T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLARI OLAN OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANILI ÇOCUKLARDA DÜŞÜK FODMAP DİYETİ VE PROBİYOTİKLERİN GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR, DAVRANIŞ PROBLEMLERİ VE MİKROBİYOTA ÜZERİNE ETKİLERİ

PINAR POLAT

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. FATİH ÖZBEY

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ÖZLEM AYTEKİN

BESLENME VE DİYETETİK ANA BİLİM DALI
BESLENME VE DİYETETİK DOKTORA PROGRAMI

DOKTORA TEZİ
TEMMUZ/2024

TEŞEKKÜR

Doktora tez sürecimdeki desteklerinden dolayı değerli danışman hocalarım Sayın Doç. Dr. Özlem Aytekin ve Prof. Dr. Fatih Özbey'e,

Yüksek lisans ve doktora sürecim boyunca desteğini her zaman hissettiğim saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. F. Esra Güneş'e,

Tez çalışmamdaki desteklerinden dolayı Sayın Prof. Dr. Neşe Perdahlı Fiş'e, Sayın Prof. Dr. Engin Tutar'a, Sayın Doç. Dr. Mehmet Karakuş'a ve doktora sürecim boyunca gelişimime katkısı olan bütün hocalarıma,

Bu yoldaki bütün iniş ve çıkışlarımda yanımda ve destek olan sevgili arkadaşım Dr. Dicle Kargın'a,

Hayatım boyunca desteklerini her zaman içimde hissettiğim, hep yanımda olan canım aileme,

Ayrıca bu tez çalışmasını maddi olarak destekleyen Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne (Proje No: 2022/191),

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR…….....iv
İÇİNDEKİLER……...…...v
TABLOLAR LİSTESİ…….vii
ŞEKİLLER LİSTESİ…….…….viii
SİMGELER/KISALTMALAR LİSTESİ……..……ix
ÖZET……..……..xi
ABSTRACT……...……xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ……..……..…….…1
2. GENEL BİLGİLER…….……..…….4
2.1. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU……..……....…4
2.1.1. Otizm Spektrum Bozukluğu Etiyolojisi…….6
2.1.1.1. Genetik faktörler……6
2.1.1.2. Çevresel faktörler……..7
2.1.2. Otizm Spektrum Bozukluğu Patolojisi…….....9
2.1.2.1. Nöropatoloji…….…9
2.1.2.2. Ekstra Serebral Patoloji……...…10
2.2. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA GASTROİNTESTİNAL SORUNLAR…….....…….……11
2.3. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA DİSBİYOZİS……13
2.4. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA MİKROBİYOTA-BAĞIRSAK-BEYİN EKSENİ VE SİNYAL YOLAKLARI…….……...….17
2.4.1. Vagus Siniri……..…….……..……..18
2.4.2. Hipotalamus- Hipofiz- Adrenal Eksen……..…….19
2.4.3. Bağırsak Mikrobiyal Metabolitleri ve Nöroendokrin Yolaklar…….....….20
2.4.4. Serotonin Metabolizması…….…….....23
2.4.5. İmmünolojik Yolaklar ve Bağırsak Geçirgenliği…….…….…….24
2.5. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA PROBİYOTİK KULLANIMININ ETKİLERİ……..……..27
2.6. DÜŞÜK FODMAP DİYETİ……..…….29
3. GEREÇ VE YÖNTEM……..……..……33
3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ, ZAMANI VE ÖRNEKLEM SEÇİMİ…….……..33

3.2. ARAŞTIRMANIN GENEL PLANI……...…….33
3.3. ARAŞTIRMAYA KATILACAK BİREYLERİN SEÇİLMESİ……..…….36
3.4. ARAŞTIRMA VERİLERİNİN TOPLANMASI…….……37
3.4.1. Bireylerin Genel Özellikleri ve Antropometrik Ölçümlerinin Belirlenmesi…….…….....37
3.4.2. Gastrointestinal Bulguların Belirlenmesi…….……..……37
3.4.3. Davranış Bulgularının Belirlenmesi……..….38
3.4.4. Besin Tüketim Durumunun Belirlenmesi…….……..…38
3.4.5. Fekal Mikrobiyota Analizi…….……...…….…39
3.4.5.1. Gaita örneklerinin toplanması……....39
3.4.5.2. Fekal DNA izolasyonu……..……..39
3.4.5.3. 16-S rRNA amplikon dizileme ……...……...39
3.4.5.4. Biyoinformatik analiz…….……..……40
3.5. DÜŞÜK FODMAP DİYET UYGULAMASI VE PROBİYOTİK TAKVİYE……..…….…..40
3.6. VERİLERİN İSTATİSTİK DEĞERLENDİRMESİ…….…….……..41
4. BULGULAR…….…….……..…….…...42
5. TARTIŞMA…….…….…….……...…….…...70
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER…….……...…….…….…..88
6.1. Sonuçlar…….…….…….……...88
6.2. Öneriler…….…….…..…….…….….90
KAYNAKLAR…….…….…….…….…….…….……..91
EKLER…….…….…….…….…….…….……..99

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4.1: Bireylerin Demografik Özelliklerinin Dağılımı……43

Tablo 4.2: Bireylerin Klinik Durum ve Antropometrik Özelliklerinin Dağılımı…...….45

Tablo 4.3: Yüksek FODMAP Kaynağı Besinleri Günlük Tüketim Miktarları……..…..46

Tablo 4.4: Günlük Enerji ve Besin Ögeleri Tüketim Miktarları…….……..…47

Tablo 4.5: Davranış Durumları, Dışkı Tipi ve Gİ Semptomları ile İlgili Sonuçlar…....48

Tablo 4.6: Antropometrik Sonuçların Gruplara Göre Dağılımı…….....……49

Tablo 4.7: Mikrobiyota Görece Bolluk ile SDKL Skoru Korelasyonu...…….51

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3.1: Çalışma planı……...35

Şekil 4.1: Birinci Grupta Lefse analizi……..……..…….52

Şekil 4.2: Probiyotik Grubunda Lefse analizi…….……..…53

Şekil 4.3. Başlangıç ve çalışma sonunda gözlemlenen OTU analizi…….……..….54

Şekil 4.4: Başlangıç ve çalışma sonunda Chao1 indeksi…….……54

Şekil 4.5: Başlangıç ve çalışma sonunda Simpson indeksi…….55

Şekil 4.6: Başlangıç ve çalışma sonunda Shannon indeksi…….55

Şekil 4.7: Gruplara göre Bray-Curtis Benzerlik Analizi…….…….56

Şekil 4.8: Gruplara göre Jaccard İndeksi Analizi……57

Şekil 4.9: Gruplara göre ağırlıksız Unifrac Analizi…….……57

Şekil 4.10: Gruplara göre ağırlıklı Unifrac Analizi…….58

Şekil 4.11: Birinci grupta filum bazında mikrobiyota görece bolluk analizi……..…59

Şekil 4.12: İkinci Grupta Filum Bazında Mikrobiyota Görece Bolluk Analizi……...59

Şekil 4.13: Birinci Grupta Sınıf Bazında Mikrobiyota Görece Bolluk Analizi…….…..60

Şekil 4.14: İkinci Grupta Sınıf Bazında Mikrobiyota Görece Bolluk Analizi……....61

Şekil 4.15: Birinci Grupta Takım Bazında Mikrobiyota Görece Bolluk Analizi……....62

Şekil 4.16: İkinci Grupta Takım Bazında Mikrobiyota Görece Bolluk Analizi…….….63

Şekil 4.17: Birinci Grupta Aile Bazında Mikrobiyota Görece Bolluk Analizi……...64

Şekil 4.18: İkinci Grupta Aile Bazında Mikrobiyota Görece Bolluk Analizi…….……65

Şekil 4.19: Birinci Grupta Cins Bazında Mikrobiyota Görece Bolluk Analizi……..66

Şekil 4.20: İkinci Grupta Cins Bazında Mikrobiyota Görece Bolluk Analizi……67

Şekil 4.21: Birinci Grupta Tür Bazında Mikrobiyota Görece Bolluk Analizi……68

Şekil 4.22: İkinci Grupta Tür Bazında Mikrobiyota Görece Bolluk Analizi…….….69

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-HT : 5-Hidroksi Triptamin
AA : Asetik Asit
ACTH : Adenokortikotropik Hormon
ARA : Araşidonik asit
ATEC : Autism Treatment Evaluation Checklist
BA : Bütirik asit
BDS : Bristol Dışkı Skalası
CLDN : Klaudin
CRH : Kortikotropin Salıcı Hormon
DHA : Dokosaheksaenoik asit
DRI : Dietary Reference Intakes
DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECC : Enterokromatofilik Hücreler
ESS : Enterik Sinir Sistemi
FODMAP : Fermentable Oligo-, Di-, Mono-saccharides and Polyols
FOS : Frukto-oligosakkaritler
g : Gram
GABA : Gama- Aminobütirik Asit
GALT : Bağırsak İlişkili Lenfoid Doku
Gİ : Gastrointestinal
GİS : Gastrointestinal Sistem
GOS : Galakto-oligosakkaritler
HHA : Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal
IL : İnterlökin
İBH : İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları
İBS : İrritabl Bağırsak Sendromu
İDO : İndolamin 2,3-Dioksijenaz
kg : Kilogram
kkal : Kilokalori
Kob : Koloni Oluşturan Birim
KZYA : Kısa Zincirli Yağ Asitleri

LDA : Linear Discriminant Analysis

LEfSe : Linear Discriminant Analysis Effect Size

LPS : Lipopolisakkarit

MALT : Mukoza İlişkili Lenfoid Doku

MSS : Merkezi Sinir Sistemi

OSB : Otizm Spektrum Bozukluğu

OTU : Operational Taxonomic Unit

PCoA : Principal Coordinates Analysis

PGSA-RIII : Pediatrik Gastrointestinal Semptomlar Anketi-Roma III

PPA : Propiyonik Asit

SDKL : Sorun Davranışlar Kontrol Listesi

SSRI : Serotonin Geri Alım İnhibitörü

TLR : Toll Like Receptor/Toll Benzeri Reseptör

XOS : Ksilo-oligosakkaritler

GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLARI OLAN OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANILI ÇOCUKLARDA DÜŞÜK FODMAP DİYETİ VE PROBİYOTİKLERİN GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR, DAVRANIŞ PROBLEMLERİ VE MİKROBİYOTA ÜZERİNE ETKİLERİ

ÖZET

Amaç: Otizm Spektrum Bozukluğunda (OSB) sıkça görülen gastrointestinal (Gİ) semptomlar ve disbiyozis davranış problemleri ile ilişkilidir. Bu çalışmada düşük FODMAP diyeti ve probiyotiklerin, OSBli çocuklarda Gİ semptomlar, mikrobiyota kompozisyonu ve davranış problemleri üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 6-12 yaş arası, Gİ semptomları olan OSBli 16 çocuk dahil edilerek randomize olarak eşit iki gruba ayrılmıştır. Gruplardan birine 4 hafta boyunca 4 suş içeren probiyotik takviye uygulanırken, diğer gruba bu takviye ile düşük FODMAP diyeti uygulanmıştır. Gastrointestinal semptomlar Pediatrik Gastrointestinal Semptomlar Anketi, Roma III Versiyonu (PGSA-RIII) ve Bristol Dışkı Skalası (BDS) ile, davranış problemleri Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL) ile, besin alımları besin tüketim kaydı ve FODMAP kaynaklı besin tüketim sıklığı anketi ile, mikrobiyota 16S rRNA dizileme ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Her iki grupta Gİ bulgularda ve irritabilite, letarji, stereotipi ve hiperaktivite davranışlarında anlamlı iyileşmeler ($p<0,05$) görülmüştür. Düşük FODMAP diyeti ve probiyotik uygulanan grupta *Bacteroidetes, Bacteroidia, Bacteroidales, Bacteroidaceae, Bacteroides, Rikenellaceae, Alistipes, Alistipes indistinctus* ve *Alistipes onderdonkii* bakterileri artarken; *Dorea* ve *Lactobacillus* bakterileri azalmıştır ($p<0,05$). Probiyotik uygulanan grupta ise *Alistipes onderdonkii, Barnesiella, Barnesiella intestinihominis* bakterileri artarken, *Veillonella, Veillonella dispar, Clostridium hathewayi ve Weissella* bakterileri azalmıştır ($p<0,05$). *Bacteroidaceae* ailesi ile irritabilite arasında negatif yönde orta düzeyde (r:-0,516; p:0,041); *Streptococcus* cinsi ve *Streptococcaceae* ailesi ile stereotipi arasında negatif yönde çok güçlü düzeyde (sırasıyla r:-0,910; r:-0,896; p:0,000) korelasyon bulunmuştur.

Sonuç: Düşük FODMAP diyeti ile kombinlenen veya tek başına uygulanan probiyotik takviye müdahalelerinde mikrobiyota farklı kompozisyonlarda değişim göstermekle beraber her iki grupta da Gİ semptomlarda ve davranış problemlerinde iyileşme görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Düşük FODMAP Diyeti, Mikrobiyota, Otizm Spektrum Bozukluğu, Probiyotik

EFFECTS OF LOW-FODMAP DIET AND PROBIOTICS ON GASTROINTESTINAL SYMPTOMS, BEHAVIOR PROBLEMS, AND MICROBIOTA IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER AND GASTROINTESTINAL SYMPTOMS

ABSTRACT

Aim: Gastrointestinal (GI) symptoms and dysbiosis, which are frequently seen in Autism Spectrum Disorder (ASD), are associated with behavioral problems. This study aimed to examine the effects of low FODMAP diet and probiotics on GI symptoms, microbiota composition and behavioral problems in children with ASD.

Materials and Methods: Sixteen children with ASD, aged 6-12 years, with GI symptoms were included in the study and randomly divided into two equal groups. While one of the groups was administered a probiotic supplement containing 4 strains for 4 weeks, the other group was administered a low FODMAP diet with this supplement. Pediatric Gastrointestinal Symptoms Questionnaire, Rome III Version (QPGS-RIII) and Bristol Stool Scale (BSS) were used for gastrointestinal symptoms. For behavirol problems; Abberrent Behavior Checklist (ABC) was preferred. While food intake records and FODMAP-based food intake frequency questionnaire were used for food consumptions, 16S rRNA sequencing was performed for microbiota analysis.

Results: Significant improvements ($p<0.05$) were observed in GI findings and irritability, lethargy, stereotypy and hyperactivity behaviors in both groups. While *Bacteroidetes, Bacteroidia, Bacteroidales, Bacteroidaceae, Bacteroides, Rikenellaceae, Alistipes, Alistipes indistinctus* and *Alistipes onderdonkii* increased in the low FODMAP diet and probiotic group; *Dorea* and *Lactobacillus* decreased ($p<0.05$). In the probiotic group, *Alistipes onderdonkii, Barnesiella, Barnesiella intestinihominis* increased, while *Veillonella, Veillonella dispar, Clostridium hathewayi* and *Weissella* decreased ($p<0.05$). There was a moderate negative correlation between the *Bacteroidaceae* and irritability (r:-0.516; p: 0.041). Moreover a very strong negative correlation was found between the

Streptococcus and stereotypy and between the Streptococcaceae and stereotypy (r:-0.910; r: -0.896; p: 0.000, respectively).

Conclusion: Although the microbiota showed changes in different compositions in probiotic supplement interventions combined with the low FODMAP diet or applied alone, improvements in GI symptoms and behavioral problems were observed in both groups.

Key Words: Autism Spectrum Disorder, Low FODMAP Diet, Microbiota, Probiotic

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otizm Spektrum Bozukluğu, yaşamın erken dönemlerinde başlayan, sosyal iletişim bozuklukları, tekrarlayan davranışlar, son derece kısıtlı ilgi alanları ve/veya duyusal davranışların spesifik bir kombinasyonu ile ortaya çıkan bir durum olarak tanımlanmaktadır (1). Otizmli bireylerde komorbid hastalıklara daha sık rastlanmaktadır ve kabızlık, ishal ve karın ağrısı gibi birlikte ortaya çıkan Gİ semptomların insidansı daha yüksektir. Otizmli bireylerin %9 ila %91'inde Gİ semptomlar görülmektedir ve bu bireylerin yaşam kalitesi, semptomu olmayanlara göre daha düşüktür (2). Ayrıca karın ağrısı, ishal ve kabızlık gibi semptomları olan OSB'li çocuklarda zorlayıcı davranışlar daha sık görülmektedir ve bu bireyler, Gİ semptomu olmayan OSBli çocuklara göre daha irrite, içine kapanık veya hiperaktif olabilmektedir (3). Sistematik bir derlemede, OSB'li çocuklar ile sağlıklı çocuklar arasında Gİ semptomlar açısından anlamlı bir fark olduğu ve bu semptomların nörodavranışsal bozuklukların şiddeti ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir (4).

Gastrointestinal sistem (GİS) ile beyin arasındaki ilişki onlarca yıldır çok sayıda çalışmanın konusu olmuştur. Gastrointestinal sistem ile merkezi sinir sistemi (MSS) arasındaki spesifik bağlantıya "bağırsak-beyin ekseni" adı verilmiştir ve ikisi arasındaki çift yönlü etkileşimi ifade etmektedir. Bağırsak-beyin ekseninin mikrobiyota tarafından modülasyonu son zamanlarda artan ilgi ile araştırılmaktadır (5). Mevcut bilimsel ilerlemeler bağırsak mikrobiyotasının beyin gelişiminde ve fonksiyonunda endokrin, bağışıklık ve sinir sistemleri aracılığıyla rol oynadığını ileri sürmektedir ve bu ilişki "mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseni" kavramını ortaya koymaktadır. Bu nedenle bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, otizmli çocukların yaşadığı Gİ semptomların yanı sıra bazı nöropsikiyatrik semptomları da tetikleyebilmektedir (6).

İnsan mikrobiyotası, konakçıyla karşılıklı ilişki içinde yaşayan karmaşık ve dinamik bir mikrop popülasyonudur ve temel olarak bakteri, virüs, mantar, protozoa ve arkelerden oluşmaktadır. Metagenomik dizilemeyle insan gastrointestinal kanalının, insan genomundan 150 kat daha fazla, yaklaşık 3,3 milyon mikrobiyal gen barındırdığı tespit edilmiştir (7). Sağlıklı bir mikrobiyotanın zihinsel süreçler için gerekli olduğu görülmektedir ve bağırsak disbiyozisi, bağırsak bariyerinin bozulması ve bunun MSS aktivitesine yansıması ile ilişkilendirilmiştir (8). Buna göre bağırsak geçirgenliğinin

artması, diğer çevresel faktörlerle birlikte en azından kısmen OSB patolojisine yol açabilecek bir neden olarak görülmelidir (9).

Çalışmalar, literatürdeki çelişkili sonuçlara rağmen, OSBli çocukların bağırsak mikrobiyotaları ve metabolitlerinin kompozisyonunda bir değişim olduğunu tutarlı bir şekilde göstermektedir (5,10,11,12). Bu sonuç, bağırsak mikrobiyotasının OSB'nin oluşumu ve gelişimi ile ilişkili olduğunu, dolayısıyla probiyotiklerin klinik uygulamalarda potansiyel değere sahip olabileceğini düşündürmektedir (13). Otizmli hastalarda gastrointestinal semptomlar ve yaşam kalitesinin *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* karışımının diyete eklenmesi ile geliştiğini gösteren çalışmalar literatürde yer almaktadır (14,15). Sistematik bir derleme ve meta-analiz çalışması, OSB'nin genel davranışsal belirtilerini hafifletmek için probiyotik kullanımının, özellikle çoklu suş içeren probiyotik takviyesi alan bireylerde yararlı etkileri olduğunu öne sürmektedir (16).

İlk olarak 2005 yılında, ince bağırsakta yavaş emilen veya hidrolaz eksikliği veya yetersiz aktivasyonu nedeniyle sindirilemeyen kısa zincirli karbonhidratlardan oluşan bir grup besin ögesi tanımlanmış ve "Fermente Edilebilir Oligosakaritler, Monosakaritler, Disakkaritler ve Polioller" (FODMAP) olarak adlandırılmıştır (17). FODMAPler bağırsaktaki bakteriler tarafından hızla fermentasyona uğrayan ozmotik aktif karbonhidratlardır. Bu karbonhidratların ozmotik aktivitesinden dolayı artan su hacmi ve fermantasyonları sonucu oluşan gaz üretimi, duyarlı kişilerde gastrointestinal semptomlara neden olmaktadır (18). Ayrıca FODMAPler bağırsak mikrobiyotası, bağırsak bariyeri ve immün yanıt üzerindeki etkileri yoluyla da semptom oluşumuna katılmaktadır (19).

FODMAP grubu içerisinde yer alan frukto-oligosakkaritler (FOS), galakto-oligosakkaritler (GOS), ksilo-oligosakkaritler (XOS), polioller ve muhtemelen fruktoz, prebiyotik etki göstererek sağlığı destekleyen belirli bakteri türlerinin büyümesini seçici olarak uyarmaktadır. Öte yandan bu karbonhidratların alımıyla bağırsakta artan fermantasyon hızı, şişkinlik ve gaz gibi Gİ semptomlara neden olabilmektedir (20). Düşük FODMAP diyetinin fonksiyonel gastrointestinal semptomların tedavisindeki etkinliğini araştıran meta-analiz çalışmalarında, karın ağrısı, şişkinlik, ishal, mide bulantısı ve kabızlık gibi irritabl bağırsak sendromu (İBS) belirtilerinde iyileşme olduğu bildirilmiştir (21,22,23). Bu diyetin probiyotiklerle birlikte uygulanmasının bu

semptomları iyileştirmenin yanı sıra bağırsaktaki yararlı bakterilerin korunmasını sağlayabileceği öne sürülmektedir (24).

Bu çalışma, Gİ semptomları olan OSB tanılı çocuklarda, düşük FODMAP diyeti ve probiyotiklerin Gİ yakınmalar, bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu ve mikrobiyota-bağırsak-beyin aksı yolu ile davranış problemlerine etkisini aydınlatmayı hedeflemektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU

Otizm spektrum bozukluğu (OSB); DSM-5'e (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı) göre, gelişimin erken dönemlerinde ortaya çıkan sosyal, mesleki veya diğer alanları olumsuz etkileyen, sosyal iletişim ve etkileşimdeki eksiklikler ve kısıtlı ve tekrarlayan davranış kalıpları, ilgi alanları veya faaliyetlerin varlığı ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur (25). Otizm spektrum bozukluğu bireyleri bir şiddet skalası boyunca etkileyebilmektedir. Bu nedenle OSB tanısında davranışsal eksikliklerin ve aşırılıkların farklı kombinasyonları ve aralıkları mevcut olabilmektedir. Otizm spektrum bozukluğunun nedeni tam olarak bilinmemektedir, ancak araştırmalar genetik ve çevresel faktörleri desteklemektedir (26).

"Otizm", Yunanca "öz" anlamına gelen "autós" kelimesinden türetilmiştir. İsviçreli bir psikiyatrist olan Eugen Bleuler, bu terimi ilk olarak 1908' de şizofreni hastalarında gerçeklikten çekilmeyi tanımlamak için kullanmıştır. 1943 yılında ilk olarak Leo Kanner, şizofreni veya bilinen diğer psikiyatrik bozuklukları olmayan çocuklarda sosyal izolasyon ve dil bozuklukları semptomlarını ifade etmek için bu terimi yeniden tanımlamıştır (27). Leo Kanner otizm için "Kısıtlanmış, yinelenen davranış örüntüleri, toplumsallaşmada, sözlü ve sözel olmayan iletişimde bozukluk gibi çekirdek belirtileri olan süreğen bir bozukluktur." tanımını yapmıştır (28). Kanner tarafından tıp yazınına kazandırılan otizm pek çok farklı alanın ilgisini çekmiş ve bu gruplarca çalışılmış bir hastalık olması nedeni ile kaynağı hakkında farklı görüşler bildirilmiştir. Bir grup tarafından beynin yapısını ya da işleyişini etkileyen bazı sinir sistemi sorunlarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Diğer bazı çalışmalar viral enfeksiyonlar, metabolik dengesizlikler ve kimyasal maddelere maruz kalma gibi çevresel faktörlerin otizm ile ilişkilerinin olabileceğini rapor etmiştir (29).

Otizmin bilinen tek bir nedeni olmamakla birlikte genetik ve çevresel faktörler ile beyin gelişimi sırasında beynin yapısında ya da işlevinde ortaya çıkan anormalliklerin otizme neden olduğu ile ilgili güçlü araştırma bulguları mevcuttur. Örneğin, yapılan çalışmalar, otizme sahip olan ve nörolojik olarak normal gelişim gösteren çocukların

beyin yapısında ve şeklinde farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur. Ek olarak, otizmli çocuklar ve aileleri ile yapılan çalışmalar otizm ve ilişkili bozuklukların aynı aile içerisinde farklı kişilerde görülmesi nedeniyle, otizmin genetik bir bağının olabileceği sonucuna ulaşmıştır.

Otizmin 1980'li yıllara kadar 10.000'de 4 sıklıkla görülen nadir bir hastalık olduğu düşünülmekteydi. Ancak DSM-3'ün yayınlanmasıyla dünya genelinde prevalansı hızla artmıştır (30). Bu artışa tanı kriterlerinin genişletilmesinin, daha iyi tanı araçlarının kullanılmasının ve konuyla ilgili küresel farkındalığın artmasının katkı sağladığı düşünülmektedir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin (Centers for Disease Control and Prevention-CDC) 2012 verilerine göre ABD'de görülme sıklığı 88'de 1, 2014 verilerine göre ise 68'de 1'dir (31). 2018'de yayınlanan raporda ise ABD'de 11 farklı bölgede yapılan çalışmada sekiz yaş grubunda otizm sıklığı 59'da 1 olarak bildirilmiştir (32). 2023 yında yayınlanan en güncel raporda ise ABD'de otizm spektrum bozukluğu prevelansı sekiz yaş grubunda 36 çocukta 1 ve erkeklerde kızlara göre yaklaşık 4 kat daha fazla olarak belirtilmiştir. (33) Avrupa'daki çalışmalar, tanı kriterlerindeki değişiklikler nedeniyle yıllar boyunca dalgalı sonuçlar vermiştir. "Avrupa'da Otizm Spektrum Bozuklukları (Autism Spectrum Disorders in Europe)" başlıklı 2015 yılında 7-9 yaş aralığındaki çocuklarda OSB yaygınlığının belirlenmesini amaçlayan ve 14 ülkeyi kapsayan büyük bir araştırma sonucunda otizm prevelansı güneydoğu Fransa'da 4,76/1.000 ve İzlanda'da 31,3/1000 oran ile önemli ölçüde farklılık göstermiştir (34). Türkiye'de OSB sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Milli Eğitim Bakanlığı'nın 2014 verilerine göre zorunlu eğitim çağında 16.837 OSB'li çocuk bulunmaktadır. Sağlık Net kayıtlarına göre 2018'de 82.079 erkek, 25.755 kadın olmak üzere toplamda 107.834 kişi OSB tanısı almıştır (35).

Otizm Spektrum Bozukluğuna bağlı temel semptomları ortadan kaldıracak bir ilaç bulunmadığından, tedavinin temelini beceri eğitim programları ve psikososyal müdahaleler oluşturmakta sadece yüksek enerji düzeylerini, odaklanamama, depresyon veya nöbetleri yönetmeye yardımcı olması açısından nörolojik ve psikiyatrik birtakım ilaçlar kullanılmaktadır (35). Tedavide amaç bağımsız yaşama becerilerini artırmak, sosyal iletişimi kuvvetlendirmek, ilgi alanlarını genişletmek ve problem oluşturan davranışları en aza indirmektir (36).

Dünya çapında OSB tanı aracı olarak 2013 yılından bu yana DSM-5 kullanılmaktadır. DSM-5'e göre OSB tanısı konulabilmesi için bir çocuğun aşağıdaki üç sosyal iletişim ve etkileşim alanında kalıcı eksikliklere sahip olması gerekir:

- Sosyal-duygusal karşılıklılık,
- İlişkileri geliştirmek, anlamak ve sürdürmek,
- Sözsüz iletişim.

Ayrıca aşağıdaki dört davranıştan en az ikisinin mevcut olması gerekir:

- Rutin değişikliklere karşı esnek olmama,
- Odak veya yoğunluk açısından anormal olabilecek kısıtlayıcı veya sabit ilgi,
- Duyusal girdiye yanıt olarak hipo- veya hiperaktivite veya çevrenin duyusal yönlerine anormal odaklanma,
- Tekrarlayan hareketler, konuşma veya eşyaların kullanımı.

Semptomlar gelişimin erken safhalarında mevcut olmalı ve klinik olarak anlamlı fonksiyon bozukluğuna neden olmalıdır. Belirtiler zihinsel engelliliğin diğer nedenleri veya gelişimsel sorunlarla daha iyi açıklanamıyorsa OSB şüphesi doğmaktadır (37).

2.1.1. Otizm Spektrum Bozukluğu Etiyolojisi

Otizm spektrum bozukluğunun etiyolojisinin hem genetik hem de genetik dışı faktörlerin rol oynadığı multifaktoriyel bir durum olduğu düşünülmektedir. Otizm spektrum bozukluğu sendromik veya sendromik olmayan şekilde olabilmektedir. Sendromik otizm spektrum bozukluğu sıklıkla kromozomal anormallikler veya monojenik değişikliklerle ilişkilidir. Sendromik otizm spektrum bozukluğunun tersine sendromik olmayan OSB'nin etiyolojisi genetik heterojeniteden dolayı hala tam olarak aydınlatılmamıştır. De novo mutasyonlar ile doğum öncesi ve doğum sonrası çevresel faktörlerin bir arada olmasının etiyolojide rol oynaması muhtemeldir (38).

