

Derleme

Otizm Tedavisi

B₁₂ Vitamini Desteği Otizmlı Çocukların Tedavisinde Etkili midir?

Sümevra Sevim¹, Aylin Ayaz¹

¹Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Özet

Otizm, tekrarlayan ve kısıtlı davranışlarla birlikte sosyal iletişim kabiliyetinde bozukluklar ile karakterize kompleks nörogelişimsel bir hastalıktır. Otizmin patojenik mekanizması henüz net olarak açıklanamamaktadır. Ancak hücrel metilasyon kapasitesi ve antioksidan kapasitesindeki değişiklikler metabolik bir bozukluk olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte yapılan çeşitli çalışmalarda özellikle bilişsel fonksiyonlar üzerinde hayati rol oynayan folat ve B₁₂ vitaminin diyetle alımında ve plazma seviyelerinde normal çocuklara göre otistik çocuklarda farklılık olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. B₁₂ vitamini antioksidan sisteminde ve hücrel düzeyde metilasyonda rol alan önemli bir ko-faktördür. Bu nedenle otizmlı çocukların tedavisinde ve/veya çeşitli semptomların iyileştirilmesinde B₁₂ tedavisinin etkin olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: otizm, B₁₂ vitamini, homosistein, metilasyon, antioksidan

Review

Autism Treatment

Are B₁₂ Vitamins Effective In The Treatment Of Autistic Children?

Sumeyra Sevim¹, Aylin Ayaz¹

¹Hacettepe University, , Faculty of Health Sciences, Department of Nutrient and Dietetics

Abstract

Autism is a complex neurodevelopmental disorder characterised by repetitive and restricted behaviors as well as inadequate social communication behaviors. The pathogenetic mechanism of autism has not yet been clarified. However, changes in cellular methylation capacity and antioxidant capacity indicate a metabolic disorder. Furthermore, many research studies have shown that the dietary intake and plasma levels of folat and vitamin B₁₂, which play a crucial role in cognitive functions, in autistic children are different than healthy children. Vitamin B₁₂ is an important cofactor involved in antioxidant system and cellular methylation. Therefore, it is claimed that B₁₂ therapy may be effective in the treatment of autistic children and / or in the treatment of various symptoms of autism.

Keywords: autism, vitamin B₁₂, homocysteine, methylation, antioxidant

Corresponding Author: Sumeyra Sevim, Hacettepe University, , Faculty of Health Sciences, Department of Nutrient and Dietetics. 0312 305 10 94. sumeyrasevim@hacettepe.edu.tr

Giriş

Otizm tekrarlayan ve kısıtlı davranışlarla birlikte sosyal iletişim yeteneğinde bozukluklarla karakterize nörogelişimsel kompleks bir hastalıktır. Otizmliler hastaların %25'inde tanımlanabilir genetik hasar olduğu belirtilse de çevresel faktörlerin otizm gelişmesinde önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir (Huguet, Ey ve Bourgeron, 2013; Sandin ve diğ. 2014). Otizm tedavisinde kullanılan yöntemler (ilaçlar, davranışsal yöntemler vb.) her çocukta aynı etkiyi göstermemesi nedeniyle etkinliğinin farklı olduğu bildirilmiştir (Bent ve Hendren, 2010). Birçok metabolik süreç otizmliler çocuklarda özellikle hücrel metilasyon kapasitesinde ve oksidasyon savunma sisteminde bozukluk olduğunu göstermektedir (Hendren ve diğ., 2016). Son yıllarda B₁₂ vitamininin, hücrel metilasyon ve antioksidan sistem üzerindeki önemli fonksiyonları nedeniyle, bozulmuş metabolik profilin iyileşmesine yardımcı olabileceği ve klinik semptomların iyileşeceği üzerinde durulmaktadır (Fombonne, 2006; Hendren ve diğ., 2016). Bu derleme yazıda otizmliler çocukların tedavisinde B₁₂ vitamini desteğinin etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Tarihçesi

