



Nutritional Therapy for Autism Spectrum Disorder

İbrahim Hakkı Çağiran^{1,a,*}, Dursun Alper Yılmaz^{2,b}

¹Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Ağrı, Türkiye

²Hemşirelik Bölümü, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Ağrı, Türkiye

*Corresponding author

Review

History

Received: 17/12/2021

Accepted: 21/03/2022

ABSTRACT

Autism spectrum disorder (ASD) is in the group of neurological diseases. There is no known cure for this disease. Treatment methods for this disease are practices aimed at reducing behavioral differences and other symptoms. Nutrition therapy is widely used among these methods. Due to increased intestinal permeability, diet therapy applied in ASD may have an effect on behaviors by improving brain-intestinal communication. In particular, carbohydrate-restricted diets, which are widely used, have a significant effect on reducing symptoms. In addition, diets poor in gluten and casein, which are protein sources, may be effective in improving the differences seen in ASD. This review article was written to investigate the effect of different types of diet therapy on autism spectrum disorder.

Keywords: Casein, Gluten, Autism, Ketogenic diet

Otizm Spektrum Bozukluğunda Beslenme Tedavisi

Süreç

Geliş: 17/12/2021

Kabul: 21/03/2022

ÖZ

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) nörolojik hastalıklar grubunda yer almaktadır. Bu hastalığın bilinen bir tedavisi bulunmamaktadır. Bu hastalığa dönük tedavi yöntemleri, davranışsal farklılık ve diğer semptomları azaltmayı amaçlayan uygulamalardır. Beslenme tedavisi bu yöntemler arasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bağırsak geçirgenliğinin artmış olması nedeniyle OSB’de uygulanan diyet tedavisi beyin-bağırsak iletişimini düzelterek davranışlar üzerinde etkili olabilir. Özellikle yaygın olarak kullanılan karbonhidrat kısıtlı diyetler semptomların azalmasında önemli etkisi olmaktadır. Ek olarak protein kaynaklarından olan gluten ve kazein’den fakir diyetlerinde OSB’de görülen farklılıkların iyileşmesinde etkili olabilir. Bu derleme makale farklı türde diyet tedavisinin otizm spektrum bozukluğu üzerine etkisini araştırmak amacıyla yazılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kazein, Gluten, Otizm, Ketojenik diyet

Copyright



This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0
International License

^a dyt.ihcagiran@gmail.com

^b <https://orcid.org/0000-0003-3125-1198>

^b alper96@outlook.com

^b <https://orcid.org/0000-0001-8096-5504>

How to Cite: Çağiran İH, Yılmaz DA (2022) Nutritional Therapy for Autism Spectrum Disorder, Journal of Health Sciences Institute, 7(1): 55-60

Giriş

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), semptomları yaşamın ilk yıllarında ortaya çıkan ve yaşam boyu devam eden, sınırlı ilgiler, etkileşim ve iletişimde önemli gecikmeler veya sapmalarla kendini gösteren karmaşık bir gelişimsel bozukluktur (Mattila ve ark., 2011; Cekici ve Sanlier, 2019;). Bu bozukluklar içerisinde yer alan otizm spektrum bozukluğu (OSB), sözlü ve sözsüz iletişim, sosyalleşme ve davranıştaki bozukluklarla karakterizedir (Vahia, 2013). OSB'nin tanımlayıcı özellikleri arasında sosyal etkileşim, iletişim, hayal gücü, sınırlı ilgi alanları ve davranış bozuklukları yer alır. Bu semptomlara ek olarak, zihinsel engellilik, depresyon ve epilepsi dahil gibi komorbid durumlar OSB ile yaygın olarak ilişkilendirilmektedir (Vahia, 2013; Maenner ve ark., 2020;).

OSB'nin etiolojisi kesin olarak bilinmese de çevresel etki ve birden fazla gen mutasyonunun neden olduğu düşünülmektedir (Cusco ve ark., 2009). OSB'nin oluşmasındaki ortak etiolojik teori, yetersiz enzimatik aktivite, artan gastrointestinal geçirgenlik teorisi olan olan "Opiooid-Aşırı Teorisi"dir (Buie ve ark., 2010).