2.1.1.1. Genetik faktörler: Otizm spektrum bozukluğu yüksek kalıtsallık içeren kompleks bir genetik bozukluk olarak düşünülmektedir. Epidemiyolojik ikiz çalışmaları OSB' nin güçlü genetik bileşenleri olduğu düşüncesini desteklemektedir. Uyum oranı tek yumurta ikizlerinde %70-90 iken çift yumurta ikizlerinde ise %0-10 aralığındadır. Mevcut OSB olgularının olduğu ailelerde olgulara bakıldığında ailesel bir kümelenme görülebilmektedir. Otizm spektrum bozukluğu tanısı almış olan aile

üyelerinin küçük kardeşleri de artmış OSB riski ile karşı karşıyadır ve küçük erkek kardeşler için bu risk daha da fazladır. Otizmli çocuk veya yetişkinlerin %20-25'inde genetik nedenler; de novo mutasyonlar, yaygın veya nadir genetik varyasyonlar ve OSB ile ilişkili yaygın polimorfizmler şeklinde tanımlanabilmektedir (39). Otizm adayı olan genlerin bir veri tabanı olan SFARI (Simons Foundation Autism Research Initiative / Simons Vakfı Otizm Araştırma Girişimi) gen veri tabanı, OSB ile ilişkili yaklaşık 1000 tane gen listelemektedir. Bu genler veri tabanına OSB ile ilişkili olma gücüne göre skorlanarak girmektedir ve dört farklı kategori içinde sıralanmaktadır (S sendromik, kategori 1, kategori 2 ve kategori 3). Şu anda S kategorisinde listelenen 126 gen, OSB için önemli risk oluşturan mutasyonları ve OSB tanısı için mevcut semptomlar dışındaki ek özellikleri içermektedir. Kategori 1'de bulunan genler OSB ile yüksek şekilde ilişkilidir ve en az üç de novo mutasyon içermektedir. Bugüne kadar 207 gen kategori 1'e dahil edilmiştir. Kategori 2'de yer alan 211 gen ise OSB için güçlü adayları ifade etmektedir ve en az ili de novo mutasyon içermektedir. Kategori 3 ise en fazla gen sayısı olan 506 tane geni kapsamaktadır. Bu genler sadece bir de novo mutasyon içermektedir ve OSB ile ilişkili olabilecek adayları ifade etmektedir (40).

2.1.1.2. Çevresel faktörler: Otizm spektrum bozukluğu riski ile ilişkili genetik olmaya faktörler arasında ebeveyn yaşı, maternal beslenme ve metabolik durum, gebelikte enfeksiyon varlığı, prenatal stres, belirli toksinler, ağır metaller ve ilaçlara maruz kalma yer almaktadır. Ebeveyn yaşı genetik mutasyonlara katkı sağlayabilmektedir. Artan ebeveyn yaşı OSB için artmış risk faktörü olarak belirtilmektedir (41). Gebelik boyunca maternal beslenme durumu normal beyin gelişiminin önemli bir bileşenidir. Folik asit, çinko, demir, D vitamini ve omega-3 gibi besin ögelerinin eksikliği veya aşırılığı nörogelişimsel bozukluğa yol açmaktadır. Folik asit eksikliğinin OSB riskini arttırdığı, ancak aşırılığının ise nörobilişsel bozukluklara yol açtığı belirtilmiştir. İz elementlerin homeostazisinin bozulmasının da beyin gelişimini etkilediği ve OSB riskini arttırdığı gösterilmiştir. Gebelik boyunca civa ve kurşun gibi toksik metallerin birikimi ve esansiyel bir element olan çinkonun eksikliği epidemiyoloji ve hayvan çalışmalarında OSB ile ilişkilendirilmiştir (42,43).

Otizm riskini arttıran bir diğer genetik dışı faktör ise maternal enfeksiyondur. Konjenital *Rubella* enfeksiyonları ve OSB gelişimi arasındaki ilişkiyi takiben immun aktivasyon ve enfeksiyonlar incelemeye alınmıştır. Fakat odak noktası, inflamasyon ve

sitokin aktivasyonunu da içeren bir enfeksiyonun tetikleyebileceği maternal immün yanıta kaymıştır. Maternal immün aktivasyon çalışmaları şu an hayvanlar üzerinde yapılmaktadır. Maternal sitokinlerin plasentaya geçerek fetüste inflamasyon ve aşırı sitokin üretimine yol açması ile gen düzensizliğine sebep olabileceği yönünde çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Makaklar üzerinde yapılan maternal immün aktivasyon yoluyla maternal antikor maruziyetine dayanan çalışmalar, yavrularda beyin büyümesinin ve toplam serebral hacmin artmasına yol açan OSB' nin yaygın bir endofenotipini doğrulamıştır (44). Çalışmalar, inflamatuar anormalliklerin gebelikle sınırlı olmadığını, yetişkinliğe kadar devam ettiğini göstermektedir. Çok sayıda çalışma, OSB'li bireylerde anormal adaptif ve doğuştan gelen bağışıklık fonksiyonu olduğunu bildirmektedir. Örneğin, merkezi sinir sisteminde ve periferal kanda yüksek kemokin ve sitokin düzeyleri tespit edilmiştir. Yaşam boyunca artan proinflamatuar sitokin düzeylerinin yanı sıra astroglia ve mikroglia hücrelerinin aktivasyonu, OSB davranışlarının uyarılmasında önemli bir rol oynayabilecek OSB'nin nöroinflamatuar bir fenotipi olarak düşünülmektedir (45).

Gebelik boyunca özellikle epilepsi ve depresyon karşıtı olmak üzere ilaç kullanımı OSB riski ile ilişkilidir. Çalışmalar, maternal valproat kullanımının doza bağlı olarak çocuklarda OSB de dahil olmak üzere çeşitli nörogelişimsel değişikliklere yol açtığını ortaya koymaktadır. Gebelik boyunca seçici serotonin geri alım inhibitörleri de dahil olmak üzere antidepresan kullanımının OSB riskini arttırabileceği ancak bununla ilgili çelişkili sonuçların da olduğu bildirilmiştir (46).

Sezaryenle doğan çocuklarda veya gebelikte antibiyotik (özellikle penisilin veya sülfonamidler) kullanımında OSB gelişme riskinin arttığı öne sürülmüştür. Otizmli çocukların annelerinin gebelik sırasında enfeksiyon nedeniyle daha sık hastaneye başvurduğu, çocukların ise daha kısa süre emzirildiği ve yüksek dozda antibiyotiklerle daha sık tedavi edildikleri gösterilmiştir. Bu veriler, antibiyotiklerin neden olduğu mikroflora değişikliklerinin OSB gelişimine katkıda bulunmuş olabileceğini düşündürmektedir (5). Ancak epidemiyolojik bir ikiz çalışmasında erken yaşta antibiyotik kullanımının OSB riskinin artmasıyla ilişkili olduğu, ancak bu ilişkinin ortak aile çevresi ve genetik açısından kontrol edildiğinde ortadan kaybolduğu, böylece bu ilişkinin kafa karıştırıcı olabileceği gösterilmiştir (47).

2.1.2. Otizm Spektrum Bozukluğu Patolojisi

Otizm spektrum bozukluğundaki araştırmaların odak noktası uzun yıllardır beyin gelişimi ve fonksiyonları olmuştur. Deneysel ve otopsi çalışmalarında, santral sinir sistemindeki (SSS) nöronlar ve glial hücreler gibi bileşenlerde genel morfolojik ve hücresel düzeyde patolojiler tanımlanmıştır. Bu çalışmalardan OSB' de nöropatolojilerin belirgin olduğu sonucuna varılabilmektedir. Ancak son yıllarda immün yanıt ve bağırsak-beyin sinyali üzerine yapılan araştırmalar OSB'deki patolojilerin SSS dışında da mevcut olduğunu göstermiştir (38).

2.1.2.1. Nöropatoloji: Bazı çalışmalar OSB tanısı alan 1-4 yaş arası çocuklarda baş çevresi ve intrakranial hacmin artması gibi anormallikler bildirmişlerdir. Otizmli genç bireylerde beyin yapısını inceleyen çalışmalardan derlenen bir metaanaliz çalışmasında lateral oksipital lobda, perisantral bölgede, medial temporal lobda, bazal ganglionlarda ve sağ parietal operkulumun yakınında değişimler olduğu bulunmuştur. Ancak OSB'li yaşlı bireylerde daha önce bildirilen daha büyük kafa içi hacim, daha küçük serebellar hacim, daha büyük amigdala hacmi ve değişen korpus kallozum ve hipokampus hacimleri gibi anatomik anormallikler, Otizm Beyin Görüntüleme Veri Alışverişi (ABIDE) veri tabanından elde edilen büyük örneklem gruplarıyla doğrulanmamıştır (48,49). Dolayısıyla, OSB'de erken dönemdeki beynin aşırı büyümesini, gelişim ve hatta dejenerasyon sırasında büyümenin durması aşamasının takip ettiği öne sürülmüştür. Ayrıca bildirilen büyük anatomik anormallikler, OSB'li bireylerin klinik fenotipleriyle doğrudan ilişkilendirilememektedir (38).

Otizmli bireylerde beyin bağlantısının farklı olduğu bildirilmiştir. Distal beyin bölgeleri arasında daha az bağlantı, proksimal beyin bölgelerinde ise artmış bağlantı bulunmuştur. Ancak bu konuda çelişkili veriler mevcuttur ve bazı çalışmalar bu bulguyu doğrulayamamıştır (50).

Otizmli bireylerde beynin hücre mimarisinde de bazı anormallikler olduğu bildirilmiştir. Örneğin OSB'li bireylerin beyinlerinde serebellar Purkinje hücrelerinin sayısında azalma olduğu bulunmuştur. Ancak OSB'nin en belirgin nöropatolojisi sinaptik disfonksiyondur. OSB için yüksek risk (sendromik ve kategori 1) ile ilişkili 207 SFARI geninin çoğu, beyindeki sinaptik fonksiyonda çok önemli rol oynayan proteinleri kodlamaktadır (51).

2.1.2.2. Ekstra serebral patoloji: Son yıllarda araştırmalar OSB'de beynin dışında diğer sistemlerin değişiminin rollerini incelemeye başlamışlardır. Gastrointestinal sistem OSB patolojisinde önemli ölçüde yer almaktadır ve pek çok OSB'li bireyde gastrointestinal disfonksiyon bildirilmiştir. Ayrıca gastrointestinal disfonksiyon otizmli bireylerde otizmli olmayanlara göre daha yaygın olmasının yanında gastrointestinal problemlerin derecesi otizm spektrum bozukluğu derecesiyle korelasyon göstermektedir. Bu da gastrointestinal sistemin OSB etiyolojisinde bir faktör olarak potansiyel rolüne işaret etmektedir. Abdominal ağrı, şişkinlik, diyare, konstipasyon ve gastroözefajiyal reflü gibi semptomlar bildirilen en yaygın GI problemler arasındadır (52).

Otizm spektrum bozukluğu konusunda yapılan insan ve hayvan çalışmalarında bildirilen artmış bağırsak geçirgenliği, OSB'de kronik inflamasyona katkı sağlayan "sızdıran bağırsak" hipotezini vurgulamaktadır. Bariyer disfonksiyon aynı zamanda Crohn hastalığı, diğer inflamatuar bağırsak hastalıkları ve çölyak hastalığı gibi bağırsaktaki inflamatuar bozukluklarda da yaygın bir özellik olmakla beraber Gİ bozuklukların ve immün fonksiyonun rolünü de ortaya koymaktadır. Otizmin belirli genetik formlarında, santral sinir sistemini etkileyen genlerdeki mutasyonlar bağırsağın enterik sinir sistemini (ESS) doğrudan etkileyerek bağırsak dismotilitesine neden olmaktadır (38).

Mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin davranışları modifiye ettiği ve nörogelişimde rol oynadığı bilinmektedir. Otizm spektrum bozukluğu olan insanlarda ve hayvan modellerinde bağırsak mikrobiyomunda disbiyoz olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Otizmli olan ve olmayan bireylerde mikrobiyomun araştırılması ile fekal örneklerdeki mikrobiyal çeşitlilikte farklılıklar keşfedilmiştir (53). Anormal bakteriyel çeşitliliğin yanı sıra, OSB'li bireylerde gastrointestinal patolojiyi ve inflamatuar süreçleri şiddetlendirebilecek anormal bir mikrobiyal kompozisyon bulunmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler ve anormal bağırsak epitel bariyer fonksiyonu (sızdıran bağırsak) doğrudan veya dolaylı olarak serebral fonksiyonu etkileyen inflamatuar süreçleri ortaya çıkarmakta ve böylece otizm nöropatolojisine katkıda bulunmaktadır (54).

2.2. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA GASTROİNTESTİNAL SORUNLAR

Otizm Spektrum Bozukluğunda sosyal ve iletişimsel davranışlarda zorlanma, tekrarlayan davranışlar gibi temel semptomlara ek olarak, kabızlık, ishal, gıda alerjileri, emilim bozukluğu veya sindirim bozukluğu sorunları gibi çeşitli Gİ semptomlar sağlıklı çocuklara oranla yaygın olarak görülmektedir ve bu durum hastaların morbiditesine önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır (6). Otizmli çocuklarda çeşitli Gİ bozuklukların prevelansının %9 ile %91 arasında önemli ölçüde değiştiği bildirilmiştir (55,56). Bu geniş aralıklı prevelansın konuyla ilgili yapılan çalışmalarda kullanılan tarama yöntemleri ve subjektif değerlendirmelerdeki farklılıktan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Otuz beş yaş altı 14.000 otizmli birey üzerinde yapılan bir retrospektif bir prevelans çalışması, bağırsak bozukluklarının bu popülasyonda genel nüfusa oranla önemli ölçüde daha sık görüldüğünü (%11,7; %4,5) ortaya koymuştur. Bağırsak bozukluklarının, bu bireylerde şizofreni veya epilepsi gibi en sık rastlanan komplikasyonlar arasında yer aldığı ve dört yaşından sonra önemli ölçüde değişmeyen komorbiditelerden biri olduğu saptanmıştır (57).

Literatürde yer alan çalışmalarda, otizm spektrum bozukluğunda görülen gastrointestinal problemlere ilişkin prevelans, çalışmalarda yer alan hasta popülasyonu sayılarına göre farklılık göstermektedir. Khalil ve arkadaşları yaptıkları çalışmadaki tüm otizimli bireylerin (n=58) en az bir gastrointestinal semptom yaşadıklarını bildirmiştir (58). Buna karşılık, OSB'li 1244 hastanın yer aldığı geniş epidemiyolojik bir çalışmada, 2-5 yaş arası OSB'li çocukların %43,1'inde gastrointestinal problemlerin eşlik ettiği belirtilmiştir (59).

Chaidex ve arkadaşları otizmli çocuklarda gastrointestinal semptom yaşama sıklığının normal gelişim gösteren çocuklardan en az 3 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgu otizmli çocukların (n=195) gastrointestinal semptom sıklığının normal gelişim gösteren (n=4095) ve diğer gelişimsel bozukluklar gösteren (n=4636) çocuklarla karşılaştırıldığı geniş bir prospektif çalışma ile elde edilmiştir (60).

Otizmli çocuklarda besin seçiciliği, besin reddi, zayıf oral alım gibi yeme problemlerinin, nörogelişimsel olarak normal olan çocuklara kıyasla 5 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Besin seçiciliği bu hasta grubunda sıklıkla daha fazla karbonhidrat ve işlenmiş gıda tercihi olarak kendini göstermektedir (61). Yeme davranış sorunları Gİ

semptomların alevlenmesiyle yakından ilişkilidir. Besin seçiciliği gösteren OSB'li çocukların, nörotipik çocuklara göre daha yüksek düzeyde kabızlık gösterme eğiliminde oldukları gözlemlenmiştir. Bu durum, besin seçiciliği olan çocukların sıklıkla meyve ve sebze tüketiminden kaçınmaları ve düşük lif içeren gıdaları tercih etmeleri ile açıklanabilmektedir (62).

Geniş kapsamlı bir metaanaliz çalışmasında, OSBli çocukların sağlıklı çocuklara göre 4 kat daha fazla oranda Gİ problem geliştirme olasılığı olduğu ve en yaygın problemlerin konstipasyon, diyare ve abdominal ağrı gibi fonksiyonel GİS problemleri olduğu ortaya konmuştur (63). Otizmli çocuklarda görülebilen Gİ problemlerden abdominal ağrı/rahatsızlık oranı %2-41, konstipasyon oranı %6-45, diyare oranı %3-77 ve kalıcı diyare oranı %8-19 olarak belirtilmiştir (64). Yapılan bir çalışmada konstipasyonun otizmli çocuklarda görülen en yaygın gastrointestinal bozukluk olduğu bildirilmiştir. Ek olarak sosyal bozukluğun artması ve sözel yeteneğin azalması ile konstipasyon görülme olasılığı arasında ilişki olduğu belirtilmiştir. Gastrointestinal bozuklukların otizm şiddeti ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (65).

Otizmli çocuklarda karın ağrısı, ishal veya kabızlık gibi sık görülen GI semptomlar, uyumsuz davranışlarla (sinirlilik, sosyal geri çekilme, stereotipi, hiperaktivite veya uygunsuz konuşma) ilişkili görünmektedir. Buna göre, 2003 ve 2011 yılları arasında yürütülen büyük ölçekli "Genetik ve Çevre Kaynaklı Çocukluk Çağı Otizm Riskleri" (Childhood Autism Risks from Genetics and the Environment, CHARGE) çalışmasında, sık Gİ semptomları olan otizmli çocuklarda, Gİ yakınmaları olmayan otizmli çocuklara göre sinirlilik, sosyal geri çekilme, stereotipi ve hiperaktivite daha sık bulunmuştur (66).

Otizmli çocuklar, bağırsak epitelyumundan disakkaritlerin absorpsiyonunda ve metabolizmasında değişiklik gösterebilmektedir. İleumun fırça yüzeyindeki laktaz, maltaz-glukoamilaz ve sükraz-izomaltaz gibi disakkaridazlarda daha düşük mRNA düzeyleri ve dolayısıyla azalmış gen ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Sodyuma bağlı glukoz ko-transporter (SGLT1) ve glukoz transporter 2 (GLUT2) glukoz, galaktoz ve fruktozu enterositlerin luminal ve bazolateral membranları boyunca aktif olarak taşımaktadır. Otizmli çocukların ileumunda iki heksoz transporter molekülünde de anlamlı şekilde azalmış mRNA olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak ince bağırsakta bir malabsorbsiyon bulunmaktadır ve daha fazla mono- ve disakkarit kalın bağırsağa

geçmektedir. Böylece bu küçük moleküler yapıdaki şekerleri fermente eden bakteriler yarar sağlayarak polisakkaritleri parçalayan bakterilere üstün gelmektedir ve bu durum gastrointestinal kanalda mikrobiyal kompozisyonun değişmesine neden olmaktadır. Kalın bağırsakta daha fazla miktarda şeker bulunması ozmotik diyareye yol açabilmekte veya bu şekerlerin substrat olarak kullanımı gaz oluşumuna neden olabilmektedir. Diyare ve şişkinlik otizm spektrum bozukluğu olan hastalarda gözlenen gastrointestinal semptomlardandır. Bu hastalardaki gastrointestinal semptomların otizm ilişkili davranışların şiddetiyle korelasyon içinde olduğu bilinmektedir (67).

Fulceri ve arkadaşlarının 230 okul öncesi çocuğu karşılaştırdıkları çalışmada, otizmli çocukların sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde daha fazla ölçüde Gİ problemlerden müzdarip olduğu ve bu hastaların, Gİ problemi olmayan OSB hastalarına kıyasla daha az sosyal etkileşimin yanı sıra daha fazla anksiyete sorunu ve diğer somatik şikayetleri olduğu bulunmuştur (68). Otizmli çocuklarda en yaygın görülen Gİ semptom konstipasyon olarak bildirilmiştir. Ayrıca aynı yazarların 108 otizimli çocukla yaptığı çalışmada katı-kompulsif davranış ile konstipasyon arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur (69). Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda Gİ problemlerin, Gİ semptomları olmayan otizmli çocuklara kıyasla daha fazla öfke nöbeti ve agresif davranışlara yol açtığı ve davranışları daha da kötüleştirdiği bildirilmiştir (70). Bir derleme çalışmasında, otizmli çocuklarda gözlemlenen saldırganlık, kendine zarar verme veya uyku bozukluğu gibi değişen davranışların abdominal rahatsızlığın bir ifadesi olabileceği öne sürülmektedir (71).

2.3. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA DİSBİYOZİS

İnsan bağırsağında, konakçıyla simbiyotik bir ilişki içinde yaşayan ve bağırsak ağırlığının yaklaşık bir kilogramını oluşturan birkaç trilyon mikroorganizma yaşamaktadır (72). İnsan gastrointestinal yolunun, insan genomundan 150 kat daha büyük olan yaklaşık 3,3 milyon mikrobiyal gen barındırdığı metagenomik dizileme ile gösterilmiştir. Bilinen birçok farklı tür bakteri, virüs, mantar, protozoa ve arke gibi insan bağırsağında yaşayan tüm mikroorganizmaların toplamı mikrobiyota olarak tanımlanmaktadır. Hem genleri hem de gen ürünlerini içeren mikrobiyotanın genomu ise mikrobiyom olarak tanımlanmaktadır. Bakteriler, intestinal mikroorganizma topluluğunun en büyük üyesidir. Tüm vücutta yaklaşık 10^{13} bakteri hücresi olduğu tahmin edilmektedir ve bakteri/insan hücrelerinin oranı yaklaşık 1:1'dir (7,73). Sağlıklı bağırsak

mikrobiyotası, toplam bakteri popülasyonunun %90 'ından fazlasını oluşturan 4 ana filumdan oluşmaktadır: *Bacteroidetes* (*Bacteroides* ve *Prevotella* cinsi gibi gram negatif bakteriler), *Firmicutes* (*Lactobacillus, Clostridium* ve *Ruminococcus* gibi gram pozitif aerobik ve anaerobik bakteriler), *Proteobacteria* (örn. *Enterobacter* türleri) ve *Actinobacteria* (örn. *Bifidobacterium*), ardından minör filum *Fusobacteria* ve *Verrucomicrobia* (74).

Mikroorganizmalar ile konakçı arasındaki ilişki yaşam ve sağlık için oldukça önemlidir. Bağırsak mikrobiyotası patojenik organizmaların proliferasyonuna karşı bir bariyer sağlamakta, toksinleri, ilaçları ve diyet bileşenlerini metabolize etmek ve gerekli besin ögelerini sağlamak ve için sinerjik şekilde çalışmaktadır (75). Bağırsak mikrobiyotasının fonksiyonlarından biri de antiinflamatuar, antitümörojenik ve antimikrobiyal özellikleri ile konakçı sağlığına yarar sağlayan bütirat ve laktik asit gibi metabolitlerin üretimidir. Ayrıca son kanıtlar mikrobiyomun konakçının bağışıklık sisteminin gelişmesine de katkı sağladığını göstermektedir. Merkezi sinir sisteminin gelişimi ve işlevi de mikrobiyal metabolitlerin üretimiyle etkilenmektedir. Deneysel bir hayvan çalışması yaşamın erken döneminde mikrobiyota yokluğunun duygular, anksiyete ve sosyal davranışlarla ilişkili beyin bölgesi olan amigladadaki transkripsiyonel yolakları arttırdığını göstermiştir (76). Bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu doğumdan yetişkin yaşa kadar geniş ölçüde farklılık göstermektedir. Son veriler fetüs bağırsağının ilk kolonizasyonunun doğum öncesi intrauterin hayatta plasental kolonizasyon yolu ile oluştuğunu göstermektedir. Daha sonra anne sütü veya formula ile beslenme, stres, diyet, antibiyotik tedavisi, enfeksiyonlar, konakçı genetiği gibi postnatal faktörler mikrobiyom kompozisyonunu belirlemektedir (72).

Otizmli hastalar genellikle anksiyete, depresyon, nöbetler, bağırsak disbiyozu ve diğer Gİ problemlerin (ishal, kabızlık, karın ağrısı, kusma, şişkinlik, reflü veya kötü kokulu dışkı gibi) yer aldığı otizme eşlik eden patolojilerden muzdariptir. Disbiyozun otizmli çocuklarda gastrointestinal semptomların ortaya çıkmasına bağlı olmadığı görülse de, gastrointestinal rahatsızlıklar mevcut olduğunda bu durum hastalarda nörodavranışsal semptomları şiddetlendirmektedir (63).

Otizmli bireylerde bakteri çeşitliliğinin azaldığı, biyokütlenin ise arttığı bildirilmiştir. Genel olarak, bu değişiklikler faydalı mikroorganizmalardan spor üreten, antibiyotiğe dirençli ve/veya nörotoksin üreten mikroorganizmalara geçiş şeklinde

olmuştur. Bunlardan en önemlisi; *Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria* ile karbonhidrat sindirimi ve fermantasyonuna katılan *Prevotella, Coprococcus* ve *Veillonellaceae*'in azalmış miktarları ile birlikte OSB şiddeti ile pozitif ilişkili olan *Desulfovibrio* türlerinin, mukozal metabolizmada rol oynayan *Sutterella* ve *Ruminococcus* türlerinin ve nörotoksin üreten bir bakteri olan *Clostridium* türlerinin artmasıdır. Ayrıca, *Megamonas'ın* bolluğu, otizm ilişkili davranışlara katkıda bulunan amonyak ve diğer toksinleri üretebilen *Candida* türlerinin aşırı büyümesi, *Firmicutes* miktarının artması ve *Bacteroidetes* miktarının görece azalması ile *Bacteroidetes/Firmicutes* oranının düştüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur (5). Pro-inflamatuar *Clostridia* ve anti-inflamatuar *Bifidobacterium* türlerinin büyümesi arasındaki dengesizliğin OSB gelişiminin risk faktörleri arasında olabileceği düşünülmektedir (77).

Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda ve hayvan modellerinde bağırsak mikrobiyotası ve metabolitlerinin değişmiş bir kompozisyonda olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Otizmli çocukların bağırsak mikrobiyomu nörogelişimsel olarak normal kardeşlerine ve sağlıklı kontrollere göre farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar otizm hastalığının eşlik ettiği bireyler ile otizm spektrum bozukluğu tanı kriterlerini tam olarak karşılamayan diğer bireyler (örn; yaygın gelişimsel bozukluk- başka türlü tanımlanmayan) arasında da görülebilmektedir (78). Otizm spektrum bozukluğunda bağırsak mikrobiyotası artmış mikroflora ve azalmış mikrobiyal çeşitlilik ile karakterizedir. Bu kombinasyon otizm semptomlarının şiddetini arttıran zararlı bakterilerin gelişimine yol açabilmektedir (72).

Otizm Spektrum Bozukluğu olan 254 hastayı içeren metaanaliz çalışmasında, tespit edilen toplam mikroflorada OSB'li çocukların kontrol grubuna kıyasla daha düşük *Akkermansia, Bacteroides, Bifidobacterium, Parabacteroides, Enterococcus* ve *Escherichia coli* yüzdesine ve daha yüksek *Faecalibacterium* ve *Lactobacillus* yüzdesine sahip olduğu bildirilmiştir (11). Otizmli 493 çocuğun dahil edilerek sağlıklı çocuklarla kıyaslandığı bir metaanaliz çalışmasında mikrobiyotanın esas olarak *Bacteroidetes, Firmicutes* ve *Actinobacteria* filumlarından oluştuğu ve OSB'li çocuklarda kontrollere göre bunların tümünün daha fazla miktarda olduğu; *Bacteroides, Parabacteroides, Clostridium, Faecalibacterium* ve *Phascolarctobacterium* cinslerinin önemli ölçüde daha fazla bolluğu ve daha düşük oranda *Coprococcus* ve *Bifidobacterium* bolluğu olduğu

bildirilmiştir (12). Otizmli çocuklardaki mikrobiyota kompozisyonunu sağlıklı çocuklarla karşılaştıran başka bir çalışmada grupların mikrobiyota yapısının ayrışarak kümelendiği ve aile, takım, cins ve filum seviyelerinde kompozisyonda önemli farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Bu farklılıklar otizmli çocuklarda OSB semptomlarının gelişimini ve şiddetini etkileyebilecek bir disbiyozis olduğunu göstermektedir (79).

Literatürde OSBli çocukların bağırsak mikrobiyotası ile ilgili çelişkili bilgiler yer almaktadır. Otizmli hastalarda bağırsak mikrobiyotasını araştıran bir sistematik derlemede OSB teşhis metodolojisi, örnek alınan bağırsak bölgesi ve kullanılan laboratuvar yöntemleri açısından çalışmaların heterojenliği vurgulanmıştır (80).

De Angelis ve arkadaşları otizmli çocukların fekal örneklerinde sağlıklı çocuklara göre daha az miktarda *Firmicutes* olduğunu göstermiş, fakat diğer yaygın gelişimsel bozukluğu olan bireyler ile kontrol grubu arasında farklılık bulunamamıştır (78). Otizmli bireylerde, anti-inflamatuar özellikleriyle otizmde koruyucu bir role sahip olabilen *Bifidobacterium* ve bunun yanı sıra karbonhidrat sindirimi ve fermantasyonunda görev alan olan *Prevotella*, *Coprococcus* ve *Veillonellaceae* seviyelerinde azalma olduğu bildirilmiştir (81). *Lactobacillus, Clostridium, Desulfovibrio, Caloramator, Alistipes, Sarcina, Akkermansia, Sutterellaceae* ve *Enterobacteriaceae* cinslerinin otizmli çocuklarda ve otizmli olmayan kardeşlerinde, diğer sağlıklı çocuklara göre daha fazla bollukta olduğu gösterilmiştir (82, 83). Sefalosporin gibi yaygın kullanılan antibiyotiklere karşı dirençli bir anaerobik bakteri türü olan *Desulfovibrio*, otizmli çocuklarda daha fazla miktarda bulunmaktadır. Otizmli çocukların daha sık enfeksiyon geçirmesi ve daha fazla miktarda antibiyotik almasının *Desulfovibrio* türlerinde artışa sebep olabileceği bildirilmiştir (84). Bu türler, otizmde sosyal davranışların patogenezine dahil olan lipopolisakkarit gibi molekülleri üretmektedir (85). Gastrointestinal problemlerin eşlik ettiği otizm spektrum bozukluğu olan hastalardan alınan duedonal biyopsilerde, mukozal metabolizma ile ilişkili olan *Sutterella* cinsi seviyelerinin artmış olduğu gösterilmiştir (86).

Firmicutes filumu içinde yer alan *Clostridium* cinsinin otizmli çocuklarda daha fazla bulunduğu birkaç çalışmada gösterilmiştir (72, 82). Parracho ve arkadaşları OSBli çocuklarda, sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek oranda *Clostridium histolyticum* olduğunu bildirmişlerdir (87). *Clostridium'*un otizmin etiyopatogenezindeki olası rolü ilk kez 1998'de, tekrarlayan antibiyotik kürleri ve bunun sonucunda oluşan kronik ishalden

sonra nörodavranışsal değişikliklerin başladığını gözlemleyen, otizmli bir çocuğun annesi olan Ellen Bolte tarafından önerilmiştir (71). Ayrıca, *Clostridium'* un OSB için potansiyel bir risk faktörü olduğu hipotezi, regresif otizmi olan çocukların *Clostridium*'a karşı kullanılan bir antibiyotik olan Vankomisin ile 6 haftalık tedavisi sonrası hem nörodavranışsal hem de gastrointestinal semptomlarda önemli bir iyileşme ile sonuçlanan bir çalışma ile desteklenmiştir. Fakat, Vankomisine dirençli olabileceği düşünülen ve daha sonra enfektif formlara dönüşebilen *Clostridium* sporları nedeniyle tedavinin kesilmesinden sonra kademeli olarak tekrarlayan gastrointestinal ve nörodavranışsal semptomlar ortaya çıkmıştır (71,88).

