takviyesi ve OSB ilişkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Dolske ve ark., (1993) 8g/70kg/gün C vitamini takviyesi ile 30 haftalık periyotta yürüttükleri çift kör plasebo kontrollü çalışmada C vitamini takviyesinin etkisini incelemişlerdir. Çalışmadan elde edilen bulgular, C vitamini takviyesinin OSB'li bireylerde terapötik etkiler gösterebileceği yönündedir. Bir başka çalışmada ise yürümeyi reddetme ve diş eti iltihabı ile başvuran ve skorbut teşhisi konmadan önce kapsamlı değerlendirmelerden geçirilen 3 OSB'li çocuk dahil edilmiş ve semptomların C vitamini takviyesinden sonra düzeldiği bildirilmiştir. Bu semptomlar aynı zamanda besin seçiciliği ve diyet kalitesinde düşmeye neden olabileceği için gerekli durumlarda vitamin ve mineral takviyesinin yapılmasının oldukça önemli olduğu sonucu vurgulanmıştır (Swed-Tobia ve ark., 2019). Yayınlanan bir olgu sunumunda ciddi derecede C vitamini yetersizliğine neden olacak besin seçiciliği saptanan OSB'li bir çocuk değerlendirilmiştir. Hastaneye yatış esnasında herhangi bir takviye kullanmayan hastanın açlık C vitamini düzeyinin 1mg/dl'nin altında olduğu bildirilmiştir. 8 hafta boyunca verilen C vitamini takviyesinin hastada burun ve diş eti kanamasını tamamen düzelttiği; sol bacadaki şişlik ve morarmaları da büyük oranda iyileştirdiği saptanmıştır. C vitamini takviyesinin OSB semptomları ya da sosyal davranışlarda değişiklik oluşturup oluşturmadığı ile ilgili herhangi bir veri bildirilmemiştir (Rafee ve ark., 2019).

C vitamini eksikliği, yorgunluk ve diş eti kanaması gibi semptomlarla ilişkilidir ve OSB'li bireylerde de bu semptomlar görülebilir. Bu bireylerde C vitamini takviyesi semptomları iyileştirebilir (Swed-Tobia ve ark., 2019; Rafee ve ark., 2019). Genel popülasyonda C vitamini eksikliği yaygın görülmediğinden OSB'li bireylerde olası bir eksikliğin gözden kaçabileceği unutulmamalı ve mutlaka C vitamini değerleri kontrol edilmelidir.

2.3. D Vitamini

D vitamini beyin gelişiminde aktif rol oynayan, hücrel çöğalma, farklılaşma, kalsiyum metabolizması, nörotrofik ve nöroprotektif olaylar üzerinde etkileri olan bir nörosteroiddir. Ayrıca nörotransmisyon ve sinaptik plastisite üzerinde de etkisi olduğu bilinmektedir (Vinkhuyzen ve ark., 2017). Ana kaynağı güneş olduğu ve deride sentezlendiği için diğer mikro besin öğelerinin aksine D vitamini düzeyleri OSB'li bireylerde sık görülen besin seçiciliğinden etkilenmemektedir. Maternal ya da erken çocukluk döneminde yetersiz güneş maruziyeti ya da D vitamini ile ilgili enzimlerin düşük aktivitesi D vitamini yetersizliği etiolojisinde rol oynamaktadır (Cannel ve Grant., 2013). Pek çok çalışma OSB'li çocuklarda serum D vitamini seviyelerinin düşük olduğunu bildirmiştir (Guo ve ark., 2020; Saad ve ark., 2016). Ayrıca Saad ve ark. (2016) yapmış oldukları çalışma ile ağır OSB'li çocukların hafif ve orta şiddetli OSB'ye sahip çocuklara kıyasla D vitamini seviyelerinin daha düşük olduğunu bildirmiştir.

Otizm spektrum bozukluğu ve D vitamini arasındaki ilişkiyi değerlendiren yayımlar daha çok maternal ya da erken dönem D vitamini yetersizliğinin OSB gelişiminde etkili olabileceği üzerinde durmaktadır (Ali ve ark., 2018; Kerley ve ark., 2017; Siracusano ve ark., 2020). D vitamini yetersizliğinin OSB gelişimine neden olabileceği iki temel mekanizma bulunmaktadır. Bunlar beyin (homeostazisi, bağışıklık sistemi ve nörogelişimi) ve gen regülasyonudur (Kočovská ve ark., 2012).

Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda D vitamini takviyesi hem OSB gelişiminde etkili olabileceği hem de OSB'li çocuklarda yetersizliği bilindiğinden çeşitli araştırmalara konu olmuştur. 2016 yılında yayımlanan bir çalışmada, 83 çocuğa 3 ay boyunca D3 vitamini (5000 IU/günü geçmeyecek şekilde 300 IU/kg/gün) takviyesi verilmiştir. Çalışma sonucunda özellikle serum D vitamini seviyelerinin 40 ng/ml'den yüksek olmasının OSB ile ilgili sosyal davranışlarda iyileşme sağlayabileceği vurgusu yapılmıştır (Saad ve ark., 2016). Benzer şekilde D3 vitamini takviyesinin etkinliğini araştıran çift kör randomize kontrollü bir çalışmada da oral D vitamini

takviyesinin OSB'nin belirti ve semptomlarını iyileştirebileceğine değinilmiştir (Saad ve ark., 2018). OSB'de D vitamininin çekirdek semptomlar, serum serotonin ve IL-6 seviyeleri üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada ise D vitamini takviyesinin otizm klinik semptomlarını önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır. Ancak IL-6 ve serotonin seviyelerinde herhangi bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (Javadfar ve ark., 2020). 42 OSB'li çocuğun 20 hafta boyunca günlük 2000 IU D vitamini takviyesi aldığı başka bir çalışmada ise stereotipik davranışlarda herhangi anlamlı değişiklik tespit edilememiştir (Kerley ve ark., 2017).