Gastrointestinal kanalda proteinler enzimatik aktiviteyle peptitlere ayrılır, daha sonra peptidler amino asite dönüştürülür. Bağırsak lümeninden amino asitler kan dolaşımına geçerek vücutta gerekli organlara taşınması sağlanarak beslenme sağlanır. OSB'de opiooid aşırı teorisine göre bu sindirim sürecinde bozulmalara bağlı olarak kaynaklandığını belirtmektedir. OSB'de yetersiz gluten ve kazein için gerekli sindirim enzim ve artmış bağırsak geçirgenliği kaynaklı bu semptomlar oluşmaktadır (Buie ve ark., 2010; Mattila ve ark., 2011). Sindirimi tamamlanmayan gluten ve kazein kaynaklı peptitler sindirimin son rünü olan amino asite dönüşmez ve artmış bağırsak geçirgenliği ile birlikte sindirilemeyen peptidler dolaşıma geçerek kan-beyin bariyerini geçer. Beyine ulaşan peptidler opiooid nöro-reseptörlere bağlanarak OSB semptomlarının görülmesine neden olur (Panksepp, 1979; Buie ve ark., 2010; Lange ve ark., 2015).

Bu derleme makale otizm spektrum bozukluğunun semptomlarının oluşmasında etkisi olduğu belirtilen kazein ve gluten kaynaklı beslenme üzerine yazılmıştır.

Genel Bakış

Kanner 1943'te otizm ile ilgili ilk yayınından günümüze kadar bu bozuklukla ilgili sayısız bir çok araştırma yapılmıştır (Huang ve Wheeler, 2006; de Theije ve ark., 2011; Harbeby et al., 2012; Bennet, 2013; van Elst ve ark., 2014; Matsuoka et al., 2015). Ruhsal Bozukluğun Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'na (DSM-V, 2013) göre otizmliler, normal sosyal etkileşim, iletişimde bozulmalar; tekrarlayan davranış veya ilgi ile karakterize edilir. Gelişimsel yeterlilik üç yaşından önce çocukluk çağında ortaya çıkar ve ömür boyu sürebilir (Huang ve Wheeler, 2006).

Bağırsak Mikrobiyası Ve Otizm

Çok çeşitli türden trilyonlarca bakteriye ev sahipliği yapan sindirim sistemi, gıdaların metabolize etmesinin yanında birçok farklı mekanizmaya etki etmektedir. Bağırsak bariyer işlevi ve GI (gastro intestinal) bağışıklık sistemi ile bağlantılı olan bu değişken üçlüsü, bazılarının

sadece biyolojik işlevler için değil, aynı zamanda psikolojik gelişim için de çok önemli olduğunu iddia ettiği önemli bir biyolojik arayüzü temsil eder.

Otizimle ilgili olarak bağırsak mikrobiyotasının incelemeleri, bireysel türlerin nedensel olarak otizmle bağlantılı olduğu konusunda hala yapılacak çok şey olmasına rağmen, sunulacak karmaşık bir topluluk modelini ortaya çıkarmaya başladı. Otizmin belirli fare modellerine dayanan ortaya çıkan kanıtlar, örneğin, bağırsak mikrobiyotasının bazı otizm vakaları için potansiyel olarak önemli olduğunu ima etti. Hsiao ve ark. otizm vakaları ile ilişkili bir murin maternal immün aktivasyon modelinde GI sorunlarının mevcut olduğu gözlemlendi. İnsan kommensal *Bacteroides fragilis*'in oral yoldan verilmesini takiben düzeltilen maternal immün aktivasyon yavru farelerinde bağırsak bariyeri kusurları kaydedildi. Tedavi edilen farelerde davranış değişiklikleri de kaydedildi. Bu tür kanıtlar, henüz başlangıç aşamasında ve hayvan modellerinin dışında daha fazla bağımsız replikasyon gerektiriyor olsa da, bağırsak mikrobiyotası ile davranış arasındaki potansiyel olarak önemli ilişkiye işaret ediyor. Probiyotik tedavinin bazı otizm üzerinde de etkili olma olasılığı, daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyan bir alanı temsil eder.

OSB'de Gastrointestinal Belirtiler

OSB'li kişilerde yüksek oranda GI semptomlar görülmektedir. 2014 yılında Chaidez ve ark.'ın 499 OSB'li çocuk üzerinde yapmış olduğu çalışmada, 10'lu Likert skalası (karın ağrısı, kabızlık vb.) ile ölçülen GI semptomları açısından tipik gelişen çocuklar ve gelişimsel geriliği olan çocuklarla karşılaştırıldığı geniş bir çalışma yürütmüştür. Yaş, cinsiyet, anne eğitimi ve GI yan etkilere yol açabilecek ilaçlar kontrol edildikten sonra, OSB'li çocuklar, kontrollere kıyasla, karın ağrısı sıklığında en düşük 3.14 ve en yüksek 8.61 olarak ölçüm yapmış ve kontrollere kıyasla önemli ölçüde yüksek oran ağrı olduğunu belirtmiştir.

