

HİTİT SAĞLIK DERGİSİ

HITIT HEALTH JOURNAL

e-ISSN: 3023-7297 Sayı|Issue: 5 - Ağustos|August 2025

Otizm Spektrum Bozukluğu Tedavisinde Beslenme Yaklaşımları

Nutritional Approaches in the Treatment of Autism Spectrum Disorder

İbrahim Hakkı ÇAĞIRAN¹ | Advie Gülçin SAĞDIÇOĞLU CELEP²

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fethiye Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Fethiye, Muğla, Türkiye.

²Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye.

Sorumlu Yazar | Correspondence Author

İbrahim Hakkı ÇAĞIRAN

dyt.ihcagiran@gmail.com

Address for Correspondence: Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fethiye Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Fethiye, Muğla, Türkiye.

ROR ID¹: <https://ror.org/05n2cz176> **ROR ID²:** <https://ror.org/054xkpr46>

Makale Bilgisi | Article Information

Makale Türü | Article Type: Derleme | Review

Doi: doi.org/10.69563/hititsaglikderg.1624948

Geliş Tarihi | Received: 22.01.2025

Kabul Tarihi | Accepted: 21.05.2025

Yayın Tarihi | Published: 31.08.2025

Atıf | Cite As

Çağiran, İ.H. & Sağdıçoğlu Celep, A.G. (2025). Otizm Spektrum Bozukluğu Tedavisinde Beslenme Yaklaşımları. Hitit Sağlık Dergisi, 5, 24-33. <https://doi.org/10.69563/hititsaglikderg.1624948>

Hakem Değerlendirmesi: İki Dış Hakem / Çift Taraflı Körlleme.

İntihal Kontrolleri: Yapıldı - iThenticate

Bu çalışma, etik kurul izni gerektirmeyen nitelikte olup kullanılan veriler literatür taraması/yayınlanmış kaynaklar üzerinden elde edilmiştir.

Etik Beyan: Bu çalışmanın hazırlanma sürecinde bilimsel ve etik ilkelere uyulduğu ve yararlanılan tüm çalışmaların kaynakçada belirtildiği beyan olunur.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çalışma ile ilgili çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Yapay Zeka Kullanımı: Bu çalışmanın hazırlanma sürecinde yapay zeka tabanlı herhangi bir araç veya uygulama kullanılmamıştır. Çalışmanın tüm içeriği, yazar(lar) tarafından bilimsel araştırma yöntemleri ve akademik etik ilkelere uygun şekilde üretilmiştir.

Şikayetler: hmj@hitit.edu.tr

Katkı Beyanı: Fikir/Kavram: İ.H.Ç., A.G.S.C. Tasarım: İ.H.Ç., A.G.S.C. Denetleme/Danışmanlık: İ.H.Ç., A.G.S.C. Veri Toplama veya İşleme: İ.H.Ç., A.G.S.C. Analiz ve/veya Yorum: İ.H.Ç., A.G.S.C. Kaynak Taraması: İ.H.Ç., A.G.S.C. Makalenin Yazımı: İ.H.Ç., A.G.S.C. Eleştirel İnceleme: İ.H.Ç., A.G.S.C.

Finansal Destek: Finansal destek alınmamıştır.

Telif Hakkı & Lisans: Dergi ile yayın yapan yazarlar, CC BY-NC 4.0 kapsamında lisanslanan çalışmalarının telif hakkını elinde tutar.

Peer Review: Double anonymized - Two External.

Plagiarism Check: Yes - iThenticate

This study does not require ethics committee approval and the data used was obtained from literature review/published sources.

Ethical Statement: It is declared that scientific and ethical principles were followed during the preparation of this study and all studies utilized were mentioned in the references.

Conflict of Interest: The author(s) has no conflict of interest to declare.

Use of Artificial Intelligence: No artificial intelligence-based tools or applications were used in the preparation of this study. The entire content of the study was produced by the author(s) in accordance with scientific research methods and academic ethical principles.

Complaints: hmj@hitit.edu.tr

Authorship Contribution: Concept/Idea: İ.H.Ç., A.G.S.C.

Design: İ.H.Ç., A.G.S.C. Supervision/Consultation: İ.H.Ç., A.G.S.C.

Data Collection / Data Processing: İ.H.Ç., A.G.S.C. Analysis/

Interpretation: İ.H.Ç., A.G.S.C.

Literature Review: İ.H.Ç., A.G.S.C. Manuscript Writing: İ.H.Ç.,

A.G.S.C.

Critical Review: İ.H.Ç., A.G.S.C.

Financial Disclosure: There are no financial funds for this article.

Copyright & License: Authors publishing with the journal retain the copyright of their work licensed under CC BY-NC 4.0.

Otizm Spektrum Bozukluğu Tedavisinde Beslenme Yaklaşımları

Öz

Amaç: Bu derleme makale otizm spektrum bozukluğu (OSB) tedavisinde uygulanan beslenme yaklaşımlarını incelemek amacıyla yapılmıştır.

Gereç-Yöntem: Otizm spektrum bozukluğu tedavisinde uygulanan beslenme yaklaşımlarını değerlendirmek için Medline/Pubmed, Google scholar ve Scopus veri tabanları taranmıştır. Tarama yapılırken “otizm”, “beslenme” ya da iki kelimenin kombine hali şeklinde anahtar sözcükleri kullanılmıştır.

Bulgular: Beslenme, OSB semptomlarının yönetiminde önemli bir rol oynayabilir. Propolis, arı poleni, arı sütü gibi apiterapi ürünleri, serotonin, dopamin ve noradrenalin seviyelerini düzenleyerek olumlu etkiler sağlayabilir. Arı poleni, antienflamatuvar etkisiyle otizm kaynaklı artmış inflamatuvar belirteçleri azaltırken, propolis güçlü antioksidan etkisiyle patojen mikroorganizmaların kontrolünde faydalı olabilir. Özellikle Clostridia, Klebsiella pneumonia ve Candida albicans gibi mikroorganizmaların azaltılmasında propolis ve arı polenin etkili olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, omega-3(w-3) yağ asidi yönünden zengin Akdeniz diyeti sosyal davranışları iyileştirme ve oksitosin hormon sentezini destekleme açısından OSB tedavisinde umut vaat etmektedir. Bu derleme, OSB tedavisinde beslenme yaklaşımlarını ve özellikle apiterapi ürünleri ile omega-3 yağ asitlerinin potansiyel faydalarını vurgulamaktadır. Beslenmenin OSB yönetimindeki önemi, hastaların yaşam kalitesini artırmak adına gelecekteki araştırmalar için önemli bir alan sunmaktadır.

Sonuç: Klinikte OSB vakalarını tedavi edilmesinde genellikle her otistik bireyin benzersiz olduğu ifade edilmektedir. Her OSB’li bireyin farklı semptomları ve zorlukları vardır. Kişiye özgü oluşturulmuş düzenli bir diyet iyileşme sürecini hızlandırabilir. Uygun beslenme yaklaşımı antienflamatuvar etki yaparak davranış bozuklukları üzerinde olumlu etkiler yapabilir.

Anahtar Kelimeler: Otizm, Beslenme, Apiterapi, Omega-3, Propolis.

Nutritional Approaches in the Treatment of Autism Spectrum Disorder

Abstract

Purpose: This review article was conducted to examine nutritional approaches applied in the treatment of autism spectrum disorder (ASD).

Materials-Methods: Medline/Pubmed, Google scholar and Scopus databases were searched to evaluate nutritional approaches applied in the treatment of autism spectrum disorder. The keywords “autism”, “nutrition” or a combination of the two words were used during the search.

Findings: Nutrition may play an important role in the management of ASD symptoms. Apitherapy products such as propolis, bee pollen and royal jelly may provide positive effects by regulating serotonin, dopamine and noradrenaline levels. While bee pollen reduces increased inflammatory markers caused by autism with its anti-inflammatory effect, propolis may be useful in controlling pathogenic microorganisms with its strong antioxidant effect. It has been stated that propolis and bee pollen are effective in reducing microorganisms such as Clostridia, Klebsiella pneumonia and Candida albicans. In addition, the Mediterranean diet, rich in omega-3 (w-3) fatty acids, is promising in the treatment of ASD in terms of improving social behaviors and supporting oxytocin hormone synthesis. This review highlights nutritional approaches in the treatment of ASD and the potential benefits of apitherapy products and omega-3 fatty acids in particular. The importance of nutrition in the management of ASD offers an important area for future research to improve the quality of life of patients.