D vitamini, beyin gelişimi ve işlevi için kritik olup OSB'li olan bireylerde genellikle düşük seviyelerde bulunmaktadır. Çeşitli çalışmalar, D vitamini takviyesinin OSB semptomlarını iyileştirebileceğini vurgulasa da bazı çalışmalarda belirgin bir değişiklik gözlenmediği de belirtilmektedir (Saad ve ark., 2018; Javadfar ve ark., 2020; Kerley ve ark., 2017). Gebe kadınlarda ve OSB'li bireylerde D vitamini seviyesini korumak amacıyla yeterli güneş maruziyeti ile dengeli bir beslenme planı oldukça önemlidir.

2.4. B12 Vitamini ve Folik Asit

B12 vitamini DNA sentezi, metilasyon ve hücre enerji üretimi gibi önemli fizyolojik süreçlerde görev alan ve yetersizliğinde motor bozukluklar, denge-reflekslerde bozulma, hafıza kaybı, bilişsel bozukluk, sinirlilik ile serebral atrofi gibi nörolojik bozukluklar görülen önemli bir mikro besin ögesidir (Robea ve ark., 2020). B12 vitamini eksikliği genellikle nörolojik anormalliklere ve doğum kusurlarına sebep olan folat eksikliği ile birlikte görülmektedir ve homosistein (Hcy) düzeyi ile ters orantılıdır (Saghiri ve ark., 2017).

Otizm spektrum bozukluğu olan ve normal gelişim gösteren çocuklar ile yapılan bir çalışmada OSB'li çocukların diyet folat ve B12 vitamini seviyelerinin normal gelişim gösteren çocuklara kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir (Al-Farsi ve ark., 2013). Ayrıca yapılan çeşitli çalışmalarda OSB'li bireylerin serum B12-folat seviyelerinin düşük olduğu bildirilmiştir (Al-Farsi ve ark., 2013; Guo ve ark., 2020; Pineles ve ark., 2010; Sun ve ark., 2013; Yektaş ve ark., 2019; Zhang ve ark., 2016). Maternal plazma B12 ve folat seviyeleri de çocuklarda OSB gelişim riski oluşturabilmektedir. Raghavan ve ark. (2018) yapmış oldukları çalışma ile gebelik döneminde alınan orta düzey multivitamin takviyesinin plazma seviyesinin normal değerde kalmasını sağlayarak OSB riskinden koruduğunu bildirmiştir. Ancak hem Raghavan ve ark. (2018) hem de Sourander ve ark. (2023) yapmış oldukları çalışma ile maternal yüksek plazma B12 vitamini seviyesinin de OSB gelişimi ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir.

Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda özellikle hayvansal besinlere karşı görülen besin seçiciliği B12 vitamini seviyelerinde düşmelere neden olmaktadır (Pineles ve ark., 2010). Bu durumda besin takviyesi ile tedavi akla gelmektedir. OSB'li bireylerde B12 vitamini takviyesi ile ilgili yapılan müdahale çalışmaları özellikle plazma seviyeleri düşük olan çocuklarda önemli ve etkin bir müdahale olabileceği sonucuna varmaktadır (Geier ve Geier., 2010; Hendren ve ark., 2016; Pineles ve ark., 2010; Rossignol ve ark., 2020).

Folik asidin ise fetal gelişim esnasında hızlı doku büyümesi ve hücre bölünmesindeki etkileri nedeniyle bu konudaki çalışmalar maternal folik asit takviyesi üzerinde yoğunlaşmaktadır (Hoxha ve ark., 2021). Gebelik döneminde yetersiz folat alımı nöral tüp defekti (NTD) gelişim riskini artırırken; yüksek düzeyde folat alımı ise DNA'nın hatalı metilasyonu sonucu çeşitli sorunlara neden olabilmektedir (Wiens ve DeSoto; 2017). Maternal folik asit takviyesinin OSB gelişimi üzerindeki etkisini inceleyen araştırmalar genel olarak önerilen düzeylerde takviyenin OSB gelişim riskini azaltırken; yüksek doz takviyenin OSB gelişimi için bir risk faktörü olabileceği şeklinde sonuçlanmaktadır (Beard ve ark., 2011; Surén ve ark., 2013; Wang ve ark., 2017). OSB'li 44 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada folik asit takviyesinin sosyallik, bilişsellik, alıcı dil, duygusal ifade ve iletişime yönelik otizm semptom skorlarını iyileştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca, bu takviye folik asit, homosistein ve glutatyon redoks metabolizması konsantrasyonlarını da iyileştirmiştir (Sun ve ark., 2016). OSB ve dil bozukluğu olan 48 OSB'li çocuk ile yürütülen başka bir çalışmada ise folatın azaltılmış bir formu olan folinik asit takviyesi uygulanmıştır. Folinik asit alan çocuklarda sözlü iletişimdeki gelişme anlamlı ölçüde daha fazla bulunmuştur. Otizm davranışlarında da folinik asit takviyesi alan çocuklarda anlamlı iyileşmeler saptanmıştır (Frye ve ark., 2018).