Otizm ilk defa 1943 yılında Leo Kanner tarafından tanımlanmıştır. Kanner bir grup çocuğun kendi halinde olma eğiliminde ve tuhaf davranışlara sahip olduklarını, konuşmadan iletişim kurduklarını ancak nesnelere yönelik iyi bir hafızaya ve uyarıcılara karşı duyarlı olduklarını gözlemlemiştir (Gilman, 2011). Başlangıçta otizmin şizofreni ve ruh hastalıklarından ayrımı net yapılamıyorken yıllar içerisinde otizm tanımı değişiklik göstermiştir. Günümüzde otizm DSM-V (Zihinsel Bozuklukların İstatistiksel ve Tanımlayıcı El Kitabı / *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) kriterlerine göre tanımlanmaktadır (Association, 2013). Güncel otizm sınıflama sisteminde temelde beş bozukluk tanımlanmaktadır: Rett sendromu, çocukluk dönemi dezintegratif bozukluğu (CDD), otistik bozukluklar, Asperger sendromu ve yaygın gelişimsel bozukluklar (Gilman, 2011).

Etiyolojisi ve Patogenezi

Uzun yıllar otizm üzerinde yaygın olarak psikolojik teoriler bildirilmesine rağmen günümüzde biyolojik temelli bir bozukluk olduğu kabul edilmektedir (Gilman, 2011).

Otizmin patojenik mekanizması net olmamakla birlikte genel olarak semptomatik ve idiyopatik olarak iki kategoriye ayrılmaktadır. Semptomatik otizm, fetal dönemde gerçekleşmiş anomalilerle ilişkilendirilmektedir. Tüberoskleroz, Angelman sendromu, down

sendromu, fenilketonüri (PKU) gibi genetik dayanaklı durumlar ya da hastalıklara bağlı sendromları içermektedir (Cohen ve diğ., 2005). İdiyopatik otizm, ise otizm vakalarının %85-90'unu oluşturmaktadır. Fakat bunların etiyojisi bilinmemektedir ya da tanımlanmış ilişkili olduğu bir hastalık bulunmamaktadır (Gilman, 2011).

Otistik bozuklukların etiyojisinde genetik önemli bir rol almaktadır. Monozigot ikizler ile otizm arasında yüksek benzerlik ve otizmlı çocukların kardeşleri arasında artmış risk belirlenmiştir. Ayrıca otistik semptomlar birçok genetik hastalık ile ilişkili bulunmuştur. Rett sendromu, fragile X, fenilketonüri, 5-nükleotidaz hiperaktivite bunlardan bazılarıdır. Ancak bu genetik hastalıklar otizm vakalarının %10'unundan sorumlu bulunmuştur. Buna rağmen, spesifik enzimlerde genetik bozuklukların otizmle ilişkisinin olabileceği ve bu durumun birincil otizmin genetik bileşenlerinin, nörogelişimsel ve immünolojik fonksiyonlardaki bozukluktan oluşan kronik metabolik dengesizlikle açıklanabileceği belirtilmektedir (James ve diğ., 2004).

Otizm 1990'lı yılların başında 1000 çocuktan 3'ünde saptanırken, 2010 yılında Amerika'da 68 çocuktan 1'inde otizm görüldüğü belirtilmektedir (Fombonne, 2006; Developmental & Investigators, 2014).

Otizmlı çocukların çoğu sosyal yetersizlik nedeniyle yaşamları süresince eksiklikler yaşayabilmektedir. Okul hayatında zorluklar, bilişsel güçlükler, anksiyete, depresyon ve bireysel ve çalışma yaşamında azalma bunlardan bazılarıdır (Bent ve Hendren, 2015). Bu davranışsal bozukluklara ek olarak otistik bireylerde gastrointestinal sistem hastalıkları, otoimmün hastalıklar, obezite riskinde artma ve mental gecikme görülmektedir (James ve diğ., 2004). Otizmin oluşturduğu negatif etkiler sadece çocuğu değil ailesini ve çevresini de olumsuz etkilemektedir. Aile üyelerinde yüksek anksiyete, stres, mental rahatsızlıklara ve otizmlı çocuğun özel ihtiyaçları nedeniyle kişisel verimlilikte azalma görülebilmektedir (Moldin ve Rubenstein, 2006).