Results: In the clinic, it is generally stated that each autistic individual is unique in treating ASD cases. Each ASD individual has different symptoms and difficulties. A regular diet created specifically for the individual can accelerate the healing process. Appropriate nutritional approaches can have positive effects on behavioral disorders by having an anti-inflammatory effect.

Keywords: Autism, Nutrition, Apitherapy, Omega-3, Propolis.

Giriş

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) son zamanlarda prevalansı artmakta olan ve dünya çapında karşılaşılan en büyük tıbbi zorluklardan birisidir (Abed, Shafi Bhat, ve diğerleri, 2019). Bu bozukluk sosyal iletişim eksiklikleri, kısıtlı ve tekrarlayan davranış, duyuşsal anormallik ile karakterize nörogelişimsel bir durumdur (Doreswamy ve diğerleri, 2020). Otizmlı bireylerin beynindeki karmaşa, davranış fenotiplerinden sorumlu olan etiyolojik mekanizmaları tam olarak anlaşılmasına engel olmaktadır. Bilinen nedenler arasında teratojenlere maruz kalma, gebelik stresi, yaşı, düşük doğum ağırlığı, erken doğum ve oksidatif stres gibi doğum sonrası çevresel faktörler olduğu düşünülmektedir. Oksidatif stres, genetik ve çevresel faktörlerin etkisini artırmaktadır (Joon, Kumar, & Parle, 2021).

Otizm spektrum bozukluğunda buğday ve süt bazlı bazı besinler mide ağrısı ile ilişkilendirilmektedir. Fakat bazı besinler de otizm semptomlarının azalmasına yardımcı olabilmektedir (Doreswamy ve diğerleri, 2020). Propolis, arı poleni, arı sütü (AS) ve arı ekmeği gibi apiterapi ürünleri otizmle ilişkili olan serotonin, dopamin ve noradrenalin gibi nörotransmitter seviyelerinde iyileşmeye yardımcı olabilmektedir (Al-Salem ve diğerleri, 2016). Hayvan çalışmalarında kemirgenlerde arı poleni, antienflamatuvar etki yaparak propiyonik asit kaynaklı artmış interferon gamma (IFN- γ) ve kaspaz-3 seviyesinin azalmasını sağlamıştır (Al-Salem ve diğerleri, 2016; El-Ansary ve diğerleri, 2017). Otizmlı bireylerin bağırsak mikrobiyotasında Clostridia, Klebsiella pneumonia, Pseudomonas aeruginosa ve Candida albicans gibi mikrobiyaller artış göstermektedir. Ayrıca ampicilin türü antibiyotik kullanımı sonucu bu bakteri türlerinin artışına olanak sağlamaktadır (Abed, Shafi Bhat, ve diğerleri, 2019). Arı poleni ve propolis kullanımı bu patojenlere karşı olumlu etki yaparak miktarlarında azalma sağladığı belirtilmektedir (Abed, Shafi Bhat, ve diğerleri, 2019). Ayrıca, propolis yüksek flavonoid içeriği nedeniyle güçlü antioksidan etki yapmaktadır (Didaras ve diğerleri, 2020). Omega- 3 yağ asidi uygulaması OSB'de bozulmuş olan sosyal davranış üzerinde önemli gelişmeler göstermiştir (Shanmugam ve diğerleri, 2022). Yüksek dozda w-3 yağ asidi (1 g/gün) takviyesi sosyal güçlükler ile karakterize OSB tedavisinde etkili olan prostaglandin ve oksitosin hormon sentezinde olumlu etki yapmaktadır (Boone ve diğerleri, 2022; Z. Liu ve diğerleri, 2023). Bu derleme çalışma otizm spektrum bozukluğunun tedavisinde beslenme yaklaşımlarını incelemek amacıyla yapılmıştır.

Otizm Spektrum Bozukluğu ve Beslenme

Bağırsak, temel epitel bariyerinin oluşumuna yardımcı olmaktadır. Birbirine sıkı bağlantılarla bağlanan bu epitel tabakasının yüzey alanı ince ve geniştir. Epitel tabakası sürekli olarak çeşitli besin bileşenlerine, antijenlere, kommensal mikroflora ve patojenlere maruz kalmaktadır. Çoğuzaman, epitel hücreleri bağırsak hareketlerine tepki vermekte, bu da bağırsağın sıklıkla kontrollü bir inflamatuvar durumda olduğunu göstermektedir (Piwowarczyk, Horvath, Łukasik, Pisula, & Szajewska, 2018). Diyet posası epitel tabakasını etkileyen önemli faktörlerden biridir. Akdeniz diyetinde yer alan meyve, sebze, zeytinyağı, balık gibi besinler bağırsak sağlığını ve bağırsaklık sistemini güçlendirmektedir (Doreswamy ve diğerleri, 2020). Uzun zincirli yağ asitleri ve triptofan metabolitleri ile birlikte bağırsaklarda posanın fermantasyonu ile üretilen kısa zincirli yağ asitleri de enflamasyonu önlemektedir (Doreswamy ve diğerleri, 2020). Rafine şeker tüketimi, yüksek karbonhidrat tüketimi ve fast food tarzı beslenme bağırsak enflamasyon riskini artırmaktadır (Gottschall ve diğerleri, 2020). Japonya'da yapılan epidemiyolojik bir çalışmada diyetle tüketilen toplam yağ, hayvansal yağ, omega-6 (w-6) doymamış yağ asidi, hayvansal protein ve süt proteini alımındaki artış bağırsak iltihabı ile ilişkilendirilmiştir (Boone vd., 2022; Doaei vd., 2021).

Akdeniz Diyeti

Akdeniz diyeti (AD) kardiyovasküler sistem, metabolizma ve nörolojik hastalıklara karşı faydalı olduğu bildirilmektedir (Fuentes-Albero, Mafla-España, Martínez-Raga, & Cauli, 2024a). Akdeniz diyeti, meyveleri, sebzeleri, baklagilleri, yağlı tohumları, tahılları, zeytinyağını ve balıkları (ılımlı tüketim) içerir. Ayrıca, düşük doymuş yağ, kırmızı et ve şeker alımı da AD'de yer almaktadır.

Gebe bireyin fetal dönem bebeklerinin davranışları inceleyen bir çalışmada, annenin Akdeniz diyetine uyum oranına ilişkin fetal dönem davranış incelenmiştir. Yüksek diyet uyum oranına sahip annelerin bebekleri, diğer gruplara göre depresyona yakalanma olasılığının daha düşük olduğu bulunmuştur (Lassale ve diğerleri, 2019). Ayrıca, orta derece Akdeniz diyeti uygulayan annelerin çocuklarında olumsuz davranış olasılığı, düşük derece olan annelerin çocuklarına göre daha düşük bulunmuştur. Akdeniz diyetine uyum derecesi en düşük olan annelerin bebekleri, uyum düzeyi daha yüksek olan diğer annelerin bebeklerine göre daha fazla OSB davranışı sergilediği görülmüştür (Fuentes-Albero, Mafla-España, Martínez-Raga, & Cauli, 2024b). Annenin yüksek Akdeniz diyetine uyumu, kız çocuklarında SGCE/PEG10 (Paternally expressed gene 10) lokusunun artmış metilasyon ve azalmış depresyon, anksiyete, atipik ve OSB indeksi kriterleri ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca annenin yüksek Akdeniz diyetine uyumu, insülin benzeri büyüme faktörü 2 (IGF2) ve SGCE/PEG10 lokusunun azalmış metilasyonu ve MEG3