Son çalışmalar, OSB' deki disbiyozun sadece bakteri türlerini değil aynı zamanda mayaları da içerdiğini bildirmektedir. Otizmli toddler çağı çocuklarda, gastrointestinal yolda amonyak vb. toksinler salarak otizm ilişkili davranışları tetikleyebilen *Candida albicans'ın,* sağlıklı bireylere göre iki kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ancak mantarların OSB'deki rolü net olarak aydınlatılamamıştır ve geniş örneklemlerle daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (10).

Özet olarak, OSB'li bireylerin bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyozis üzerine birçok çalışma yayınlanmış olsa da, OSB'li bireylere özgü bağırsak mikrobiyomunun tam bileşimi konusunda hala çok az fikir birliği vardır ve bazı çalışmalar karşıt sonuçlar bildirmiştir. Bu karşıt sonuçların olası nedenleri dahil edilen hastalar arasında yaş, diyet, farmakolojik tedavi, coğrafi bölge, komorbiditeler, nörodavranışsal ve gastrointestinal semptomların şiddeti açısından homojenliğin olmaması olabilir. Örneğin, genç insanların dışkı mikrobiyotası, yaşlı insanlara kıyasla daha az miktarda *Bacteroidetes* içerir ve mikrobiyom profili, gaita örneğinin gastrointestinal yolun hangi bölümünden alındığına bağlı olarak değişebilmektedir. Bu nedenle OSB'de bağırsak mikrobiyotasına ilişkin bulguların doğru bir şekilde karşılaştırılması ve değerlendirilmesi için homojen hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır (72).

2.4. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA MİKROBİYOTA-BAĞIRSAK-BEYİN EKSENİ VE SİNYAL YOLAKLARI

Son yıllarda giderek artan kanıtlar bağırsak mikrobiyotası, bağırsak ve beyin arasında karmaşık ve hala kısmen anlaşılmış olan çift yönlü bağlantının varlığını vurgulamaktadır. Bu bağlantı duyusal ve motor fonksiyonlar, ağrı kontrolü ve besinlerin metabolize edilmesi gibi bağırsak fonksiyonlarının yanı sıra iştah ve ağırlık kontrolü,

stres yönetimi ve davranışlar gibi sistemik ve yüksek bilişsel aktiviteleri de içermektedir (7,89).

İlk olarak bağırsak-beyin ekseni olarak adlandırılan bu ağ, farklı anatomik yapıları ve fizyolojik sistemleri içermektedir:

- Merkezi sinir sistemi; beyin ve omuriliği içermektedir.
- Sempatik ve parasempatik sinir sistemi; afferent ve efferent sinyaller göndererek bağırsaklar ve beyin arasında iletişim sağlamaktadır.
- Enterik sinir sistemi; intestinal motiliteyi ve sekresyon aktivitesini düzenleyen submukozal ve miyenterik sinir ağından oluşmaktadır.
- Hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen; organizmanın stresli olaylara karşı adaptif tepkilerini kortikotropin salıcı hormon, adrenokortikotropik hormon ve glukokortikoidlerin sistemik dolaşıma salgılanması yoluyla koordine etmekten sorumlu olan başlıca nöroendokrin sistemdir.
- Doğal bağışıklık sistemi ve bağırsak ilişkili lenfoid doku (6).

Son yıllarda mikrobiyoloji ve nörobilim bilgisi geliştikçe ve bağırsak mikrobiyotasının konak fizyolojisi üzerinde oynadığı rol daha net hale geldikçe bu terim mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseni olarak yeniden adlandırılmıştır (7).

Bağırsak ile beyin arasındaki çift yönlü bağlantı metabolik, endokrin, sinirsel ve immünolojik yolaklara dayanmaktadır. Bu bağlantı vagal siniri, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) eksenini, bakteriyel metabolitlerin üretimini, immün mediyatörleri ve entero-endokrin sinyalizasyonu içermektedir.

2.4.1. Vagus Siniri

Vagus siniri parasempatik sinir sisteminin ana bileşenidir ve bağırsak ile beyin arasındaki en doğrudan ara yoldur. Bu yol %80 afferent (getirici) ve %20 efferent (götürücü) sinir liflerinden oluşmaktadır. Vagus sinirindeki afferent lifler sindirim duvarının epitel tabakasını geçemez ve bağırsak luminal mikrobiyotası ile doğrudan iletişim halinde değildir. Enteroendokrin hücreler, vagal afferent liflerdeki 5-hidroksitriptamin-3 reseptörlerini aktive eden serotonin salınımı yoluyla doğrudan olarak veya bağırsak hormonları yoluyla vagal afferentlerle etkileşime girmektedir. Enteroendokrin hücreler toplam epitel hücre popülasyonunun yaklaşık %1'ini

oluşturmaktadır. Bu hücreler özellikle mikroorgarnizmaların algılanmasına aracılık eden TLR1 (Toll Benzeri Reseptör), TLR2 ve TLR4 gibi gen ekspresyonlarına sahiptir (90).

Enteroendokrin hücreler TLR4 aracılığıyla lipopolisakkariti tespit ederek gram-negatif bakterilerden gelen sinyalleri, TLR2 aracılığıyla da peptidoglikanı tespit ederek gram-pozitif bakterilerden gelen işaretleri tanımlamaktadır. Bu hücreler ayrıca KZYA reseptörlerine de sahiptir. Mikrobiyota tarafından üretilen KZYAlar, bileşiğe bağlı olarak farklı mekanizmalarla vagal afferent lifleri aktive etmektedir. Sonuç olarak, enteroendokrin hücreler bakteriyel bileşikleri tespit edebilmekte ve GİS motilitesini, sekresyonunu ve gıda alımını düzenleyerek vagal afferent lifler üzerinde dolaylı bir etkiye sahip olabilmektedir (91).

2.4.2. Hipotalamus- Hipofiz- Adrenal Eksen

Serebral-intestinal eksen çeşitli düzeylerde kontrol edilmektedir. Temel düzenleyiciler sinir sistemi, endokrin sistem ve bağışıklık sistemidir. Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) eksenin immün regülasyonu temel olarak sitokin sekresyonunun modifikasyonu yoluyla gerçekleşmektedir. Buna karşılık, nöral regülasyon temelde vagus siniri, afferent ve afferent sinir lifleri ve enterik sinir sistemini içeren otonom sinir sistemindeki impulsların iletilmesi yoluyla gerçekleşmektedir. “Bağırsak beyni” olarak bilinen ESS, ilk kez 1998 yılında Columbia Üniversitesi Tıp Merkezi'nden Michael Gershon tarafından tanımlanmıştır (92). Enterik sinir sistemi sindirim sistemindeki kasların, mukozaların ve damarların yalnızca düzenlenmesinden değil aynı zamanda aktivitesinden de sorumludur. Etkileyici bir bağlantı ağı oluşturan çok sayıda sinir lifinden oluşmaktadır ve bu sistemin işleyişinde 30'dan fazla farklı nörotransmitter rol oynamaktadır. Her bağırsak villusu için yaklaşık 40 nöron yer almaktadır (93).

Periferik sinir sisteminin aksine enterik sinir sisteminin nöron elemanları kollajen ve Schwann hücreleriyle çevrili değildir, SSS astrositlerine benzeyen glia tarafından sarılmaktadır. Enterik sinir sistemi, bağırsağın submukozasında yer alan Meissner pleksusundan ve dairesel ve uzunlamasına kaslar arasında yer alan Auerbach pleksusundan oluşmaktadır. Bu konumu nedeniyle ESS, çok sayıda transmitter ve sitokin aracılığıyla bağırsak ilişkili lenfoid doku (GALT) ve mukoza ilişkili lenfoid dokunun (MALT) sistemik humoral savunma sistemi ile yakın ilişkili haldedir. Enterik sinir sisteminin nörotransmitterleri Peyer plakları ve lenfositlerdeki reseptörler üzerine etki göstermektedir. Bağırsak ilişkili lenfoid dokunun çoğu, savunmanın ilk hattını oluşturan

ve dış antijenlere karşı immün yanıtta önemli bir rol oynayan tüm immün sistemin lenfositlerinden (%70) oluşmaktadır. Benzer şekilde bağırsaklarda yaşayan mikroorganizmalar, bazı bakteri ve mantar türleri, birçok farklı nörotransmitterin sentezini ve salgılanmasını uyararak hem GALT'a hem de ESS'ye sinyaller iletmektedir (94).

Beyin-bağırsak iletişiminin hormonal düzenlenmesi, primer olarak stres yanıtını düzenleyen, stres aksı olarak da bilinen HHA eksen aracılığıyla gerçekleşmektedir. Hipotalamik bir hormon olan kortikotropin salıcı hormon (CRH), vazopressin ile birlikte, hipofiz bezinin ön lobunu uyarıp buradan adenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanmasını sağlayarak HHA ekseni boyunca hormonal bir akış başlatmaktadır. ACTH kan dolaşımıyla adrenal kortekse ulaşıp buradan başta kortizol olmak üzere glukokortikoid salgılanmasını uyarmaktadır. Kortizol, intestinal bağışıklık sistemi hücrelerinden HHA ekseni üzerinde etkili olan sitokinlerin salgılanmasını modüle ederek bağırsak mikrobiyotasının fonksiyonunu ve farklılaşmasını önemli ölçüde etkilemekte, böylece bağırsak-beyin eksenini düzenleyen endokrin mekanizmalarda önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca yüksek kortizol seviyeleri, artan bağırsak geçirgenliğiyle ilişkilendirilmiştir (95, 96).

Beyni, bağırsakları ve bağırsak mikrobiyotasını güçlü bir şekilde birbirine bağlayan beyin-bağırsak ekseni, beyin-bağırsak iletişiminin otonom sinir sistemi, özellikle de vagus siniri aracılığıyla gerçekleştiği iki yönlü bir iletişim yoludur. Araştırmalar, beyin-bağırsak eksenindeki uyarıların %90'ının bağırsaklardan beyne iletildiğini, yalnızca %10'unun merkezi olarak iletildiğini ortaya çıkarmıştır. Birçok gözleme göre vagotomi sonrasında bağırsakların düzgün çalışmaya devam ettiği kanıtlanmıştır (93).

2.4.3. Bağırsak Mikrobiyal Metabolitleri ve Nöroendokrin Yolaklar

Bağırsak bakterileri ürettikleri çok sayıda molekül ile hem bağırsak mikroflorası içindeki iletişimde hem de beyin fonksiyonlarını etkileyen sistemik ve periferik yolaklarda rol oynamaktadır. Gama-aminobütirik asit (GABA) (*Lactobacillus* türleri, *Bifidobacterium* türleri), asetilkolin (*Lactobacillus* türleri), serotonin (*Escherichia* türleri, *Candida* türleri, *Enterococcus* türleri), dopamin (*Bacillus* türleri) ve noradrenalin (*Bacillus* türleri, *Saccharomyces* türleri) bu moleküllere örnek verilebilmektedir (96,97).

Bağırsak bakterileri, bağırsak-kan ve kan-beyin bariyerlerini geçebilen toksinler, metabolitler ve ko-metabolitler üreterek beyni, davranışları ve bağırsağı etkilemektedir. Metabolomiklerin etkili ölçüm teknikleri sayesinde, OSB'de idrar, serum ve dışkı örneklerinin analizleri yoluyla çeşitli metabolitlerdeki değişiklikleri tespit etmek mümkün olmuştur. OSB'li çocuklar, yüksek fekal ve üriner p-kresol ve eş metaboliti p-kresil sülfat düzeylerine sahiptir. Bu fenolik bileşikler bakteriler (örn. *C. difficile, Bifidobacterium*) tarafından üretilen p-kresol sentezleyen enzimleri ifade etmektedir. P-kresole erken maruz kalma, OSB'li çocuklarda davranışsal semptomların ciddiyetine ve bilişsel bozulmaya, ayrıca bağırsak enfeksiyonlarına ve Gİ bozukluklara katkıda bulunabilmektedir (72).

Otizmli çocukların dışkılarında yüksek düzeyde KZYA olduğu bildirilmiştir. Kısa zincirli yağ asitleri, esas olarak diyet lifi olmak üzere anaerobik bakteriyel fermantasyon sırasında üretilen 1-6 karbon atomlu alifatik kuyruklu karboksilik asitlerdir. Kısa zincirli yağ asitlerinin %95'inden fazlası bütirik asit, asetik asit ve propiyonik asittir, ancak daha az miktarda laktik asit de bulunmuştur (98). Kısa zincirli yağ asitleri üreten bakteriler arasında *Clostridium, Eubacterium, Fusobacterium, Butyrivibrio* türleri*, Megasphaera elsdenii, Mitsuokellamultiacida, Rosburia intestinalis, Faecalibacterium prausnitzii* ve *Eubacterium halli* yer almaktadır (99). İnsan gaitası genellikle 60:20:20 oranında KZYA (~60 g/kg asetat, ~10-20 g/kg propiyonat, ~3-30 g/kg bütirat) içermektedir. Kısa zincirli yağ asitleri hücrelerde sitrik asit döngüsü (krebs döngüsü) yolu ile enerji üretimine katılarak metabolize olmaktadır. Tüm KZYA'lar histon deasetilaz üzerinde inhibitör etkiler gösterirken, bütirat spesifik reseptörler (GPR43/FFAR2; GPR41/FFAR3; GPR109a/HCAR2) ve taşıyıcılar (MCT1/SLC16A1; SMCT1/SLC5A8) üzerinde etki göstermektedir ve bu da bütiratın nöropsikiyatrik bozukluklarda deneysel bir ilaç olarak kullanılmasına yol açmıştır (90). De Angelis ve arkadaşlarına göre, OSB'li çocuklarda propiyonik asit ve asetik asit seviyeleri daha yüksek, bütirik asit seviyeleri ise daha düşüktür (78).

Sindirilmeyen karbonhidratların fermantasyon son ürünü olarak açığa çıkan bağırsak metabolitleri KZYA'ların OSB patogenezinde rol oynadıkları düşünülmektedir. KZYA'ların merkezi sinir sistemini etkileme mekanizmaları arasında mitokondriyal fonksiyonların değişimi ve OSB ile ilişkili genlerin epigenetik modülasyonu yer almaktadır. OSB ile ilişkili *Clostridia, Bacteroides* ve *Desulfovibrio* bakteri türleri

tarafından üretilen propiyonik asit, gıda endüstrisinde koruyucu olarak kullanılmaktadır. Nörotransmitter sentezi ve salınımının modülasyonu, anti-inflamatuar, antibakteriyel etkiler ile mitokondriyal ve lipid metabolizmasının modülasyonu gibi çeşitli işlevlere sahip olan PPA'nın kemirgenlerde otistik benzeri davranışlara neden olabileceği bildirilmiştir (72).

Bağırsak mikrobiyomu tarafından üretilen bir KZYA olan bütirik asit; bağırsak epitelyal transportun modülasyonunda, mitokondriyal fonksiyonda, oksidatif fosforilasyonun ve yağ asidi oksidasyonunun uyarılmasında rol oynamaktadır (72). Otizm spektrum bozukluğunun hayvan modelinde yapılan bir çalışmada bütirik asitin nörotransmitter gen ekspresyonunu olumlu yönde modüle ettiği ve propiyonik asitin aksine farelerdeki davranışsal anormallikleri regüle edebileceği bildirilmiştir (100). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Rose ve arkadaşları, bütirik asitin OSB'de gözlenen mitokondriyal disfonksiyondaki rolünü açığa çıkarmak için, OSB'de mitokondriyal disfonksiyon bulunan bir lenfoblastoid hücre hattı modeli geliştirerek, bütirik asitin fizyolojik stres altındaki hem sağlıklı hem de OSB'li çocuklardan alınan hücreler üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu göstermişlerdir (101).

Otizmli çocuklarda protein ve peptitlerin hidrolizinden elde edilen serbest amino asitlerin metabolizmasının da düzensiz olduğu bildirilmiştir. Dışkı örneklerindeki serbest amino asit konsantrasyonunun otizmli çocuklarda sağlıklı çocuklara ve diğer gelişim bozukluğu olan çocuklara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur ve bu veriler otizmli çocuklarda proteolitik bakterilerin yaygınlığı ile ilişkilidir (78). Bağırsak mikrobiyotası merkezi sinir sisteminin ana uyarıcılarından biri olan glutamik asit (glutamat) seviyesini ve metabolizmasını etkilemektedir. Otizmli bireylerde yüksek seviyelerde bulunan glutamat, MSS'de nörotransmitter olarak görev yapan bir amino asittir ve nörogelişimsel bozuklukların etiyopatogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Glutamik asit glutamin türevi glial hücrelerde glutaminaz enziminin katılımıyla sentezlenmektedir. Glutamaterjik sistemin en önemli reseptörü N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörüdür. Fizyolojik koşullar altında glutamik asit öğrenme ve hafızanın temelini oluşturmaktadır. Bu nedenle hafıza bozukluklarının ve sinir yorgunluğunun tedavisinde yaygın olarak uygulanmaktadır. Bununla birlikte, bu asidin bolluğu glutamaterjik reseptörlerin aşırı aktivasyonuna neden olmakta ve bunun sonucunda nöronlara zarar vermektedir. Hem glutamin hem de glutamik asit, diğer metabolik yolaklarda, ana inhibitör nörotransmitter

olan GABA' ya dönüştürülmektedir. Birçok çalışma bağırsak mikrobiyotasının sadece GABA düzeyini değil aynı zamanda metabolizmasını da etkilediğini bildirmiştir (97,102).

2.4.4. Serotonin Metabolizması

Bağırsak mikrobiyotasının beyin-bağırsak eksenini nasıl etkileyebileceğinin bir örneği, yaygın olarak "mutluluk hormonu" olarak bilinen serotonin (5-hidroksi triptamin, 5-HT) sentezidir. Merkezi sinir sistemindeki serotonin eksikliği depresyon, üzüntü, ilgisizlik ve anksiyeteye neden olan faktörlerden biridir ve modern kavramlara göre depresif ruh halinin önde gelen nedeni olarak yer almaktadır. Bu nedenle, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) sınıfına ait ilaçlar, ruh hali bozukluklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (103).

Serotonin, esansiyel amino asitlerden biri olan triptofanın dönüşümü sonucu üretilmektedir ve besinlerle alınan triptofanın yaklaşık %2'si serotonine dönüşmektedir. Serotonin vücutta sindirim sistemi, sinir sistemi ve bağışıklık sisteminde üretilmektedir (104). Serotoninin %95'i Gİ kanalda mukozanın enterokromatofilik hücreleri (ECC), bağırsak mikrobiyotasını oluşturan mikroorganizmalar ve bağırsağın submukoza ve kas katmanlarındaki sinir pleksuslarının nöronları tarafından üretilmektedir. Buna karşılık serotoninin sadece %3'ü trombositlerde ve %2'si epifiz bezinde üretilmektedir. Serotoninin sinir sistemindeki birincil işlevi, serotonerjik nöronların ağrı, uyku, ruh hali değişiklikleri ve hafıza süreçlerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı nörotransmisyondur. Ayrıca, serotonin enterik sinir sisteminin elzem bir nörotransmitteridir. Gastrointestinal kanaldaki serotonin reseptörleri sadece submukoza nöronlarında ve kas pleksuslarında değil, aynı zamanda enterositlerde ve düz kas hücrelerinde de bulunmaktadır. Serotonin, reseptörler aracılığıyla Gİ kanalın fonksiyonlarını hem inhibe ederek hem de uyararak aktivitesine etki etmektedir (105). Çalışmalar bağırsak bakterisi *Bifidobacterium infantis'*in triptofan seviyesini ve metabolizmasını etkilediğini ve böylece vücuttaki serotonin seviyesini artırdığını göstermiştir (106).

Otizmli çocuklarda hiperserotonemi 1970'lerden beri gösterilmiştir ve yakın zamanda Marler ve arkadaşları tarafından bu yüksek seviyeler ile gastrointestinal semptomlar arasında bir korelasyon bulunmuştur (107). Serotoninin çok büyük kısmı bağırsak ECC tarafından sentezlendiğinden, OSB'li çocuklarda daha yüksek serotonin

seviyelerinin gastrointestinal hipersekresyonundan kaynaklanabileceği varsayılmıştır. Otizm spektrum bozukluğu hastalarında yüksek serotonin seviyelerinin nedenleri sadece genetik olmayıp, enfeksiyonlar, gastrointestinal bozukluklar ve bağışıklık sistemi bozukluklarının da rol oynadığı düşünülmektedir (72).

Yakın zamanda yapılan hayvan çalışmalarında, OSB fare modellerinde Gİ bozukluklar ve 5-HT'nin artan bağırsak üretimi ile ilişkili olan değişmiş mikrobiyom kompozisyonu bulunmuş ve bu bulgu enterik serotonin üretimi ile disbiyozis arasındaki bağlantıyı desteklemiştir (108, 109). Luna ve arkadaşları yaptığı bir klinik çalışmada, Gİ bozuklukları olan otizmli çocukların, Gİ semptomları olmayan çocuklara kıyasla, bağırsak mukozalarında daha yüksek düzeyde *Clostridiales* türleri sergilediklerini ve bunun mukozal biyopsilerde yüksek sitokin, serotonin ve triptofan seviyeleri ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (110). Buna karşılık, OSB'li çocuklarda, beyinde 5-HT sentezinin azaldığı bildirilmiştir. Bir hipoteze göre düşük düzey bağırsak inflamasyonuna yanıt olarak, mast hücreleri ve plateletler gibi inflamatuar bağırsak hücreleri ile ECC serotonin üretmek için uyarılmakta, bu da bağırsağın daha hızlı hareket etmesine ve sekresyon, vazodilatasyon ve vasküler geçirgenlikte artışa neden olmaktadır (111). Bu durum bağırsak dismotilitesine, dışkı kıvamının değişmesine ve artmış serotonin üretimi için daha fazla triptofan tüketimine yol açmaktadır. Dolayısıyla kan-beyin bariyerini geçen triptofan miktarı azalmaktadır. Sonuç olarak, beyinde serotonin sentezi için daha az triptofan mevcuttur ve bunun da OSB ile ilişkili ruh hali ve bilişsel bozukluğu açıklayabileceği düşünülmektedir. Diyette triptofan alımının azalmasının yetişkinlerde otizm ilişkili davranışları kötüleştirdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte, hiperserotonemi ile otizm ilişkili davranışlar arasındaki bağlantıya dair klinik kanıtlar hala tutarsızdır. Otizmli çocuklarda diyete triptofan eklenmesinin veya SSRI uygulamasının etkili tedaviler olduğu kanıtlanmamıştır. Otizm spektrum bozukluğu ile ilişkili düşük düzey bağırsak inflamasyonunu hedef almanın, OSB'de beyinde 5-HT sentezi için triptofan kullanılabilirliğini geri kazandırmada daha başarılı olabileceği düşünülmektedir. (72)

2.4.5. İmmünolojik Yolaklar ve Bağırsak Geçirgenliği

İmmünolojik yolaklar mikrobiyota, bağırsak ve beyin arasındaki çift yönlü bağlantıda hayati bir işleve sahiptir ve bağırsak ile beynin birbirini etkilemesini sağlamaktadır. Bağırsak mukozal yüzeyleri sürekli olarak faydalı ve patojen

mikroorganizmalara maruz kaldığından ve immünolojik yanıtı tetikleyebildiğinden, bağırsak mikrobiyal bileşimi immün hemostazı düzenlemenin önemli bir parçasıdır (54). Buna ek olarak, bağırsağın mukozal yüzey katmanları, GALT içeren farklı immün hücre türleri içermektedir. GALT, immünoglobülinleri (IgA) üretmek için lenfositleri kullanmaktadır (112). İmmünoglobülin A, mikrobiyal hücreler ESS' deki dendritlerle temas ettiğinde, doğuştan gelen immün yanıtı düzenlemektedir. Bazı çalışmalarda, OSB hastalarında yüksek düzeyde IgA olduğu tespit edilmiştir (113).

Son yıllarda, psikiyatrik bozuklukların inflamatuar temeline işaret eden kanıtlar artmıştır. Anti-inflamatuar sitokinler bu süreçte hem nörohormonal hem de nörokimyasal işlevleri etkilemektedir. Sistemik inflamatuar yanıta yol açan birincil faktör, sızdıran bağırsak sendromu olarak da bilinen bağırsak geçirgenliğinin artmasıdır. Sızdıran bağırsak sendromunda rol oynayan mekanizmalar arasında öncelikle GI kanaldaki bağırsak mikrobiyotasındaki bozukluklar, enterositlerin hasar görmesi, enterositler arasındaki sıkı bağlantıların zayıflaması yer almaktadır (97). Ayrıca, *Clostridia* ve *Desulfovibrio* türlerinin salgıladığı toksinler, bağırsaktaki çeşitli patojen bakterilerin ürettiği sülfatlanmamış fenolik bileşenler, ağır metaller ve gluten gibi besin allerjenleri de bu mekanizmalara dahil olmaktadır (114).

Sızdıran bağırsak sendromunun gelişmesinin bir sonucu olarak, lipopolisakkarit (LPS) içeren gram-negatif bakterilerin translokasyonu bağışıklık sisteminin aşırı aktivasyonuna neden olmaktadır (97). Bu aktivasyon, MSS hücreleri de dahil olmak üzere konakçı hücreler için yıkıcı olan ve beyin gelişiminin erken evrelerini etkileyerek otizmin patogenezine katkıda bulunabilen proinflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin konsantrasyonunda bir artış ile sonuçlanmaktadır. OSB'li çocuklarda interlökin (IL)-1B, IL-6, IL-8, IL-12p40, tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa ve dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)-beta gibi proinflamatuar sitokinlerin plazma düzeylerinde artış ve hiperaktif hücresel immün yanıtlar bildirilmiştir ve bu immün/inflamatuar profillerin OSB ile ilişkili nörodavranışsal semptomların şiddeti ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (72). Ayrıca, OSB'li çocukların beyinlerinde de kontrollere kıyasla daha yüksek düzeyde interferon (IFN), IL-1b, IL-6, IL-8 ve IL-12p4 gibi proinflamatuar sitokinler ve tümör nekrozis faktör (TNF) olduğu bulunmuştur (112). OSB hastalarının beyinleri, patojenleri ortadan kaldırmaktan sorumlu mikroglial hücreleri aktive eden immünolojik yanıtları tetikleyen bir model sergilemiştir (115).

Mikrobiyota ve metabolit ürünleri bağırsak epitel bariyerinin işlevini ve bütünlüğünü modüle etmektedir. Bu nedenle, bağırsak mikrobiyal çeşitliliğindeki bir değişiklik bağırsak bariyerinin bütünlüğünü etkileyerek potansiyel olarak "sızdıran bağırsak" durumuyla sonuçlanabilmektedir. Bağırsak bariyerinin bozulması kandaki bağırsak mikrobiyal bileşenlerinin (örneğin, LPS) seviyelerini artırabilmekte, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini tetikleyebilmekte ve interferon-γ (IFN-γ), tümör nekroz faktörü-α (TNF-α), interlökin-1β (IL-1β) ve IL-4 gibi sitokinleri üreterek immün yanıtı uyarabilmektedir. Bu immün sitokinler dolaşıma girmekte ve kan-beyin bariyerini geçerek sistemik ve MSS inflamasyonuna neden olabilmektedir (112). Lipopolisakkaritin serum seviyesinin OSBli bireylerde sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde arttığı ve bu durumun, OSB hastalarında görülen daha kötü bir sosyal iletişim skoru ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (85). Lipopolisakkarit bir lipoprotein taşıma mekanizması yoluyla beyne girebilmekte ve mikroglia stimülasyonu ve nöronal hücre kaybıyla ilişkili olan Nükleer Faktör Kappa B (NF-kB) sinyal yolunu tetikleyerek nöral bozulma, davranış değişikliği ve nöroinflamasyon ortaya çıkarabilmektedir (112). Hamile sıçanlara her gün LPS enjeksiyonunun, yavrularda hiperlokomosyon ve sosyal bozuklukları içeren OSB benzeri davranışlarla sonuçlandığı gösterilmiştir (116).

Pro-inflamatuar sitokinler, serotoninin öncüsü olan triptofanın metabolize edildiği kinürenin yolunda görev alan indolamin 2,3-dioksijenazı (IDO) aktive ederek triptofan ve serotonin konsantrasyonunun azalmasına, aynı zamanda duygu durum bozuklukları semptomlarının şiddetlenmesine ve MSS'deki toksik triptofan katabolitlerinin seviyesinin yükselmesine neden olmaktadır. Ayrıca, zayıflamış bağırsak bariyeri gıda antijenlerinin nüfuz etmesine izin vermektedir. IgG antikorları ile temas halinde oluşan bağışıklık kompleksleri, kan dolaşımı ile MSS'ye taşınır. Bu tür komplekslerin kronik birikimi, inflamasyonun başlamasına ve kronik rahatsızlıkların ilerlemesine neden olmaktadır (97).

Otizmli hastalarda laktulozun oral uygulasınmadan sonra kanda laktuloz ölçülerek yapılan testte bağırsak geçirgenliğinde artış olduğu gözlenmiştir (70). İnsan çalışmaları OSB'li çocukların yaklaşık %43-%76'sında normal kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bağırsak geçirgenliğine sahip bir 'sızdıran bağırsak' olduğunu oraya koymuştur (7). Otizmli çocukların yanı sıra otizmli olmayan kardeşlerinin de kontrollere kıyasla artmış bağırsak geçirgenliğine sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca OSB'li çocuklarda bağırsak geçirgenliğini düzenleyen protein zonulin'in plazma seviyelerinin

sağlıklı çocuklardan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Zonulin seviyelerindeki artış otizm ilişkili semptomların şiddeti ile ilişkili görünmektedir. Buna karşın, otizmli toddlerlarda bağırsak geçirgenliğinde farklılıklar olmadığını ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur. Bu durum bağırsak bariyerinin bozulmasının tüm olgularda değil, yalnızca GI sorunların eşlik ettiği OSB olan çocuklarda otizmin bir belirteci olabileceğini düşündürmektedir (72).