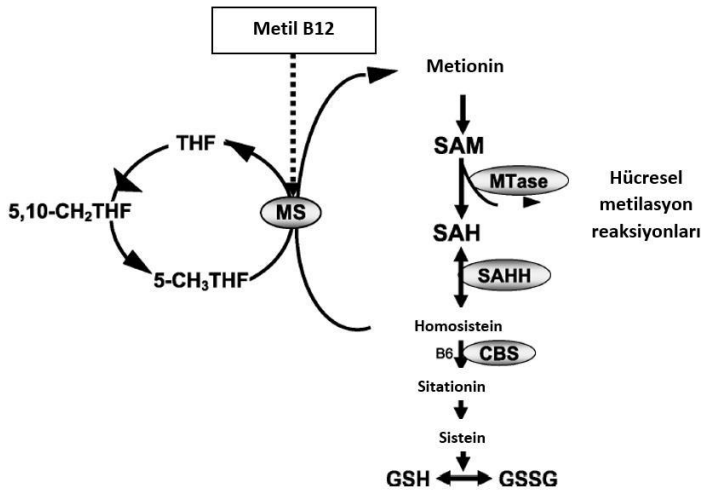
Otizm için etkili tedavi yöntemi henüz bulunmamaktadır. Otizm tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından kabul gören ilaçlar (risperidon ve aripiprazol) davranışsal problemler ve bozuklukları tedavi etmeye yöneliktir. Bu ilaçların ağırlık kazanımı ve sedasyon gibi önemli yan etkileri bulunmaktadır (Bent ve Hendren, 2010). Bunun dışında temel terapi olarak bilinen yoğunlaştırılmış davranışsal müdahaleler bulunmaktadır. Bu tedavi haftada 20 saat ve üzeri sürmektedir. Bu tedavinin önemli etkisi olmasına rağmen, tedaviye cevaplar oldukça farklı olup, her çocuğun tedaviye vereceği yanıtı tahmin etmek mümkün değildir (Howlin, Magiati, Charman, MacLean ve William 2009).

B₁₂ Vitamini Desteğinin Otizmlı Çocukların Tedavisinde Etkisi

Otizmlı çocukların beslenme durumlarına yönelik yapılan bazı çalışmalarda, otizm ile beslenme sorunları arasında ilişki olduğu ve ailelerinin çoğunluğunun yüksek oranda tek tip beslenmeyi kabullendiği, belirli renkler ve doku dışındaki besinleri çocukların reddettiği belirtilmiştir (Aponte ve Romanczyk, 2016; Malhi, Venkatesh, Bharti ve Singhi, 2017; Postorino ve diğ., 2015). Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalarda, otizmlı çocukların özellikle bilişsel fonksiyonları üzerinde önemli rol oynayan folat ve B₁₂ vitamini düzeylerinde değişiklik olduğuna dair veriler bulunmaktadır (Adams ve diğ., 2011; Coelho ve diğ., 2008; Schmidt ve diğ., 2011). Yapılan bir çalışmada 40 otizm tanısı almış vaka ile 40 sağlıklı bireyin serum açlık homosistein, folat ve B₁₂ düzeyleri incelenmiş ve çalışma sonunda otistik çocuklarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede düşük folat ve B₁₂ düzeyi; yüksek homosistein düzeyi bulunmuştur (Ali ve diğ., 2011). Yüksek serum homosistein düzeyi folata bağlı metionin döngüsünde gerçekleşen bir bozukluğun göstergesi olmakla birlikte oksidatif stresle ilişkilidir. Buna bağlı olarak yüksek homosistein ve düşük folat ve B₁₂ seviyesinin otizm takibinde ve erken tanısında klinik biyomarker olabileceği belirtilmiştir (Ali ve diğ., 2011). Al-Farsi ve diğerleri (2013) de 40 sağlıklı ve 40 otizmlı çocuğun beslenme durumları ve kan bulgularını incelemiş ve otizmlı çocukların kontrol grubuna göre serumlarında ve diyetlerinde folat, B₁₂ ve metionin düzeyinin ciddi derecede düşük; homosistein düzeyinin önemli derecede yüksek olduğunu bulmuştur. Çalışma sonunda araştırmacı, homosisteinin folat ve B₁₂'ye bağımlı metionin sentaz enzimi için substrat olması nedeniyle homosisteinin metionine dönüşmediğini ve otizmlı çocuklarda metionin sentaz aktivitesinde fonksiyonel bir bozukluk olduğunu belirtmiştir. Bununla birlikte bir meta-analiz sonucunda otizmlı çocuklarda homosisteinin metionine tekrar metillenmesi için gereken metilen tetrahidrofolat redüktaz enziminde iki fonksiyonel polimorfizmin bulunduğu belirtilmiştir (Frustaci ve diğ., 2012). Yüksek homosistein seviyesinin otizmlı çocuklarda iletişim becerilerindeki bozukluklar ile önemli derecede korelasyon gösterdiği de bulunmuştur (Puig-Alcaraz, Fuentes-Albero, Calderón, Garrote ve Cauli, 2015).