Bu, bulguları metaanalizlerle desteklenen çok sayıda benzer çalışma bunu desteklemektedir. Yine 2014'te yapılan bir çalışmada 2215 OSB'li çocuk katılımıyla gerçekleştirilen çalışmada GI sorunları, ishal, kabızlık ve karın ağrısı gibi parametreler incelenmiştir. Ağrı değerleri sırasıyla 4,42, 3,63, 3,86 ve 2,45 olarak bulunmuştur.

Beslenme

Ketojenik Diyet

Ketojenik diyet(KD) karbonhidrat ve protein oranı düşük, yağ oranı yüksek olan diyetler olarak tanımlanır (Hallböök ve ark., 2015). Klasik ketojenik diyet (KD), orta zincirli trigliserit (MCT) ketojenik diyet, modifiye Atkins diyeti (MAD) ve düşük glisemik indeks tedavisi (IGIT) olmak üzere dört farklı ketojenik diyet bulunmaktadır (Çizelge 1).

Geleneksel "klasik" ketojenik diyet, yağ ağırlığının birleşik protein ve karbonhidrata sabit bir oranını içerir. Bu, yüksek karbonhidratlı gıdaları hariç tutarken, yağ oranı

yüksek gıdaların tüketimini artırarak elde edilir. Diyet uygulaması ve başlanması diyetisyen ya da doktor gözetiminde başlanması gerekmektedir (Evangelou ve ark., 2003).

Çoğu diyet yağı, uzun zincirli trigliseritler adı verilen moleküllerden yapılır. Bununla birlikte, oktanoik ve dekanıik asitlerin orta zincirli trigliseritleri (MCT), birim enerji başına daha fazla keton üretir. MCT ketojenik diyeti olarak bilinen klasik diyetin bir çeşidi, farklı olarak toplam enerjinin yaklaşık yarısını MCT'den karşılar. KD'den farklı olarak yağ miktarı daha az olduğu için daha fazla çeşitli yiyecek seçeneklerine izin vererek daha fazla karbonhidrat ve protein tüketilmesine yardımcı olur. MCT diyeti ilk

olarak 1971'de Dr. Huttenlocher tarafından kronik nöbet geçiren 12 çocuk ve ergen üzerinde test etmiştir. Çocukların %50'sinde terapötik olarak anlamlı bir etki görülmüştür (Huttenlocher ve ark., 1971; Dhamija ve ark., 2013).

Modifiye Atkins diyeti günde 10-20 gr karbonhidrat alımına müsaade eden ve yağ tüketimine izin veren bir diyet türüdür. Kalori kısıtlaması ya da ilgili yiyeceklerin tartılması gibi kısıtlaması yoktur bu nedenle yemeklerin hazırlanması daha kolaydır. MA diyeti çoğu çocukta iyi tolere edildiği ve etkili olmaktadır (Huttenlocher ve ark., 1971).