Artmış bağırsak geçirgenliğinin, bariyer oluşturan proteinlerin ekspresyonunun azalması ve sıkı bağların gözenek oluşturan proteinlerinin ekspresyonunun artmasının bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu değişmiş ekspresyonlar, otizmli çocukların ince bağırsaklarından alınan mukozal örneklerin kontrollere kıyasla analiz edilmesiyle elde edilmiştir (9). *Lactobacillus* suşları bağırsakların epitelyal bariyerindeki sıkı bağlantıların korunmasıyla ilişkili olduğundan değişen bağırsak geçirgenliği otizmli hastalarda *Lactobacillus* suşlarının sayısının azalmasına yol açabilmektedir (70). Otizmli bireylerin otizmli olmayan bazı yakın akrabalarında da artmış bağırsak geçirgenliği olduğu bulunmuştur ve bu da bağırsak bütünlüğünün OSB'nin bir sonucu olmadığını düşündürmektedir. Artmış bağırsak geçirgenliği, diğer çevresel faktörlerle birlikte, en azından kısmen, OSB patolojisine yol açabilecek bir neden olarak görülmelidir (9).

2.5. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA PROBİYOTİK KULLANIMININ ETKİLERİ

Probiyotikler, gıda bileşeni veya takviyesi olarak yeterli miktarda uygulandığında konakçının sağlığını olumlu yönde etkileyen, patojenik olmayan canlı mikroorganizmalardır. Probiyotik ürünler temel olarak *Lactobacilli, Lactococci* ve *Bifidobacterium* gibi laktik asit üreten bakterilerden veya *Saccharomyces boulardii* gibi mayalardan oluşmaktadır. Probiyotiklerin sağlık etkileri, genetik farklılıklara ve bakteri-konakçı etkileşimlerinin metabolizmasına bağlı olarak, seçilen bakteri türleri ve özel suşlarına göre değişmektedir (117). Probiyotikler intestinal bariyeri güçlendirerek, bağışıklığı uyararak, müsin ekspresyonunu artırarak, patojenlerin çoğalmasını azaltarak ve vitamin ve antioksidanları üreterek sağlığı desteklemektedir (9). Ayrıca probiyotik takviyelerin bağırsaktaki sağlıklı mikrobiyota dengesini sürdürmesi, inflamatuar sitokin düzeylerini azaltması gibi tedavi edici etkileri olduğu öne sürülmektedir (118).

Lactobacillus, Bifidobacterium ve *Streptococcus* türlerini içeren bir probiyotik karışımının otizmli çocuklarda dört ay boyunca günde üç kez uygulanması ile,

Bacteroidetes/Firmicutes oranı *Bacteroidetes* lehine doğru kaymış ve *Bifidobacterium* cinslerinin bolluğu da artmıştır (119). Otizmli çocuklara *Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium longus, Lactobacillus helveticus, Lactobacillus reuteri* ve *Lactobacillus paracasei* probiyotik karışımının uygulanması komorbid gastrointestinal problemlerin iyileşmesini sağlamıştır (78). *Lactobacillus reuteri*' nin lipopolisakkaritlerin neden olduğu bağırsak inflamasyonunu tersine çevirebildiği gösterilmiştir. Ayrıca *Lactobacillus reuteri* hipofiz bezini etkileyerek sosyal davranışları olumlu yönde etkileyen hipotalamik bir hormon olan oksitosinin daha fazla üretilmesini sağlamıştır (120). Otizm modeli oluşturulan farelerde 8 hafta boyunca *Bifidobacterium* türlerinin uygulanması beyindeki araşidonik asit (ARA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) konsantrasyonunu arttırmıştır. Beyin yağ asidi kompozisyonundaki bu değişim nörojenez, nörotransmisyon ve oksidatif stresin önlenmesi üzerinde yararlı etkiler göstermiştir. *Lactobacillus rhamnosus* uygulaması ise kortikosteron düzeylerini azaltmış ve böylece anksiyete ve depresyonu olumlu yönde etkilemiştir. Gözlemlenen bir diğer etki ise beyindeki GABA ve reseptörlerinin seviyelerinin değişmesi olmuştur. Bu etkiler yalnızca sağlıklı bir vagal sinir ile elde edilebileceğinden, vagal sinirin beyin ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki ana iletişim yolu olduğu doğrulanmıştır (121).

Hsiao ve arkadaşları, maternal aktif bağışıklığı olan farelerin yavrularında *Bacteroides fragilis* uygulamasının bağırsak geçirgenliğini azaltarak ve mikrobiyal kompozisyonu değiştirerek otistik özellikleri ve anksiyete benzeri davranışları iyileştirdiğini göstermişlerdir. Bu probiyotiğin, ilginç şekilde, aynı zamanda kolondaki sıkı bağlantı proteinleri CLDN-8 ve CLDN-15'in değişmiş ekspresyonunu düzelttiği bildirilmiştir. Bu farelerde kolondaki artmış IL-6 düzeyleri normalize olarak bağırsak bariyer fonksiyonunun iyileşmesini sağlamıştır. Ayrıca bu farelerde serumda kimyasal olarak krezole benzeyen ve *Clostridia* türleri tarafından üretilen 4-etilfenilsülfat metabolitinin anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur. Araştırmacılar, *Bacteroides fragilis* uygulamasının bu farelerdeki yüksek serum 4-etilfenilsülfat seviyelerini düzelttiğini anlamlı şekilde göstermişlerdir (122).

Probiyotik formülasyonların fonksiyonel gastrointestinal bozukluğu olan olgulardaki yararlı etkileri hem yetişkin hem de çocuklarda yıllar boyunca araştırılmıştır. Probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotiklerin uygulanması hem insan hem de hayvan çalışmalarında intestinal mikrobiyal kompozisyonu değiştirebilmekte ve otizm spektrum

bozukluğu olan çocuklardaki semptomlar üzerinde yararlı etkiler gösterebilmektedir. Probiyotiklerin etki mekanizmaları mikrobiyotanın kompozisyonunu ve fonksiyonunu modüle etmesi ve inflamasyonu azaltarak veya önleyerek konağın immün sinyal yolaklarını etkilemesi olarak sıralanabilmektedir (120,123).

2.6. DÜŞÜK FODMAP DİYETİ

Hipolaktazya, ilk kez 1959 yılında bozulmuş sakkarit absorbsiyonu kaynaklı ilk bozukluk olarak bildirilmiştir. Bu tarihten sonra diğer pek çok sakkaritin gastrointestinal semptomların nedeni olabileceği bilgisi literatürde yer almıştır. Son yıllarda bu geniş besin sınıfına yönelik artan bir ilgi oluşmuştur. Bu besinler FODMAP adı altında akronim olarak gruplanan "Fermente Olabilen Oligo-, Di-, Mono-sakkaritler ve Polyoller" dir. FODMAPler, 1 ila 10 arası şekerden oluşan, sindirilemeyen ve ince bağırsakta zayıf absorbsiyonu olan küçük karbonhidratların oluşturduğu geniş bir sınıftır. Meyveler, sebzeler, baklagiller, tahıllar, bal, süt ve süt ürünleri ve tatlandırıcılar gibi oldukça yaygın ve farklı gıdada bulunabilmektedir (124).

Düşük FODMAP içeren diyet, İBS ve inflamatuar bağırsak hastalıkları (İBH) semptomlarını tetikleyebilen ve/veya şiddetlendirebilen yüksek oranda fermente olabilen oligosakkaritler, monosakkaritler ve disakkaritler ile polyolleri sınırlamayı içermektedir. FODMAP'ler, bağırsak bakterileri tarafından zayıf bir şekilde emilen ve hızla fermente edilen ozmotik olarak aktif kısa zincirli karbonhidratlardır. Bu karbonhidratların ozmotik aktivitesi nedeniyle artan intralüminal su hacmi ve fermantasyonları sonucu oluşan gaz üretimi, duyarlı kişilerde intestinal lümen distansiyonuna ve gastrointestinal semptomlara neden olmaktadır. Ayrıca, FODMAP'lerin bağırsak mikrobiyotası, bağırsak bariyeri, immun cevap ve visseral duyu üzerindeki doğrudan ve dolaylı etkileri yoluyla semptom oluşumunda rol oynamaktadır. Son yıllarda randomize kontrollü çalışmalarla yapılan geniş kapsamlı bir meta-analizde düşük FODMAP diyeti alan IBS hastalarında, yüksek FODMAP veya geleneksel diyet alanlara göre abdominal ağrı ve şişkinlikte anlamlı ölçüde azalmalar olduğu sonucuna varılmıştır (23).

İrritabl bağırsak sendromu yakınmaları olan hastaların yaklaşık %60'ı yemek yemenin semptomlarını hızlandıran bir faktör olduğunu ve yaşam kalitelerini derinden etkilediğini bildirmişlerdir. Yemeklerle alınan tüm FODMAP'ler semptomlar için potansiyel tetikleyicilerdir, ancak tüm FODMAP'ler aynı hastada abdominal semptomları şiddetlendirmeyebilmektedir. Alışılmış bir diyette günlük toplam FODMAP alımı 15 ila

30 gram arasında değişmektedir. Laktoz, gluten, bazı sebzeler ve/veya bazı tahılların kısıtlanması gibi bireysel FODMAP kısıtlaması İBS yönetiminde uzun süredir değişen başarı oranlarıyla kullanılmaktadır (124).

Marsh ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analizde, fonksiyonel gastrointestinal semptomların tedavisi için düşük FODMAP diyetinin etkinliğini inceleyen 6 randomize kontrollü çalışma ve 16 randomize kontrollü olmayan çalışma analiz edilmiştir. Bu analiz sonucunda İrritabl Bağırsak Sendromu Semptom Şiddet Ölçeği (IBS-SSS) skorunda anlamlı bir azalma ve karın ağrısı, şişkinlik ve İrritabl Bağırsak Sendromu Yaşam Kalitesi Ölçeğinde (IBS-QOL) iyileşme olduğu gösterilmiştir. Randomize kontrollü olmayan çalışmalarda diyare, bulantı ve kabızlıkta iyileşme olduğu bildirilmiştir (21). Schumann ve arkadaşları tarafından yapılan, dokuz randomize kontrollü çalışma ve toplam 596 hastayı içeren bir başka meta-analiz çalışmasında müdahalesiz diyet, yüksek FODMAP içerikli diyet, taklit diyet ve İBS için olağan diyet önerileri gibi diğer diyetlerle karşılaştırıldığında düşük FODMAP diyetinin kısa vadede etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir (22).

Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda düşük FODMAP diyetinin etkinliği ile ilgili literatürdeki tek araştırma olan Nogay ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çalışmada gastrointestinal semptomlarda anlamlı şekilde azalma olduğu gösterilmiştir (125). Prebiyotikler, konakçı mikroorganizmalar tarafından seçici olarak kullanılan ve sağlık açısından fayda sağlayan substratlardır. Prebiyotik etkilere sahip birçok diyet karbonhidratı, FODMAP karbonhidrat grubu içerisinde yer almaktadır. Frukto-oligosakkaritler (FOS), galakto-oligosakkaritler (GOS), ksilo-oligosakkaritler (XOS), polioller ve muhtemelen fruktoz, sağlığı destekleyen *Bifidobacteria*, *Akkermansia municiphila* ve *Faecalibacterium prausnitzii* gibi belirli bakteri türlerinin büyümesini seçici olarak uyarmaktadır. Diğer yandan bu karbonhidratların alınmasıyla artan fermentasyon hızı duyarlı kişilerde şişkinlik, gaz gibi gastrointestinal semptomlara sebep olabilmektedir (20). FODMAP'lerin kısıtlanması, FOS, GOS ve lifler gibi probiyotik mikroorganizmalar tarafından kullanılan substratlar olan doğal prebiyotikleri azaltabileceğinden, bağırsak mikrobiyotasında olası değişikliklere neden olabileceği, KZYA' nın üretimini ve bunların kolonositler üzerindeki koruyucu aktivitelerini değiştirebileceği düşünülmektedir (124).

Düşük FODMAP diyet uygulaması bağırsak mikrobiyotasını da etkilemektedir. Bu diyetin İBS hastalarında mikrobiyota üzerindeki etkilerini inceleyen bir derlemede bağırsak mikrobiyotasında *Bifidobacterium, Clostridium, F. prausnitzii* ve *Actinobacteria* seviyelerinde önemli bir düşüş olduğu bildirilmiştir. *Bifidobacteria* ve *F. prausnitzii* gibi bakteriler sağlık için faydalı olduğundan bu durum endişe yaratmaktadır. Düşük FODMAP diyetinin probiyotikler ile birlikte uygulanmasının, İBS semptomlarını iyileştirirken faydalı *Bifidobacterium* seviyelerini de sağlayabileceği öne sürülmektedir (24).

Düşük ve yüksek FODMAP içeriğine sahip bazı besinler Tablo 2.1' de gösterilmiştir.

Tablo 2.1: Yüksek ve Düşük FODMAP içerikli Besin Örnekleri (126).

FODMAP MİKTARI	**Tahıllar**	**Meyveler**	**Sebzeler**	**Süt/Bitki Bazlı Alternatifler**	**Proteinler**	**İçecekler**
Yüksek	Buğday Çavdar Arpa	Elma Kayısı Böğürtlen Kiraz Hurma Greyfurt Mango Armut Karpuz Olgun Muz	Enginar Kuşkonmaz Karnabahar Sarımsak Pırasa Mantar Soğan Bezelye	Hindistan Cevizi Sütü Dondurma Süt Peynir (Yumuşak) Soya Sütü Yoğurt	Çoğu Fasulye ve Baklagiller İşlenmiş Etler	Yüksek Fruktozlu Gazlı İçecekler ve Meyve Suları Rom Çaylar: Papatya, Oolong, Rezene, Chai
Düşük	Mısır Ekmeği Mısır Cipsi İrmik Glutensiz Makarna Glutensiz Krakerler Glutensiz Ekmekler Yulaf Ezmesi Patates Patlamış Mısır Pirinç Ekşi Mayalı Ekmek Kinoa	Muz Üzüm Kivi Limon Misket Limonu Mandalina Portakal Papaya Ananas	Brokoli Havuç Yeşil Soğan Yaprakları Salatalık Patlıcan Lahana Marul Turp Ispanak Domates	Badem Sütü Peynir (Çoğu) Laktozsuz Dondurma, Süt, Yoğurt Çökelek Peynir	Olgun Olmayan Soya Fasülyesi Mercimek Biftek Tavuk Yumurtalar Balık/Deniz Ürünleri Domuz Eti Hindi Tofu (Sert)	Tatlandırıcı içermeyen kahveler ve diğer çaylar

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ, ZAMANI VE ÖRNEKLEM SEÇİMİ

Bu çalışma İstanbul ilinde, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalında takip edilen 6-12 yaş arası OSB tanılı ve bu tanıya eşlik eden fonksiyonel gastrointestinal semptomu olan hastalar ile 01.12.2023-01.03.2024 tarihleri arasında yürütülmüştür. Fonksiyonel gastrointestinal semptom varlığı "Pediatrik Gastrointestinal Semptomlar Anketi, 4 Yaş ve Üzeri Çocuklar için Aile Bildirim Formu- Roma III Versiyonu" anketi ile kriterlerine uygun olarak belirlenmiştir. Çalışmanın örneklem büyüklüğü MedCalc versiyon 20.218 paket programı kullanılarak tip 1 hata düzeyi α=0,05; tip 2 hata düzeyi β=0,20 ve testin gücü 1-β=0,80 olacak şekilde her grup için en az 8 kişi olarak hesaplanmıştır. Her grupta 10 hasta olmak üzere toplam 20 hasta ile çalışmaya başlanmıştır. Bir hastanın kendi isteği ile çalışmadan ayrılması, iki hastanın verilen diyete uyamaması ve bir hastanın antibiyotik kullanmasından dolayı çalışmadan çıkarılması ile her grupta 8 kişi olmak üzere toplam 16 kişi ile çalışma tamamlanmıştır.

Çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 20.09.2023 tarih ve 09.2023.1132 protokol kodlu onayı ile Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun 27.11.2023 tarih ve E-66175679-514.13.02-1299255 sayılı onayı alınarak gerçekleştirilmiştir (Bkz. Ek-1, Ek-2).

Çalışma öncesi hastalar ve aileleri çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve gönüllü olan bireylerden "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Okul Çağındaki Çocuk Hastaların Ebeveynleri için), 9-18 Yaş İçin Aydınlatma ve Rıza Formu ile 6-8 Yaş İçin Aydınlatma Formu" okutularak imzalatılmış, bir kopyası da kendilerine verilmiştir (Bkz. Ek-3, Ek-4, Ek-5).

3.2. ARAŞTIRMANIN GENEL PLANI

Bu çalışma tek merkezli, randomize ve açık etiketli olarak planlanmıştır. Çalışmanın randomize yapılması ile araştırmacının probiyotik takviye alan grup ile bu

takviye ile beraber diyet tedavisi uygulayan gruptaki bireyleri seçme durumu ortadan kaldırılmıştır.

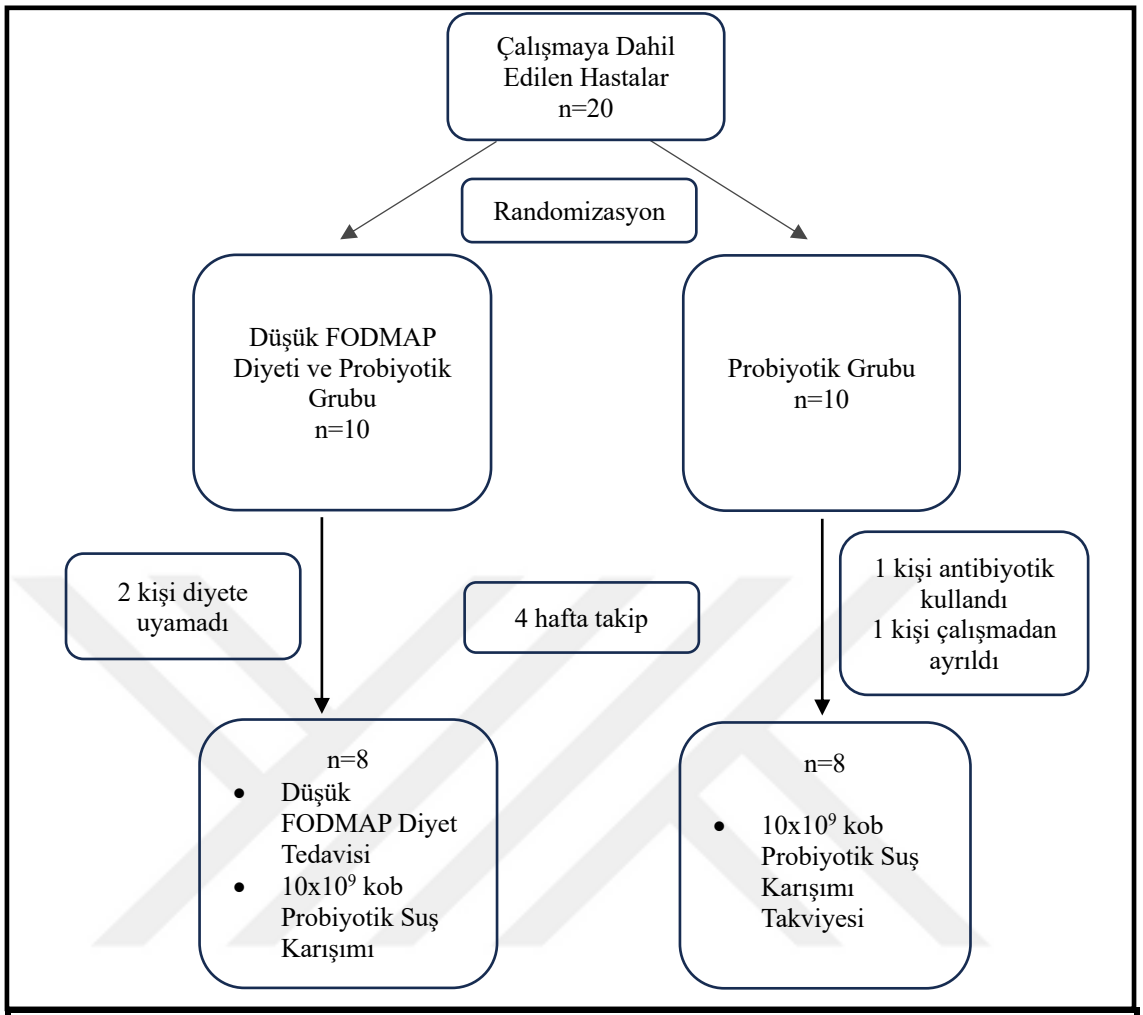
Çalışmaya katılmayı kabul eden katılımcılar randomize olarak "Düşük FODMAP Diyeti ve Probiyotik Takviye Alanlar" ile "Sadece Probiyotik Takviye Alanlar" olmak üzere 2 gruba ayrılıp 4 hafta kadar müdahele uygulanmıştır.

Bu süreçte hastalara başlangıçta Demografik Anket uygulanmış ve Düşük FODMAP Diyeti ile Probiyotik takviyeler için eğitim verilmiştir. Bunlara ek olarak hem başlangıç hem de çalışmanın sonunda;

- Pediatrik Gastrointestinal Semptomlar Anketi- Roma III Versiyonu- 4 Yaş ve Üzeri Çocuklar için Aile Bildirim Formu (PGSA-RIII),
- Bristol Dışkı Skalası,
- Sorun Davranışlar Kontrol Listesi (SDKL),
- FODMAP Besin Tüketim Sıklığı

formları uygulanmış, antropometrik ölçümler (boy, ağırlık) yapılmış ve gaita örneği alınarak fekal mikrobiyota analizi için -80 °C'de saklanmıştır.

Tüm hastalarla haftalık olarak telefon görüşmeleri yapılarak diyet ve takviyelere uyum izlenmiş ve olgu rapor formuna kaydedilmiştir. Bunun haricinde katılımcıların istedikleri zaman iletişime geçerek danışabilmeleri sağlanmıştır. Diyette FODMAP tüketim miktarını tayin edebilmek için ikinci ve dördüncü haftanın sonunda geriye dönük 3'er günlük besin tüketim kaydı istenmiştir. Dört hafta sonunda anket ve ölçekler ile antropometrik ölçümleri yinelemek ve gaita numunesi almak için hastalar ve ebeveynleri ile tekrar yüz yüze görüşülmüştür. Çalışma sürecinde hiçbir bireyde yan etki gözlenmemiştir. Bütün bireyler OSB'ye özgü rutin tedavi ve takiplerine devam etmişlerdir. Çalışmanın genel planı Şekil 3.1.' de gösterilmiştir.



0. Gün	• PGSA- RIII, • Bristol Dışkı Skalası, • Demografik ve Antropometrik Anket, • SDKL, • FODMAP Besin Tüketim Sıklığı, • Gaita Numunesi Alınması
1. Hafta	• Telefon görüşmesi ile diyet ve/veya probiyotik takviye uyum takibi
2. Hafta	• Telefon görüşmesi ile diyet ve/veya probiyotik takviye uyum takibi • Üç günlük besin tüketim kaydı
3. Hafta	• Telefon görüşmesi ile diyet ve/veya probiyotik takviye uyum takibi
4. Hafta	• Yüz yüze görüşme ile diyet ve/veya probiyotik takviye uyum takibi • Üç günlük besin tüketim kaydı • PGSA- RIII, • Bristol Dışkı Skalası, • Demografik ve Antropometrik Anket, • SDKL, • FODMAP Besin Tüketim Sıklığı, • Gaita Numunesi Alınması

Şekil 3.1: Çalışma planı

3.3. ARAŞTIRMAYA KATILACAK BİREYLERİN SEÇİLMESİ

Araştırmaya Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalında takip edilen 6-12 yaş arası OSB tanılı ve bu tanıya eşlik eden fonksiyonel gastrointestinal semptomu olan 20 hasta alınmıştır. Çalışmaya dahil edilme, çalışma dışı bırakılma ve çalışmadan çıkarılma şartları Tablo 3.1. de belirtilmiştir.

Tablo 3.1. Çalışmaya Dahil Edilme, Çalışma Dışı Bırakılma, Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri
✓ Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Kliniğine başvuran hastalardan daha önce Otizm Spektrum Bozukluğu tanısı almış olmak
✓ 6-12 yaş arasında olmak
✓ ROMA-IV kriterlerine göre fonksiyonel gastrointestinal semptomlara sahip olmak
✓ Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu ve Rıza Formunu okuyup imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak (ebeveyni ve kendisi)
Çalışma dışı bırakılma kriterleri
✓ Herhangi başka bir diyet uygulaması
✓ Rutin prebiyotik-probiyotik kullanımı
✓ Çalışma öncesi son 4 haftada antibiyotik kullanımı
✓ Bağırsak enfeksiyonu vb. sebeplere bağlı aktif ishal varlığı
✓ Fonksiyonel gastrointestinal semptomlar dışında tanı alınmış ek gastrointestinal sistem hastalıklarına sahip olunması
Çalışmadan çıkarılma kriterleri
✓ Verilen diyet programına istenilen şekilde uyulmaması
✓ Verilen probiyotik takviyelerin düzenli alınmaması
✓ Çalışma sürecinde antibiyotik kullanmak
✓ Kendi isteği ile çalışmadan ayrılmak

3.4. ARAŞTIRMA VERİLERİNİN TOPLANMASI

3.4.1. Bireylerin Genel Özellikleri ve Antropometrik Ölçümlerinin Belirlenmesi

Araştırmaya katılan bireylerin yaş, cinsiyet, anne-baba eğitim düzeyi, anne-baba birliktelik durumu, anne-baba çalışma durumu, kardeş sayısı, konuşma düzeyi, özel eğitim alma durumu, eşlik eden hastalıklar, alerji/intolerans olan besinler, kullanılan ilaçlar bilgileri ile ağırlık, boy, beden kitle indeksi (BKİ) ve persentillerden oluşan antropometrik ölçüm ve hesaplamaları Demografik ve Antropometrik Bilgi Formuna kaydedilmiştir (Bkz. Ek-6). Bireylerin ağırlık ve boyları klinik tipi boy ölçerli tartı ile ayakkabısız ve ince kıyafetler ile ölçülmüştür. BKİ [ağırlık (kg)/boy (m)^2] formülü ile hesaplanmıştır. Elde edilen ölçüm değerleri ile bireylerin persentilleri belirlenmiştir (127).

3.4.2. Gastrointestinal Bulguların Belirlenmesi

Araştırmaya katılan bireylere, fonksiyonel gastrointestinal semptomlarını belirlemek amacıyla Pediatrik Gastrointestinal Semptomlar Anketi- Roma III Versiyonu- 4 Yaş ve Üzeri Çocuklar için Aile Bildirim Formu (PGSA-RIII) ve dışkı tipini belirlemek amacıyla Bristol Dışkı Skalası (BDS) Ölçeği uygulanmıştır.

Pediatrik Gastrointestinal Semptomlar Anketi- Roma III Versiyonu- 4 Yaş ve Üzeri Çocuklar için Aile Bildirim Formu, 4 ana bölüm kapsamında çoktan seçmeli veya likert tipli toplam 71 maddeden oluşmaktadır (Bkz. Ek-7). Bu ölçek fonksiyonel dispepsi, fonksiyonel abdominal ağrı, fonksiyonel abdominal ağrı sendromu, irritabl bağırsak sendromu, fonksiyonel konstipasyon, abdominal migren, kalıcı olmayan fekal inkontinans, siklik kusma sendromu, aerofaji ve adölesan ruminasyon sendromu olmak üzere farklı gastrointestinal bozuklukların tanımlanmasını sağlayan klinik belirtileri kapsamaktadır. Bu bozukluklar Roma III kriterlerine göre sınıflandırılmıştır. Bu çalışmada anketin 4 yaş ve üzeri çocuklar için ebeveyn versiyonu kullanılmıştır. Ebeveynlerin çocuğun durumunu belirlemek için kendilerine sorulan sorular içinden en uygun olanını seçmesi ve görsel çizimler aracılığıyla çocuğun rahatsızlık hissettiği bölgenin tanımlanması hedeflenmektedir. Rahatsızlık hissi karın ağrısı, bulantı, şişkinlik, dolgunluk ve doygunluk hissi gibi detaylara ayrılmıştır. Belirtilen rahatsızlıkla birlikte,

bu rahatsızlığın sıklığı, süresi ve şiddeti de sorgulanmaktadır. Aynı konulardaki tekrarlayan önermeler ile cevapların güvenilirliği test edilmektedir. Bu anketin Türkçe geçerlik ve güvenirliği Özgenç ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışma ile sağlanmıştır (128).

Bristol Dışkı Skalası ile çalışmaya katılan hastaların çalışma öncesi ve sonrası genel dışkı tipi kayıt altına alınmıştır. Bu skala Tip 1' den Tip 7' ye kadar, dışkının çok sert kıvamdan sulu kıvama doğru sıralanarak numaralandırılması ile oluşmaktadır (Bkz. Ek-8). Buna göre Tip 1 ve 2 konstipasyonu, Tip 3 ve 4 normal dışkıyı, Tip 5 lif yetersizliğini, Tip 6 ve 7 ise inflamasyonu ifade etmektedir.

3.4.3. Davranış Bulgularının Belirlenmesi

Çalışmaya katılan Otizm Spektrum Bozukluğu hastalarının otizm ile alakalı davranışsal bulgularını belirlemek için SDKL ölçeği kullanılmıştır (Bkz. Ek-9). Bu ölçek, 0' dan 3' e kadar likert tipli 58 sorudan ve her biri farklı soruları kapsayan 5 alt ölçekten oluşmaktadır. Bu alt ölçekler; İrritabilite, Letarji/Sosyal Geri Çekilme, Stereotipi, Hiperaktivite ve Konuşma Sorunu olarak sıralanmaktadır. Sorun Davranışlar Kontrol Listesinin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Sucuoğlu tarafından 2003 yılında yapılmıştır (129).

3.4.4. Besin Tüketim Durumunun Belirlenmesi

Çalışmaya alınan hastaların, çalışma öncesi ve çalışma boyunca FODMAP kaynağı besinleri tüketim sıklığı, araştırmanın başlangıç ve sonunda "FODMAP Kaynaklı Besin Tüketim Sıklığı" formu kullanılarak belirlenmiştir (Bkz. Ek-10). Yüksek miktarda FODMAP içeren 36 besinden oluşan bu form ile bireylerin son 1 aylık tüketimleri sorgulanmıştır. Yemekler standart yemek tariflerine uygun olarak bileşenlerine ayrılmıştır.