B₁₂ vitamini, homosisteinin metionine dönüşümünde önemli role sahiptir. Metil B₁₂, antioksidan sisteminde rol alan önemli bir kofaktördür ve transmetilasyon metabolik yolunda metil grubu sağlayarak homosisteinin metionine dönüşümünde görev alır. Ancak metil B₁₂ yetersizliği homosistein düzeyinin artmasına, metionin, S-adenosilmetionin (SAM) düzeyinin ise azalmasına ve sitotoksik etkiye neden olmaktadır (Bertoglio, Jill James, Deprey, Brule ve Hendren, 2010). S-adenosilmetionin (SAM); DNA, RNA, protein, fosfolipitler ve nörotransmitterlerin metilasyonunun da içinde bulunduğu birçok metiltransferaz reaksiyonları

için primer metil donörüdür (James ve diğ. 2004). Ayrıca SAM yetersizliği transsülfürasyon yolunu engelleyerek homosistein birikimine ve transsülfürasyon yolu sonucunda oluşan ürünlerin (glutatyon (GSH) ve sistein) sentezinin ve antioksidan kapasitenin azalmasına neden olmaktadır (Şekil 1) (Bertoglio ve diğ., 2010). Oksidatif stres, reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin detoksifikasyonunu ve üretimindeki dengesizliği belirtmekle birlikte hücre hasarı ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda, otizmlili çocuklarda anormal oksidatif stres göstergeleri olan antioksidan enzim düzeylerinin düştüğünü gösteren laboratuvar bulgularının (süperoksit dismutaz, transferrin, seruloplazmin) olduğu ve oksidatif stresin biyolojik göstergelerinin (artmış lipit peroksidasyonu ve bozulmuş plazma metionin metilasyon kapasitesi) yükseldiği belirtilmiştir (Chauhan, Chauhan, Brown ve Cohen, 2004; James ve diğ., 2004).



Şekil 1. Metionin transmetilasyon metabolik yolu (Bertoglio ve diğ., 2010)

Otistik çocuklarda gözlemlenen metionin ve homosistein metabolizmasındaki dengesizlik oldukça kompleksdir. Bu durumun tek bir metabolik yolla, izole edilmiş genle veya besin ögesi yetersizliğiyle açıklanması kolay değildir. Metionin döngüsüyle birlikte plazma metionin ve SAM konsantrasyonunun önemli derecede düşmesi adozin ve S-adenosilhomosistein (SAH) seviyelerinin yükselmesiyle ilişkilidir. Bu metabolik durum azalmış hücre metilasyon kapasitesiyle ilişkilidir (Yi ve diğ., 2000). SAM/SAH oranındaki düşüş, otistik çocuklarda hücrel metilasyon için bozulmuş kapasiteyi göstermektedir (James ve diğ., 2004). Vitamin B₁₂ yetersizliği ve yüksek homosistein seviyesi nörotoksositeyle sonuçlanabilmektedir. B₁₂ yetersizliğinden kaynaklanan hipometilasyon nöroepinefrin, seratonin ve dopamin gibi beyindeki nörotransmitterlerin sentezinde azalmaya neden

olmaktadır. Bozulmuş nörotransmitter metabolizması; bilişsel bozukluk, depresyon, demans, deliryum, psikotik durumlar gibi B₁₂ yetersizliğine bağlı psikiyatrik bulgularla ortaya çıkmaktadır. (Malhotra, Subodh, Parakh ve Lahariya, 2013).