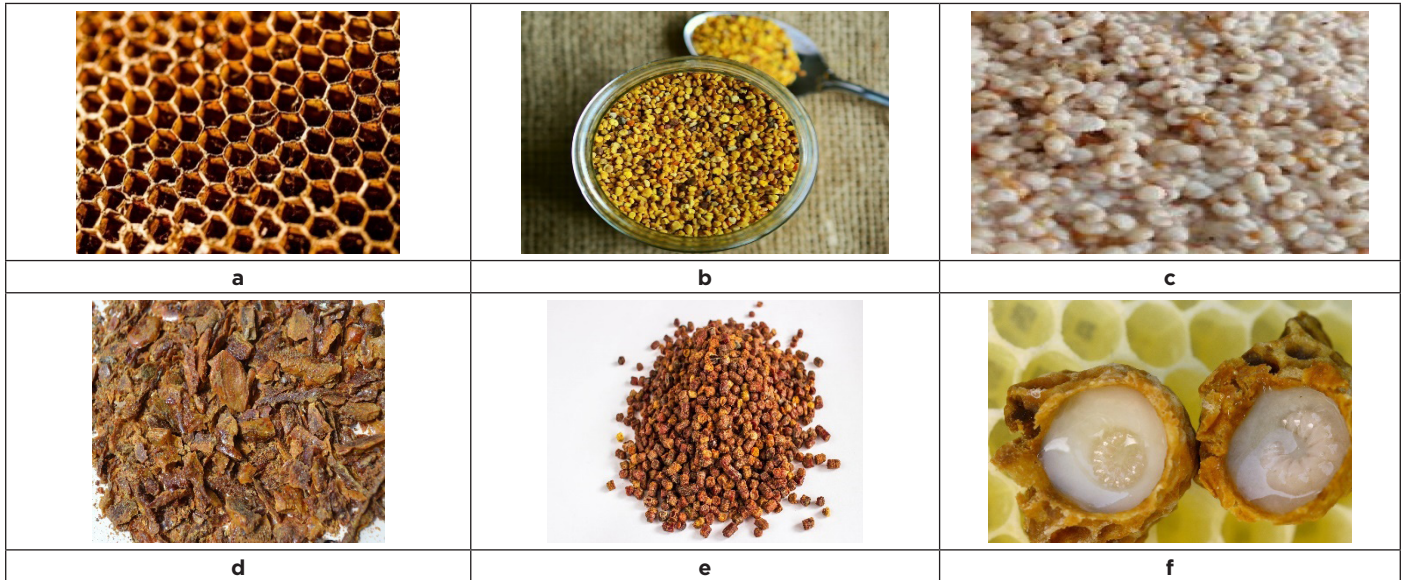
lokusunun artan metilasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum sırasıyla olumsuz davranışların azalmasına ve sosyal ilişki kriterlerinin artmasına neden olmuştur (Marí-Bauset, Llopis-González, Zazpe, Marí-Sanchis, & Suárez-Varela, 2016).

Glütensiz/Kazeinsiz Diyet

Glütensiz ve kazeinsiz beslenme buğday, yulaf, çavdar, galeta unu, makarna, hamur işleri, tahıllı unlu mamuller gibi glüten içeren besinleri ve süt, yoğurt, peynir, tereyağı, krema gibi kazein içeren besinlerin tüketilmesi yasaklayan yaklaşım içermektedir. Literatürde glüten ve kazein içermeyen diyetle ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Yapılan bir çalışmada kazeinsiz diyet sağlıklı otizmde baskın olan fırsatçı patojenleri popülasyonunu azalttığını ve immünoşüpresif özelliklere sahip olduğunu belirtilmektedir (Ristori ve diğerleri, 2019). Otizm spektrum bozukluğunda glütensiz/kazeinsiz bir diyet uygulaması idrar peptitlerini azaltmakta, semptomları azaltmakta, davranış sorunlarını iyileştirmekte ve gastrointestinal semptomları azaltmaktadır (Alamri, 2020). İnflamatuvar sitokin kazein- glüten kaynaklı salınarak bağırsak epitel bariyerini değiştirmektedir. Bu proteinler ve peptitler beyin-bağırsak bariyerinden emilmekte ve merkezi sinir sistemini etkilemektedir. Diyetlerden glüten ve kazein çıkarılarak otizmlili çocuklarda ölçülebilir davranış değişiklikleri gözlenmiştir. Bu tarz eliminasyon diyetinin posa alımını azaltabileceği ve dolayısıyla olası gastrointestinal sorunlara yol açabilir (Lange ve diğerleri, 2015). Glüten ve kazein içeren diyet ile glütensiz ve kazeinsiz diyet uygulaması yapılan, yüksek idrar beta kazomorfin konsantrasyonuna sahip 37 çocuk ve ergen OSB'liler üzerinde yapılan bir çalışmada eliminasyon diyet uygulamasından sonra önemli davranış değişiklikleri ve idrar beta-kazomorfin düzeyleri arasında bir ilişki bulunmuştur (González-Domenech, 2020).

Ketojenik Diyet

Ketojenik diyet, yüksek yağ, yeterli protein ve çok düşük karbonhidrat örüntüsü olan bir diyetdir (Fuentes-Albero ve diğerleri, 2024). Antikonvülzan ilaç tedavisine dirençli kişilerde, özellikle sara hastalarında etkili olduğu bilinmektedir (Fuentes-Albero ve diğerleri, 2024). Ayrıca ketojenik diyetin hafif ve orta dereceli OSB hastalarında nöbet ve davranış bozukluklarının şiddetini azalttığı bildirilmiştir (Castro ve diğerleri, 2015). Castro ve ark.'ın yapmış olduğu bir çalışmada valproik asit (600 mg/kg) uygulaması ile oluşturulan 16 OSB'li sıçana ketojenik diyet tedavisi sonucunda sıçanların davranışlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğunu bildirilmiştir (Castro, Baronio, Perry, Riesgo, & Gottfried, 2017). Otizm spektrum bozukluğu teşhisi konan çocuklara altı ay boyunca ketojenik diyet uygulaması sonucunda çocukların otizm derecelendirme ölçeğinde önemli iyileşmeler gözlemlendiği bildirilmiştir (Castro ve diğerleri, 2017).



a: Bal, b: arı poleni, c: apilarnil, d: propolis, e: arı ekmeği(perga), f: arı sütü

Şekil 1 Farklı türdeki apiterapi örnekleri

Apiterapi

Apiterapi, çeşitli hastalıkların tedavisi ve önlenmesi için arı ürünlerinin kullanımı ile ilgilenen alternatif tıp dalıdır (Habryka ve diğerleri, 2016). Apiterapi veya arı tedavisi, bal arıları tarafından yapılan ürünlerin tıbbi kullanımınıdır. Arılar 125 milyon yıldır bulunmakta ve evrimsel başarıları, onların dünyadaki neredeyse tüm habitatları sömürebilen çok yıllık türler haline gelmelerini sağlamıştır. Bu başarı büyük ölçüde arıların ürettiği bal, balmumu, zehir, propolis,

polen ve arı sütü gibi belirli ürünlerin kimyası ve uygulamasından kaynaklanmaktadır. Romanya apiterapi derneği başkanı Stefan Stangaciu apiterapiyi, bal arısı ve ürünleri aracılığıyla insanlığın ve tüm hayvanlar aleminin yararına bütünsel şifa ve tedavi sanatı ve bilimi olarak tanımlanmaktadır (Gupta & Stangaciu, 2014). Arı ürünleri yüzyıllardır kullanılır, apiterapi adı altında kullanılan ürünler; bal, propolis, polen, arı ekmeği (perga), arı sütü ve apilarnildir (Şekil 1). Kullanımı en yaygın olan apiterapi ürünü baldır (Weis ve diğerleri, 2022).