Tüm hastalardan ikinci ve dördüncü haftada 3'er günlük besin tüketim kaydı alınarak (Bkz. Ek-11), hastaların temelde FODMAP tüketim miktarları olmak üzere, enerji, protein, karbonhidrat, yağ ve lif alım miktarları belirlenmiştir. Besin tüketim kayıtları Beslenme Bilgi Sistemi (BeBiS versiyon 9) programı kullanılarak hesaplanmıştır. Günlük FODMAP miktarı fruktoz, laktoz, emilemeyen oligosakkaritler ve sorbitol, mannitol, ksilitol toplamı ile elde edilmektedir ancak bu programda serbest fruktoz hesaplanamadığı için dahil edilememiştir.

3.4.5. Fekal Mikrobiyota Analizi

3.4.5.1. Gaita örneklerinin toplanması: Çalışmaya katılan hastalardan çalışma öncesi ve sonrasında fekal mikrobiyota analizi yapılmak üzere, hastalara atanan çalışma kayıt numarası ile numaralandırılmış fekal numune toplama tüplerinin kapağına takılı kaşık yardımıyla yaklaşık 1 gram kadar gaita örneği alınmıştır. Bu numune tüpleri hızlıca Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yer alan -80°C soğutuculara yerleştirilmiştir. Toplanan numuneler daha sonra DNA izolasyonu, 16S rRNA dizileme ve biyoinformatik analizler için soğuk zincir korunarak hizmet alımı yapılan laboratuvara gönderilmiştir.

3.4.5.2. Fekal DNA izolasyonu: Dışkı numunelerinden DNA izolasyonu işlemi DiaRex® Stool Genomic DNA Extraction Kit (Kit No: SD-0323) kullanılarak yapılmıştır. Bunun için 25-50 mg dışkı numunesi üzerine ilk olarak 250µl Stool Lysis (SLD) solüsyonu ve ardından 15mg cam ve 10 adet zirkon boncuk eklenerek homojenizatör cihazında 4000 rpm 2x20 saniye uygulama yapılmıştır. Homojenizasyondan sonra üzerine 25µl Proteinaz K (PKD) solüsyonu eklenmiş ve 56°C' de 60 dk inkübasyon yapılmıştır. İnkübasyon sonunda tüm içerik 5000 g' de 5 dakika santrifüj yapılarak süpernatant yeni tüpe aktarılmıştır. Süpernatant üzerine 200µl Lysis (LBD) solüsyonu eklenmiş ve 70°C' de 10 dk inkübasyon yapılmıştır. İnkübasyonun ardından lizata 250 µl mutlak etanol eklenmiş ve tüm içerik kolona aktarılmıştır. Kolon 8000 g x 1 dk santrifüj yapıldıktan sonra yeni tüpe aktarılmıştır. Ardından kit protokolüne göre yıkamalar yapıldıktan sonra 100 µl Elüsyon (EBD) solüsyonu eklenmiş ve 2 dakika inkübasyondan sonra 8000 g x 1 dk santrifüj yapılarak genomik DNA elde edilmiştir.

3.4.5.3. 16S ribozomal RNA amplikon dizileme: Çıkarılan DNA, 16S ribozomal RNA (rRNA) genlerinin V3-V4 bölgesi, 314F-860R primer setleriyle amplifiye edilmiştir. Kütüphane hazırlığı ise Nextera XT DNA kütüphane hazırlık kiti ve indeksleri (Illumina) ile yapılmıştır. Üretici protokolü (AMPure XP, Beckman Coulter) takip edilerek belirli boyut seçimi ile temizlenerek havuzlanmış kütüphaneler kullanılmıştır. Kütüphane hazırlığının ardından dizileme işleminin yapılması için Illumina MiSeq cihazı kullanılmıştır.

3.4.5.4. Biyoinformatik analiz: Çift yönlü (2x250) Illimuna okumaları QIIME2 sisteminde yüklenmiştir (130). İlk olarak bütün numunelerin uygun okuma derinliğine sahip olup olmadığı tespit edilmiş ve bu aşamada tüm örnekler arasından

sadece “Probiyotik” çalışma grubuna ait çalışma sonundaki örneklerden bir tanesinde uygun nicelikte sonuç elde edilemediğinden çalışma dışı bırakılmıştır. Kalite temizlemesi, kimera deteksiyonu QIIME2 üzerinde DADA2 algoritması (VIA Q2-DADA2) kullanılarak gerçekleştirilmiştir (131). Kalite skoru çoğunlukla 30’un altında olan kısımlar dışarıda bırakılarak ASV’ler (Amplicon Sequence Variants) oluşturulmuştur. Elde edilen ASV’ler Silva 138 veritabanı ile haritalanarak taksonomik tablolar oluşturulmuştur (132, 133). İlgili taksonlardan %100 doğruluk ile elde edilemeyen bakteriler köşeli parantez ile gösterilmiştir. Veri görselleştirme ve bioistatiksel analizler için QIIME2 ile oluşturulan dosyalar R 4.1 programlama dili R studio kullanılarak işleme alınmıştır (134, 135). Alfa çeşitlilik ve Beta çeşitlilik analizleri ile grup içi ve gruplar arası temel farklılıklar tespit edilmiştir. Örneklemdeki ilgili taksonomik birimlerin çeşitliliğini değerlendirmek için kullanılan alfa çeşitlilik değerlendirmesi, Chao1, Shannon ve Simpson olmak üzere üç farklı indeks kullanılarak yorumlanmıştır. Bireyler arasındaki taksonomik farklılıkları değerlendirmek için kullanılan beta çeşitlilik analizi Jaccard, Bray-Curtis, Ağırlıklı ve Ağırlıksız Unifrac temel alınarak hesaplanmıştır. Taksonomik olarak gruplar arasında farklı yoğunluklar DeSeq2 paketi kullanılarak belirlenmiştir (136). Doğrusal Diskriminant Analizi Etki Boyutu (LEfSe) analizi ile gruplar arasındaki en temel farklılıklar Doğrusal Diskriminant Analiz (LDA) skoru 4’ten fazla olacak şekilde tespit edilmiştir (137).

3.5. DÜŞÜK FODMAP DİYET UYGULAMASI VE PROBİYOTİK TAKVİYE

Çalışmaya dahil edilen hastalar randomize olarak gruplara atandıktan sonra “Düşük FODMAP diyeti ve Probiyotik” grubunda olan hastalara ilk görüşmede, bu diyetteki sakıncalı ve serbest besinlerin detaylı şekilde yer aldığı bir form (Bkz. Ek-12) verilmiş ve nasıl uygulanacağı konusunda genel sağlıklı beslenme önerileri ile beslenme eğitimi yapılmıştır (138). Ayrıca 4 hafta boyunca kullanacakları probiyotik takviyeler de hastalara verilerek kullanım şekli anlatılmıştır. Sadece probiyotik takviye alan gruptaki hastalara ise bu takviyeler verilerek kullanım şekli anlatılmış ve genel sağlıklı beslenme önerileri verilmiştir. Sağlıklı beslenme önerileri çocuğun yaşına ve kilosuna uygun, yeterli ve dengeli beslenmeyi içermektedir. Bütün katılımcılar ile haftalık telefon görüşmeleri yapılarak diyet ve takviyelere uyumun takibi yapılmış, boş blister fotoğrafları istenmiş ve yan etki açısından sorgulanmıştır.

Çalışmada kullanılan probiyotik takviye, içeriğinde 4 tür suş olmak üzere 1 kapsülde toplam $10x10^9$ kob canlı mikroorganizma içeren "Pro-Probiyotik® Probiyotik Mikroorganizma İçeren Takviye Edici Gıda" olarak seçilmiş ve içeriği Tablo 3.2' de gösterilmiştir. İçeriğindeki suşların bağırsak sağlığı açısından en sık araştırılan ve bilinen suşlar arasında yer alması ve FODMAP kısıtlamasından dolayı kullanılacak probiyotik takviyenin FOS veya inülin içermemesi gerekliliğini taşıyan takviyelerin piyasada kısıtlı olması nedeni ile bu probiyotik takviyenin kullanılmasına karar verilmiştir (161, 163). Probiyotik takviye sabahları tok karnına günde 1 kapsül olarak kullanılmıştır.

Tablo 3.2: Probiyotik Takviye İçeriği

Mikroorganizma	**Miktar (1 kapsülde)**
Lactobacillus acidophilus L1	$2,9x10^9$ kob
Bifidobacterium longum LBL-01	$2,9x10^9$ kob
Lactobacillus rhamnosus liobif	$2,9x10^9$ kob
Saccharomyces boulardii	$1,3x10^9$ kob
Toplam	$10x10^9$ kob/ 224,99 mg

3.6. VERİLERİN İSTATİSTİK DEĞERLENDİRMESİ

Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri IBM SPSS Statistics 23 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Araştırma yapılan örneklem sayısının 30'dan küçük olması nedeni ile elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğuna bakılmaksızın, normal dağılan veriler ihmal edilerek non-parametrik testler uygulanmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için medyan, çeyrekler arası açıklık ve alt-üst değerler verilirken, kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde (%) değerleri verilmiştir. Sayısal değişkenlerin bağımlı gruplarda tekrarlayan ölçümlerindeki karşılaştırmalarında Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi; bağımsız gruplar arasındaki karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki karşılaştırmalar Pearson Ki Kare Testi ile incelenmiştir. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin test edilmesinde ise Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık $p<0,05$ sınırında kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu bölümde İstanbul ili, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalında takip edilen, 6-12 yaş arası OSB tanılı ve bu tanıya eşlik eden fonksiyonel gastrointestinal semptomu olan hastalar arasından çalışmaya alınan ve çalışmayı tamamlayan 16 hastanın bulguları yer almaktadır.

Bireylerin cinsiyet, yaş, anne-baba yaşı, anne-babanın eğitim, meslek ve birliktelik durumuna ilişkin demografik özelliklerin çalışma gruplarına göre dağılımı ve istatistiksel farkları (p) Tablo 4.1.' de gösterilmiştir. Buna göre çalışmaya katılan bireylerin %81,25' ini erkekler, %18,75' ini kızlar oluşturmaktadır. FODMAP Diyeti ve Probiyotik grubundaki (Grup 1) bireylerin medyan yaşı 10,25; Probiyotik grubundaki (Grup 2) bireylerin medyan yaşı ise 8,25' dir. Grup 1'deki bireylerin anne yaşı medyan değeri 38, baba yaşı medyan değeri 39'dur; Grup 2'deki bireylerin anne yaşı medyan değeri ise 37,5, baba yaşı medyan değeri ise 43,5' dir. Her iki gruptaki bireylerin kardeş sayısı medyan değeri 2,5' dir. Annenin eğitim durumuna bakıldığında, Grup 1'deki bireylerin %37,5'i lise mezunu, %37,5'i üniversite mezunu, Grup 2' deki bireylerin ise %37,5'i lise mezunu, %12,5'i üniversite mezunudur. Babanın eğitim durumuna bakıldığında, Grup 1'deki bireylerin %50'si üniversite mezunu, %37,5'i lise mezunu, Grup 2' deki bireylerin ise %25'i üniversite mezunu, %37,5'i lise mezunudur. Annenin mesleğine bakıldığında Grup 1'deki bireylerin %75'i, Grup 2'deki bireylerin ise %100'ü çalışmamaktadır. Babanın mesleğine bakıldığında her iki gruptaki bireylerin de %62,5'i işçidir. Grup 1'deki bireylerin tamamının, Grup 2'deki bireylerin ise %87,5'inin anne ve babası evlidir. Gruplar arasında belirtilen özellikler açısından istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.1: Bireylerin Demografik Özelliklerinin Dağılımı

	Grup 1	Grup 2	Toplam	p
Cinsiyet: n, (%)				
Erkek	7 (87,5)	6 (75)	13 (81,25)	0,522
Kız	1 (12,5)	2 (25)	3 (18,75)	
Yaş				
X̃ [ÇAA],	10,25 [2]	8,25 [3]	9,25 [3]	0,065
Alt-Üst	6-12	6-10	6-12	
Anne Yaşı				
X̃ [ÇAA],	38 [20]	37,50 [12]	38 [11]	0,959
Alt-Üst	27-47	28-45	27-47	
Baba Yaşı				
X̃ [ÇAA],	39 [11]	43,5 [12]	42,5 [12]	0,798
Alt-Üst	35-52	30-49	30-52	
Kardeş Sayısı				
X̃ [ÇAA],	2,5 [2]	2,5 [2]	2,5 [2]	0,878
Alt-Üst	1-3	1-4	1-4	
Annenin Eğitim Durumu: n, (%)				
Okur-yazar değil	0 (0)	1 (12,5)	1 (6,25)	0,675
İlkokul Mezunu	1 (12,5)	1 (12,5)	2 (12,5)	
Ortaokul Mezunu	1 (12,5)	2 (25)	3 (18,75)	
Lise Mezunu	3 (37,5)	3 (37,5)	6 (37,5)	
Üniversite Mezunu	3 (37,5)	1 (12,5)	4 (25)	
Babanın Eğitim Durumu: n, (%)				
Okur-yazar değil	0 (0)	2 (25)	2 (12,5)	0,323
İlkokul Mezunu	1 (12,5)	0 (0)	1 (6,25)	
Ortaokul Mezunu	0 (0)	1 (12,5)	1 (6,25)	
Lise Mezunu	3 (37,5)	3 (37,5)	6 (37,5)	
Üniversite Mezunu	4 (50)	2 (25)	6 (37,5)	
Annenin Mesleği: n, (%)				
Memur	1 (12,5)	0 (0)	1 (6,25)	0,319
Öğretmen	1 (12,5)	0 (0)	1 (6,25)	
Çalışmıyor	6 (75)	8 (100)	14 (87,5)	
Babanın Mesleği: n, (%)				
Memur	1 (12,5)	1 (12,5)	2 (12,5)	0,721
Mühendis	1 (12,5)	0 (0)	1 (6,25)	
İşçi	5 (62,5)	5 (62,5)	10 (62,5)	
Diğer	1 (12,5)	2 (25)	3 (18,75)	
Anne Babanın Birliktelik Durumu: n, (%)				
Evli	8 (100)	7 (87,5)	15 (93,75)	0,302
Ayrı	0 (0)	1 (12,5)	1 (6,25)	

Sayısal değişkenler: Mann Whitney U Testi; Kategorik Değişkenler: Pearson Ki-Kare Testi; $p<0,05$. X̃: Medyan, ÇAA: Çeyrekler Arası Açıklık, n: Sayı. Grup 1: Düşük FODMAP Diyeti + Probiyotik, Grup 2: Probiyotik.

Çalışmaya katılan bireylerin başlangıçtaki klinik durum ve antropometrik özelliklerine ilişkin verilerin çalışma gruplarına göre dağılımı Tablo 4.2.' de verilmiştir. Buna göre, Grup 1' deki bireylerin OSB için hastaneye ilk başvuru yaşı medyan değeri 3,5; Grup 2'deki bireylerin ise 3,25' dir. Grup 1'deki bireylerin doğumda anne yaşı medyan değeri 26,5; baba yaşı medyan değeri 28,5 tir. Grup 2'deki bireylerin ise doğumda anne yaşı medyan değeri 30,5; baba yaşı medyan değeri 35' dir. Bireylerin konuşma düzeyine bakıldığında her iki gruptaki bireylerin de %50'si basit cümleler kurabilmekte, tüm bireyler arasından sadece 1 kişi akıcı konuşabilmektedir. Grup 1'deki bireylerin tamamı Grup 2'deki bireylerin ise %87,5'i özel eğitim almaktadır. Bireylerin gastrointestinal bulgularına bakıldığında, QPGS-RIII'e göre her iki gruptaki bireylerin de %50'si fonksiyonel konstipasyon, %37,5'i irritabl bağırsak sendromu, %12,5'i fonksiyonel dispepsi semptomuna sahiptir. Dışkı tipi açısından Grup 1'deki bireylerin %75'i, grup 2'deki bireylerin %37,5'i Bristol Dışkı Skalasına göre normal dışkı tipine sahiptir. Çalışmaya alınan OSB hastalarının antropometrik özelliklerine bakıldığında Grup 1'deki bireylerin ağırlık medyan değeri 38 kg, boy medyan değeri 141,5 cm, BKİ medyan değeri 19,50; Grup 2'deki bireylerin ise ağırlık medyan değeri 32,5 kg, boy medyan değeri 131 cm, BKI medyan değeri 18,05' dir. Belirtilen klinik ve antropometrik özellikler açısından gruplar arası istatistiksel olarak fark yoktur ($p>0,05$).

Tablo 4.2: Bireylerin Klinik Durum ve Antropometrik Özelliklerinin Dağılımı

	Grup 1	Grup 2	Toplam	p
İlk Başvuru Yaşı				
X̃ [ÇAA],	3,5 [1]	3,25 [2]	3,5 [1]	0,721
Alt-Üst	2-5	2-7	2-7	
Doğumda Anne Yaşı				
X̃ [ÇAA],	26,5 [11]	30,5 [11]	27,5 [11]	0,721
Alt-Üst	21-36	18-38	18-38	
Doğumda Baba Yaşı				
X̃ [ÇAA],	28,50 [9]	35 [15]	33 [11]	0,442
Alt-Üst	27-42	24-42	24-42	
Konuşma Düzeyi: n, (%)				
Konuşma Yok	2 (25,0)	1 (12,5)	3 (18,75)	0,721
Tek Kelimeler	2 (25,0)	2 (25,0)	4 (25)	
Basit Cümleler	4 (50,0)	4 (50,0)	8 (50)	
Akıcı Konuşma	0 (0)	1 (12,5)	1 (6,3)	
Özel Eğitim: (n, %)				
Evet	8 (100)	7 (87,5)	15 (93,75)	0,302
Hayır	0 (0)	1 (12,5)	1 (6,25)	
GİS Semptomu (PGSA-RIII): n, (%)				
Fonksiyonel Dispepsi	1 (12,5)	1 (12,5)	2 (12,5)	1,000
Fonksiyonel Konstipasyon	4 (50,0)	4 (50,0)	8 (50,0)	
İrritabl Bağırsak Sendromu	3 (37,5)	3 (37,5)	6 (37,5)	
Dışkı Tipi (Bristol Dışkı Skalası): n, (%)				
Tip 1-2 (konstipe)	1 (12,5)	3 (37,5)	4 (25)	0,413
Tip 3-4 (normal)	6 (75,0)	3 (37,5)	9 (56,25)	
Tip 5-7 (dışkı kaybı)	1 (12,5)	2 (25,0)	3 (18,75)	
Ağırlık (kg)				
X̃ [ÇAA],	38 [28]	32,5 [12]	34,5 [16]	0,382
Alt-Üst	17-95	20-44	17-95	
Boy (cm)				
X̃ [ÇAA],	141,5 [15]	131 [7]	135,5 [15]	0,130
Alt-Üst	112-156	120-140	112-156	
BKİ (kg/m^2)				
X̃ [ÇAA],	19,50 [12]	18,05 [6]	19,25 [7]	0,505
Alt-Üst	14-39	14-27	14-39	
BKİ Persentil				
<5	1 (12,5)	0 (0)	1 (6,25)	0,695
5-15	1 (12,5)	1 (12,5)	2 (12,50)	
15-25	0 (0)	1 (12,5)	1 (6,25)	
25-50	0 (0)	1 (12,5)	1 (6,25)	
50-75	2 (25)	1 (12,5)	3 (18,75)	
75-85	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
85-95	2 (25)	1 (12,5)	3 (18,75)	
>95	2 (25)	3 (37,5)	5 (31,25)	

Sayısal değişkenler: Mann Whitney U Testi; Kategorik Değişkenler: Pearson Ki-Kare Testi; p<0,05. X̃: Medyan, ÇAA: Çeyrekler Arası Açıklık, n: Sayı. Grup 1: Düşük FODMAP Diyeti + Probiyotik, Grup 2: Probiyotik

Tablo 4.3.'de çalışmaya katılan bireylerin son 1 ay içerisinde başlangıç ve çalışma sonundaki yüksek FODMAP kaynağı besinleri tüketim sıklığına göre günlük tüketim miktarları medyan değerleri verilmiştir. Beyaz ekmek, kuru fasulye, nohut, mercimek, hamur işi, bisküvi, yoğurt, ayran, beyaz peynir, soğan, bezelye, sarımsak, elma, armut ve kuru meyve miktarları, düşük FODMAP diyeti uygulayan Grup 1'de bir ayın sonunda anlamlı şekilde azalmıştır ($p<0,05$). Beyaz ekmek, makarna, bulgur, sütlü tatlı, hamur işi, bisküvi, meyve suyu, süt, yoğurt, soğan ve elma miktarlarında çalışma sonunda iki grup arasında anlamlı ölçüde fark bulunmuştur ($p<0,05$). Bireylerin tüketmediği besinler grup içi veya gruplar arası istatistiksel anlamlılığı yansıtmadığından analizden çıkarılmıştır.

Tablo 4.3: Bireylerin Yüksek FODMAP Kaynağı Besinleri Günlük Tüketim Miktarları

	Grup 1			**Grup 2**			**Gruplar Arası**	
	Başlangıç	**4. Hafta**	**p**	**Başlangıç**	**4. Hafta**	**p**	**p**	**p**
	X̃ [ÇAA]	**X̃ [ÇAA]**		**X̃ [ÇAA]**	**X̃ [ÇAA]**		**Başlangıç**	**4. Hafta**
Beyaz ekmek	85 [142,5]	0 [0]	**0,042**	100 [42,5]	87,5[47,5]	0,109	0,721	**0,005**
Makarna	30 [40]	0 [0]	0,066	25 [52,5]	15 [52,5]	0,317	0,574	**0,015**
Bulgur	5 [13,75]	0 [0]	0,066	10 [8,25]	8,5 [8,75]	0,655	0,798	**0,010**
Kurufasulye	6 [8,75]	0 [0]	**0,027**	2,5 [5]	0 [5]	0,317	0,195	0,234
Nohut	5 [9]	0 [0]	**0,026**	0 [5]	0 [3,75]	0,317	0,130	0,442
Mercimek	10 [8,75]	0 [0]	**0,026**	5 [4]	4,5 [5]	0,317	0,195	0,105
Bal	1 [8,25]	0 [0]	0,066	1 [8,25]	0 [8]	0,317	0,959	0,234
Sütlü tatlı	0 [77,5]	0 [0]	0,109	30 [132,5]	20 [137,5]	0,317	0,195	**0,038**
Hamur işi	30 [87,5]	0 [7,5]	**0,041**	55 [42,5]	55 [42,5]	0,317	0,382	**0,015**
Bisküvi	32,5 [56,25]	0 [0]	**0,028**	30 [75]	20 [27,5]	0,109	0,798	**0,003**
Meyve suyu	5 [82,5]	0 [0]	0,109	100 [165]	75 [150]	0,180	0,195	**0,050**
Süt	0 [100]	0 [0]	0,102	75 [170]	50 [145]	0,317	0,130	**0,002**
Yoğurt	100 [100]	0 [0]	**0,016**	80 [167,5]	80 [125]	0,180	**0,002**	**0,038**
Ayran	50 [162,5]	0 [0]	**0,038**	45 [82,5]	40 [52,5]	0,317	0,721	0,065
Beyaz peynir	30 [32,5]	0 [8,75]	**0,042**	0 [0]	0 [0]	0,317	**0,028**	0,234
Kaşar peynir	0 [15]	0 [0]	0,180	5 [27,5]	0 [17,5]	0,317	0,442	0,234
Lahana	0 [20]	0 [0]	0,180	0 [0]	0 [0]	1,000	0,234	0,721
Mantar	0 [13]	0 [0]	0,109	0 [3,75]	0 [3,75]	1,000	0,574	0,442
Soğan	20 [15]	0 [0]	**0,020**	20 [28,75]	20 [28,75]	1,000	0,645	**0,050**
Taze soğan	0 [23,75]	0 [0]	0,109	0 [0]	0 [0]	1,000	0,382	0,721
Bezelye	7,5 [17,75]	0 [0]	**0,028**	0 [0]	0 [0]	1,000	**0,021**	0,721
Sarımsak	3 [3,25]	0 [0]	**0,026**	1,5 [3]	1,5 [3]	1,000	0,328	0,105
Bamya	2,50 [13,75]	0 [0]	0,068	0 [0]	0 [0]	1,000	0,195	0,721
Elma	100 [117,5]	0 [0]	**0,017**	65 [150]	65 [150]	0,317	0,798	**0,010**
Armut	35 [87,5]	0 [0]	**0,017**	3,5 [27,5]	3,5 [27,5]	1,000	0,065	0,105
Ayva	0 [37,5]	0 [0]	0,317	0 [0]	0 [0]	1,000	0,645	0,959
Hurma	0 [28,75]	0 [0]	0,109	0 [3,75]	0 [3,75]	1,000	0,505	0,442
Kuru meyve	5 [5]	0 [0]	**0,034**	0 [2,25]	0 [0]	0,317	0,195	0,721

Grup içi: Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi; Gruplar Arası: Mann Whitney U Testi; $p<0,05$. X̃: Medyan, ÇAA: Çeyrekler Arası Açıklık. Grup 1: Düşük FODMAP Diyeti + Probiyotik, Grup 2: Probiyotik

Çalışmaya katılan bireylerin besin tüketim kayıtlarına göre aldıkları günlük enerji ve besin ögesi miktarlarının gruplara göre dağılımı Tablo 4.4.' de yer almaktadır. Buna göre Grup 1'deki bireylerin günlük enerji alımı medyan değeri 1855,69 kkal, Grup 2'deki bireylerin ise 1827,01 kkal'dir. Karbonhidratlar içerisinden günlük tüketilen günlük monosakkarit, disakkarit, oligosakkarit ve polisakkarit miktarları medyan değerleri Grup 1 için sırasıyla 16,12 g, 38,21 g, 0,04 g ve188,87 g iken Grup 2 için sırasıyla 27,74 g, 42,85 g, 2,44 g ve 110,23 g'dır. Günlük toplam lif miktarı medyan değeri Grup 1 için 14,35 g, Grup 2 için ise 17,18 g' dır. Günlük çözünür lif miktarı medyan değeri Grup 1 için 4,27 g, Grup 2 için ise 6,01 g' dır. Günlük FODMAP miktarını oluşturan besin ögelerinden laktoz, emilemeyen oligosakkarit ve şeker alkollerinin günlük tüketim miktarları medyan değeri Grup 1 için sırasıyla 6,30 g, 0,01 g ve 0,07 g iken Grup 2 için ise sırasıyla 9,40 g, 0,71 g ve 1,91 g' dır. Günlük FODMAP miktarı medyan değeri Grup 1 için 6,33 g, Grup 2 için 11,77 g' dır. Günlük monosakkarit, fruktoz, laktoz, oligosakkarit, polisakkarit, çözünür lif, sorbitol, şeker alkolleri ve FODMAP tüketim miktarları iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı bulunmuştur ($p<0,05$). Enerji ve diğer besin ögeleri açısından iki grup arasında fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.4: Bireylerin Günlük Enerji ve Besin Ögeleri Tüketim Miktarları

Enerji ve Besin Ögeleri	Grup 1 X̃ [ÇAA]	Grup 2 X̃ [ÇAA]	p
Enerji (kkal)	1855,69 [269,72]	1827,01 [175,64]	0,505
Protein (g)	70,44 [15,90]	66,68 [12,70]	0,645
Yağ (g)	79,56 [7,73]	75,87 [14,74]	0,234
Karbonhidrat (g)	219,26 [56,83]	202,21 [25,85]	0,328
Monosakkarit (g)	16,12 [12,33]	27,74 [12,15]	**0,010**
Glikoz (g)	8,43 [7,03]	11,11 [3,69]	0,27
Fruktoz (g)	7,70 [5,29]	14,63 [9,24]	**0,003**
Disakkarit (g)	38,21 [16,81]	42,85 [19,07]	0,105
Laktoz (g)	6,30 [1,84]	9,40 [6,03]	**0,038**
Sükroz (g)	33,73 [18,38]	36,08 [20,41]	0,328
Oligosakkarit (g)	0,04 [0,01]	2,44 [2,72]	**0,010**
Emilebilen (g)	0,035 [0,02]	1,52 [1,01]	**0,002**
Emilemeyen (g)	0,01 [0,02]	0,71 [1,74]	**0,010**
Polisakkarit (g)	166,87 [63,95]	110,23 [14,44]	**0,028**
Toplam Lif (g)	14,35 [7,62]	17,18 [4,57]	0,279
Çözünür Lif (g)	4,27 [1,44]	6,01 [1,61]	**0,028**
Çözünmez Lif (g)	9,71 [3,89]	11,39 [3,42]	0,130
Şeker Alkolleri (g)	0,07 [0,21]	1,91 [1,90]	**0,001**
Mannitol (g)	0,02 [0,05]	0,0 [0,03]	0,382
Sorbitol (g)	0,0 [0,20]	1,91 [1,94]	**0,001**
Ksilitol (g)	0,005 [0,03]	0,0 [0,02]	0,505
Toplam FODMAP (g)	6,33 [0,87]	11,77 [4,76]	**0,000**

Mann Whitney U Testi; $p<0,05$. X̃: Medyan, ÇAA: Çeyrekler Arası Açıklık. Grup 1: Düşük FODMAP Diyeti + Probiyotik, Grup 2: Probiyotik

Çalışmaya katılan bireylerin dahil oldukları gruplara göre başlangıç ve çalışma sonunda SDKL ölçeği ile saptanan davranış durumları, Gİ semptom bulguları ve BDS'ye göre dışkı tipine ilişkin bulgular Tablo 4.5.' de yer almaktadır. Buna göre SDKL alt ölçeklerinden irritabilite, letarji, stereotipi ve hiperaktivite ile toplam skor her iki grupta da başlangıç ve çalışma sonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde fark göstermiştir ($p<0,05$). Sorun Davranış Kontrol Listesi alt ölçeklerinden konuşma bozukluğunda ise, her iki grupta da başlangıç ve çalışma sonu arasında fark görülmemiştir ($p>0,05$). Gruplar arasında SDKL ölçeği açısından başlangıç ve çalışma sonunda istatistiksel fark görülmemiştir ($p>0,05$). Bristol Dışkı Skalasına göre her iki grupta da başlangıç ve çalışma sonunda grup içi veya gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bireylerin Gİ semptomları açısından PGSA-RIII'e göre Grup 1'de sadece 1 örnekte fonksiyonel konstipasyon devam ederken, geri kalan tüm hastalarda semptomlarda iyileşme görülmüş, gruplar arasında fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.5. Bireylerin Davranış Durumları, Dışkı Tipi ve Gastrointestinal Semptomları ile İlgili Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı

	Grup 1			**Grup 2**			**Gruplar Arası**	
	0. Gün	**4. Hafta**	**p**	**0. Gün**	**4. Hafta**	**p**	**p 0. Gün**	**p 4. Hafta**
SDKL X̃ [ÇAA]								
İrritabilite	20,00 [16]	13,50 [10]	**0,012**	20,00 [7]	13,50 [7]	**0,012**	0,959	0,959
Letarji/ Sosyal Geri Çekilme	15,00 [14]	12 [18]	**0,012**	15,00 [10]	10 [7]	**0,011**	0,645	0,645
Stereotipi	11,50 [6]	10 [8]	**0,017**	11 [6]	5,50 [5]	**0,017**	0,505	0,195
Hiperaktivite	24,00 [18]	19 [18]	**0,012**	25 [7]	14,50 [9]	**0,012**	0,574	0,645
Konuşma Bozukluğu	4,50 [11]	3,50 [10]	0,102	5 [9]	3,50 [7]	0,066	0,798	0,959
Toplam	82,00 [42]	68 [20]	**0,012**	74,00 [14]	46 [18]	**0,012**	0,442	0,195
BDS X̃ [ÇAA]	4 [1]	4 [0]	0,414	3,50 [3]	4 [0]	0,234	0,721	1,000
PGSA-RIII n (%)			0,565				1,000	
•Fonksiyonel Dispepsi	1 (12,5)	0 (0)		1 (12,5)	0 (0)	-		0,302
•Fonksiyonel Konstipasyon	4 (50,0)	1 (12,5)		4 (50,0)	0 (0)			
•İrritabl Bağırsak Sendromu	3 (37,5)	0 (0)		3 (37,5)	0 (0)			

Sayısal Değişkenler Grup içi: Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi; Gruplar Arası: Mann Whitney U Testi; Kategorik Değişkenler: Pearson Ki Kare Testi; $p<0,05$. X̃: Medyan, ÇAA: Çeyrekler Arası Açıklık. Grup 1: Düşük FODMAP Diyeti + Probiyotik, Grup 2: Probiyotik

Bireylerin antropometrik özelliklerinden vücut ağırlığı ve Beden Kitle İndeksinin (BKİ) çalışma gruplarına göre başlangıç ve çalışma sonundaki bulgularına ilişkin bilgiler Tablo 4.6.'da özetlenmiştir. Buna göre Grup 1' deki bireylerin vücut ağırlığı medyan değeri başlangıçta 38 kg, çalışma sonunda 36,5 kg iken BKİ medyan değeri başlangıçta 19,50, çalışma sonunda 19,25' dir. Grup 2' deki bireylerin ise vücut ağırlığı medyan değeri başlangıçta 32,5 kg, çalışma sonunda 33 kg iken BKİ medyan değeri başlangıçta ve çalışma sonunda 18,05 dir. Vücut ağırlığı ve BKİ açısından başlangıç ve çalışma sonunda grup içi ve gruplar arasında istatistiksel anlamlılık görülmemiştir (p>0,05)

Tablo 4.6. Bireylerin Antropometrik Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı

	Grup 1			**Grup 2**			**Gruplar Arası**	
	0. Gün X̃ [ÇAA]	**4. Hafta X̃ [ÇAA]**	**p**	**0. Gün X̃ [ÇAA]**	**4. Hafta X̃ [ÇAA]**	**p**	**p 0. Gün**	**p 4. Hafta**
Ağırlık (kg)	38 [28]	36,5 [23,4]	0,078	32,5 [12]	33 [12,3]	0,317	0,382	0,442
BKİ	19,50 [12]	19,25 [9,85]	0,080	18,05 [6]	18,05 [5,55]	0,317	0,505	0,645

Grup içi: Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi; Gruplar Arası: Mann Whitney U Testi; p<0,05. X̃: Medyan, ÇAA: Çeyrekler Arası Açıklık. Grup 1: Düşük FODMAP Diyeti + Probiyotik, Grup 2: Probiyotik

Çalışmaya katılan tüm hastaların başlangıçta yapılan fekal mikrobiyota analizine ve davranış ölçeğine (SDKL) göre, bakterilerin görece bolluğu ile davranış ölçeği skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde korelasyon içinde olan veriler Tablo 4.7.' de yer almaktadır. Buna göre SDKL toplam skoru ile *Streptococcaceae* ailesi ve *Streptococcus* cinsi bakteriler arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde negatif yönde orta düzeyde korelasyon görülmekte iken, *Dorea longicatena* türü ile pozitif yönde orta düzeyde korelasyon bulunmaktadır (sırasıyla r:-0,523, r:-0,507, r:0,660; p<0,05).