James ve diğerleri (2004), 20 otizmlili ve 33 sağlıklı çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada, metionin transmetilasyon ve transsülfürasyon yolu metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarını incelemiş ve otizmlili çocuklarda plazma metionin, SAM, homosistein, sistein ve toplam glutatyon düzeylerinin anlamlı derecede düşük, adenosin, SAH ve okside glutatyon düzeylerinin ise anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuştur. Bu metabolik profil, otizmlili çocukların metilasyon kapasitesinde bozukluk ve artmış oksidatif stres göstergesi olarak kabul edilmiştir. Aynı çalışmada, ikinci aşama olarak anormal metabolik profili bulunan 8 otizmlili çocuğa 3 ay boyunca günde iki defa 800 µg folik asit ve 1000 µg betain verilerek metabolik profilin iyileştirilmesi amaçlanmış ve metionin döngüsü metabolit konsantrasyonları kontrol grubuna benzer seviyeye ulaşmıştır. Daha sonra bu 8 çocuğa oral folik asit ve betain desteğine ek olarak 75 µg/kg enjekte metilkobalamin (metil B₁₂) desteği uygulanarak değerlendirilmiştir. İkinci müdahale sonunda, birinci müdahaleye göre metionin, SAM, SAH ve homosistein konsantrasyonlarında değişim olmadığı, adenosin ve okside glutatyon disülfid (GSSG) konsantrasyonlarının düştüğü, sistein, total GSH ve tGSH/GSSG oranlarının ise yükseldiği bulunmuştur. Sonuç olarak araştırmacı besin ögesi müdahalesinin otizmlili çocuklarda metabolik dengenin normalleşmesinde etkili olabileceğini belirtmiştir.

Otizmlili çocuklarda B₁₂ desteğinin, bazı yan etkileri ve klinik iyileşmeler ile birlikte güncel bir tedavi olabileceği düşünülmektedir. Fakat metil B₁₂'nin otizm semptomlarını iyileştirici etkinliğini açıklayan çift-kör ya da plasebo-kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Bu konuda yapılan bir çalışmada metil B₁₂ desteğinin otizmin davranışsal semptomları üzerine etkisinin olup olmadığı ve eğer olumlu bir etkisi varsa bunun glutatyon redoksuyla ilişkisi araştırılmıştır. Otizmlili 30 çocuk üzerinde yapılan bu çalışmada çalışma grubuna her 3 günde bir defa 64.5 µg/kg metil B₁₂ desteği uygulanmış, çalışma sonunda plasebo ve çalışma grubu arasında davranış testi veya glutatyon seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ancak katılımcılardan 9'unun Klinik Global İzlenim Ölçeğine göre önemli gelişme gösterdiği ve plazma GSH konsantrasyonunun ve GSH/GSSG oranının önemli derecede arttığı bulunmuştur. Araştırma sonucunda B₁₂ tedavisinin otizmlili çocuklarda davranış değişikliği için yetersiz olduğu ancak bazı çocuklarda oksidatif stresi düşürerek otizm semptomlarının iyileştirebileceği belirtilmiştir (Bertoglio ve diğ., 2010).

Bu çalışmalarla birlikte çeşitli vaka raporları da bulunmaktadır. B₁₂ desteği verilmiş otizmlili çocuklarda düzeltilen serum B₁₂ ve homosistein düzeyleriyle birlikte sonradan oluşan

bozuklukların iyileştirilmesinde de etkin olduğu gösterilmiştir. (Malhotra ve diğ., 2013; Pineles, Avery ve Liu, 2010).

Otizmlı çocukların tedavisinde B₁₂ vitamini desteğinin etkisine yönelik bazı araştırma örnekleri Tablo 1.'de verilmiştir.

Tablo 1. Otuzmlı çocukların tedavisinde B₁₂ vitamini desteğinin etkisine yönelik bazı araştırma örnekleri