Çizelge 1. Ketojenik diyet türleri

Diyet Türü	Kompozisyon	Artıları	Eksileri
Klasik KD	Herhangi bir aronda olabilir ama genelde 1:3- 1:4 oranında; %90 yağ, %4 karbonhidrat, %6 protein	Ebeveynler her bir besinden ne kadar vereceğini tam olarak bilirler; Çok tutarlı, bu nedenle ketonlarda çok az değişiklik; Diyetisyen çocuğun tam olarak ne aldığını bildiği için ayarlanması kolaydır; Ebeveynler tarafından daha az kayıt tutmayı gerektirir	Çocuğun iştahına göre tüketilen miktarı ayarlamak zor; Çocuk tabağındaki her şeyi yemeli; Genellikle çocuğun alıştığından daha az olan önerilen diyet miktarıyla sınırlı protein; Tartma ve ölçmeyi içerir; yemek hazırlamak için daha fazla zaman alan
Orta Zincirli Trigliserit	Herhangi bir oran olabilir 4:1 oranına göre: %10 LCT yağ, %60 MCT yağ, %20 karbonhidrat, %10 protein	Daha fazla protein sağlar; Daha büyük protein porsiyon boyutu, yağları karıştırmak için daha fazla hacim ve artan yiyecek çeşitliliği sağlar;	Yiyeceklerin tartılmasını ve ölçülmesini içerir; yemek hazırlamak için zaman alıcı; Gastrointestinal yan etkiler
Modifiye Atkins	1:1 oran; %65 yağ, %10 karbonhidrat, %25 protein	Yemeği iştahdaki değişikliklere göre ayarlamak için daha fazla esneklik; Daha fazla protein sağlar; Daha büyük protein porsiyon boyutu, yağların karıştırılacağı daha fazla hacim sağlar; Daha az tartma, ölçme, daha hızlı yemek hazırlama;	Yağ miktarlarıyla ilgili kesin yönergeler yoktur; İstenilen ketozu sağlamak için yeterli yağları belirlemek için deney gerektirir; Keton üretiminde genellikle daha fazla değişkenlik; Diyetle ayarlamalara izin vermek için daha fazla kayıt tutma gerektirir
Düşük Glisemik İndeks	Yaklaşık 0,6:1 oran; %60 yağ, %10 karbonhidrat, %30 protein	Yemeği iştahdaki değişikliklere göre ayarlamak için daha fazla esneklik; Daha fazla protein sağlar; Daha büyük protein porsiyon boyutu, yağların karıştırılacağı daha fazla hacim sağlar; Daha az tartma, ölçme, daha hızlı yemek hazırlama;	Glisemik indeksi düşük gıdalar hakkında bilgi sahibi olmayı gerektirir; Diyetle ayarlamalara izin vermek için daha fazla kayıt tutma gerektirir

Çizelge 2. Çoklu doymamış yağ asidi yolunun basitleştirilmiş bir özeti

	N-6 yağ asidi	Enzim	N-3 yağ asidi	
	Linoleik asit(LA) 18:2, n-6	Δ6-desaturaz	α-linolenik asit (α-LA) 18:3, n-3	
	γ-linoleik asit (GLA) 18:3, n-6	elongaz	steridonik asit(SDA) 18:4, n-3	
Pro-inflamatuar	Araşidonik acid(AA) 20:4, n-6	elongaz	ekisopentonoik asit(EPA) 20:5, n-3	Anti- inflamatuar
• interlökins				• interlökins
• prostoglandis				• prostaglandis
• lekotrinler				• lekotrins
	Dokasapentonoik asit(DPA) 22:5, n-6	β- oksidasyon	dokosaheksanoik asit(DHA) 22:6, n-3	

Çizelge 3. Gluten ve kazein içeren besinler

Gluten içeren	Kazein içeren
Buğday unu, buğday nişastası, kahverengi un, kavuzlu buğday, buğday özü	Kazein içeren protein tozu
Çavdar, arpa	Peynir çeşitleri
Ekmek, pide ve lavaş	Süt
Pasta, kek ve turta	Dondurma
Kahvaltılık gevrek	Salam ve sosis vb. Ürünler
Kurabiye, bisküvi ve kraker	Mısır gevreği
Paketli patates kızartması ve cips	Protein barı
Bulgur, kepek, irmik	Krema
Makarna, erişte, hububat	Bazı sporcu içecekleri
Et suyu, işlenmiş et	Bazı pastiller
Et veya deniz ürünü taklitleri	Bazı gargaralar
Baharat karışımları	Bazı diş macunları
Çorba ve harçları	Bazı sakızlar
Sirke (tam damıtılmış sirkeler gluten içermez)	
Sakız	
Soya sosu, salata sosları	
Soslu kuru yemişler	
Kuskus	
İrmik	

Düşük glisemik indeks tedavisi, temelde düşük karbonhidratlı bir diyetdir (40-60 g/gün). Diyetle sadece düşük glisemik indeksli (< 50) gıdalara izin verilmektedir. Retrospektif çizelge inceleme çalışmasında, jeneralize veya fokal nöbetleri olan, en az üç ardışık antikonvülzan ilaca dirençli ve ayda en az dört nöbeti olan kayıtlı hastalarda, düşük GI diyet tedavisi sonucu nöbetlerde %40 oranında azalma olmuştur (Kossoff ve ark., 2006; Hee Seo ve ark., 2007;).