B12 vitamini eksikliği, OSB'li çocuklarda yaygın olup, bu eksiklik nörolojik ve bilişsel bozukluklarla ilişkilidir. Çalışmalar, B12 ve folat takviyelerinin OSB semptomlarını iyileştirebileceğini gösterirken, maternal yüksek doz alımının da OSB riskini artırabileceği belirtilmiştir (Rossignol ve ark., 2020; Wiens ve DeSoto; 2017).

2.5. B6 Vitamini

Uygun nöron fonksiyonları, düşük nörogelişimsel bozukluk riski, psikiyatrik hastalıklar ve demans riskini azaltmak için B6 vitamini, diğer B grubu vitaminler gibi, yeterli miktarda alınmalıdır (Bjørklund ve ark., 2019). OSB'li çocukların çoğunda nörotransmitter metabolizmasında bozukluk olduğu bilindiğinden nörotransmitter sentezinde aktif rol alan piridoksal 5'-fosfat (PLP) seviyesinin takip edilmesi oldukça önemlidir (Sato., 2018). Adams ve ark., (2006) yapmış oldukları çalışma ile OSB'li çocuklarda B6 vitamini seviyesinin yüksek, aktif form olan PLP seviyesinin ise düşük olduğunu bildirmiştir. Bu durumun temel sebebinin ise bozulmuş pridoksal kinaz aktivitesinden kaynaklandığını belirtmişlerdir. B6 vitamini takviyesinin OSB'li çocuklarda çeşitli semptomları hafifletmede faydalı olabileceğini gösteren çalışma olmakla birlikte (Obara ve ark., 2018) çalışmaların çoğu B6-

magnezyum kombinasyon tedavisi üzerinde yoğunlaşmıştır. Magnezyum eksikliğinin, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu için bir risk faktörü olması OSB için de önemli dikkat edilmesi gereken mikro besin ögesi olmasına neden olmuştur (Mousain-Bosc ve ark., 2006). Ancak yayınlanan çeşitli sistematik derleme çalışmaları, B6-Mg takviyesinin OSB semptomlarını iyileştirmek için önerilmesine yönelik yeterli kanıt olmadığı sonucuna varmıştır (Li ve ark., 2018; Murza ve ark., 2010; Nye ve Brice., 2005). OSB'li bireylerde B6-vitamini ve magnezyum takviyesi ile ilgili önerilerde bulunmak için mevcut literatürde yeterli kanıt bulunmamaktadır. Diğer mikro besin ögelerinde olduğu gibi bu mikro besin ögelerinin de plazma seviyelerinin takip edilmesi oldukça önemlidir.

2.6. Demir

Demirin beyindeki nörotransmitter (dopamin ve serotonin) sentezinin yanı sıra ATP üretimi ve miyelinizasyonda bir kofaktör olarak rol oynaması nedeniyle maternal veya ileri yaşlarda gelişen demir yetersizliğinin nörogelişimsel bozukluklarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (McWilliams ve ark., 2022). Yapılan çeşitli çalışmalar OSB'li çocuklarda demir yetersizliği olduğunu (Kittana ve ark., 2023; Lin ve ark., 2024; Saghazadeh ve ark., 2017) göstermekle birlikte 2018 yılında yayınlanan bir meta analiz çalışması normal gelişim gösteren çocuklarla OSB'li çocukların demir düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığını rapor etmiştir (Tseng ve ark., 2018).

Maternal anemi ve gebelik döneminde kullanılan takviyeler de OSB gelişim riski için dikkat çeken önemli bir konudur. Yapılan pek çok çalışma gebelik döneminde aneminin önlenmesi ile OSB gelişme riskinin azalacağı yönünde kanıtlar sunmaktadır (DeVilbiss ve ark., 2017; Schmidt ve ark., 2014; Wiegersma ve ark., 2019).

Otizm spektrum bozukluğu teşhisi alan çocuklarda demir takviyesi ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlıdır. Düşük ferritin seviyeleri, kötü uyku ve huzursuz bacak sendromu ile ilişkilendirildiğinden OSB'li çocuklarda uykusuzluğun tedavisi için demir takviyesi düşünülebilmektedir (Reynolds ve ark., 2012). OSB'ye sahip 33 çocuk ile yürütülen bir çalışma demir takviyesinin çocuklarda uyku kalitesini artırdığı yönünde kanıtlar sunmuştur (Dosman ve ark., 2017). Ancak yapılan farklı bir çalışmada ise demir sülfat takviyesinin OSB'li çocuklarda uyku kalitesini artırdığına yönelik herhangi bir kanıt saptanmamıştır (Reynolds ve ark., 2020).