Araştırmacı ve Kaynak	Vaka/Örneklem Grubu	Biyokimyasal Parametreler	Tedavi Protokolü	Etkisi
Pineles ve diğ., 2010	diğ., 6 yaşında erkek	B ₁₂ <150 pg/mL Homosistein=6.25µmol/L	Kan düzeyi normal seviyesine ulaşana kadar B ₁₂ enjeksiyonu (B ₁₂ =2150pg/mL)	-Sonradan bozulan görsel davranışlarda iyileşme -Objelere direk ulaşabilme
Pineles ve diğ., 2010	diğ., 13 yaşında erkek	B ₁₂ =195 pg/mL Homosistein=4.8µmol/L	Kan düzeyi normal seviyesine ulaşana kadar B ₁₂ enjeksiyonu (B ₁₂ =801pg/mL)	-Kaybolan görsel davranışlarda iyileşme -Duvara çarpmadan yürüme -Yerde bulunan objeleretakılmadan yürüyebilme
Pineles ve diğ., 2010	diğ., 7 yaşında erkek	B ₁₂ =155 pg/mL Homosistein=15.7µmol/L	Kan düzeyi normal seviyesine ulaşana kadar B ₁₂ enjeksiyonu (B ₁₂ =1065pg/mL)	-1 fit uzaklıktaki objeleri tanımlayabilme -Görsel davranışlarda iyileşme
Malhotra ve diğ., 2013	ve 14 yaşında erkek	Düşük B ₁₂ Yüksek homosistein	-İlk 5 gün 1000 µg B ₁₂ enjeksiyonu -Takiben 8 hafta boyunca haftalık 1000 µg B ₁₂ -Takiben ayda 1 defa B ₁₂ enjeksiyonu ve günlük 500 mg C vit + 400 mg E vit	-2 ay sonra göz temasında iyileşme -4 ay sonra yürüme, dokunma gibi davranışlarda iyileşme, tekrarlayan davranışlarda azalma
Hendren ve diğ., 2016	3-7 yaş arası 57 çocuk	Düşük B ₁₂ Yüksek homosistein ve SAM	8 hafta boyunca 3 günde bir defa 75 µg/kg metil B ₁₂ enjeksiyonu	-Davranışsal gelişimde istatistiksel olarak anlamlı derecede iyileşme -Homosistein ve SAM seviyelerinde düşme -Metionin ve SAM/SAH oranında yükselme

Sonuç ve Öneriler

Otizimde hücrel metilasyon kapasitesi ve antioksidan kapasitesinde belirlenen değişiklikler bozulmuş metabolik dengenin bir kanıtı olarak gösterilmektedir. Ayrıca otizmliler çocukların besin reddetme, aileyle yemek yememe, kısıtlı ve takıntılı besin seçimi ve duyuşal özelliklerine bağı besin seçimi gibi anormal beslenme davranışları nedeniyle diyetlerinin sağılıklı çocuklara göre farklı olduğı ve besin ögesi yetersizliklerine sahip olduklarına yönelik çalışmalar bulunmaktadır. B₁₂ vitamininin oksidatif stres ve transmetilasyon yolları üzerindeki kanıtlanmış iyileştirici etkisiyle birlikte otizmliler çocuklarda bozulmuş metabolik regülasyonun düzenlenmesinde etkin olabileceğı belirtilmektedir. Bununla birlikte iyileşmiş metabolik profil ile otizmde görülen davranışsal bozuklukların geliştirilmesi ve iyileştirilmesi hedeflenmektedir. Ancak bu konuya yönelik yapılacak ileri düzey büyük ölçekli, yüksek çalışma gücünde çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynakça

- Adams, J.B., Audhya, T., McDonough-Means, S., Rubin, R. A., Quig, D., Geis, E. ve diğerleri. (2011). Nutritional and metabolic status of children with autism vs. neurotypical children, and the association with autism severity. *Nutrition & Metabolism*, 8(1), 1-34.
- Al-Farsi, Y.M., Waly, M.I., Deth, R.C., Al-Sharbati, M.M., Al-Shafae, M., Al-Farsi, O. ve diğerleri. (2013). Low folate and vitamin B12 nourishment is common in Omani children with newly diagnosed autism. *Nutrition*, 29(3), 537-541.
- Ali, A., Waly, M.I., Al-Farsi, Y.M., Essa, M.M., Al-Sharbati, M.M., & Deth, R.C. (2011). Hyperhomocysteinemia among Omani autistic children: a case-control study. *Acta Biochim Pol*, 58(4), 547-551.
- Aponte, C.A., & Romanczyk, R.G. (2016). Assessment of feeding problems in children with autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 21, 61-72.
- Association, A. P. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*: American Psychiatric Pub.
- Bent, S., & Hendren, R. (2015). Complementary and alternative treatments for autism part 1: evidence-supported treatments. *AMA journal of ethics*, 17(4), 369.
- Bent, S., & Hendren, R.L. (2010). Improving the prediction of response to therapy in autism. *Neurotherapeutics*, 7(3), 232-240.
- Bertoglio, K., Jill James, S., Deprey, L., Brule, N., & Hendren, R.L. (2010). Pilot study of the effect of methyl B12 treatment on behavioral and biomarker measures in children with autism. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 16(5), 555-560.
- Chauhan, A., Chauhan, V., Brown, W. T., & Cohen, I. (2004). Oxidative stress in autism: Increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin-the antioxidant proteins. *Life sciences*, 75(21), 2539-2549.
- Coelho, D., Suormala, T., Stucki, M., Lerner-Ellis, J.P., Rosenblatt, D.S., Newbold, R.F. ve diğerleri. (2008). Gene identification for the cblD defect of vitamin B12 metabolism. *New England Journal of Medicine*, 358(14), 1454-1464.
- Cohen, D., Pichard, N., Tordjman, S., Baumann, C., Burglen, L., Excoffier, E. ve diğerleri. (2005). Specific genetic disorders and autism: clinical contribution towards their identification. *Journal of autism and developmental disorders*, 35(1), 103-116.
- Developmental, D.M.N.S.Y., & Investigators, P. (2014). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years-autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries (Washington, DC: 2002)*, 63(2), 1.
- Fombonne, E. (2006). *Past and Future Perspectives on Autism Epidemiology*. <http://www.crcnetbase.com/doi/pdfplus/10.1201/9781420004205.ch2> adresinden elde edildi.