Sorun Davranış Kontrol Listesi alt ölçeği irritabilite ile *Bacilli* sınıfı, *Bacteroidaceae* ailesi, *Streptococcaceae* ailesi ve *Streptococcus* cinsi bakteriler ile anlamlı ölçüde negatif yönde orta düzeyde; *Erysipelotrichaceae* ailesi ile ise pozitif yönde orta düzeyde korelasyon bulunmaktadır (sırasıyla r:-0,522, r:-0,516, r:-0,506, r:-0,504, r:0,504; $p<0,05$). Letarji ile *Roseburia* cinsi bakteriler arasında anlamlı ölçüde negatif yönde orta düzeyde bir korelasyon bulunmaktadır (r:-0,509, $p<0,05$).

Stereotipi ile *Proteabacteria* filumu, *Bacilli* sınıfı, *Gammaproteobacteria* sınıfı, *Enterobacteriaceae* ailesi bakteriler anlamlı ölçüde negatif yönde güçlü düzeyde korele iken; *Streptococcaceae* ailesi ve *Streptococcus* cinsi bakteriler ile anlamlı ölçüde negatif yönde çok güçlü düzeyde korelasyon içindedir (sırasıyla r :-0,697, r: -0,819, r: -0,751, r:-0,746, r: -0,896, r: -0,910; $p<0,05$). Hiperaktivite ile *Bacilli* sınıfı bakteriler arasında anlamlı ölçüde negatif yönde orta düzeyde korelasyon vardır (r:-0,500; $p<0,05$).

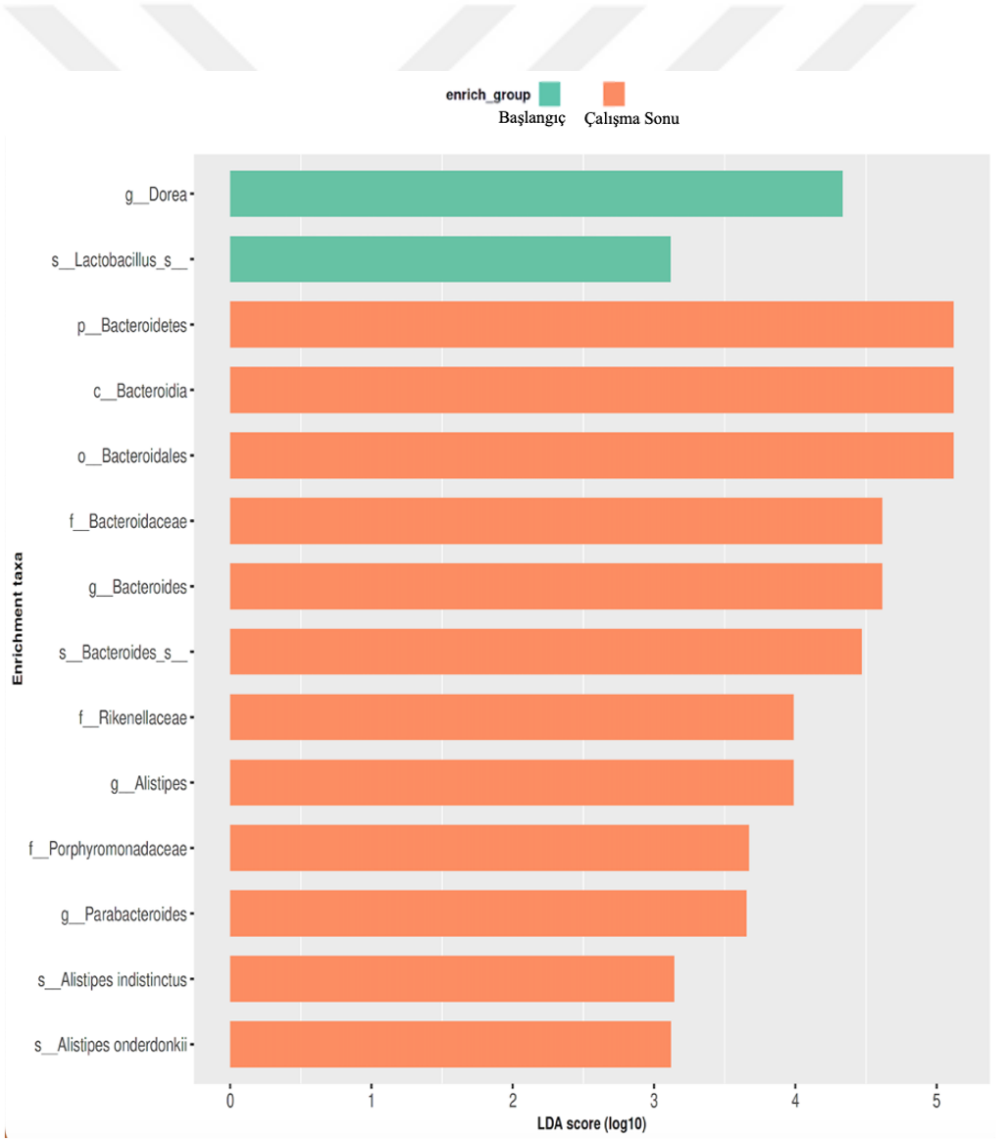
Konuşma bozukluğu ile *Deltaproteobacteria* sınıfı arasında negatif, *Peptostreptococcaceae, Streptococcaceae* aileleri ve *Streptococcus* cinsi arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon bulunmaktadır (sırasıyla r:-0,623, r:0,622, r:0,640, r:0,615; $p<0,05$).

Tablo 4.7: Başlangıçta Bütün Hastalar Arasında Mikrobiyota Görece Bolluk ile SDKL Skoru Arasındaki Korelasyon

SDKL	Bakteri	r	p*
Toplam	*Streptococcaceae* (a)	-0,523	0,038
	Streptococcus (c)	-0,507	0,045
	Dorea longicatena (t)	0,660	0,005
İrritabilite	*Bacilli* (s)	-0,522	0,038
	Bacteroidaceae (a)	-0,516	0,041
	Erysipelotrichaceae (a)	0,504	0,046
	Streptococcaceae (a)	-0,506	0,046
	Streptococcus (c)	-0,504	0,046
	Dorea longicatena (t)	0,699	0,003
Letarji/Sosyal Geri Çekilme	*Roseburia* (c)	-0,509	0,044
	[Ruminococcus] gnavus (t)	-0,514	0,042
	Veillonella parvula (t)	-0,615	0,011
Stereotipi	*Proteobacteria* (f)	-0,697	0,003
	Bacilli (s)	-0,819	0,000
	Gammaproteobacteria (s)	-0,751	0,001
	Actinomycetaceae (a)	-0,497	0,050
	Enterobacteriaceae (a)	-0,746	0,001
	Peptostreptococcaceae (a)	-0,507	0,045
	Streptococcaceae (a)	-0,896	0,000
	Oscillospira (c)	0,545	0,029
	Streptococcus (c)	-0,910	0,000
	[Ruminococcus] gnavus (t)	-0,711	0,002
	Clostridium ramosum (t)	-0,506	0,046
	Veillonella parvula (t)	-0,536	0,032
Hiperaktivite	*Bacilli* (s)	-0,500	0,048
Konuşma bozukluğu	*Bacilli* (s)	0,542	0,030
	Deltaproteobacteria (s)	-0,623	0,010
	Gammaproteobacteria (s)	0,499	0,049
	Peptostreptococcaceae (a)	0,622	0,010
	Streptococcaceae (a)	0,640	0,008
	Clostridium (c)	0,552	0,027
	Streptococcus (c)	0,615	0,011
	[Ruminococcus] gnavus (t)	0,734	0,001
	Veillonella parvula (t)	0,548	0,028

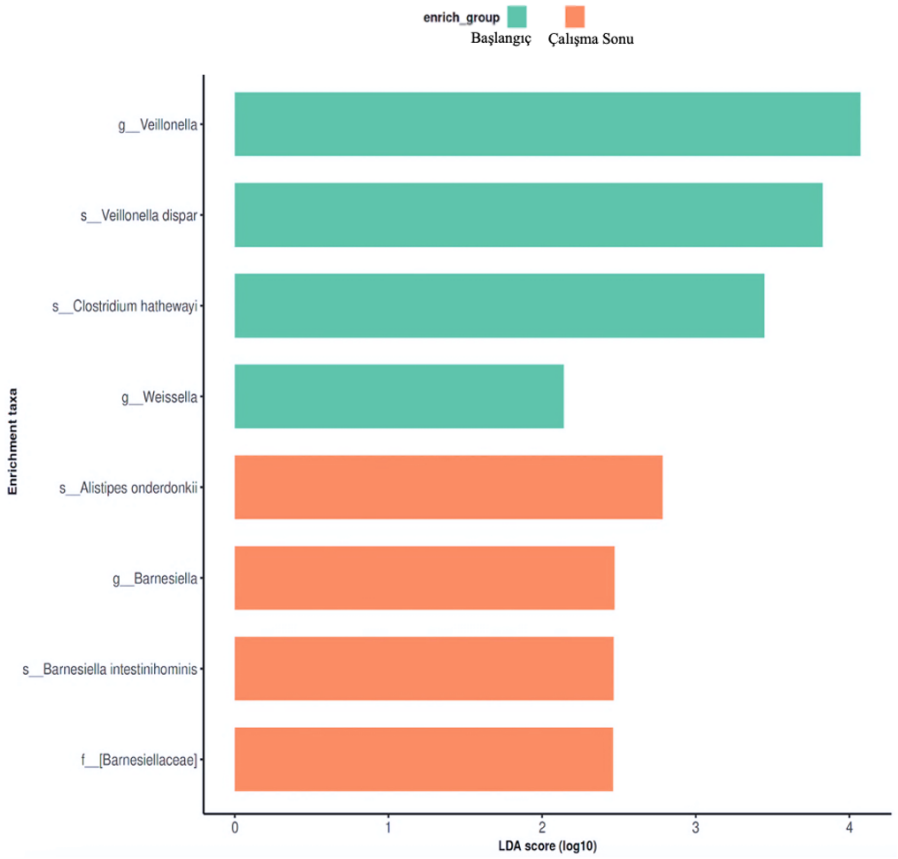
Spearman's Rank Correlation Test; f: filum; s: sınıf; a: aile; c: cins; t: tür. *p<0,05

Çalışmaya katılan hastalardan "Düşük FODMAP Diyeti ve Probiyotik" grubuna dahil olanların çalışmanın başlangıç ve sonundaki fekal mikrobiyota Lefse (linear discriminant analysis effect size) analizlerine göre, görece bolluğu istatistiksel olarak anlamlı ölçüde ($p<0,05$) değişen (azalan veya artan) bakteri gruplarının grafiği Şekil 4.1.' de gösterilmiştir. Buna göre *Bacteroidetes* filumu, *Bacteroidia* sınıfı, *Bacteroidales* takımı, *Bacteroidaceae* ailesi, *Bacteroides* cinsi, *Rikenellaceae* ailesi, *Alistipes* cinsi, *Porphyromonadaceae* ailesi, *Parabacteroides* cinsi, *Alistipes indistinctus* türü ve *Alistipes onderdonkii* türü bakteriler anlamlı ölçüde artarken, *Dorea* cinsi ve *Lactobacillus* türü bakteriler anlamlı ölçüde azalmıştır ($p<0,05$). *Lactobacillus* bakterilerinin analizinde tür düzeyine inilememiştir.



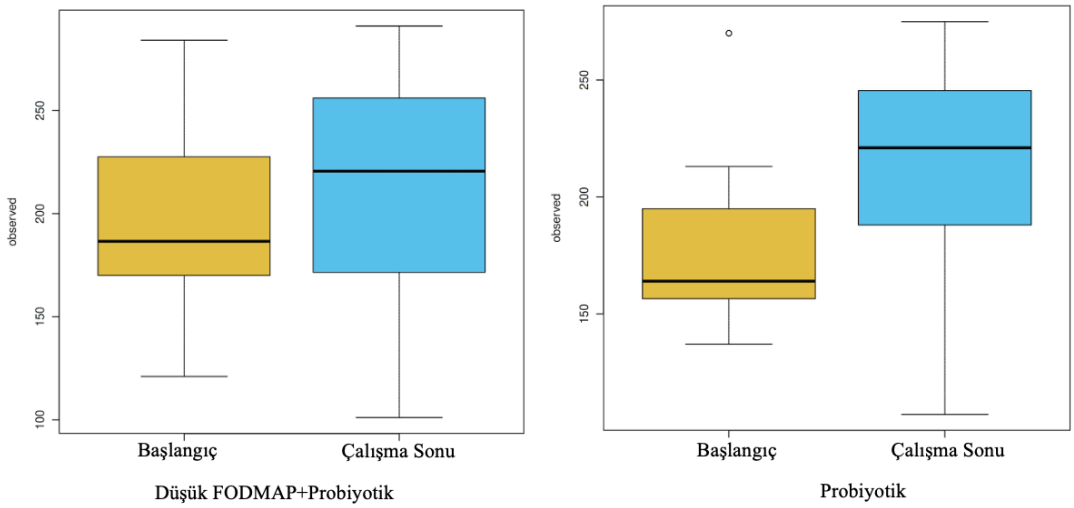
Şekil 4.1: Düşük FODMAP Diyeti + Probiyotik Grubunda Lefse Analizi. Tüm Parametreler $p<0,05$

Çalışmaya katılan hastalardan "Probiyotik" grubuna dahil olanların çalışmanın başlangıç ve sonundaki fekal mikrobiyota Lefse analizlerine göre, görece bolluğu istatistiksel olarak anlamlı ölçüde ($p<0,05$) değişen (azalan veya artan) bakteri gruplarının grafiği Şekil 4.2.' de gösterilmiştir. Buna göre *Alistipes onderdonkii* türü, *Barnesiella* cinsi, *Barnesiella intestinihominis* türü ve *[Barnesiellaceae]* ailesi bakterileri anlamlı ölçüde artarken, *Veillonella* cinsi, *Veillonella dispar* türü, *Clostridium hathewayi* türü ve *Weissella* cinsi bakteriler anlamlı ölçüde azalmıştır ($p<0,05$).



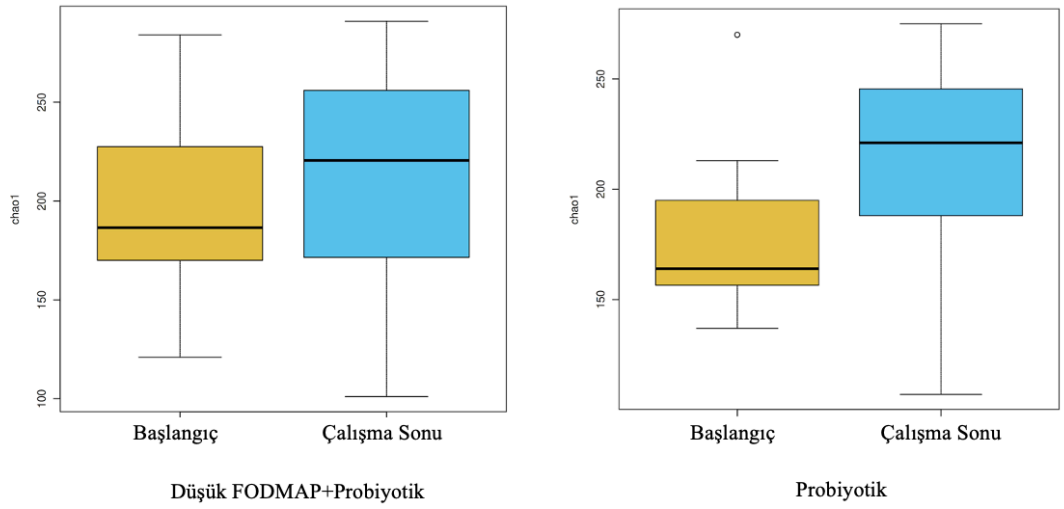
Şekil 4.2: Probiyotik Grubunda Lefse Analizi. Tüm Parametreler $p<0,05$

Araştırmaya katılan hastaların çalışmanın başlangıç ve sonundaki fekal mikrobiyota alfa çeşitlilik analizlerinden mikrobiyal topluluğun zenginliği gösteren gözlemlenen operasyonel taksonomik ünite (OTU) analizi Şekil 4.3.' de gösterilmiştir. Buna göre bireylerin bağırsak mikrobiyal zenginliği her iki grupta da müdahale sonunda artmıştır, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı ölçüde değildir ($p>0,05$).



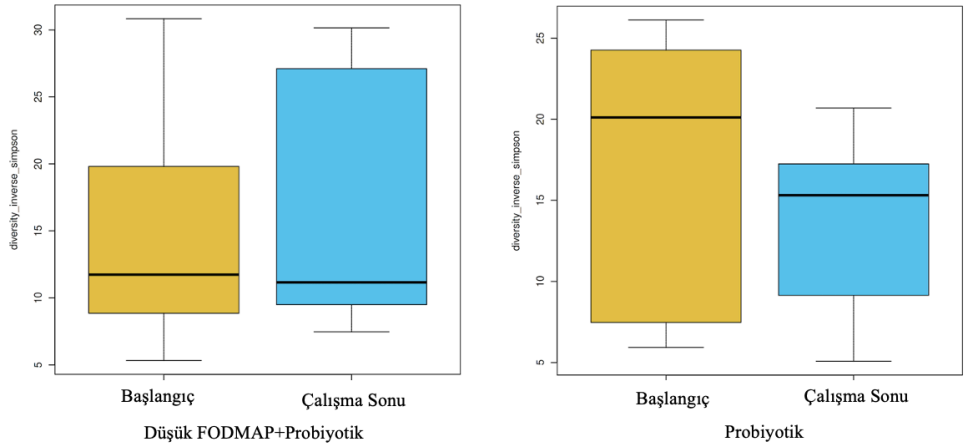
Şekil 4.3: Başlangıç ve çalışma sonunda gözlemlenen OTU analizi; p>0,05

Araştırmaya katılan bireylerin çalışmanın başlangıç ve sonundaki fekal mikrobiyota alfa çeşitlilik analizlerinden mikrobiyal topluluğun zenginliği gösteren Chao1 tahmini operasyonel taksonomik ünite (OTU) indeksi Şekil 4.4.' de gösterilmiştir. Buna göre her iki grupta bireylerin bağırsak mikrobiyal zenginliği müdahale sonunda artmıştır, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir (p>0,05).



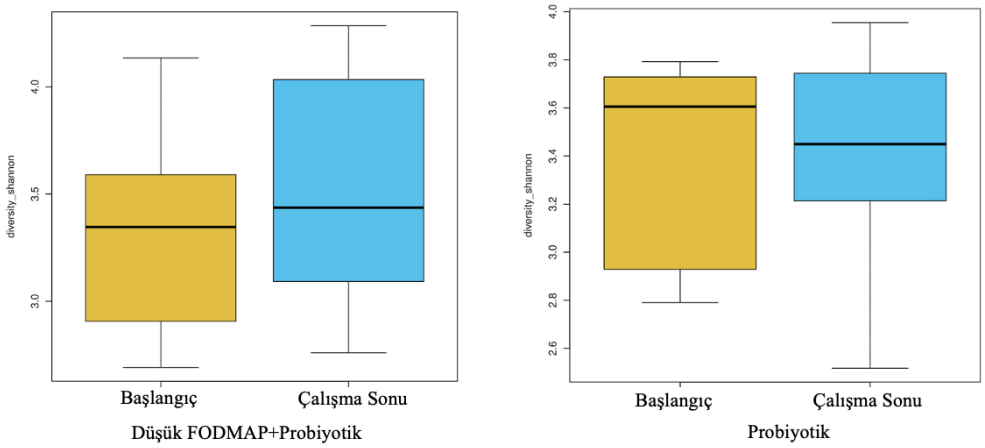
Şekil 4.4: Başlangıç ve çalışma sonunda Chao1 İndeksi; p>0,05

Çalışmaya katılan hastaların çalışmanın başlangıç ve sonundaki fekal mikrobiyota alfa çeşitlilik analizlerinden mikrobiyal topluluğun dağılımını gösteren Simpson indeksi Şekil 4.5.' de gösterilmiştir. Buna göre Probiyotik grubundaki bireylerin mikrobiyotası daha eşit bollukta bir dağılım sergilemektedir. Ancak iki grupta da başlangıç ve çalışma sonu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ölçüde değildir (p>0,05).



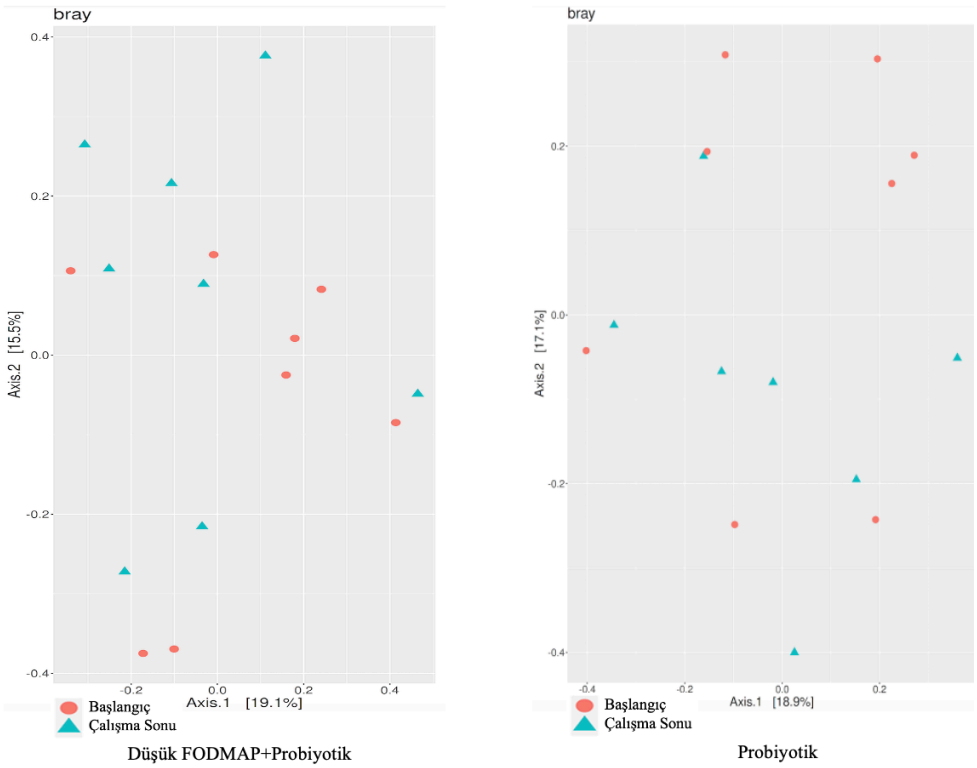
Şekil 4.5: Başlangıç ve çalışma sonunda Simpson İndeksi; p>0,05

Çalışmaya katılan hastaların fekal mikrobiyota alfa çeşitlilik analizlerinden mikrobiyal topluluğun hem zenginliğini, hem de dağılımını gösteren Shannon indeksi Şekil 4.6.' da gösterilmiştir. Buna göre her iki gruptaki bireylerin Shannon indeks değerleri çalışma sonunda anlamlı ölçüde değişmemiştir (p>0,05).



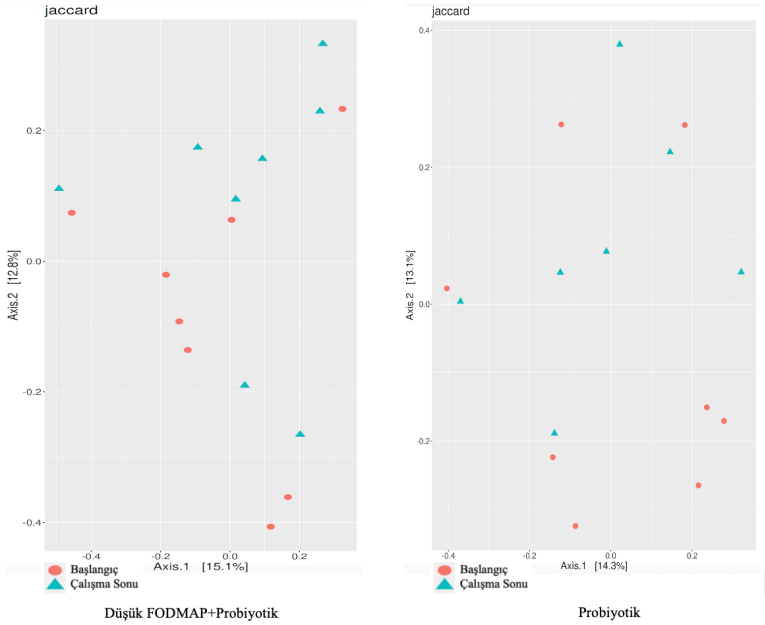
Şekil 4.6: Başlangıç ve çalışma sonunda Shannon İndeksi; p>0,05

Çalışmaya katılan bireylerin mikrobiyotasının beta çeşitliliğindeki değişime bakıldığında, PCoA (Principal Coordinates Analysis / Temel Koordinatlar Analizi) yöntemi ile yapılan Bray-Curtis Benzerlik İndeksi analizi Şekil 4.7.' de gösterilmiştir. Buna göre her iki gruptaki bireyler de, başlangıç ve çalışma sonundaki ölçümlerinde kümelenme oluşturmamıştır (p>0,05).