KD klinik olarak anti-epileptojenik olarak kullanılmaktadır. İlaça dirençli nöbetlerde de semptomları kontrol altına almada etkin rol aldığı için KD yaygın olarak tercih edilmektedir. OSB, metabolik bozukluğu, epilepsi, Landau-Kleffner, Dravet ve Rett sendromu gibi hastalıklarda ortak özelliklere sahip olduğu belirtilmektedir (Napoli ve ark., 2014; Hallböök ve ark., 2015). KD ile birlikte diyetin spesifik metabolik etkilerine bağlı olarak serum ketonlarında artış, serum glukozunda azalma ve mitokondriyal fonksiyonlarda artış gözlenmektedir. Karbonhidrat alımındaki azalma karaciğerde enerji üretimi için sinir dokusu tarafından oluşturulan keton cisimlerinin sentezini arttırır (asetoasetat, β -hidroksibutirat, aseton)(Cekici ve Sanlier, 2019). Oluşan keton cisimlerinin yakıt olarak kullanılması nörolojik hastalıklarda görülen bozuklukları azaltarak semptomların azalmasına yardımcı olmaktadır (Ruskin ve ark., 2017). KD'nin epilepsi üzerindeki olumlu etkileri ve mitokondriyal fonksiyondaki artış dikkate alındığında KD'nin OSB'ye bağlı belirli semptomları hafifletme potansiyeline sahip olduğu iddia edilmektedir. Ek olarak OSB davranışlar karbonhidrat metabolizması bozuklukları ile bağlantılıdır. Düşük karbonhidrat alımı içeren KD ile OSB davranışlar üzerine olumlu etki yapabileceği belirtilmektedir (Verpeut ve ark., 2016; Ruskin ve ark., 2017; Cekici ve Sanlier, 2019). 4-10 yaşları arasında otistik davranışa sahip 30 çocuk üzerinde 6 ya süreyle KD

uygulanması sonucunda 18'inin (%60) çocukluk otizm derecelendirme ölçeğinde çeşitli parametrelerde iyileşme olduğunu göstermiştir (Evangelio ve ark., 2003; Coppola ve ark., 2011).

Yağ asidi

Nörolojik hastalıklar grubunda yer alan OSB beslenmesinde elzem yağ asidi alımının semptomların gelişmesinde olumlu etki yapabilir. Özellikle uzun zincirli omega-3 yağ asit alımı olumlu etkileri olabilir (van Wijngaarden ve ark., 2013). OSB'li bireylerin kırmızı kan ve plazma yağ asit miktarlarının normal bireylerden farklı olduğunu belirtilmektedir. Özellikle yapılan bazı çalışmalarda spesifik olarak, omega-3 yağ asitleri ve araşidonik asit (AA) seviyeleri OSB'lilerde düşük olduğu belirtilmektedir (Brigandi ve ark., 2015; Fujiwara ve ark., 2016).

OSB'de çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) ve inflamatuvar homeostaz arasındaki önemli ilişkiler olduğu belirtilmektedir. Omega 3 (n-3) ve PPAR agonistleri gibi bozulmuş durumları düzeltilebileceği ifade edilmektedir (Simopoulos, 2002).

OSB'de bozulmuş immünreaktivite diyetlerde alınan n-6/n-3 oranı etkili olabileceği düşünülmektedir. Diyetle alınan n-6 oranının artışı proinflamatuvar sitokin salgısını arttırarak bozukluğa neden olmaktadır. Bu moleküllerin kan akışı ve biyolojik zar geçirgenliği gibi beyin fizyolojisi üzerinde önemli etkileri vardır. OSB'de ek olarak bilişsel beyin fonksiyonlarını üzerinde etkinliği bulunmaktadır (Onore ve ark., 2012; Chakrabarti ve ark., 2015). N-6 yağ asitleri aynı zamanda önemli bir prostaglandin kaynağıdır ve yüksek n-6 konsantrasyonu n-6 türevli proinflamatuvar eikosanoid üretimine neden olur (Çizelge 2) (Yehuda ve ark., 1998). N-6 türevli prostaglandinler OSB de karşılaşılan alerjilerjik ve inflamatuvar bozukluklara neden olmaktadır. Ayrıca, n-6 türevli prostaglandinler erkek

doğum anamolilerine neden olabilir (Greenberg ve ark., 2008). Tam tersi n-3 türevli prostaglandinler miyometriyumun gevşemesini sağlayarak gebelik süresini uzatarak erken doğumu engellemeye yardımcı olur. Erken doğum otistik beyin gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak belirtilmektedir (Won ve ark., 2013). Diyetle alınan n-6/n-3 oranı artış OSB'de karşılaşılan artmış otoantikör seviyesine neden olmaktadır. OSB'deki inflamatuvar sitokin seviyesi, diyetle alınan PUFA oranına bağlı değişiklik gösterebilir. OSB'de PUFA takviye semptomların azalmasına yardımcı olabilir.