Demir, nörotransmitter sentezi ve miyelinizasyonda önemli olup, OSB'li çocuklarda eksikliği görülebilmektedir. Demir takviyesinin uyku kalitesini artırabileceğine dair bazı kanıtlar bulunmakla birlikte, bu konuda kesin sonuçlar bulunmamaktadır (Reynolds ve ark., 2020; Reynolds ve ark., 2012).

2.7. Bakır ve Çinko

Çinko güçlü bir antioksidandır ve vücutta ağır metallerin birikimini önlemede önemli görevlere sahip bir mikro besin ögesidir. Bakır ise hücre çoğalması ve büyümesi başta olmak üzere vücutta önemli rollere sahip bir metaldir ancak yüksek seviyeleri toksiktir (Faber ve ark., 2009). Yapılan çalışmalar çinko seviyesi ve çinko/bakır oranı üzerine yoğunlaşmaktadır. Çeşitli yayınlar OSB'li çocukların plazma çinko seviyesinin düşük olduğunu göstermektedir (Babaknejad ve ark., 2016; do Nascimento ve ark., 2023). OSB'li çocuklarda bakır, cıva ve kurşun seviyeleri ile OSB arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir meta analiz çalışması sonucunda bakır seviyeleri ile OSB arasında ilişki tespit edilememiştir (Jafari Mohamadabadi ve ark., 2020).

Araştırmaların çoğu Zn/Cu oranına odaklanmaktadır. Çalışma sonuçları genel olarak OSB'li bireylerin Zn/Cu oranının düşük olduğu ve bu biyobelirtecin OSB tanısında kullanılabilecek olası önemli bir gösterge olduğu yönündedir. Ayrıca Zn/Cu oranı ile OSB semptomları arasında ilişki olduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur (Crăciun ve ark., 2016; El-Meshad ve ark., 2017; Faber ve ark., 2009; Feng ve ark., 2023; Li ve ark., 2014; Russo ve Devito., 2011; Russo ve ark., 2012). Çinko ve B6 vitamini takviyesinin etkinliğini araştıran bir çalışmada OSB'li bireylerde çinko ve B6 vitamini tedavisi sonrasında farkındalık, alıcı dil, odaklanma, dikkat, hiperaktivite, parmak ucunda yürüme, göz teması, ses duyarlılığı, dokunma duyarlılığı ve nöbetler açısından semptomlarının şiddetinin azaldığı bildirilmiştir (Russo ve Devito., 2011). Yapılan çalışmalar incelendiğinde OSB'li bireylerde Zn/Cu oranının dengede kalmasının oldukça önemli olduğu görülmektedir.

3. Sonuç ve Öneriler

Otizm spektrum bozukluğuna sahip bireylerde mikro besin ögelerinin rolü üzerine yapılan çalışmalar, bu popülasyonda yaygın olarak görülen beslenme yetersizliklerinin giderilmesinin potansiyel faydalarını vurgulamaktadır. Kanıtlar; belirli vitamin ve mineraller ile yapılan takviyelerin, OSB'nin karakteristik semptomlarını yönetmede olumlu katkılar sağlayabileceğini ve davranış, iletişim ve sosyal etkileşimde iyileşme sağlayabileceğini göstermektedir. Ancak; OSB'nin heterojen yapısı, bireysel beslenme alışkanlıkları, besin ihtiyaçları ve diğer tedavilerle olası etkileşimler göz önünde bulundurulduğunda kişiselleştirilmiş besin ögesi takviyesi yaklaşımı gerekmektedir. Bu müdahalelerin uzun vadeli etkilerini ve güvenliğini daha iyi anlamak için daha kapsamlı ve büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır. Besin takviyelerinin, OSB'li bireylerin genel iyilik halini ve gelişimini artırmada kapsamlı bir tedavi planının parçası olarak entegrasyonu, umut vad edebilir.

Otizm spektrum bozukluğu tanıli bireylerin beslenme durumunu değerlendirmek için bir diyetisyen tarafından kapsamlı değerlendirme yapılmalıdır. Eęer herhangi bir mikro besin ögesi takviyesi gerekiyorsa bu takviye bireyin özel ihtiyaçlarına göre besin seçiciliği, sindirim sorunları ve mevcut beslenme durumu göz önünde bulundurularak kişiselleştirilmelidir. OSB'li bireylerin tedavi ve bakım sürecinde; doktor, diyetisyen, psikolog ve eğitimciler gibi çeşitli uzmanlarla iş birliği yaparak bütüncül bir yaklaşım benimsenmelidir. Aileler, besin takviyelerinin doğru kullanımı ve beslenme konusunda eğitilmelidir. Bu eğitim, hem çocuklarının sağlıklarını daha iyi yönetmelerine hem de yanlış bilgi ve uygulamalardan kaçınmalarına yardımcı olacaktır. OSB'li bireylere mümkün olduğunca dengeli ve çeşitli bir beslenme örüntüsü sağlanmalıdır.