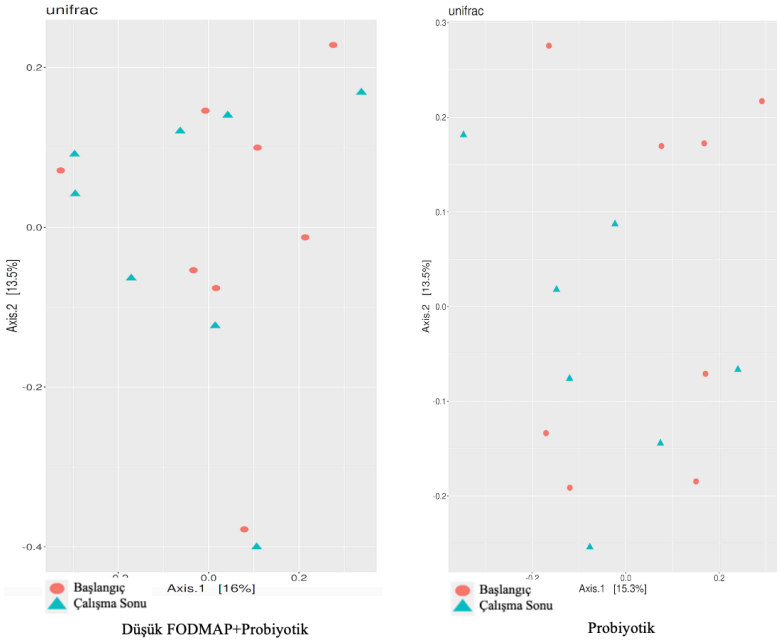
Şekil 4.7: Gruplara göre Bray-Curtis Benzerlik Analizi; p>0,05

Mikrobiyal beta çeşitliliğindeki değişim PCoA yöntemi ile yapılan Jaccard İndeksine göre Şekil 4.8.' de gösterilmiştir. Bu ölçüm yöntemine göre de her iki gruptaki bireyler başlangıç ve çalışma sonundaki ölçümlerinde kümelenme oluşturmamıştır (p>0,05).



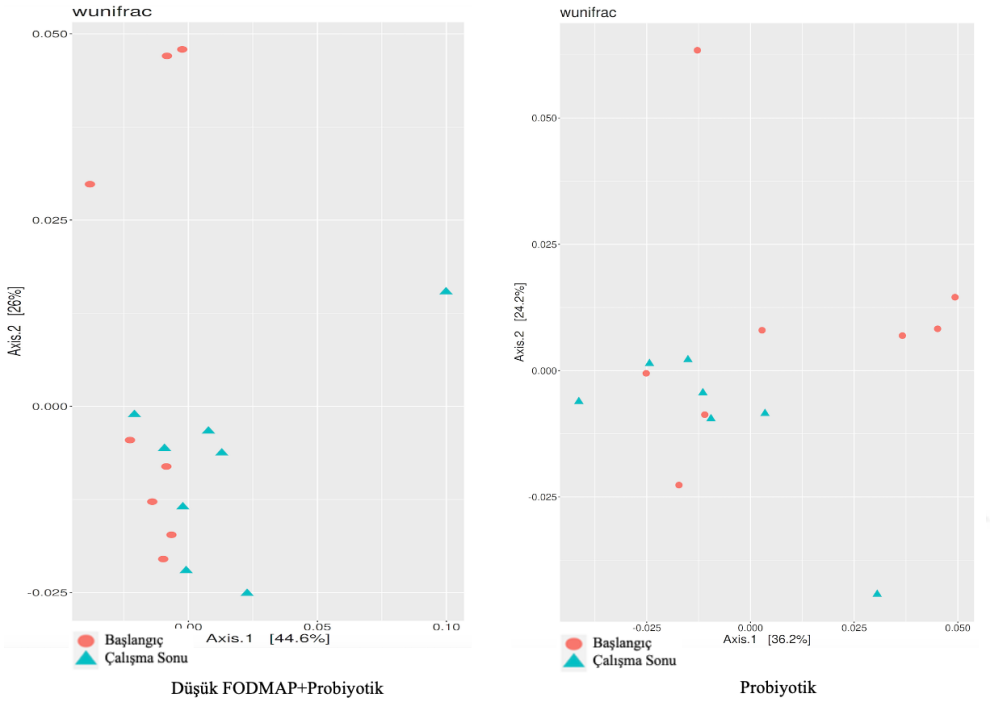
Şekil 4.8: Gruplara göre Jaccard İndeksi Analizi; p>0,05

Mikrobiyal beta çeşitlilikteki değişim PCoA yöntemi ile yapılan ağırlıksız Unifrac analizine göre Şekil 4.9.' da gösterilmiştir. Bu ölçüm yöntemine göre de her iki gruptaki bireyler başlangıç ve çalışma sonundaki ölçümlerinde bir kümelenme göstermemiştir (p>0,05).



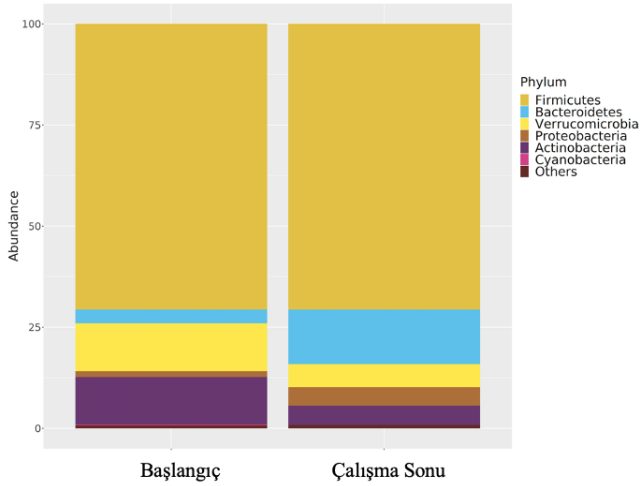
Şekil 4.9: Gruplara göre ağırlıksız Unifrac Analizi; p>0,05

Çalışmaya katılan bireylerin mikrobiyotasının beta çeşitliliğindeki değişime bakıldığında, PCoA yöntemi ile yapılan ağırlıklı Unifrac analizi Şekil 4.10.' da gösterilmiştir. Buna göre düşük FODMAP diyeti ve Probiyotik grubundaki bireylerin başlangıç ve çalışma sonundaki ölçümlerinde gruplar kendi içerisinde kümelenme oluşturarak anlamlı olarak ayrılmaktadır (p=0,02). Probiyotik grubunda ise anlamlı bir kümelenme görülmemiştir (p>0,05).



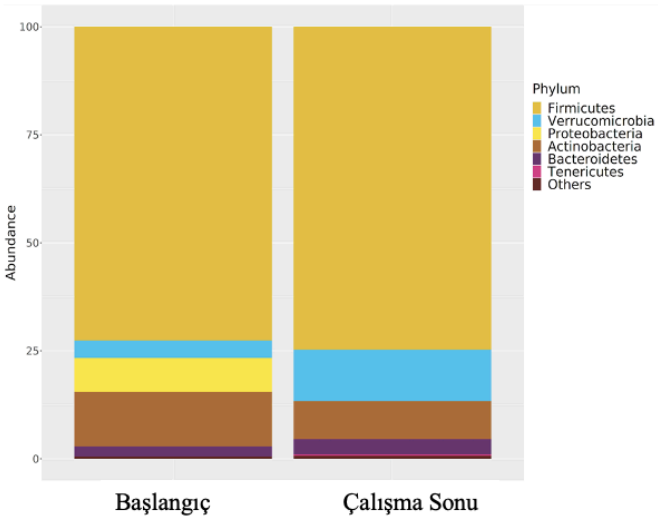
Şekil 4.10: Gruplara göre ağırlıklı Unifrac Analizi, Düşük FODMAP+Probiyotik: p=0,02; Probiyotik: p>0,05

Çalışmaya katılan hastalardan "Düşük FODMAP Diyeti ve Probiyotik" grubuna dahil olanların çalışmanın başlangıç ve sonundaki filum bazında fekal mikrobiyota görece bolluk analizini gösteren grafik Şekil 4.11.' de sunulmuştur. Buna göre bu gruptaki bireylerde *Firmicutes* filumu değişiklik göstermezken *Bacteroidetes* ve *Proteobacteria* filumları artmış, *Verrucomicrobia* ve *Actinobacteria* filumları ise azalmıştır. Bu değişimler içerisinde yalnızca *Bacteroidetes* filumundaki artış istatistiksel olarak anlamlı iken (p<0,05), diğer değişimler anlamlılık sınırları içerisinde değildir (p>0,05).



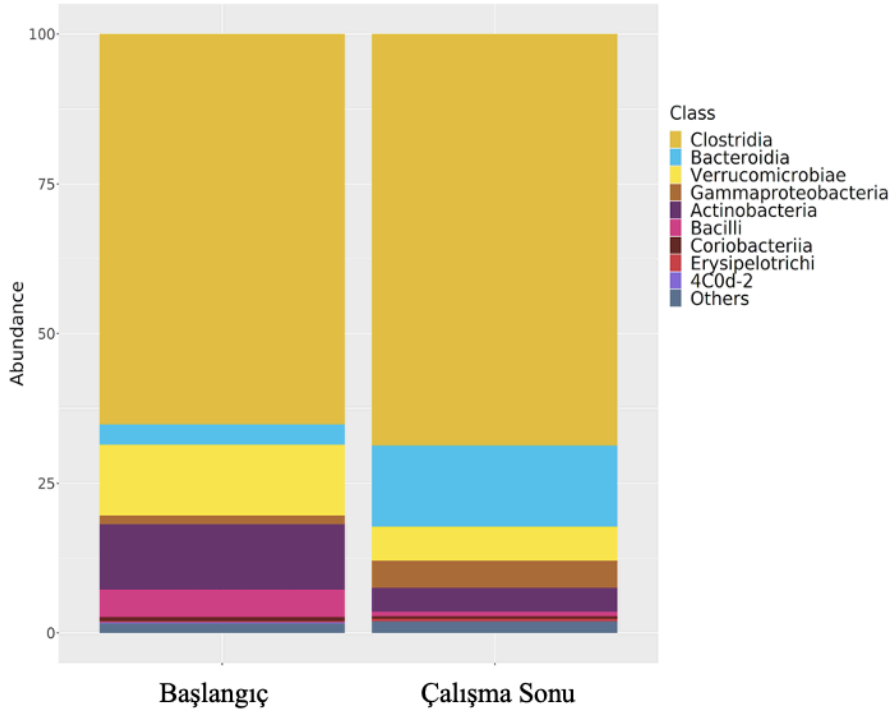
Şekil 4.11: Düşük FODMAP Diyeti ve Probiyotik Grubunda Filum Bazında Fekal Mikrobiyota Görece Bolluk Analizi

Çalışmaya katılan hastalardan "Probiyotik" grubuna dahil olanların çalışmanın başlangıç ve sonundaki filum bazında fekal mikrobiyota görece bolluk analizini gösteren grafik Şekil 4.12.' de sunulmuştur. Buna göre bu gruptaki bireylerde *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* filumlarında çok hafif bir artış görülürken, *Verrucomicrobia* ve *Tenericutes* filumları artmış, *Actinobacteria* ve *Proteobacteria* filumları ise azalmıştır. Ancak bu değişimler istatistiksel olarak anlamlılık sınırları içerisinde değildir (p>0,05).



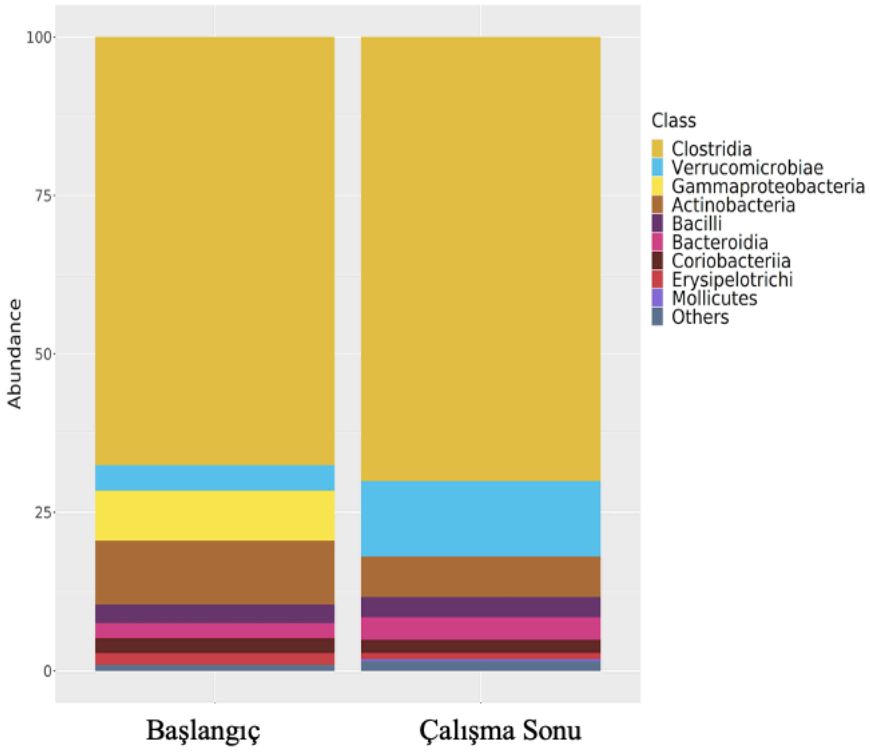
Şekil 4.12: Probiyotik Grubunda Filum Bazında Fekal Mikrobiyota Görece Bolluk Analizi.

Çalışmaya katılan hastalardan "Düşük FODMAP Diyeti ve Probiyotik" grubuna dahil olanların çalışmanın başlangıç ve sonundaki sınıf bazında fekal mikrobiyota görece bolluk analizini gösteren grafik Şekil 4.13.' de gösterilmiştir. Buna göre bu gruptaki bireylerde *Clostridia, Bacteroidia, Gammaproteobacteria* sınıfı bakteriler artarken, *Verrucomicrobiae, Actinobacteria* ve *Bacilli* sınıfı bakteriler ise azalmıştır. Bu değişimler içerisinde yalnızca *Bacteroidia* sınıfındaki artış istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0,05$), diğer değişimler istatistiksel anlamlılık sınırları içerisinde değildir ($p>0,05$).



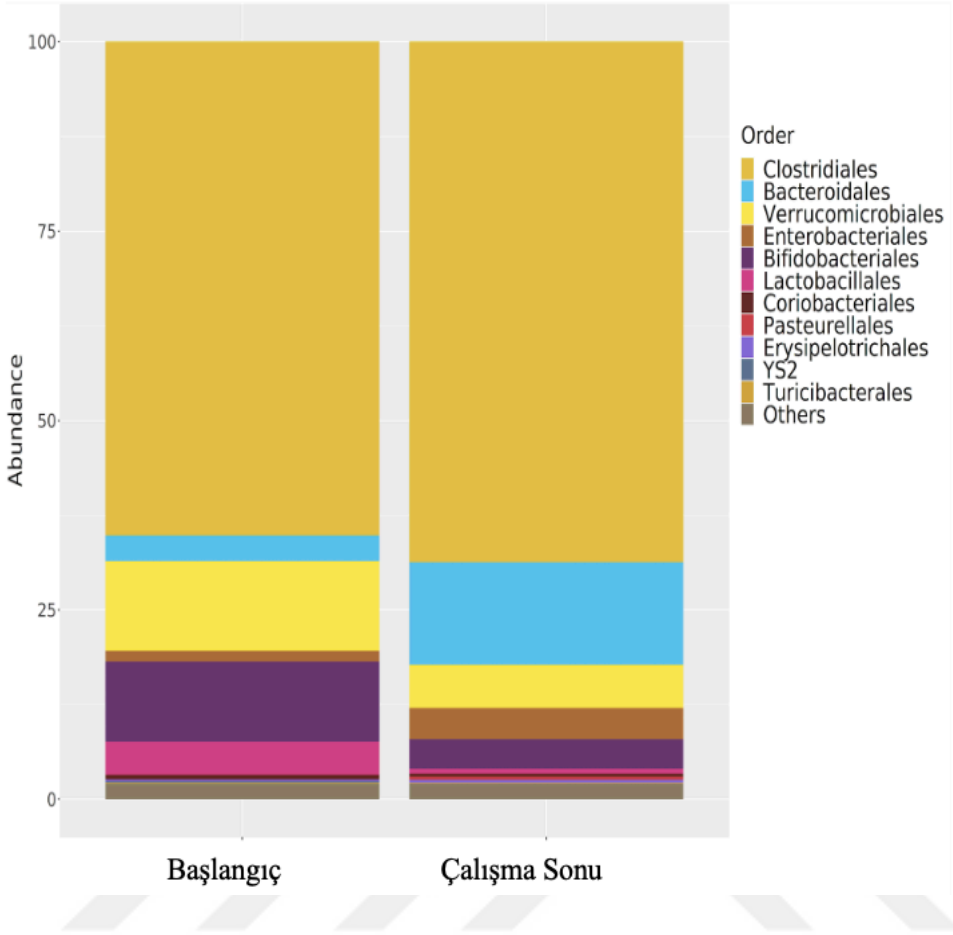
Şekil 4.13: Düşük FODMAP Diyeti ve Probiyotik Grubunda Sınıf Bazında Fekal Mikrobiyota Görece Bolluk Analizi.

Çalışmaya katılan hastalardan "Probiyotik" grubuna dahil olanların çalışmanın başlangıç ve sonundaki sınıf bazında fekal mikrobiyota görece bolluk analizini gösteren grafik Şekil 4.14.' de gösterilmiştir. Buna göre bu gruptaki bireylerde *Clostridia, Verrucomicrobiae, Bacilli, Bacteroidia* ve *Mollicutes* sınıfı bakteriler artarken; *Gammaproteobacteria, Actinobacteria, Coriobacteria* ve *Erysipelotrichi* sınıfı bakteriler ise azalmıştır. Ancak bu değişimler istatistiksel olarak anlamlılık sınırları içerisinde değildir ($p>0,05$).



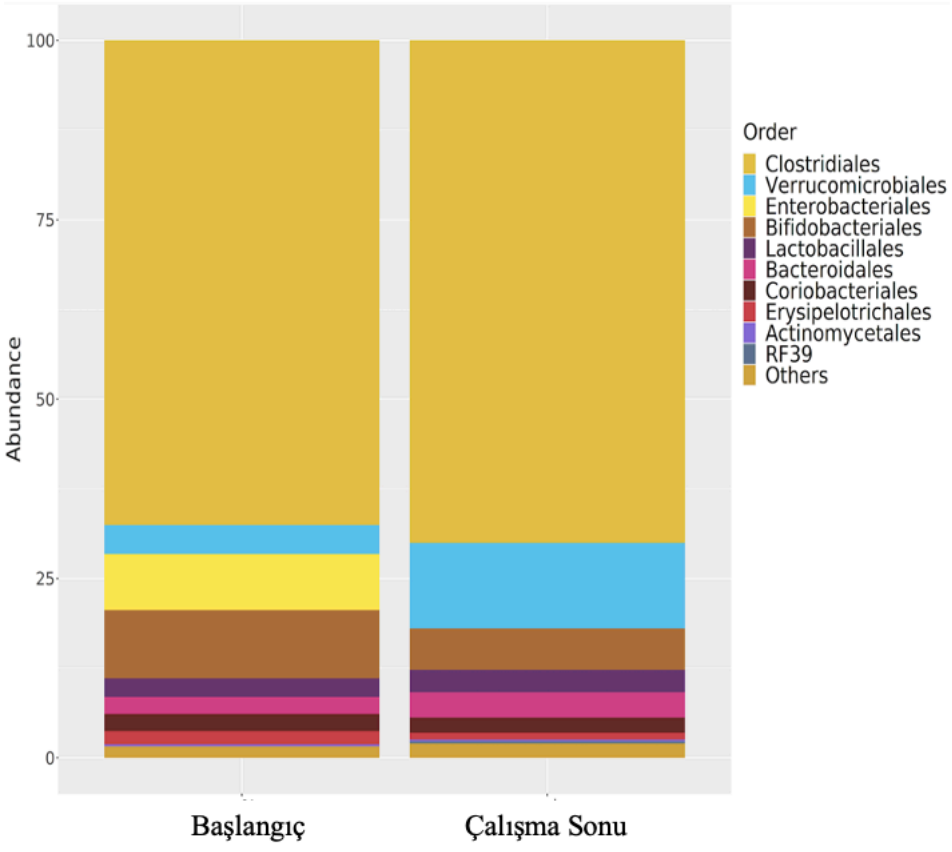
Şekil 4.14: Probiyotik Grubunda Sınıf Bazında Fekal Mikrobiyota Görece Bolluk Analizi.

Çalışmaya katılan hastalardan "Düşük FODMAP Diyeti ve Probiyotik" grubuna dahil olanların çalışmanın başlangıç ve sonundaki takım bazında fekal mikrobiyota görece bolluk analizini gösteren grafik Şekil 4.15.' de gösterilmiştir. Buna göre bu gruptaki bireylerde *Clostridiales, Bacteroidales, Enterobacteriales* takımı bakteriler artarken, *Verrucomicrobiales, Bifidobacteroidales, Lactobacillales* ve *Coriobacteriales* takımı bakteriler ise azalmıştır. Bu değişimler içerisinde yalnızca *Bacteroidales* takımındaki artış istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0,05$), diğer değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).



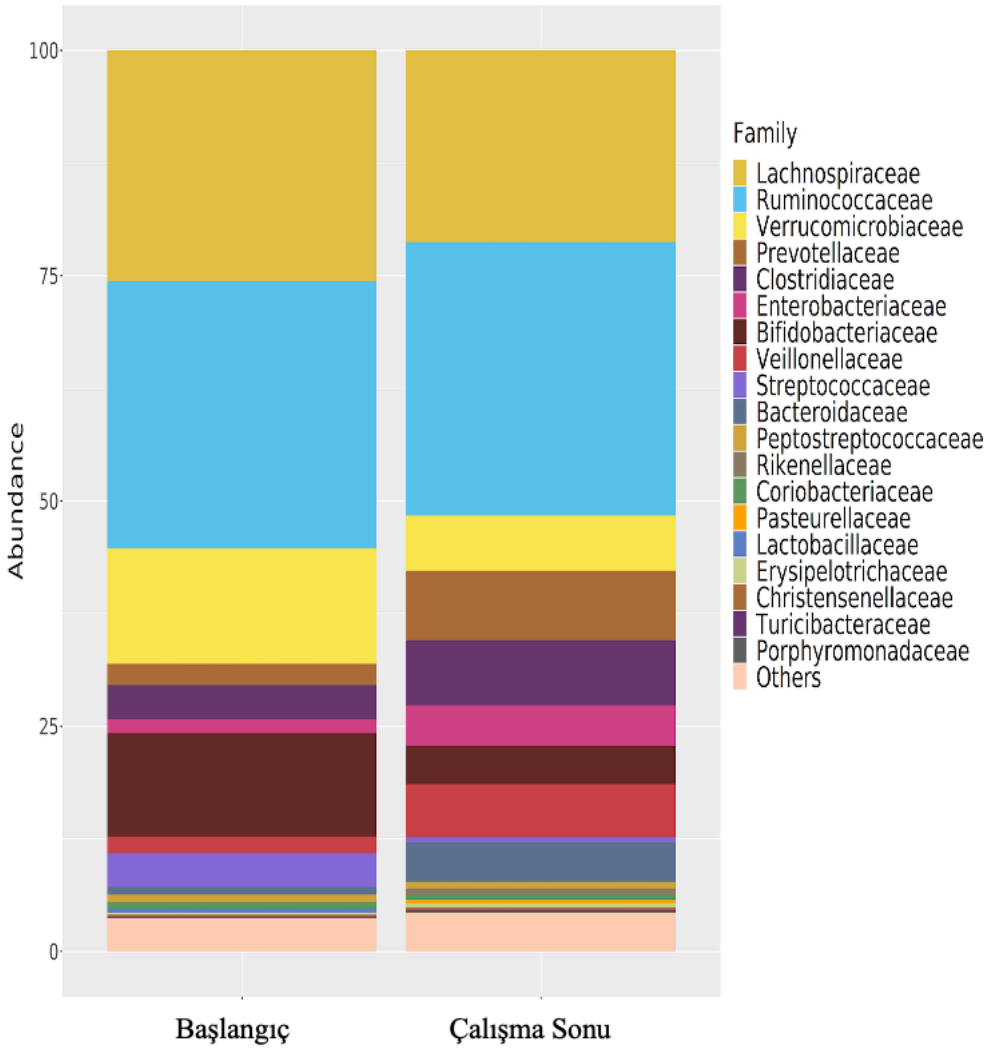
Şekil 4.15: Düşük FODMAP Diyeti ve Probiyotik Grubunda Takım Bazında Fekal Mikrobiyota Görece Bolluk Analizi.

Çalışmaya katılan hastalardan "Probiyotik" grubuna dahil olanların çalışmanın başlangıç ve sonundaki takım bazında fekal mikrobiyota görece bolluk analizini gösteren grafik Şekil 4.16.' da gösterilmiştir. Buna göre bu gruptaki bireylerde *Clostridiales, Verrucomicrobiales, Lactobacillales* ve *Bacteroidales* takımı bakteriler artarken, *Enterobacteriales, Bifidobacteroidales, Coriobacteriales, Erysipelotrichales* takımı bakteriler ise azalmıştır. Ancak bu değişimler istatistiksel olarak anlamlılık sınırlarında değildir ($p>0,05$).



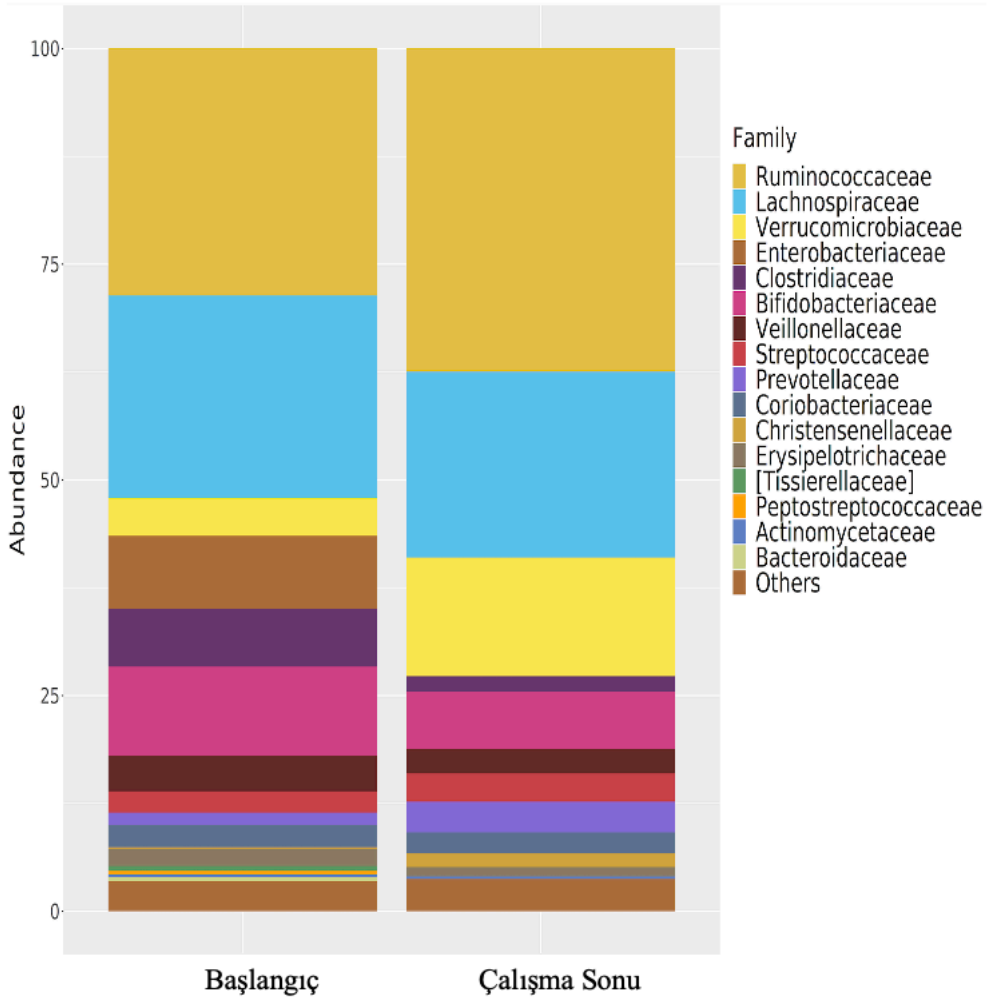
Şekil 4.16: Probiyotik Grubunda Takım Bazında Fekal Mikrobiyota Görece Bolluk Analizi.

Çalışma populasyonu arasından "Düşük FODMAP Diyeti ve Probiyotik" grubuna dahil olan bireylerin çalışmanın başlangıç ve sonundaki aile bazında fekal mikrobiyota görece bolluk analizini gösteren grafik Şekil 4.17.' de gösterilmiştir. Buna göre bu gruptaki bireylerin bağırsak mikrobiyotasında *Lachnospiraceae, Verrucomicrobiaceae, Bifidobacteriaceae* ve *Streptococcaceae* aileleri azalırken; *Prevotellaceae, Clostridiaceae, Enterobacteriaceae, Veillonellaceae, Bacteroidaceae, Rikenellaceae* ve *Porphyromonadaceae* aileleri artmış; *Ruminococcaceae* ailesi ise değişiklik göstermemiştir. Bu değişikliklerden *Bacteroidaceae, Rikenellaceae* ve *Porphyromonadaceae* ailelerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0,05$), diğer değişimler istatistiksel anlamlılığa sahip değildir ($p>0,05$).