- Frustaci, A., Neri, M., Cesario, A., Adams, J.B., Domenici, E., Dalla Bernardina, B. ve diğerleri. (2012). Oxidative stress-related biomarkers in autism: systematic review and meta-analyses. *Free Radical Biology and Medicine*, 52(10), 2128-2141.
- Gilman, S. (2011). *Neurobiology of disease*. İçinde Herbert, M.R. (Ed), Autism (pp 581-591). USA: Academic Press
- 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.
- Huguet, G., Ey, E., & Bourgeron, T. (2013). The genetic landscapes of autism spectrum disorders. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 14:191–213.
- Howlin, P., Magiati, I., Charman, T., & MacLean, J., William E. (2009). Systematic review of early intensive behavioral interventions for children with autism. *American journal on intellectual and developmental disabilities*, 114(1), 23-41.
- James, S.J., Cutler, P., Melnyk, S., Jernigan, S., Janak, L., Gaylor, D.W. ve diğerleri. (2004). Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. *The American journal of clinical nutrition*, 80(6), 1611-1617.
- 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*, 1-6.
- Malhotra, S., Subodh, B., Parakh, P., & Lahariya, S. (2013). Brief report: childhood disintegrative disorder as a likely manifestation of vitamin B12 deficiency. *Journal of autism and developmental disorders*, 43(9), 2207-2210.
- Moldin, S.O., & Rubenstein, J.L. (2006). *Understanding autism: from basic neuroscience to treatment*: CRC press. <http://www.autismarabia.com/wp-content/uploads/2013/07/Understanding-Autism-From-Basic-Neuroscience-to-Treatment.pdf> adresinden elde edildi.
- Pineles, S.L., Avery, R.A., & Liu, G.T. (2010). Vitamin B12 optic neuropathy in autism. *Pediatrics*, 126(4), 967-970.
- Postorino, V., Sanges, V., Giovagnoli, G., Fatta, L. M., De Peppo, L., Armando, M. ve diğerleri. (2015). Clinical differences in children with autism spectrum disorder with and without food selectivity. *Appetite*, 92, 126-132.
- Puig-Alcaraz, C., Fuentes-Albero, M., Calderón, J., Garrote, D., & Cauli, O. (2015). Increased homocysteine levels correlate with the communication deficit in children with autism spectrum disorder. *Psychiatry research*, 229(3), 1031-1037.
- Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, R., Larsson, H., Hultman, C.M., & Reichenberg, A. (2014). The familial risk of autism. *JAMA*, 311:1770–1777.

Schmidt, R.J., Hansen, R.L., Hartiala, J., Allayee, H., Schmidt, L.C., Tancredi, D.J. ve diğerleri.

(2011). Prenatal vitamins, one-carbon metabolism gene variants, and risk for autism. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 22(4), 476-485.

Yi, P., Melnyk, S., Pogribna, M., Pogribny, I.P., Hine, R.J., & James, S.J. (2000). Increase in plasma homocysteine associated with parallel increases in plasma S-adenosylhomocysteine and lymphocyte DNA hypomethylation. *Journal of Biological Chemistry*, 275(38), 29318-29323.