Bal

Bal, botanik kaynağına bağlı olarak değişken bir bileşime sahip, kıvamlı ve aromatik bir üründür. Bal genel olarak şeker (fruktoz, glukoz, sakaroz, maltoz, izomaltoz, maltulose, trealoz, maltotrioz, melezitoz vb.), su ve enzimlerden (invertaz, α - ve β -amilaz, glukoz oksidaz, katalaz) oluşmaktadır (Weis ve diğerleri, 2022). Yapısında protein ve amino asit, vitamin (B ve C grubu), mineral (Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Mn ve Zn), polen ve diğer fitokimyasal bulunmaktadır. Balın rengi, kokusu ve tadı gibi çeşitli özellikleri coğrafi bölge, mevsim, çiçek ve arının türüne göre farklılıklar göstermektedir (Bicudo de Almeida-Muradian ve diğerleri, 2020). Dünya üzerinde farklı bölgelerde bulunan toplumlar çeşitli hastalıkların tedavisinde balı ilaç olarak kullanmaktadır. Yapılan farklı çalışmalar, balın antioksidan kapasitesi, antimikrobiyal, antiparaziter, antienflamatuvar, antitümör, kardiyovasküler ve yüksek besin değeri nedeniyle hastalıklara karşı törapatik etkisi olduğu göstermiştir (Khan, Naz, & Abudabos, 2017; Ware, 2018). Bal polifenolik içeriği (fenolik asitler ve flavonoidler), C ve E vitaminlerinin ve enzimlerin (katalaz, peroksidaz) aktivitesinden dolayı toplam antioksidan kapasitesi tıbbi amaçlar için en çok araştırılan nedenler arasında yer almaktadır. Polifenolik bileşikler ayrıca balın antienflamatuvar ve antikanser özellikte olmasını sağlamaktadır (Biluca ve diğerleri, 2020).

Arı Polen

Arı poleni farklı bitki türlerinden elde edilen nektar ve arının tükürük bezlerinden enzimlerle birleştirilmesi sonucu meydana gelen bir üründür (Doreswamy ve diğerleri, 2020). Arılar tarafından ziyaret edilen coğrafi köken ve botanik kaynakların çeşitliliği nedeniyle arı polenindeki kimyasal bileşiklerin minimum ve maksimum değerleri arasında geniş bir aralık bulunmaktadır. Polenin ana bileşenleri protein, esansiyel amino asit, karbonhidrat, lipid, fenolik madde olarak sıralanabilir (Doreswamy ve diğerleri, 2020). Ayrıca arı poleni bünyesinde B grubu ve C vitaminlerinin yanında, kalsiyum, fosfor, magnezyum, sodyum, potasyum, demir, bakır, çinko, mangan ve selenyum gibi minerallerde bulunmaktadır. Bu çeşitli bileşim, arı polenini diyet takviyesi olarak dikkate değer bir seçenek haline getirmektedir (Denisow ve Denisow-Pietrzyk, 2016). Besleyici özelliklerine ek olarak antioksidan, kardiyoprotektif, hepatoprotektif, antienflamatuvar, antibakteriyel, antikanser, immünostimülan ve antianemik aktivite içeriği nedeniyle teröpatik besin olarak kabul edilmektedir (Denisow ve Denisow-Pietrzyk, 2016). Antioksidan kapasitesi üzerine yapılan in vitro çalışmalar arı poleninin serbest radikal aracılı hastalıkları önleme potansiyelini göstermiştir. Yüksek fenolik bileşik içeriği sayesinde yüksek derecede serbest radikal süpürme kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir. Arı poleni, antienflamatuvar etkisi nedeniyle terapötik özellik gösterir, fonksiyonel besin veya nutrasötik formülasyonda potansiyel bir antienflamatuvar bileşen olarak belirtilmektedir (Li ve diğerleri, 2019). Sıçanlarda arı poleni uygulaması sonucunda ERK/CREB (döngüsel hücre dışı uyarı ile ilgili kinaz, extracellular signal related kinase /amp-yanıt elemanı bağlayıcı protein, cyclic amp-response element binding protein) ve Akt-GSK-3 β (glikojen sentaz kinaz-3 β) sinyal yolu aktive olmasını sağlayarak semptomların hafiflemiştir (Li ve diğerleri, 2019). Ayrıca, arı poleni, farelerde kolinerjik blokajın neden olduğu bilişsel bozukluğun iyileşmesinde etkili olmuştur (Denisow ve Denisow-Pietrzyk, 2016). Diyetlerde alınan arı poleni yüksek besin içeriği nedeniyle malnütrisyonlu yaşlı sıçanlarda kas kütlesinde artışa neden olmuştur (López-Cabanillas ve diğerleri, 2017).

Apilarnil

Arı kovanında, erkek arılar döllenmemiş yumurtalardan çıkar ve ana arının döllenmesinden sorumludur. Eski zamanlardan beri erkek arı larvaları insanların beslenmesine dahil edilmiştir (Bogdanov, 2020). Apilarnil, gelişimin erken döneminde erkek arı larvalarının homojenizasyonu, filtrasyonu ve liyofilizasyonu ile elde edilir, sütlü kıvamda, sarımsı gri renkte ve acı bir tat göstermektedir. Proteinler, karbonhidratlar, lipitler, B kompleks vitaminleri, biotin, folik asit, inositol, kolin ve yüksek miktarda mikro besin ve makro element (K, Mg, Na, P, Mn, Cu, Fe, Se) dahil olmak üzere birçok besin bileşeni içermektedir. Arı sütü ile karşılaştırıldığında, apilarnil daha fazla miktarda serbest amino asit içermektedir (Margaoan ve diğerleri, 2017). Apilarnil, arı sütünden izole edilen östrojenik yağ asitlerine benzeyen E-dec-2-endioik asit dahil olmak üzere testosteron, progesteron, estradiol, prolaktin gibi steroid hormonları bakımından zengindir. İn vivo çalışmalar, apilarnilin östrojenik aktivitesini göstermiştir (Isidorov ve diğerleri, 2016; Margaoan ve diğerleri, 2017).

Propolis

Propolis, arıların farklı türde bitkilerden alınan özlerin kendi tükürük salgılarıyla oluşturduğu özütün kovanlarda

yer alan balmumu ile karıştırarak yaptıkları reçineli bir üründür. Propolis kovanda bulunan istenmeyen delikleri kapatmak ve davetsiz misafirlere karşı kovayı korumak için kullanılmaktadır (Braakhuis, 2019). Bu nedenle Yunancada “şehrin savunması” manasına gelen propolis olarak adlandırılmıştır. Propolisin biyolojik aktivitesi coğrafi konum ve bitki türüne göre farklılıklar göstermektedir (Bankova ve diğerleri, 2016). Kavak, huş, palmye, çam, kızılgaç, söğüt, *Baccharis dracunculifolia* ve *Dalbergia ecastophyllum* gibi çok sayıda botanik tür propolis kaynağı olarak tanımlanmaktadır. Yapısında aromatik aldehit, alkol, amino asit, ester, diterpen, seskiterpen, lignan, yağ asidi, bazı vitamin ve mineral içerir (Braakhuis, 2019). Tıp tarihinde propolis çok eski tarihlerden günümüze farklı amaçlarda kullanıştır. Antik Mısır’da, kadavraları mumyalamak ve çürümeyi önlemek için propolis kullanılmıştır. Yunan ve Romalılar, antiseptik ve iyileştirici etkisi nedeniyle ağız dezenfektanı ve yara iyileşmesinde kullanılmıştır. İnkalar, ateş düşürücü bir madde olarak; Persler egzama ve romatizma tedavisinde yaygın olarak propolisi kullanmışlardır. Yakın tarih olan ikinci dünya savaşı süresince propolis, tüberküloz tedavisinde ve yara iyileşmesi için kullanılmıştır (Ripari ve diğerleri, 2021). Yapılan farklı çalışmada propolisin COVID-19 tedavisine dahil edilme potansiyeli olduğu belirtilmiştir (Silveira ve diğerleri, 2021). İn vivo çalışmalar propolisin antipsoriatik, östrojenik, antihipertansif, immünomodülatör, analjezik, hepatoprotektif, antidiyabetik ve hipolipitemik, antienflamatuvar, antitümör, anti-nefrotoksik, antidepresan, anksiyolitik, anti-alerjik, nöroprotektif, antioksidan, antiürolitiazis, yara ve yanık iyileşme etkilerinin olduğunu göstermiştir (Berretta ve diğerleri, 2020; Ripari ve diğerleri, 2021).