OSB ile ilgili PUFA'lar ve nörotransmitter değişiklikleri

Diyette alınan PUFA oranı ve miktarı dopamin ve serotonin gibi nörotransmitter sentezi üzerinde bozulmalara neden olmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, sıçanlarda ve domuz yavrularında sırasıyla doğum öncesi ve doğum sonrası EFA'dan kısıtlı bir diyet, frontal kortekste serotonin nörotransmitter konsantrasyonlarının azalmasına neden olmuştur. Ergenlik öncesi sıçanlarda DHA tükenmesi ayrıca prefrontal korteks serotoninin sentezinde azalmaya neden olmuştur (Delion ve ark., 1994; Pardo ve Eberhart, 2007).

OSB patogenezinde ana inhibitör nörotransmitter amino butirik asit (GABA) disfonksiyonu klinik, nöropatolojik ve genetik çalışmalarla önemi kanıtlanmıştır. Otistik bireylerin beyin dokusunda GABAerjik reseptör sisteminde azalma tespit edilmiştir. Hayvan çalışmalarında DHA eksikliği kaynaklı GABA reseptör antagonisti olan "bicucullin" artışına neden olmuştur. Çalışmadaki bu bulgular DHA'nın GABA reseptörünün aktivitesinin bloke edilmesini veya modülasyonunu önlediğini göstermektedir (Matsuoka et al., 2015). DHA'dan kısıtlı bir diyet, GABAerjik aktiviteyi değiştirerek OSB patogenezi üzerinde önemli bir role sahip olduğu görülmektedir.

PUFA ek olarak membran fosfolipidlerinden türetilen bir bileşik olan PLA2'nin (Fosfolipaz A2) yolağı üzerinden GABA nörotransmisyonu üzerinde etkiye sahiptir. PLA2'nin serebral kortekste barbitüratlar tarafından indüklenen klorür akışını azalttığı azaltarak GABA reseptör fonksiyonunu inhibe ettiği düşünülmektedir (Takeuchi ve ark., 2003; Matsuoka ve ark., 2015). Artmış n-6 yağ asidi alımı GABA sinir iletimini inhibe ederek PLA2 veya fosfolipaz C (PLC) aktivasyonu yoluyla nöronal uyarılabilirliği artırmaktadır. Artmış n-6 yağ asidi alımı PLC aktivasyonu etkileyerek OSB'de karşılaşılan iskemi ve nöbetleri tetikler. Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda uzun süreli n-3 yağ asit diyet tedavisinin OSB'de görülen semptomların azalmasına yardımcı olabileceği ifade edilmektedir. Ve mezolimbik dopamin nörotransmitter sistemlerinde değişikliklere neden olur (Roberts ve ark., 2013; Maenner ve ark., 2020).

Kazein ve glutensiz diyet

Glutensiz diyetin (GD), kazeinsiz diyetin (KD) veya gluten ve kazeinsiz diyetin (GKD) OSB semptomları üzerine olumlu etkileri olabilmektedir (Dohan ve ark., 1969).

Otizimde kesin tedavi yöntemi olmaması nedeniyle alternatif tedavi yöntemi olan elimineasyon diyeti, kazeinsiz diyet ve glutensiz diyet gibi beslenme tedavileri yaygınlaşmaya başlamıştır (Francis, 2005; Harrington ve ark., 2006; Hanson ve ark., 2007). OSB vakalarında GD ve KD'in deneysel olarak test edilmesinin ardından bildirilen etki türleri ve etkinliği üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir (Whiteley ve ark., 2013). OSB'de bazı vakalarda diyet kullanımına bağlı olarak temel iletişim - sosyal etkileşim, dikkat, konsantrasyon, kendine zarar verme ve saldırganlık gibi davranış ve psikometrik değişiklikleri etkilediği kanıtlanmıştır. Diyet müdahalesi ek olarak dikkat ve hiperaktivite gibi diğer nörolojik hastalıklar üzerine etkinliği araştırılmaktadır (Heilskov Rytter ve ark., 2015).