Yazarların Katkısı

Araştırma fikri: MK; Çalışmanın tasarımı: MK,EK; Verilerin toplanması: MK,EK; Veri analizi: MK,EK; Verilerin yorumlanması: MK,EK; Makalenin hazırlanması: MK,EK; Gözden geçirme: MK,EK; Yayınlanacak versiyonun son onayı: MK,EK.

Çıkar Çatışması

Çalışmada herhangi bir kurum, kuruluş, kişi ile mali çıkar çatışması yoktur ve yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynakça

- Adams, J. B. (2015). Vitamin/mineral supplements for children and adults with autism. *Vitam Miner*, 3(127), 2376-1318.
- Adams, J. B., Audhya, T., McDonough-Means, S., Rubin, R. A., Quig, D., Geis, E., ... & Lee, W. (2011). Effect of a vitamin/mineral supplement on children and adults with autism. *BMC pediatrics*, 11, 1-30.
- Adams, J. B., George, F., & Audhya, T. (2006). Abnormally high plasma levels of vitamin B6 in children with autism not taking supplements compared to controls not taking supplements. *Journal of Alternative & Complementary Medicine*, 12(1), 59-63.
- Al-Farsi, Y. M., Waly, M. I., Deth, R. C., Al-Sharbati, M. M., Al-Shafae, M., Al-Farsi, O., ... & Ouhtit, A. (2013). Low folate and vitamin B12 nourishment is common in Omani children with newly diagnosed autism. *Nutrition*, 29(3), 537-541.
- Ali, A., Cui, X., & Eyles, D. (2018). Developmental vitamin D deficiency and autism: putative pathogenic mechanisms. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 175, 108-118.
- Arija, V., Esteban-Figuerola, P., Morales-Hidalgo, P., Jardí, C., & Canals-Sans, J. (2023). Nutrient intake and adequacy in children with autism spectrum disorder: EPINED epidemiological study. *Autism*, 27(2), 371-388.
- Babaknejad, N., Sayehmiri, F., Sayehmiri, K., Mohamadkhani, A., & Bahrami, S. (2016). The relationship between zinc levels and autism: a systematic review and meta-analysis. *Iranian journal of child neurology*, 10(4), 1.
- Bari, B. A., Ivkovic, A., & Wininger, B. A. (2023). Mild vitamin C deficiency is common in the inpatient psychiatric setting. *The Journal of clinical psychiatry*, 84(4), 47467.
- Beard, C. M., Panser, L. A., & Katusic, S. K. (2011). Is excess folic acid supplementation a risk factor for autism?. *Medical hypotheses*, 77(1), 15-17.

- Bjørklund, G., Waly, M. I., Al-Farsi, Y., Saad, K., Dadar, M., Rahman, M. M., ... & Kałużna-Czaplińska, J. (2019). The role of vitamins in autism spectrum disorder: what do we know? *Journal of molecular neuroscience*, *67*, 373-387.
- Cannell, J. J., & Grant, W. B. (2013). What is the role of vitamin D in autism? *Dermato-endocrinology*, *5*(1), 199-204.
- Cassani, B., Villablanca, E. J., De Calisto, J., Wang, S., & Mora, J. R. (2012). Vitamin A and immune regulation: role of retinoic acid in gut-associated dendritic cell education, immune protection and tolerance. *Molecular aspects of medicine*, *33*(1), 63-76.
- Cheng, B., Zhu, J., Yang, T., Guo, M., Lai, X., Li, Q., ... & Li, T. (2021). Vitamin A deficiency increases the risk of gastrointestinal comorbidity and exacerbates core symptoms in children with autism spectrum disorder. *Pediatric research*, *89*(1), 211-216.
- Crăciun, E. C., Bjørklund, G., Tinkov, A. A., Urbina, M. A., Skalny, A. V., Rad, F., & Dronca, E. (2016). Evaluation of whole blood zinc and copper levels in children with autism spectrum disorder. *Metabolic brain disease*, *31*, 887-890.
- DeVilbiss, E. A., Magnusson, C., Gardner, R. M., Rai, D., Newschaffer, C. J., Lyall, K., ... & Lee, B. K. (2017). Antenatal nutritional supplementation and autism spectrum disorders in the Stockholm youth cohort: population based cohort study. *Bmj*, 359.
- do Nascimento, P. K. D. S. B., Oliveira Silva, D. F., de Moraes, T. L. S. A., & de Rezende, A. A. (2023). Zinc Status and Autism Spectrum Disorder in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Nutrients*, *15*(16), 3663.
- Dolske, M. C., Spollen, J., McKay, S., Lancashire, E., & Tolbert, L. (1993). A preliminary trial of ascorbic acid as supplemental therapy for autism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *17*(5), 765-774.
- Dosman, C. F., Brian, J. A., Drmic, I. E., Senthilselvan, A., Harford, M. M., Smith, R. W., ... & Roberts, S. W. (2007). Children with autism: effect of iron supplementation on sleep and ferritin. *Pediatric neurology*, *36*(3), 152-158.
- El-Meshad, G. M., El-Khair, A., Mahmoud, S., Moharam, N. M., El-Nabi, A., & Sameh, A. (2017). The plasma zinc/serum copper ratio as a biomarker in children with autism spectrum disorders. *Menoufia Medical Journal*, *30*(3), 727-733.
- Esteban-Figuerola, P., Canals, J., Fernández-Cao, J. C., & Arija Val, V. (2019). Differences in food consumption and nutritional intake between children with autism spectrum disorders and typically developing children: A meta-analysis. *Autism*, *23*(5), 1079-1095.
- Faber, S., Zinn, G. M., Kern Li, J. C., & Skip Kingston, H. M. (2009). The plasma zinc/serum copper ratio as a biomarker in children with autism spectrum disorders. *Biomarkers*, *14*(3), 171-180.
- Feng, J., Shan, L., Miao, C., Xue, Y., Yue, X., & Jia, F. (2023). The association of vitamin A, zinc and copper levels with clinical symptoms in children with autism spectrum disorders in Jilin Province, China. *BMC pediatrics*, *23*(1), 173.