Propolis flavonoid, eser elementler ve diğer sağlıklı bileşenler açısından zengindir ve antioksidan, anti-alerjik ve antienflamatuvar özellikler gibi birçok sağlık etkisine sahip olduğu gösterilmiştir (Abed, Bhat, diğerleri, 2019). Propolis, otizmle ilişkili olan serotonin, dopamin ve noradrenalin gibi nörotransmitter seviyelerinde iyileşmeye yardımcı olabilmektedir (Al-Salem ve diğerleri, 2016). Arı ürünleri, anti-enflamatuvar etki yaparak PA kaynaklı indüklenen IFN- γ ve kaspaz-3 seviyesinin azalmasını sağlamaktadır (Al-Salem ve diğerleri, 2016; El-Ansary ve diğerleri, 2017). Ampisilin türü antibiyotik kullanımı OSB’li bireylerde semptomlarla ilişkili olan *Clostridia*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida albicans* gibi mikroorganizmaların bağırsaklarda artışına neden olmaktadır. Arı poleni ve propolis kullanımı bu patojenlere karşı olumlu etkisi olabileceği belirtilmektedir (Abed, Shafi Bhat, ve diğerleri, 2019). Ayrıca, propolis yüksek flavonoid içeriği nedeniyle güçlü antioksidan etki yaratabilmektedir (Didaras ve diğerleri, 2020).

Arı Ekmeği (Perga)

Arı ekmeği, polenin nektar ve tükürük ile karışımının mikroorganizmalardan gelen enzimlerin etkisiyle kimyasal bir değişime uğramasıyla elde edilmektedir (Alghamdi ve diğerleri, 2022). Kovanda depo edilen arı ekmeğinin pH değeri 4 ve %40-50 oranında basit şeker içermektedir (Sobral ve diğerleri, 2017). Arı ekmeği, insan vücudu tarafından polenden daha verimli bir şekilde emilir, çünkü polen zarfı işleme sırasında çözülür ve vitaminlerin emilimini kolaylaştırmaktadır. Biyokimyasal dönüşümler, polen tanesi içindeki besinlerin ve biyoaktif maddelerin salınmasında hayati bir rol oynamaktadır (Bogdanov, 2020). Perga antioksidan görevi gören fenolik bileşik, pigmente ek olarak ~%20 protein, ~%3 lipit, ~%24-35 karbonhidrat, %3 mineral ve vitamin (B, C ve E) içerir. Ayrıca, sukraz, amilaz, fosfataz, flavonoidler, karotenoidler ve hormonlar gibi birçok biyolojik aktif bileşik içermektedir (Sobral ve diğerleri, 2017). Arı ekmeği, U87MG glioblastoma hücreleri üzerinde antioksidan ve sitotoksik etkiler göstermiştir. Ayrıca, perga flavonoid içeriği, normal hücreler için toksisite olmaksızın bir antitümör aktivite gösterir. Yüksek besin içeriği ve flavonoid içeriği nedeniyle arı ekmeği apiterapi olarak kabul edilmektedir (Weis ve diğerleri, 2022). Bogdanov’a (2020) göre, özellikle kolonoskopi geçirmiş veya antibiyotik tedavisi alan hastalarda bağırsak mikrobiyomunu restore eden bir probiyotik kaynağı olarak belirtmiştir (Bogdanov, 2020). Literatürde birçok çalışma, arı ekmeğinin serbest radikal ve antioksidan dengesine olumlu etkisi olduğunu belirtmektedir (Martinello & Mutinelli, 2021; Urcan ve diğerleri, 2017). Arı ekmeği ayrıca fenolik bileşikler, koenzim Q10 ve α -tokoferol gibi iyi bir antioksidan bileşik kaynağıdır. Otizm spektrum bozukluğunda görülen bozulmuş oksidan dengesizliğine karşı arı ürünleri olumlu etki yapabilmektedir (Tawfik diğerleri, 2022).

Arı Sütü

Arı sütü, işçi arıların hipofaringeal ve mandibular bezleri tarafından salgılanmaktadır. Çok kısa süreliğine AS ile beslenen işçi arıların tersine kraliçe arı ömür boyu diyetinde sadece arı sütü yer almaktadır. Arılar aynı diploid genomdan gelmelerine rağmen, beslenme farkı sayesinde kraliçe arı iki kat daha büyüktür, üreme için özel bir anatomiye sahiptir ve sadece birkaç hafta yaşayan işçi arılardan farklı olarak 5 yıla kadar yaşamaktadır (Weis ve diğerleri, 2022). Bu bulgular AS’nin sağlığı ve uzun ömürlülüğü desteklediğini göstermektedir; ek olarak doğurganlığı ve vücut kompozisyonunu iyileştiren yaşlanma karşıtı bir nutrasötik etkisi olduğu düşünülmektedir (Ali ve Kunugi, 2020). Beyaz viskoz bir yapıya sahip olan arı sütü ~%60 su, %20-40 protein, %15-30 karbonhidrat, %3-8 lipit, %1,5-3 mineral ve vitamin içermektedir. AS, immünomodülatör bir etki gösteren 10-hidroksi-trans-2 dekanoyik asit (10H2DA; “arı sütü asidi”) dahil olmak üzere çok sayıda biyoaktif madde içermektedir. Royalaktin

arı sütünün fonksiyonel bir bileşenidir (Weis ve diğerleri, 2022). Preklinik deneylerinde Arı sütü, proinflatuvar sitokinlerin sentezini düzenleyerek farelerin peritoneal makrofajları üzerinde antienflatuvar etki yapmaktadır (Guardia de Souza e Silva ve diğerleri, 2020). Hayvan deneylerinde sıçan nörodejenerasyonu ve oksidatif stres seviyesinin düşürülmesinde AS'nin etkili olduğu bildirilmektedir (Weis ve diğerleri, 2022). Ayrıca, AS ile ilgili hayvan çalışmalarında oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyonu önleyebileceği bu sayede otizm ve parkinson gibi hastalıkların nöronal hasarın hafifletilmesine ve motor becerinin iyileşmesinde etkili olduğu belirtilmektedir. Yapılan bir hayvan çalışmasında doğum sonrası 2,5 g/kg dozunda arı sütü uygulaması yapılan kemirgenlerde OSB'de mikrobiyotasında baskın olan *Escherichia* ve *Clostridium* bakterilerinde azalma olduğunu belirtmiştir. Ayrıca AS uygulamasının gen ekspresyonunu etkileyerek *Escherichia*, *Akkermansia* ve *Clostridium*, gastrin salgılatıcı peptid (Grp) etrafındaki bir dizi gen modülü ve Rps6ka3 etrafındaki sinyal yollarında farklılaşmaya yardımcı olduğunu belirtmiştir (Zhu ve diğerleri, 2025). Arı sütü, hiperinsülinemik durumda olan sıçanlarda insülin direnci ve hipertansiyonu iyileştirmede güçlü bir yetenek göstermiştir (Ghanbari, Nejati, & Khazaei, 2016). Chiu ve diğerlerinin (2017), hafif hiperkolesterolemili olan 40 bireye üç ay süreyle AS takviye (350 mg/kapsül) çalışması sonucunda dehidroepiandrosteron sülfat gibi seks hormonlarının konsantrasyonunu iyileştirerek hepatik veya renal yan etkiler olmaksızın toplam kolesterol ve LDL kolesterol düzeyinin azaldığını bildirilmiştir (Chiu ve diğerleri, 2017). Arı sütü, hormonal düzenleme ve menopoz semptomları üzerinde faydalı etkilere sahiptir. Ayrıca erkek kısırlığının tedavisinde faydalı etkileri bulunabilir. Sütten kesilen erkek yavru sıçanlarda doğum sonrası 35 gün süreyle arı sütü ile beslendiklerinde testis ağırlığını, seminifer tübül çapını ve seminifer epitel yüksekliğini anlamlı derecede artış olduğunu belirtmiştir (Shi ve diğerleri, 2019). Miyata ve diğerlerinin (2020), böbrek hücreli karsinomlu 33 hasta üzerinde yaptığı çalışmada AS alana 16 hasta grubunda plasebo grubuna göre anlamlı derecede azalmış sitokin seviyeleri (TNF- α ve TGF- β) gözlemlendiğini bildirmiştir (Miyata ve diğerleri, 2020). Biyoaktif bileşiklerin zengin bileşimi göz önüne alındığında, AS, apiterapide antioksidan, antienflatuvar etki göstererek OSB'de görülebilecek davranış problemlerin düzelmesine yardımcı olabilir (Farbin vd., 2024). Fratellone, AS'nin yara iyileşmesi ve doku onarımı, osteoporoz, immünomodülatör bir ajan olarak, hormonları düzenlemede, bilişsel işlevi iyileştirmede, lipid seviyelerini düşürmede etkinliğini bildirmiştir (Fratellone ve diğerleri, 2016). Ayrıca, diyabet, hipertansiyon, kanser, cilt hastalığı, hiperlipitemi, Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisine katkı sağladığı belirtmiştir (Ali ve Kunugi, 2020). Avrupa'da, Avrupa Besin Güvenliği Otoritesi (EFSA), kanser tedavisi için yararlı etkileri in vivo ve in vitro çalışmalarla gösterilmiş olmasına rağmen, arı sütü tüketimi ile iddia edilen etkiler arasında henüz bir neden-sonuç ilişkisi kurmamıştır (Fratellone ve diğerleri, 2016).