Knivsberg ve arkadaşlarının Norveç'te 15 OSB'li birey üzerinde yapmış olduğu çalışmada GD'nin davranışsal ve psikometrik verileri yayınlamıştır ve bu çalışma bu alandaki ilk çalışma olarak kabul edilmektedir (Knivsberg ve ark., 1995; Whiteley ve ark., 2013). Patel ve Curtis tarafından, bazı çocuklar için GKD'nin 10 çocuk üzerinde yapmış olduğu beslenme tedavisinde ön ve son testlerle 3 ila 6 aylık farklılıkları incelemiştir. Sonuç olarak davranışsal, sosyal, motor ve gastrointestinal(GI) semptomlarda iyileşme olduğunu bildirmiştir (Patel ve Curtis, 2007). Yine Pennesi ve Klein'nin yapmış olduğu farklı bir çalışmada, 293 OSB'li birey hedef alınmış ve 6 aydan uzun süre GKD uygulaması grupta GI semptomları, alerji semptomlarında olumlu gelişmeler olduğu ifade edilmiştir (Pennesi ve Klein, 2012). Çizelge 3'de kazeinsiz ve glutensiz besinler gösterilmiştir.

Sonuç

Bu derleme, yaşamın erken döneminde beslenme tedavisinin beyin gelişimindeki ana süreçleri etkileyebilir ve anormal davranışlara neden olabilir. Diyet tedavisi özellikler diyetle alınan PUFA miktarı yaşamın erken beyin olgunlaşmasını ve sinaptik gelişimi etkileyebilir. Diyetle alınan n-6/n-3 oranı değişiklikleri ve özellikle n-3 eksikliği ile ilgili olanlar, miyelinasyon, nörojenez, sinaptogenez, nörotransmitter sentezi ve dönüşü, PPAR ekspresyonu ve inflamatuvar yanıtlar üzerinde erken yaşam etkilerine neden olabilir.

Bağırsak-beyin modeli, diyet kaynaklı peptitlerin anormal protein metabolizmasının kanıtı olarak saptanması konusundaki devam eden anlaşmazlıkla ilgili olarak henüz tam olarak doğrulanmamıştır (Cass ve ark., 2008; Hsu ve ark., 2009). Diyet uygulaması ile özellikle idrarda potansiyel belirteçlerde ve OSB'li bireylerin davranışlarında olumlu etkileri görülse de uygulanan diyetler üzerine daha fazla çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

Brigandi S, Shao H, Qian S, Shen Y, Wu BL, Kang J (2015). Autistic Children Exhibit Decreased Levels of Essential Fatty Acids in Red