- Fraguas, D., Díaz-Caneja, C. M., Pina-Camacho, L., Moreno, C., Durán-Cutilla, M., Ayora, M., ... & Parellada, M. (2019). Dietary interventions for autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Pediatrics*, *144*(5).
- Frye, R. E., Slattery, J., Delhey, L., Furgerson, B., Strickland, T., Tippett, M., ... & Quadros, E. V. (2018). Folinic acid improves verbal communication in children with autism and language impairment: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Molecular psychiatry*, *23*(2), 247-256.
- Geier, D. A., & Geier, M. R. (2010). An autism cohort study of cobalt levels following vitamin B12 injections. *Toxicological & Environ Chemistry*, *92*(5), 1025-1037.
- Gogou, M., & Kolios, G. (2017). The effect of dietary supplements on clinical aspects of autism spectrum disorder: A systematic review of the literature. *Brain and Development*, *39*(8), 656-664.
- Gongidi, P., Johnson, C., & Dinan, D. (2013). Scurvy in an autistic child: MRI findings. *Pediatric radiology*, *43*, 1396-1399.
- Guo, M., Li, L., Zhang, Q., Chen, L., Dai, Y., Liu, L., ... & Li, T. (2020). Vitamin and mineral status of children with autism spectrum disorder in Hainan Province of China: associations with symptoms. *Nutritional neuroscience*, *23*(10), 803-810.
- Guo, M., Zhu, J., Yang, T., Lai, X., Liu, X., Liu, J., ... & Li, T. (2018). Vitamin A improves the symptoms of autism spectrum disorders and decreases 5-hydroxytryptamine (5-HT): a pilot study. *Brain Research Bulletin*, *137*, 35-40.
- Hendren, R. L., James, S. J., Widjaja, F., Lawton, B., Rosenblatt, A., & Bent, S. (2016). Randomized, placebo-controlled trial of methyl B12 for children with autism. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, *26*(9), 774-783.
- Hoxha, B., Hoxha, M., Domi, E., Gervasoni, J., Persichilli, S., Malaj, V., & Zappacosta, B. (2021). Folic acid and autism: a systematic review of the current state of knowledge. *Cells*, *10*(8), 1976.
- Hyman, S. L., Stewart, P. A., Schmidt, B., Cain, U., Lemcke, N., Foley, J. T., ... & Ng, P. K. (2012). Nutrient intake from food in children with autism. *Pediatrics*, *130*(Supplement_2), S145-S153.
- Jafari Mohammadabadi, H., Rahmatian, A., Sayehmiri, F., & Rafiei, M. (2020). The relationship between the level of copper, lead, mercury and autism disorders: a meta-analysis. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*, 369-378.
- Javadfar, Z., Abdollahzad, H., Moludi, J., Rezaeian, S., Amirian, H., Foroughi, A. A., ... & Mostafai, R. (2020). Effects of vitamin D supplementation on core symptoms, serum serotonin, and interleukin-6 in children with autism spectrum disorders: A randomized clinical trial. *Nutrition*, *79*, 110986.
- Kacimi, F. E., Ed-Day, S., Didou, L., Azzaoui, F. Z., Ramchoun, M., Arfaoui, A., & Boulbaroud, S. (2024). Narrative Review: The Effect of Vitamin A Deficiency on Gut Microbiota and Their Link with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Dietary Supplements*, *21*(1), 116-134.
- Karhu, E., Zukerman, R., Eshraghi, R. S., Mittal, J., Deth, R. C., Castejon, A. M., ... & Eshraghi, A. A. (2020). Nutritional interventions for autism spectrum disorder. *Nutrition reviews*, *78*(7), 515-531.