Omega- 3 Yağ Asidi

Çoklu doymamış yağ asitleri, hücre zarı yapısı ve işlevinde önemli bir rol oynayan fosfolipitlerin önemli bileşenleridir (Doaei ve diğerleri, 2021). İnsan vücudunda eikozapentaenoik asit (20:5w-3; EPA) ve dokosaheksaenoik asit (22:6w-3; DHA) yağ asitleri hücre zarının yapısal ve işlevsel bileşenlerine katılmaktadır. Omega-3 yağ asidi çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) öncüsü olan Alfa-linoleik asit, EPA'ya ve ayrıca DHA dönüştürülebilir. Dokosaheksaenoik asit bilişsel işlevlerde ve nörit büyümesinde, membran akışkanlığında, nörotransmisyonunda, endotelial işlevde, nöronal hayatta kalmada ve zayıflatıcı nörodejenerasyonda rol oynamaktadır. Bu nedenle gebelikte ve çocukluk döneminde balık tüketimi ve takviye kullanımı önemlidir. Otizm spektrum bozukluğu olan hastaların %60'a varan bir kısmında sistemik immün disfonksiyon bulunmaktadır. Diyetlerde düşük oranda w-3 yağ asidi alımı ya da yüksek oranda w-6/w-3 yağ asidi alımı OSB'deki inflamatuvar homeostazı arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir (Doaei ve diğerleri, 2021). Parletta ve diğerlerinin yaptığı bir çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve OSB olan çocuklarda daha düşük w-3 yağ asidi seviyesi bulunmuştur (Parletta ve diğerleri, 2016). Değişen PUFA metabolizması, OSB'li bireylerde proinflatuvar sitokinlerin üretiminin artmasına, oksidatif stresin artmasına ve nörotransmitterlerin oluşumunda ve etkisinde bir dengesizliğe yol açmaktadır. Omega-3 yağ asidi takviyesi nöronal zarlardaki yapısal ve fonksiyonel rolleri, altta yatan biyolojik mekanizmaları destekler ve takviyenin psikiyatrik bozukluğu olan çocuklarda semptomlara yardımcı olabileceğini düşünülmektedir (Masi diğerleri, 2015). Otizm spektrum bozukluğunda PUFA etkilerinin tam mekanizması tam olarak açık değildir. Bağırsak-beyin etkileşimlerini anlamak, ruh hali ve davranış bozukluklarını tedavi etmek için yeni yaklaşımlar sağlayabilir (Mazahery diğerleri, 2019). Sindirim sırasında w-3 yağ asidi ile probiyotik bakteriler arasında sinerjik bir etki bildirilmektedir. Omega-3 yağ asidi probiyotiklerin bağırsak duvarına bağlanmasını sağlamaktadır (El-Ansary & Bhat, 2020). Omega-3 yağ asidi takviyeli diyetle beslenen farelerin, stresli koşullar altında sağlıklı hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen aktivitesi ile daha fazla fekal *Bifidobacterium* ve *Laktobasil* sayısı olduğu belirtilmektedir (Mazahery ve diğerleri, 2019).

Sonuç ve Öneriler

Klinikte OSB vakalarını tedavi edilmesinde genellikle her otistik bireyin benzersiz olduğu ifade edilmektedir. Her OSB'li bireyin farklı semptomları ve zorlukları vardır. Otizmlili bireylerin etkin bir iyileşme sürecini daha iyi

anlayabilmek için öncelikle ebeveynleri eğitmemiz gerekmektedir. Eğitim verilirken beslenme tedavisinin diğer davranış tedavileri kadar çocukların davranış yönetiminde önemli bir rol oynayabildiği unutulmaması gerekmektedir. Kişiye özgü oluşturulmuş düzenli bir diyet iyileşme sürecini hızlandıran “serotonin gibi mutluluk hormonları” veya endorfinlerin salgılanmasını uyabilir. Bunların yanında antienflamatuar etki yaparak davranış bozuklukları üzerinde olumlu etkiler yapabilir. Hangi diyetlerin en uygun olduğunu belirlemek için deneme-yanılma olarak bilinen eliminasyon diyetleri kullanılabilir. Ayrıca semptomların azalmasında beslenmeye yardımcı olarak apiterapi gibi besin takviyeleri de kullanılabilir. Sonuçların daha net bir şekilde ortaya konulabilmesi için daha fazla kapsamlı klinik ve deneysel araştırmalar yapılması gerekmektedir.

Kaynakça

- Aabed, K., Bhat, R. S., Al-Dbass, A., Moubayed, N., Algahtani, N., Merghani, N. M., ... El-Ansary, A. (2019). Bee pollen and propolis improve neuroinflammation and dysbiosis induced by propionic acid, a short chain fatty acid in a rodent model of autism. *Lipids in Health and Disease*, 18(1), 200. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1150-0>
- Aabed, K., Shafi Bhat, R., Moubayed, N., Al-Mutiri, M., Al-Marshoud, M., Al-Qahtani, A., & Ansary, A. (2019). Ameliorative effect of probiotics (Lactobacillus paracasei and Protexin®) and prebiotics (propolis and bee pollen) on clindamycin and propionic acid-induced oxidative stress and altered gut microbiota in a rodent model of autism. *Cellular and Molecular Biology*, 65(1), 1-7. <https://doi.org/10.14715/cmb/2019.65.1.1>
- Akcay, A., Nguyen, Q., & Edelstein, C. L. (2009). Mediators of Inflammation in Acute Kidney Injury. *Mediators of Inflammation*, 2009, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2009/137072>
- Alamri, E. S. (2020). Efficacy of gluten- and casein-free diets on autism spectrum disorders in children. *Saudi Medical Journal*, 41(10), 1041-1046. <https://doi.org/10.15537/smj.2020.10.25308>
- Alghamdi, M. A., Al-Ayadhi, L., Hassan, W. M., Bhat, R. S., Alonazi, M. A., & El-Ansary, A. (2022). Bee Pollen and Probiotics May Alter Brain Neuropeptide Levels in a Rodent Model of Autism Spectrum Disorders. *Metabolites*, 12(6), 562. <https://doi.org/10.3390/metabo12060562>
- Ali, A. M., & Kunugi, H. (2020a). Apitherapy for Parkinson's Disease: A Focus on the Effects of Propolis and Royal Jelly. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 1-18. <https://doi.org/10.1155/2020/1727142>
- Ali, A. M., & Kunugi, H. (2020b). Apitherapy for Parkinson's Disease: A Focus on the Effects of Propolis and Royal Jelly. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 1-18. <https://doi.org/10.1155/2020/1727142>
- Al-Salem, H. S., Bhat, R. S., Al-Ayadhi, L., & El-Ansary, A. (2016). Therapeutic potency of bee pollen against biochemical autistic features induced through acute and sub-acute neurotoxicity of orally administered propionic acid. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(1), 120. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1099-8>
- Baltrušaitė, V., Venskmonis, P. R., & Čeksteryte, V. (2007). Antibacterial activity of honey and bee bread of different origin against *S. Aureus* and *S. Epidermidis*. *Food Technology and Biotechnology*, 45(2), 201-208.
- Bankova, V., Popova, M., & Trusheva, B. (2016). New emerging fields of application of propolis. *Macedonian Journal of Chemistry and Chemical Engineering*, 35(1), 1. <https://doi.org/10.20450/mjcce.2016.864>
- Berretta, A. A., Silveira, M. A. D., Córdor Capcha, J. M., & de Jong, D. (2020). Propolis and its potential against SARS-CoV-2 infection mechanisms and COVID-19 disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 131, 110622. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110622>
- Bicudo de Almeida-Muradian, L., Monika Barth, O., Dietemann, V., Eyer, M., Freitas, A. da S. de, Martel, A.-C., ... Gasparotto Sattler, J. A. (2020). Standard methods for Apis mellifera honey research. *Journal of Apicultural Research*, 59(3), 1-62. <https://doi.org/10.1080/00218839.2020.1738135>
- Biluca, F. C., da Silva, B., Caon, T., Mohr, E. T. B., Vieira, G. N., Gonzaga, L. V., ... Costa, A. C. O. (2020). Investigation of phenolic compounds, antioxidant and anti-inflammatory activities in stingless bee honey (Meliponinae). *Food Research International*, 129, 108756. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108756>
- Bogdanov, S. (2020). Antiviral properties of the bee products: a review. *Bee products Science*, 1-16.
- Boone, K. M., Klebanoff, M. A., Rogers, L. K., Rausch, J., Coury, D. L., & Keim, S. A. (2022). Effects of Omega-3-6-9 fatty acid supplementation on behavior and sleep in preterm toddlers with autism symptomatology: Secondary analysis of a randomized clinical trial. *Early Human Development*, 169, 105588. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2022.105588>
- Braakhuis, A. (2019). Evidence on the Health Benefits of Supplemental Propolis. *Nutrients*, 11(11), 2705. <https://doi.org/10.3390/nu11112705>
- Castro, K., Baronio, D., Perry, I. S., Riesgo, R. dos S., & Gottfried, C. (2017). The effect of ketogenic diet in an animal model of autism induced by prenatal exposure to valproic acid. *Nutritional Neuroscience*, 20(6), 343-350. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2015.1133029>
- de Theije, C. G. M., Koelink, P. J., Korte-Bouws, G. A. H., Lopes da Silva, S., Korte, S. M., Olivier, B., ... Kraneveld, A. D. (2014). Intestinal inflammation in a murine model of autism spectrum disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*, 37, 240-247. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.12.004>
- Denisow, B., & Denisow-Pietrzyk, M. (2016). Biological and therapeutic properties of bee pollen: a review. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 96(13), 4303-4309. <https://doi.org/10.1002/jsfa.7729>
- Didaras, N. A., Karatasou, K., Dimitriou, T. G., Amoutzias, G. D., & Mossialos, D. (2020). Antimicrobial Activity of Bee-Collected Pollen and Beebread: State of the Art and Future Perspectives. *Antibiotics*, 9(11), 811. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9110811>
- Doaei, S., Bourbour, F., Teymoori, Z., Jafari, F., Kalantari, N., Abbas Torki, S., ... Gholamalizadeh, M. (2021). The effect of