- Blood Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(12), 10061–10076. <https://doi.org/10.3390/ijms160510061>
- Buie T, Mulloy A, Lang R, O'Reilly M, Sigafoos J, Lancioni G, Rispoli M, Elder J H, Wightley P, Shattock P, Savery D, Rodgers J, Whiteley P, Shattock P, Knivsberg AM, Seim A, Reichelt KL, Todd L, Carr K, ... Reissmann A (2010). Gluten-free and casein-free diets in the treatment of autism spectrum disorders: A systematic review. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 4(6), 328–339. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2009.10.008>
- Cass H, Gringras P, March J, McKendrick I, O'Hare AE, Owen, L, Pollin C (2008). Absence of urinary opioid peptides in children with autism. *Archives of Disease in Childhood*, 93(9), 745–750. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.114389>
- Cekici H, Sanlier N (2019). Current nutritional approaches in managing autism spectrum disorder: A review. *Nutritional Neuroscience*, 22(3), 145–155. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1358481>
- Cusco I, Medrano A, Gener B, Vilardell M, Gallastegui F, Villa O, Gonzalez E, Rodriguez-Santiago B, Vilella E, Del Campo M, Perez-Jurado LA (2009). Autism-specific copy number variants further implicate the phosphatidylinositol signaling pathway and the glutamatergic synapse in the etiology of the disorder. *Human Molecular Genetics*, 18(10), 1795–1804. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp092>
- Dohan FC, Grasberger JC, Lowell FM, Johnston HT, Arbegast AW (1969). Relapsed Schizophrenics: More Rapid Improvement on a Milk- and Cereal-free Diet. *British Journal of Psychiatry*, 115(522), 595–596. <https://doi.org/10.1192/bjp.115.522.595>
- Francis K (2005). Autism interventions: a critical update. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 47(7), 493–499. <https://doi.org/10.1017/S0012162205000952>
- Fujiwara T, Morisaki N, Honda Y, Sampei M, Tani Y (2016). Chemicals, Nutrition, and Autism Spectrum Disorder: A Mini-Review. *Frontiers in Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00174>
- Hallböök T, Sjölander A, Åmark P, Miranda M, Bjurulf B, Dahlin M (2015). Effectiveness of the ketogenic diet used to treat resistant childhood epilepsy in Scandinavia. *European Journal of Paediatric Neurology*, 19(1), 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.09.005>
- Hanson E, Kalish LA, Bunce E, Curtis C, McDaniel S, Ware J, Petry J (2007). Use of Complementary and Alternative Medicine among Children Diagnosed with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(4), 628–636. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0192-0>
- Harrington JW, Rosen L, Garnecho A, Patrick PA (2006). Parental Perceptions and Use of Complementary and Alternative Medicine Practices for Children with Autistic Spectrum Disorders in Private Practice. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 27(Supplement 2), S156–S161. <https://doi.org/10.1097/00004703-200604002-00014>
- Heilskov Rytter MJ, Andersen LBB, Houmann T, Bilenberg N, Hvolby A, Mølgaard C, Michaelsen KF, Lauritzen L (2015). Diet in the treatment of ADHD in children—A systematic review of the literature. *Nordic Journal of Psychiatry*, 69(1), 1–18. <https://doi.org/10.3109/08039488.2014.921933>
- Hsu CL, Lin DCY, Chen CL, Wang CM, Wong AMK (2009). The effects of a gluten and casein-free diet in children with autism: A case report. *Chang Gung Medical Journal*, 32(4), 459–465.
- Huang AX, Wheeler JJ (2006). High-functional autism: An overview of characteristics and related issues. *International Journal of Special Education*, 21(2), 109–122.
- Knivsberg A, Reichelt KL, Nødland, M., & Høien, T. (1995). Autistic Syndromes and Diet: a follow-up study. *Scandinavian Journal of Educational Research*, 39(3), 223–236. <https://doi.org/10.1080/0031383950390304>
- Lange KW, Hauser J, Reissmann A (2015). Gluten-free and casein-free diets in the therapy of autism. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 18(6), 572–575. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000228>
- Maenner MJ, Shaw KA, Baio J, Washington A, Patrick M, DiRienzo M, Christensen DL, Wiggins LD, Pettygrove S, Andrews JG, Lopez M, Hudson A, Baroud T, Schwenk Y, White T, Rosenberg CR, Lee LC, Harrington RA, Huston M, Dietz PM (2020). Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. *MMWR. Surveillance Summaries*, 69(4), 1–12. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6904a1>
- Mattila ML, Kielinen M, Linna SL, Jussila K, Ebeling H, Bloigu R, Joseph RM, Moilanen I (2011). Autism Spectrum Disorders According to DSM-IV-TR and Comparison With DSM-5 Draft Criteria: An Epidemiological Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 50(6), 583–592.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.04.001>
- Napoli E, Dueñas N, Giulivi C. (2014). Potential Therapeutic Use of the Ketogenic Diet in Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in Pediatrics*, 2. <https://doi.org/10.3389/fped.2014.00069>
- Panksepp J (1979). A neurochemical theory of autism. *Trends in Neurosciences*, 2, 174–177. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(79\)90071-7](https://doi.org/10.1016/0166-2236(79)90071-7)
- Patel K, Curtis LT (2007). A Comprehensive Approach to Treating Autism and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Pre-pilot Study. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 13(10), 1091–1098. <https://doi.org/10.1089/acm.2007.0611>
- Pennesi CM, Klein LC (2012). Effectiveness of the gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism spectrum disorder: Based on parental report. *Nutritional Neuroscience*, 15(2), 85–91. <https://doi.org/10.1179/1476830512Y.0000000003>
- Ruskin DN, Murphy MI, Slade SL, Masino SA (2017). Ketogenic diet improves behaviors in a maternal immune activation model of autism spectrum disorder. *PLOS ONE*, 12(2), e0171643. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171643>
- Vahia V (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5: A quick glance. *Indian Journal of Psychiatry*, 55(3), 220. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.117131>
- van Wijngaarden, E., Davidson, P. W., Smith, T. H., Evans, K., Yost, K., Love, T., Thurston, S. W., Watson, G. E., Zareba, G., Burns, C. M., Shamlaye, C. F., & Myers, G. J. (2013). Autism Spectrum Disorder Phenotypes and Prenatal Exposure to Methylmercury. *Epidemiology*, 24(5), 651–659. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31829d2651>
- Verpeut JL, DiCicco-Bloom E, Bello NT (2016). Ketogenic diet exposure during the juvenile period increases social behaviors and forebrain neural activation in adult Engrailed 2 null mice. *Physiology & Behavior*, 161, 90–98. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.04.001>
- Whiteley P, Shattock P, Knivsberg AM, Seim A, Reichelt KL, Todd L, Carr K, Hooper M (2013). Gluten- and casein-free dietary intervention for autism spectrum conditions. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.0034>