- Kerley, C. P., Power, C., Gallagher, L., & Coghlan, D. (2017). Lack of effect of vitamin D3 supplementation in autism: a 20-week, placebo-controlled RCT. *Archives of disease in childhood*, 102(11), 1030-1036.
- Kittana, M., Ahmadani, A., Williams, K. E., & Attlee, A. (2023). Nutritional Status and Feeding Behavior of Children with Autism Spectrum Disorder in the Middle East and North Africa Region: A Systematic Review. *Nutrients*, 15(3), 711.
- Kočovská, E., Fernell, E., Billstedt, E., Minnis, H., & Gillberg, C. (2012). Vitamin D and autism: clinical review. *Research in developmental disabilities*, 33(5), 1541-1550.
- Lai, X., Zhang, Q., Zhu, J., Yang, T., Guo, M., Li, Q., ... & Li, T. Y. (2021). A weekly vitamin A supplementary program alleviates social impairment in Chinese children with autism spectrum disorders and vitamin A deficiency. *European Journal of Clinical Nutrition*, 75(7), 1118-1125.
- Li, S. O., Wang, J. L., Bjørklund, G., Zhao, W. N., & Yin, C. H. (2014). Serum copper and zinc levels in individuals with autism spectrum disorders. *Neuroreport*, 25(15), 1216-1220.
- Li, Y. J., Li, Y. M., & Xiang, D. X. (2018). Supplement intervention associated with nutritional deficiencies in autism spectrum disorders: A systematic review. *European journal of nutrition*, 57, 2571-2582.
- Lin, P., Zhang, Q., Sun, J., Li, Q., Li, D., Zhu, M., ... & Sun, J. (2024). A comparison between children and adolescents with autism spectrum disorders and healthy controls in biomedical factors, trace elements, and microbiota biomarkers: a meta-analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1318637.
- Liu Juan, L. J., Liu Xiao, L. X., Xiong XueQin, X. X., Yang Ting, Y. T., Cui Ting, C. T., Hou NaLi, H. N., ... & Li TingYu, L. T. (2017). Effect of vitamin A supplementation on gut microbiota in children with autism spectrum disorders—a pilot study. *BMC microbiology*, 17, 1-14.
- Malhi, P., Venkatesh, L., Bharti, B., & Singhi, P. (2017). Feeding problems and nutrient intake in children with and without autism: a comparative study. *The Indian Journal of Pediatrics*, 84, 283-288.
- Mannion, A., & Leader, G. (2014). Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A literature review. *Review Journal of Autism and Developmental Disorders*, 1, 11-17.
- Marí-Bauset, S., Llopis-González, A., Zazpe, I., Marí-Sanchis, A., & Morales Suarez-Varela, M. (2017). Comparison of nutritional status between children with autism spectrum disorder and typically developing children in the Mediterranean Region (Valencia, Spain). *Autism*, 21(3), 310-322.
- McWilliams, S., Singh, I., Leung, W., Stockler, S., & Ipsiroglu, O. S. (2022). Iron deficiency and common neurodevelopmental disorders—A scoping review. *PLoS One*, 17(9), e0273819.
- Mousain-Bosc, M., Roche, M., Polge, A., Pradal-Prat, D., Rapin, J., & Bali, J. P. (2006). Improvement of neurobehavioral disorders in children supplemented with magnesium-vitamin B6. *Magnesium research*, 19(1), 46-52.
- Murza, K. A., Pavelko, S. L., Malani, M. D., & Nye, C. (2010). Vitamin B 6-magnesium treatment for autism: the current status of the research. *Magnesium research*, 23(2), 115-117.
- Nye, C., & Brice, A. (2005). Combined vitamin B6-magnesium treatment in autism spectrum disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).

- Obara, T., Ishikuro, M., Tamiya, G., Ueki, M., Yamanaka, C., Mizuno, S., ... & Kuriyama, S. (2018). Potential identification of vitamin B6 responsiveness in autism spectrum disorder utilizing phenotype variables and machine learning methods. *Scientific reports*, 8(1), 14840.
- Pineles, S. L., Avery, R. A., & Liu, G. T. (2010). Vitamin B12 optic neuropathy in autism. *Pediatrics*, 126(4), e967-e970.
- Rafee, Y., Burrell, K., & Cederna-Meko, C. (2019). Lessons in early identification and treatment from a case of disabling vitamin C deficiency in a child with autism spectrum disorder. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 54(1), 64-73.
- Raghavan, R., Riley, A. W., Volk, H., Caruso, D., Hironaka, L., Sices, L., ... & Wang, X. (2018). Maternal multivitamin intake, plasma folate and vitamin B12 levels and autism spectrum disorder risk in offspring. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 32(1), 100-111.
- Ranjan, S., & Nasser, J. A. (2015). Nutritional status of individuals with autism spectrum disorders: do we know enough? *Advances in Nutrition*, 6(4), 397-407.
- Reynolds, A. M., Connolly, H. V., Katz, T., Goldman, S. E., Weiss, S. K., Halbower, A. C., ... & Malow, B. A. (2020). Randomized, placebo-controlled trial of ferrous sulfate to treat insomnia in children with autism spectrum disorders. *Pediatric Neurology*, 104, 30-39.
- Reynolds, A., Krebs, N. F., Stewart, P. A., Austin, H., Johnson, S. L., Withrow, N., ... & Hyman, S. L. (2012). Iron status in children with autism spectrum disorder. *Pediatrics*, 130(Supplement_2), S154-S159.
- Robea, M. A., Luca, A. C., & Ciobica, A. (2020). Relationship between vitamin deficiencies and co-occurring symptoms in autism spectrum disorder. *Medicina*, 56(5), 245.
- Rossignol, D. A., & Frye, R. E. (2021). The effectiveness of cobalamin (B12) treatment for autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Journal of personalized medicine*, 11(8), 784.
- Russo, A. J., & Devito, R. (2011). Analysis of copper and zinc plasma concentration and the efficacy of zinc therapy in individuals with Asperger's syndrome, pervasive developmental disorder not otherwise specified (PDD-NOS) and autism. *Biomarker insights*, 6, BMI-S7286.
- Russo, A. J., Bazin, A. P., Bigega, R., Carlson III, R. S., Cole, M. G., Contreras, D. C., ... & Warren, J. S. (2012). Plasma copper and zinc concentration in individuals with autism correlate with selected symptom severity. *Nutrition and Metabolic Insights*, 5, NMI-S8761.
- Saad, K., Abdel-Rahman, A. A., Elserogy, Y. M., Al-Atram, A. A., Cannell, J. J., Bjørklund, G., ... & Ali, A. M. (2016). Vitamin D status in autism spectrum disorders and the efficacy of vitamin D supplementation in autistic children. *Nutritional neuroscience*, 19(8), 346-351.
- 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. (2018). Retracted: Randomized controlled trial of vitamin D supplementation in children with autism spectrum disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 59(1), 20-29.
- Saghazadeh, A., Ahangari, N., Hendi, K., Saleh, F., & Rezaei, N. (2017). Status of essential elements in autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis. *Reviews in the Neurosciences*, 28(7), 783-809.