- omega-3 fatty acids supplementation on social and behavioral disorders of children with autism: a randomized clinical trial. *Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism*, 27(1), 12-18. <https://doi.org/10.5114/pedim.2020.101806>
- Doreswamy, S., Bashir, A., Guarecuco, J. E., Lahori, S., Baig, A., Narra, L. R., ... Heindl, S. E. (2020). Effects of Diet, Nutrition, and Exercise in Children With Autism and Autism Spectrum Disorder: A Literature Review. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.12222>
- El-Ansary, A., Al-Salem, H. S., Asma, A., & Al-Dbass, A. (2017). Glutamate excitotoxicity induced by orally administered propionic acid, a short chain fatty acid can be ameliorated by bee pollen. *Lipids in Health and Disease*, 16(1), 96. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0485-7>
- El-Ansary, A., & Bhat, R. S. (2020). Targeting gut microbiota as a possible therapeutic intervention in autism. *İçinde Autism 360°* (ss. 301-327). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818466-0.00017-4>
- Farbin, M., Hejazi, A., Fakhraei, N., Azizi, Y., Mehrabi, S., & Hajisoltani, R. (2024). Neuroprotective effects of Apigenin on prenatal Valproic acid-induced autism spectrum disorder in rats. *IBRO Neuroscience Reports*, 17, 493-502. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2024.10.003>
- Fratellone, P. M., Tsimis, F., & Fratellone, G. (2016). Apitherapy Products for Medicinal Use. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 22(12), 1020-1022. <https://doi.org/10.1089/acm.2015.0346>
- Fuentes-Albero, M., Mafla-España, M. A., Martínez-Raga, J., & Cauli, O. (2024a). Autistic Children/Adolescents Have Lower Adherence to the Mediterranean Diet and Higher Salivary IL-6 Concentration: Potential Diet-Inflammation Links? *Pathophysiology*, 31(3), 376-387. <https://doi.org/10.3390/pathophysiology31030028>
- Fuentes-Albero, M., Mafla-España, M. A., Martínez-Raga, J., & Cauli, O. (2024b). Autistic Children/Adolescents Have Lower Adherence to the Mediterranean Diet and Higher Salivary IL-6 Concentration: Potential Diet-Inflammation Links? *Pathophysiology*, 31(3), 376-387. <https://doi.org/10.3390/pathophysiology31030028>
- Ghanbari, E., Nejati, V., & Khazaei, M. (2016). Improvement in serum biochemical alterations and oxidative stress of liver and pancreas following use of royal jelly in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cell Journal*, 18(3), 362-370. <https://doi.org/10.22074/cellj.2016.4564>
- Goodpaster, B. H., Park, S. W., Harris, T. B., Kritchevsky, S. B., Nevitt, M., Schwartz, A. v., ... Newman, A. B. (2006). The Loss of Skeletal Muscle Strength, Mass, and Quality in Older Adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 61(10), 1059-1064. <https://doi.org/10.1093/gerona/61.10.1059>
- Guardia de Souza e Silva, T., do Val de Paulo, M. E. F., da Silva, J. R. M., da Silva Alves, A., Britto, L. R. G., Xavier, G. F., & Lopes Sandoval, M. R. (2020). Oral treatment with royal jelly improves memory and presents neuroprotective effects on icv-STZ rat model of sporadic Alzheimer's disease. *Heliyon*, 6(2), e03281. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03281>
- Gupta, R. K., & Stangaci, S. (2014). Apitherapy: Holistic Healing Through the Honeybee and Bee Products in Countries with Poor Healthcare System. *İçinde Beekeeping for Poverty Alleviation and Livelihood Security* (ss. 413-446). Dordrecht: Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/978-94-017-9199-1_15
- Habryka, C., Kruczek, M., & Drygas, B. (2016). Bee products used in apitherapy. *World Scientific News*, 48, 254-258.
- Isidorov, V. A., Bakier, S., & Stocki, M. (2016). GC-MS investigation of the chemical composition of honeybee drone and queen larvae homogenate. *Journal of Apicultural Science*, 60(1), 111-120. <https://doi.org/10.1515/jas-2016-0011>
- Joon, P., Kumar, A., & Parle, M. (2021). What is autism? *Pharmacological Reports*, 73(5), 1255-1264. <https://doi.org/10.1007/s43440-021-00244-0>
- Khan, R. U., Naz, S., & Abudabos, A. M. (2017). Towards a better understanding of the therapeutic applications and corresponding mechanisms of action of honey. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(36), 27755-27766. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-0567-0>
- Kim, S., Jo, Y., Liu, Q., Ahn, J., Hong, I., Han, S., ... Lee, M. (2015). Optimization of Extraction Condition of Bee Pollen Using Response Surface Methodology: Correlation between Anti-Melanogenesis, Antioxidant Activity, and Phenolic Content. *Molecules*, 20(11), 19764-19774. <https://doi.org/10.3390/molecules201119656>
- Komosinska-Vassev, K., Olczyk, P., Kaźmierczak, J., Mencner, L., & Olczyk, K. (2015). Bee Pollen: Chemical Composition and Therapeutic Application. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 1-6. <https://doi.org/10.1155/2015/297425>
- Lassale, C., Batty, G. D., Baghdadli, A., Jacka, F., Sánchez-Villegas, A., Kivimäki, M., & Akbaraly, T. (2019). Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Molecular Psychiatry*, 24(7), 965-986. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0237-8>
- Li, F., Guo, S., Zhang, S., Peng, S., Cao, W., Ho, C.-T., & Bai, N. (2019). Bioactive Constituents of F. esculentum Bee Pollen and Quantitative Analysis of Samples Collected from Seven Areas by HPLC. *Molecules*, 24(15), 2705. <https://doi.org/10.3390/molecules24152705>
- Liu, Z., Tan, S., Zhou, L., Chen, L., Liu, M., Wang, W., ... Jia, D. (2023). SCGN deficiency is a risk factor for autism spectrum disorder. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 3. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01225-2>
- López-Cabanillas, R., Huayanay-Conde, R., Gonzales, C., Maguiña, M., Granados, I., Ccasani, M., ... Chacón, J. (2017). Actividad antiurólítica del extracto etanólico de propóleo ayacuchano en ratas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 34(4), 642. <https://doi.org/10.17843/rpmpesp.2017.344.2730>
- MARGAOAN, R., MARGHITAS, L. A., DEZMIREAN, D. S., BOBIS, O., BONTA, V., CATANA, C., ... MARGIN, M. G. (2017). Comparative Study on Quality Parameters of Royal Jelly, Apilarnil and Queen Bee Larvae Triturate. *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Animal Science and Biotechnologies*, 74(1), 51. <https://doi.org/10.15835/buasvmcn-asb:12622>

- Mari-Bauset, S., Llopis-González, A., Zazpe, I., Mari-Sanchis, A., & Suárez-Varela, M. M. (2016). Fat intake in children with autism spectrum disorder in the Mediterranean region (Valencia, Spain). *Nutritional Neuroscience*, 19(9), 377-386. <https://doi.org/10.1179/1476830515Y.0000000029>
- Martinello, M., & Mutinelli, F. (2021). Antioxidant Activity in Bee Products: A Review. *Antioxidants*, 10(1), 71. <https://doi.org/10.3390/antiox10010071>
- Masi, A., Quintana, D. S., Glozier, N., Lloyd, A. R., Hickie, I. B., & Guastella, A. J. (2015). Cytokine aberrations in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 20(4), 440-446. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.59>
- Mazahery, H., Conlon, C. A., Beck, K. L., Mugridge, O., Kruger, M. C., Stonehouse, W., ... von Hurst, P. R. (2019). A randomised controlled trial of vitamin D and omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in the treatment of irritability and hyperactivity among children with autism spectrum disorder. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 187, 9-16. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.10.017>
- Miyata, Y., Araki, K., Ohba, K., Mastuo, T., Nakamura, Y., Yuno, T., ... Sakai, H. (2020). [Corrigendum] Oral intake of royal jelly improves anticancer effects and suppresses adverse events of molecular targeted therapy by regulating TNFα and TGFβ in renal cell carcinoma: A preliminary study based on a randomized doublebl. *Molecular and Clinical Oncology*, 13(6), 1-1. <https://doi.org/10.3892/mco.2020.2148>
- Mohamed, N. A., Ahmed, O. M., Hozayen, W. G., & Ahmed, M. A. (2018). Ameliorative effects of bee pollen and date palm pollen on the glycemic state and male sexual dysfunctions in streptozotocin-Induced diabetic wistar rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 97, 9-18. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.10.117>
- Piowarczyk, A., Horvath, A., Łukasik, J., Pisula, E., & Szajewska, H. (2018). Gluten- and casein-free diet and autism spectrum disorders in children: a systematic review. *European Journal of Nutrition*, 57(2), 433-440. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1483-2>
- Qiu, W., Chen, X., Tian, Y., Wu, D., Du, M., & Wang, S. (2020). Protection against oxidative stress and anti-aging effect in Drosophila of royal jelly-collagen peptide. *Food and Chemical Toxicology*, 135, 110881. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110881>
- Ranneh, Y., Akim, A. M., Hamid, H. A., Khazaai, H., Fadel, A., & Mahmoud, A. M. (2019). Stingless bee honey protects against lipopolysaccharide induced-chronic subclinical systemic inflammation and oxidative stress by modulating Nrf2, NF-κB and p38 MAPK. *Nutrition & Metabolism*, 16(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s12986-019-0341-z>
- Ripari, N., Sartori, A. A., da Silva Honorio, M., Conte, F. L., Tasca, K. I., Santiago, K. B., & Sforcin, J. M. (2021). Propolis antiviral and immunomodulatory activity: a review and perspectives for COVID-19 treatment. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 73(3), 281-299. <https://doi.org/10.1093/jpp/rgaa067>
- Shanmugam, H., Ganguly, S., & Priya, B. (2022). Plant food bioactives and its effects on gut microbiota profile modulation for better brain health and functioning in Autism Spectrum Disorder individuals: A review. *Food Frontiers*, 3(1), 124-141. <https://doi.org/10.1002/fft2.125>
- Shi, Z., Enayatullah, H., Lv, Z., Dai, H., Wei, Q., Shen, L., ... Shi, F. (2019). Freeze-Dried Royal Jelly Proteins Enhanced the Testicular Development and Spermatogenesis in Pubescent Male Mice. *Animals*, 9(11), 977. <https://doi.org/10.3390/ani9110977>
- Silva, L. R., Lima, S. M. P., & Vasconcelos, N. A. e L. M. (2016). DIVERSIDADE CULTURAL - DIÁLOGOS INTERDISCIPLINARES ENTRE POVOS INDÍGENAS E NÃO INDÍGENAS - UMA EXPERIÊNCIA NA FORMAÇÃO INICIAL DOCENTE. *Revista Ambivalências*, 4(7), 309. <https://doi.org/10.21665/2318-3888.v4n7p309-323>
- Silveira, M. A. D., De Jong, D., Berretta, A. A., Galvão, E. B. dos S., Ribeiro, J. C., Cerqueira-Silva, T., ... Passos, R. da H. (2021). Efficacy of Brazilian green propolis (EPP-AF®) as an adjunct treatment for hospitalized COVID-19 patients: A randomized, controlled clinical trial. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 138, 111526. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111526>
- Sobral, F., Calhelha, R., Barros, L., Dueñas, M., Tomás, A., Santos-Buelga, C., ... Ferreira, I. (2017). Flavonoid Composition and Antitumor Activity of Bee Bread Collected in Northeast Portugal. *Molecules*, 22(2), 248. <https://doi.org/10.3390/molecules22020248>
- Tawfik, A. I., Ahmed, Z. H., Abdel-Rahman, M. F., & Moustafa, A. M. (2022). Effect of some bee bread quality on protein content and antioxidant system of honeybee workers. *International Journal of Tropical Insect Science*, 43(1), 93-105. <https://doi.org/10.1007/s42690-022-00888-2>
- URCAN, A. C., MARGHITAS, L. AI, DEZMIREAN, D. S., BOBIS, O., BONTA, V., MURESAN, C. I., & MARGAOAN, R. (2017). Chemical Composition and Biological Activities of Beebread – Review. *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Animal Science and Biotechnologies*, 74(1), 6. <https://doi.org/10.15835/buasvmcn-asb:12646>
- Waheed, M., Hussain, M. B., Javed, A., Mushtaq, Z., Hassan, S., Shariati, M. A., ... Heydari, M. (2019). Honey and cancer: A mechanistic review. *Clinical Nutrition*, 38(6), 2499-2503. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.12.019>
- Ware, M. (2018). Honey: Health Benefits, Uses and Risks. *medicalnewstoday*.
- Weis, W. A., Ripari, N., Conte, F. L., Honorio, M. da S., Sartori, A. A., Matucci, R. H., & Sforcin, J. M. (2022). An overview about apitherapy and its clinical applications. *Phytomedicine Plus*, 2(2), 100239. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2022.100239>
- Xi, X., Li, J., Guo, S., Li, Y., Xu, F., Zheng, M., ... Han, C. (2018). The Potential of Using Bee Pollen in Cosmetics: a Review. *Journal of Oleo Science*, 67(9), 1071-1082. <https://doi.org/10.5650/jos.ess18048>
- Zhu, F., Xu, J., Wang, T., Yang, R., He, B., Wang, H.-L., & Xu, Y. (2025). Royal Jelly Enhances the Social Status of Submissive Rats by Restoring Balance to the Disturbed Gut-Brain Communication. *Foods*, 14(5), 819. <https://doi.org/10.3390/foods14050819>