- Saghiri, M. A., Asatourian, A., Ershadifar, S., Moghadam, M. M., & Sheibani, N. (2017). Vitamins and regulation of angiogenesis:[A, B1, B2, b3, B6, B9, B12, C, D, E, k]. *Journal of functional foods*, *38*, 180-196.
- Sato, K. (2018). Why is vitamin B6 effective in alleviating the symptoms of autism? *Medical Hypotheses*, *115*, 103-106.
- Schmidt, R. J., Tancredi, D. J., Krakowiak, P., Hansen, R. L., & Ozonoff, S. (2014). Maternal intake of supplemental iron and risk of autism spectrum disorder. *American journal of epidemiology*, *180*(9), 890-900.
- Siracusano, M., Riccioni, A., Abate, R., Benvenuto, A., Curatolo, P., & Mazzone, L. (2020). Vitamin D deficiency and autism spectrum disorder. *Current pharmaceutical design*, *26*(21), 2460-2474.
- Sourander, A., Silwal, S., Surcel, H. M., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Upadhyaya, S., McKeague, I. W., ... & Brown, A. S. (2023). Maternal serum vitamin B12 during pregnancy and offspring autism spectrum disorder. *Nutrients*, *15*(8), 2009.
- Sun, C., Xia, W., Zhao, Y., Li, N., Zhao, D., & Wu, L. (2013). Nutritional status survey of children with autism and typically developing children aged 4–6 years in Heilongjiang Province, China. *Journal of Nutritional Science*, *2*, e16.
- Sun, C., Zou, M., Zhao, D., Xia, W., & Wu, L. (2016). Efficacy of folic acid supplementation in autistic children participating in structured teaching: an open-label trial. *Nutrients*, *8*(6), 337.
- Surén, P., Roth, C., Bresnahan, M., Haugen, M., Hornig, M., Hirtz, D., ... & Stoltenberg, C. (2013). Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *Jama*, *309*(6), 570-577.
- Swed-Tobia, R., Haj, A., Militianu, D., Eshach, O., Ravid, S., Weiss, R., & Aviel, Y. B. (2019). Highly selective eating in autism spectrum disorder leading to scurvy: a series of three patients. *Pediatric neurology*, *94*, 61-63.
- Tseng, P. T., Cheng, Y. S., Chen, Y. W., Stubbs, B., Whiteley, P., Carvalho, A. F., ... & Lin, P. Y. (2018). Peripheral iron levels in children with autism spectrum disorders vs controls: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Research*, *50*, 44-52.
- Vinkhuyzen, A. A., Eyles, D. W., Burne, T. H., Blanken, L. M., Kruithof, C. J., Verhulst, F., ... & McGrath, J. J. (2017). Gestational vitamin D deficiency and autism spectrum disorder. *BJPsych open*, *3*(2), 85-90.
- Wang, M., Li, K., Zhao, D., & Li, L. (2017). The association between maternal use of folic acid supplements during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in children: a meta-analysis. *Molecular autism*, *8*, 1-4.
- Wieggersma, A. M., Dalman, C., Lee, B. K., Karlsson, H., & Gardner, R. M. (2019). Association of prenatal maternal anemia with neurodevelopmental disorders. *JAMA psychiatry*, *76*(12), 1294-1304.
- Wiens, D., & DeSoto, M. C. (2017). Is high folic acid intake a risk factor for autism? a review. *Brain sciences*, *7*(11), 149.
- Yektaş, Ç., Alpay, M., & Tufan, A. E. (2019). Comparison of serum B12, folate and homocysteine concentrations in children with autism spectrum disorder or attention deficit hyperactivity disorder and healthy controls. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2213-2219.



Zhang, Y., Hodgson, N. W., Trivedi, M. S., Abdolmaleky, H. M., Fournier, M., Cuenod, M., ... & Deth, R. C. (2016). Decreased brain levels of vitamin B12 in aging, autism and schizophrenia. *PloS one*, *11*(1), e0146797.