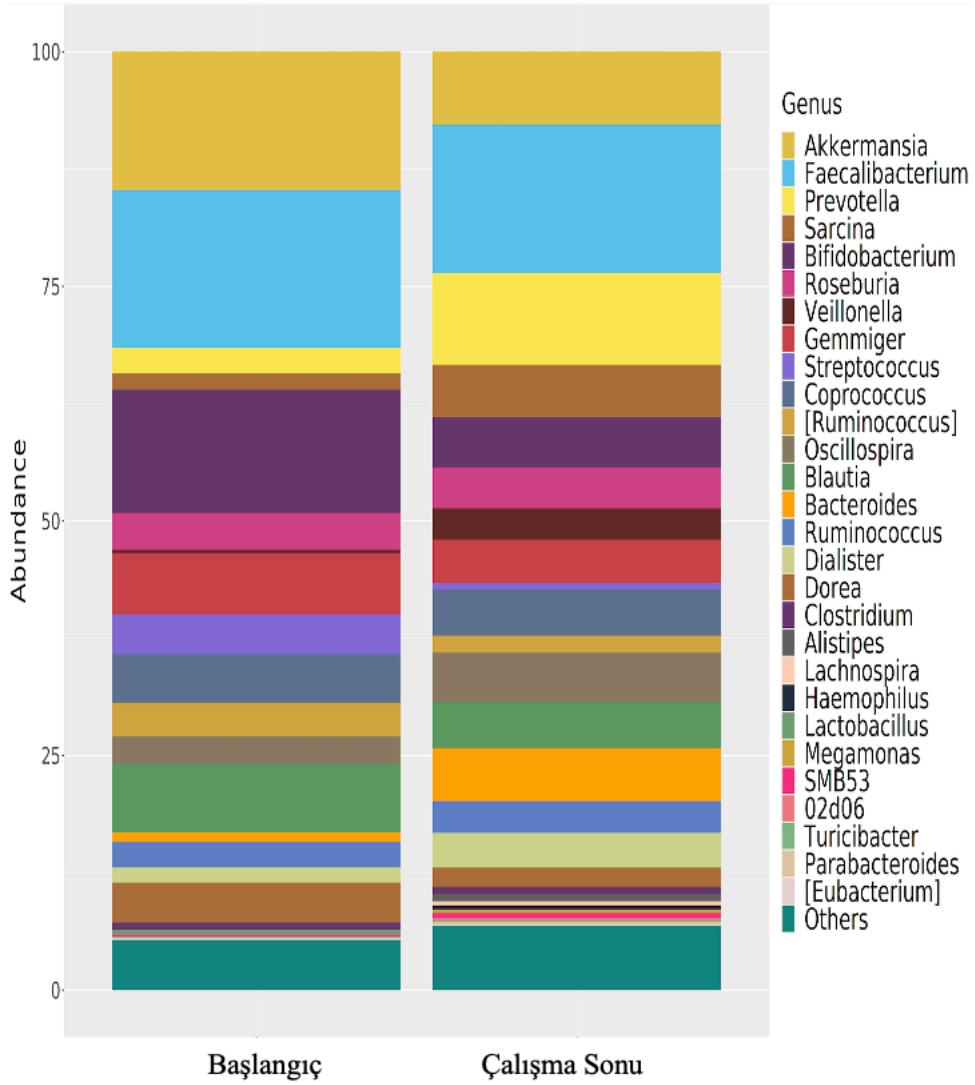
Şekil 4.17: Düşük FODMAP Diyeti ve Probiyotik Grubunda Aile Bazında Fekal Mikrobiyota Görece Bolluk Analizi.

Çalışmaya katılan hastalar arasından "Probiyotik" grubuna dahil olanların çalışmanın başlangıç ve sonundaki aile bazında fekal mikrobiyota görece bolluk analizini gösteren grafik Şekil 4.18.' de gösterilmiştir. Buna göre bu gruptaki bireylerin bağırsak mikrobiyotasında *Ruminococcaceae, Verrucomicrobiaceae, Streptococcaceae* ve *Prevotellaceae* aileleri artarken; *Enterobacteriaceae, Clostridiaceae, Bifidobacteriaceae* ve *Veillonellaceae* aileleri azalmıştır. Bu değişiklikler istatistiksel anlamlılık sınırlarında değildir ($p>0,05$).



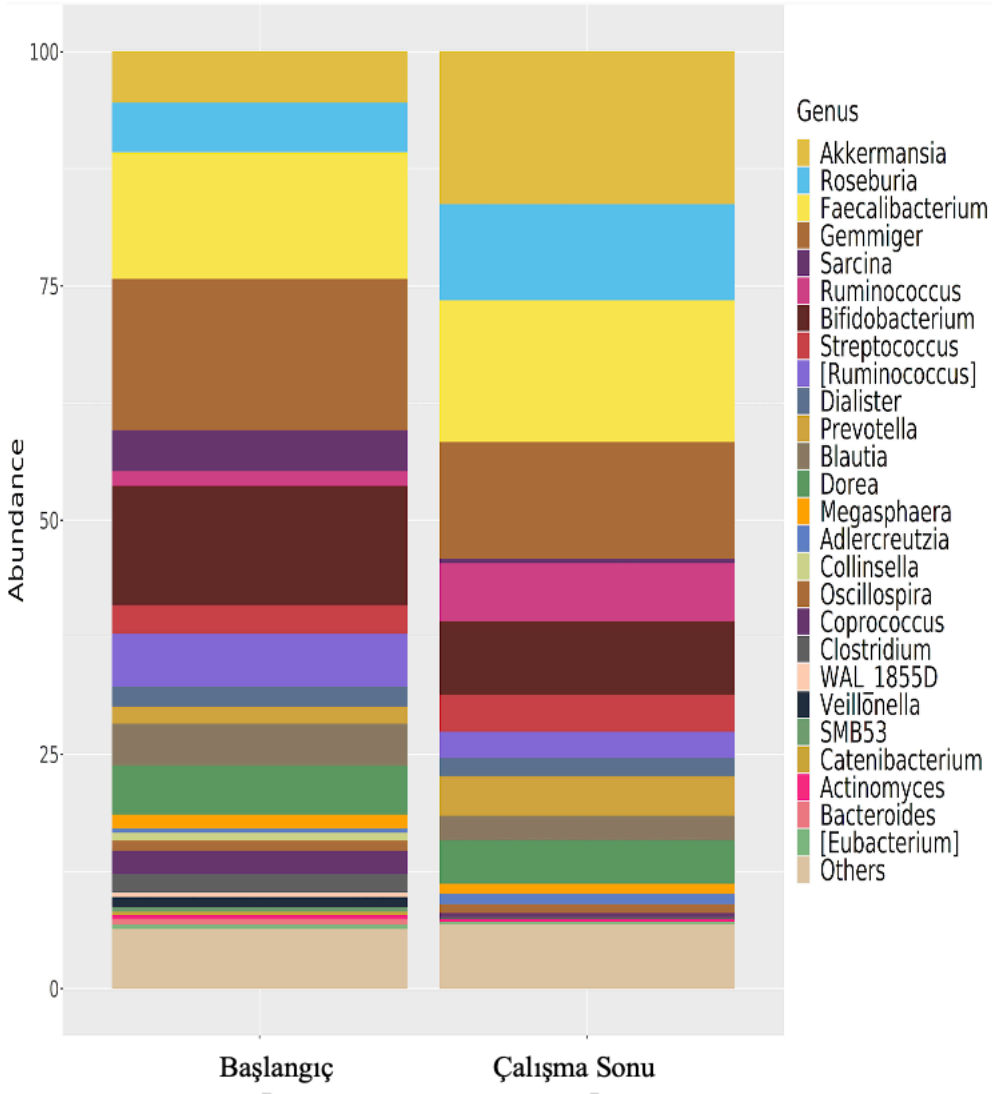
Şekil 4.18: Probiyotik Grubunda Aile Bazında Fekal Mikrobiyota Görece Bolluk Analizi.

Çalışmaya katılan hastalar arasından "Düşük FODMAP Diyeti ve Probiyotik" grubuna dahil olan bireylerin çalışmanın başlangıç ve sonundaki cins bazında fekal mikrobiyota görece bolluk analizini gösteren grafik Şekil 4.19.' de gösterilmiştir. Buna göre *Akkermensia, Bifidobacterium, Streprococcus, Dorea* ve *Lactobacillus* cinsi azalırken; *Prevotella, Sarcina, Veillonella, Bacteroides, Alistipes* ve *Parabacteroides* cinsi bakteriler artmıştır. Bu değişimlerden *Dorea* ve *Lactobacillus* cinsindeki azalma ile *Bacteroides, Alistipes* ve *Parabacteroides* cinsindeki artış istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0,05$), diğer değişimler istatistiksel anlamlılıkta değildir ($p>0,05$).



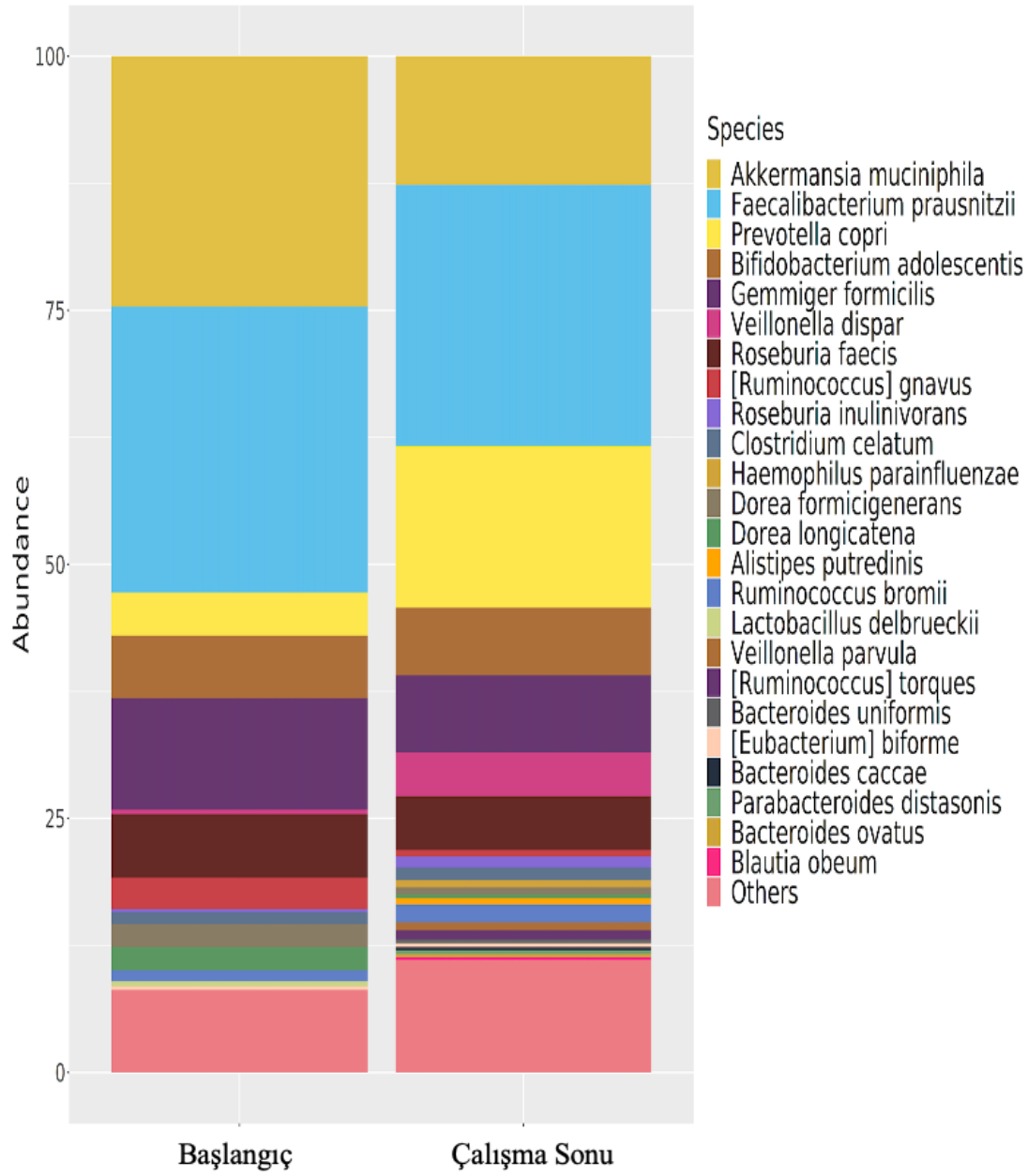
Şekil 4.19: Düşük FODMAP Diyeti ve Probiyotik Grubunda Cins Bazında Fekal Mikrobiyota Görece Bolluk Analizi.

Çalışmaya katılan hastalar arasından "Probiyotik" grubuna dahil olan bireylerin çalışmanın başlangıç ve sonundaki cins bazında fekal mikrobiyota görece bolluk analizini gösteren grafik Şekil 4.20.' da gösterilmiştir. Buna göre *Akkermensia, Roseburia, Faecalibacterium, Ruminococcus, Streptococcus, Prevotella* cinsi artarken; *Gemmiger, Sarcina, Bifidobacterium, Blautia, Coprococcus, Clostridium, Veillonella* ve *Bacteroides* cinsi bakteriler azalmıştır. Bu değişimlerden *Veillonella* cinsindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0,05$), diğer değişimler istatistiksel anlamlılık sınırlarında değildir ($p>0,05$).



Şekil 4.20: Probiyotik Grubunda Cins Bazında Fekal Mikrobiyota Görece Bolluk Analizi.

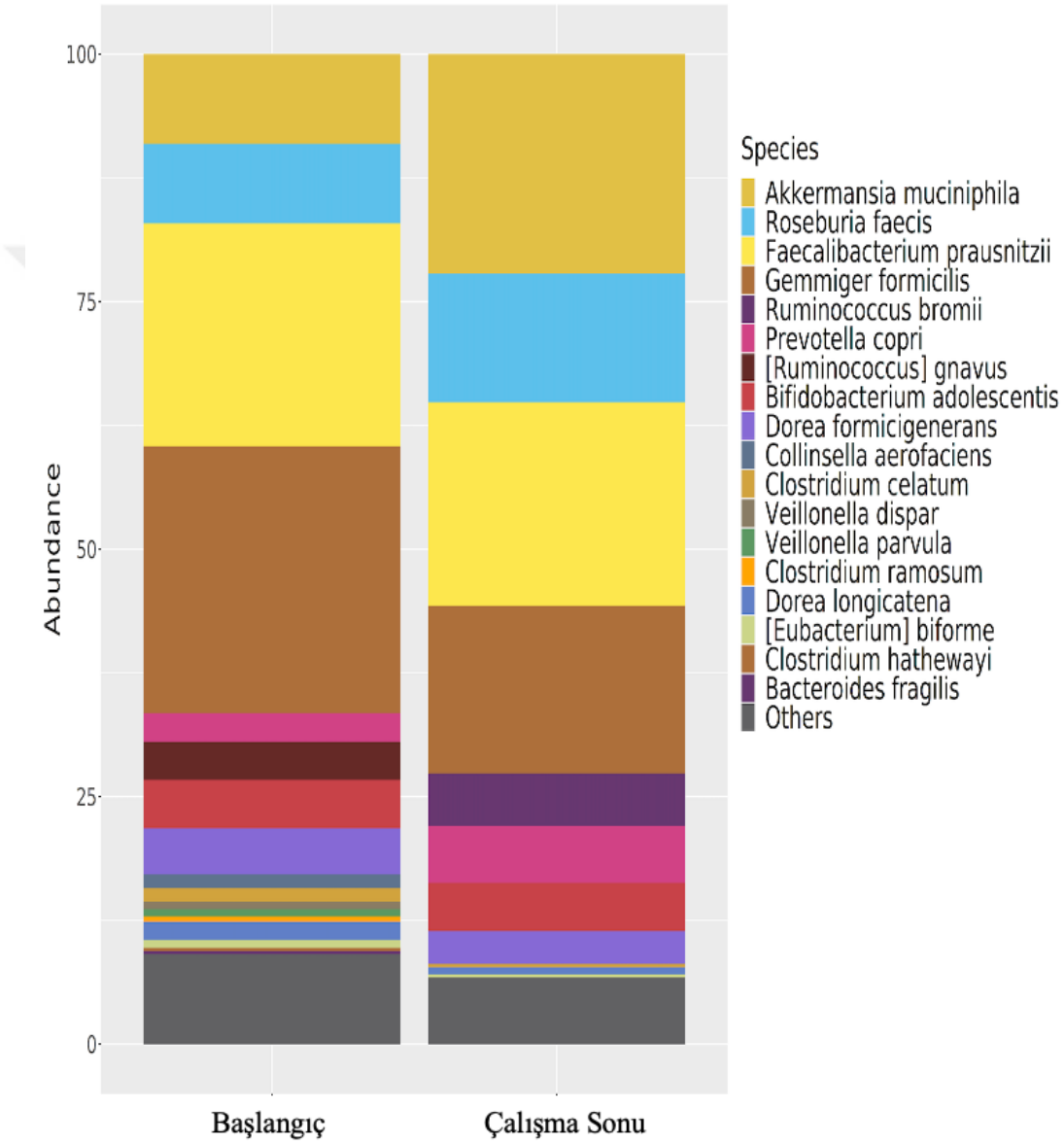
Çalışmaya katılan hastalar arasından "Düşük FODMAP Diyeti ve Probiyotik" grubuna dahil olan bireylerin çalışmanın başlangıç ve sonundaki tür bazında fekal mikrobiyota görece bolluk analizini gösteren grafik Şekil 4.21.' de gösterilmiştir. Buna göre *Akkermensia muciniphila, Faecalibacterium prausnitzii, Gemmiger formicilis, [Ruminococcus] gnavus, Lactobacillus delbrueckii* türü bakteriler azalırken; *Prevotella copri ve Veillonella dispar* türü bakteriler artmıştır. Ancak bu değişimler istatistiksel anlamlılık sınırlarında değildir ($p>0,05$).



Şekil 4.21: Düşük FODMAP Diyeti ve Probiyotik Grubunda Tür Bazında Fekal Mikrobiyota Görece Bolluk Analizi

Çalışmaya katılan hastalar arasından "Probiyotik" grubuna dahil olan bireylerin çalışmanın başlangıç ve sonundaki tür bazında fekal mikrobiyota görece bolluk analizini gösteren grafik Şekil 4.22.' de gösterilmiştir. Buna göre *Akkermensia muciniphia, Roseburia faecis, Ruminococcus bromii, Prevotella copri, Bifidobacterium adolescentis* türü bakteriler artarken; *Faecalibacterium prausnitzii, Gemmiger formicilis, [Ruminococcus] gnavus, Dorea formicigenerans, Clostridium celatum, Veillonella dispar,*

Veillonella parvula, Clostridium ramosum, Dorea longicatena, [Eubacterium] biforme, Clostridium hathewayi ve *Bacteroides fragilis* türü bakteriler azalmıştır. Bu değişimler arasında *Veillonella dispar* ve *Clostridium hathewayi* istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0,05$), diğer değişimler istatistiksel anlamlılık sınırlarında değildir ($p>0,05$).



Şekil 4.22: Probiyotik Grubunda Tür Bazında Fekal Mikrobiyota Görece Bolluk Analizi

5. TARTIŞMA

Literatürde GI mikrobiyotanın OSB semptomları üzerindeki rolünü gösteren çalışmalar mevcuttur. Otizmli çocukların yaklaşık %70 ila 80'inde şişkinlik, kabızlık ve ishal gibi gastrointestinal bozukluklar eşlik etmekte ve bu durum OSB, bağırsak fizyolojisi ve değişen mikrobiyota arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (90). OSB'li çocukların bağırsak mikrobiyotası mikroorganizma türleri ve KZYA gibi bakteriyel metabolitler açısından diğer çocuklardan farklıdır (54). Bu çalışma, otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda düşük FODMAP diyeti ile beraber probiyotik takviyesinin GİS, mikrobiyota ve davranış bulguları üzerine etkinliğinin araştırıldığı literatürdeki ilk çalışma niteliğindedir. Elde edilen bulgular literatür doğrultusunda tartışılmıştır.

Nogay ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çalışmada, Roma-IV kriterlerine göre konstipasyon ve/veya abdominal ağrı semptomlarının eşlik ettiği 6-17 yaş arası OSB tanılı 15 hastada, 2 hafta süre ile düşük FODMAP diyeti alan veya alışılmış diyetine devam eden grup GİS ve davranış problemleri ile besin ögesi alımları açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların %66,6'sı erkek, %33,3'ü ise kız çocuklardan oluşmaktadır (125). Kadak ve Meral'in yaptığı derlemede, OSB'nin klinik örneklemle yapılan çalışmalarda erkeklerde kızlara göre 4-6 kat, toplum örnekleminde ise yine erkeklerde 2-3 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (27). Bu veriler çalışmamızdaki erkek hasta sayısının (%81,25) daha fazla olmasını destekler niteliktedir. Önceki çalışmada yaş aralığı 6-17 iken farklı olarak bizim çalışmamızda yaşa bağlı etkilerin azaltılması hedeflenerek yaş aralığı 6-12 olarak seçilmiştir. Nogay ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların BKİ ortalaması 19.5±2.8, ortalama BKİ Z skoru ise 0,6±1,6 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların BKİ medyan değeri 19,25 (ÇAA:7) olarak bulunmuştur. Mevcut çalışmada yaş aralığı daha küçük olmasına rağmen benzer BKİ değerleri olması, hastaların %31,25'inde BKİ'nin 95 persentilin üzerinde, %18,75'inde ise 85-95 persentil aralığında olmasından kaynaklanmaktadır. Önceki çalışmada otizm tanı yaşı 6,1±4,1 iken, bizim çalışmamızda 3,5 (ÇAA:1) olarak bulunmuştur (125).

Malhi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada OSB olan çocukların ebeveynlerinin bildirdiği beslenme zorluklarını ve beslenme yeterliliğini, yaş ve sosyo-ekonomik açıdan

uyumlu tipik gelişim gösteren çocuklarla karşılaştırmayı amaçlamışlardır. Otizm spektrum bozukluğu tanılı 63 çocuk ve sağlıklı 50 çocuğun dahil edildiği çalışmada OSB'li çocukların ebeveynlerinin çoğunluğu (%79), tipik gelişim gösteren çocukların ebeveynlerine kıyasla (%64) beslenme davranışlarıyla ilgili bazı endişeler bildirmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, OSB'li çocukların yeme davranış problemleri ve beslenme sorunlarının daha fazla olduğu bulunmuştur. Ayrıca, OSB'li çocuklarda besin tüketim çeşitliliğinin daha az olduğu, özellikle meyve ve sebze tüketimlerinin anlamlı ölçüde daha düşük olduğu bildirilmiştir (139). Sharp ve arkadaşları ise, besin seçiciliği olan 2-17 yaş arasındaki otizmli çocukların (n=70) ebeveynlerinin %67'sinin (n=47), çocuklarının sebze tüketmediğini, %27'sinin (n=19) ise çocuklarının meyve tüketmediğini belirttiğini ve yetersiz lif tüketimi riskinin %91 olduğunu bildirmişlerdir (140). Otizmli çocuklar, sağlıklı çocuklara göre daha az sebze ve enerji açısından yoğun yiyecekleri daha fazla yeme eğilimindedir. Lif alımlarının aynı yaştaki diğer çocuklara göre daha yetersiz olduğu belirtilmiştir (141). Otizm spektrum bozukluğu tanılı 54 çocuk ve benzer yaşlarda tipik gelişim gösteren 57 çocuktan oluşan kontrol grubunun dahil edildiği çalışmada besin tüketim sıklığı anketi ve üç günlük besin tüketim kaydı ile değerlendirilen yeme davranış modeline göre OSB'li çocukların yeme davranışlarının daha düşük sebze ve meyve alımı ile karakterize olduğu bildirilmiştir (142). Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalardaki bulgulara benzer olarak besin tüketim sıklığı ve besin tüketim kayıtları alınarak değerlendirilen besin ögesi alımlarına göre çalışmaya dahil edilen hastaların sebze ve meyve seçiciliğinin yüksek olduğu bulunmuştur. Çocuklarda günlük lif gereksinimi DRI'ye göre 4-8 yaş için 24 g, 9-13 yaş erkekler için 31 g, 9-13 yaş kızlar için ise 26 g'dır (143). Ülkemizde ise TÜBER'e göre belirlenen günlük referans lif alım düzeyi 7-10 yaş için 16 g, 11-14 yaş için ise 19 g'dır (144). Bizim çalışmamızda 6-12 yaş aralığında olan hastalardan, düşük FODMAP diyeti uygulanan grupta günlük medyan toplam lif alımı 14,35 g iken, diyet kısıtlaması olmayan grupta 17,18 g bulunmuştur. Bu değerler DRI'nin altında kalırken, TÜBER'de önerilen miktarlara daha çok yaklaşmıştır.

Bu çalışma haricinde otizmli çocuklarda düşük FODMAP diyetinin uygulandığı literatürdeki tek çalışma olan Nogay ve arkadaşlarının çalışmasında, kısıtlı diyet alan grupta günlük ortalama FODMAP alımı 6,1 ± 3.9 g iken, kontrol grubunda 20,2 ± 7,2 g olarak bulunmuştur (125). Bizim çalışmamızda ise FODMAP miktarı, kısıtlı diyet grubunda 6,33 g (ÇAA:0,87), probiyotik grubunda 11,77 g (ÇAA:4,76) bulunmuştur.

Düşük FODMAP diyetinin FODMAP içeriği çok benzer iken, diğer gruptaki miktar arasındaki farkın, bizim çalışmamızda aşırı fruktoz miktarının kullanılan besin analizi programından dolayı hesaplamaya dahil edilememiş olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Önceki çalışmada düşük FODMAP diyeti uygulanan grubun ortalama enerji alımı 1606 kkal iken, bizim çalışmamızda ortanca değer 1855 kkal olarak bulunmuştur. Bu farklılık bizim çalışmamızda BKİ persentil değerinin daha fazla olması ile tutarlılık göstermektedir.

Nogay ve arkadaşlarının çalışmasında davranış problemlerini ölçmek için SDKL, gastrointestinal semptomların şiddetini ölçmek için Pediatrik Yaşam Kalitesi Envanteri Gastrointestinal Modül- Ebeveyn Raporu (PedsQL), dışkı kıvamını belirlemek için ise Bristol Dışkı Skalası kullanılmıştır. Günlük besin alımı 3 günlük besin tüketim kayıtları ile belirlenmiştir. İki haftanın sonunda düşük FODMAP diyeti uygulanan grup Gİ modül toplam skor, Gİ semptomlar toplam skor ve bazı alt semptomlarda başlangıca ve kontrol grubuna göre anlamlı iyileşmeler gösterirken, bozulmuş davranışların hiçbir alt ölçeğinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda önceki çalışmadan farklı olarak düşük FODMAP diyeti probiyotik kombinasyonu ile verilmiştir. Bu çalışma ile benzer şekilde bizim çalışmamızda da gastrointestinal semptomlarda iyileşme gözlenirken, farklı olarak davranış problemlerinde de iyileşmeler bulunmuştur. Çalışmamızın diğer kolu olan probiyotik grubunda da benzer iyileşmelerin olması otizmli çocuklarda davranış problemlerinin iyileştirilmesinde probiyotiklerin etkisinin düşük FODMAP diyetine göre daha üstün olabileceğine işaret etmektedir. Diğer yandan önceki çalışmanın müdahale süresinin daha kısa olması ve bireysel farklılıkların sonuçları etkileyebileceği düşünülmektedir (125).

Doğan ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada 6-18 yaş arası Roma-IV kriterlerine göre İBS tanısı almış 60 çocuk ve adölesan hastada, düşük FODMAP diyetinin GİS semptomlarını iyileştirmede standart diyete göre üstün olup olmadığını araştırmışlardır. İki ay boyunca düşük FODMAP diyeti uygulayan grupta abdominal ağrı skorlarının ve doktor tarafından belirlenen klinik durumlarının anlamlı ölçüde daha iyi olduğu bulunmuştur (145). Chumpitazi ve arkadaşları 7-17 yaş arası Roma-III kriterlerine göre İBS semptomları olan 33 çocuk ve adölesanda düşük FODMAP diyet uygulamasının GİS semptomları üzerindeki etkilerini diğer tarafta tipik Amerikan çocukluk çağı diyetini içeren çapraz çalışma modeli ile incelemişlerdir. Hastalar dahil oldukları diyet

gruplarında 48 saatlik müdahalenin ardından 5 gün alışılmış diyet ile arınmadan sonra 48 saatlik diğer diyet modeline geçmişlerdir. Bu çalışmada düşük FODMAP tedavisi sırasında çocuklarda günlük karın ağrısı ataklarının ve GİS semptomlarının tipik diyete göre daha az olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) (146). Bu sonuçlara benzer olarak bizim çalışmamızda da Roma-III kriterlerine göre fonksiyonel gastrointestinal semptomlar içinden İBS semptomları olan OSBli çocuklarda, düşük FODMAP diyeti ve probiyotik uygulayan grupta bu semptomlarda iyileşme olduğu görülmüştür. Bu çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda düşük FODMAP diyeti probiyotik ile kombinlenmiştir ve çalışmanın diğer kolu olan sadece probiyotik takviye alan grup ile İBS semptomlarındaki iyileşme açısından fark görülmemiştir. Benzer şekilde Ankersen ve arkadaşlarının 31 İBSli yetişkin hastanın dahil edildiği çalışmasında, 1 yıl takipli düşük FODMAP diyeti ile probiyotik (VSL#3 suş karışımı: *S. thermophilus, B. breve, B. animalis subsp lactis, B. longum, L. acidophilus, L. plantarum, L. paracasei, L. helveticus)* tedavisi karşılaştırılmış, İBS Şiddeti Skorlama Sistemi (İBS-SSS) kullanılarak yapılan değerlendirmede iki tedavi arasında bir üstünlük görülmemiştir (147).

Castro ve arkadaşları 8-12 yaş arasındaki fonksiyonel abdominal ağrısı olan 20 çocuk ile yaptıkları çalışmada 2 haftalık düşük FODMAP diyetinin etkisini araştırmışlardır. Kontrol grubu olmayan çalışmada hastalar diyet sonrasında başlangıç seviyesine kıyasla daha az günlük karın ağrısı atağı, daha az ağrı şiddeti ve daha az gastrointestinal semptom göstermişlerdir. Düşük FODMAP diyetinin fonksiyonel gastrointestinal semptomlardaki iyileşmeye etkisi bakımından bu çalışma ile bizim çalışmamız benzer sonuçlar göstermiştir (148).

Boradyn ve arkadaşları ise Roma III kriterlerine göre fonksiyonel abdominal ağrı tanısı olan 5-12 yaş arasındaki 27 çocuk ile yaptıkları çalışmada, 2 haftalık düşük FODMAP diyet uygulaması ile Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (NICE) kılavuzlarına dayalı kontrol diyeti arasında gastrointestinal semptomlar üzerine etkileri açısından yaptıkları karşılaştırmanın sonucunda, düşük FODMAP grubunda abdominal semptomlarda iyileşme eğilimi kaydedilmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış, dışkı kıvamında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. NICE grubunda ise abdominal ağrı şiddeti ve sıklığında anlamlı azalma ve dışkı kıvamında iyileşme görülmüştür (149). Bu çalışma, önceki çalışmalarla ve bizim çalışmamız ile düşük FODMAP diyetinin fonksiyonel gastrointestinal semptomlar üzerine etkileri açısından

tutarlılık göstermemektedir. Bunun nedeni, ele alınan fonksiyonel gastrointestinal semptom tanısının bizim çalışma grubumuza dahil olan hastaların semptomlarından (fonksiyonel dispepsi, fonksiyonel konstipasyon, İBS) farklı olması olabilir. Ayrıca önceki çalışmada semptomlarda iyileşme eğilimi kaydedildiği için uygulama süresinin daha uzun olması anlamlı sonuçlar açısından daha etkili olabilir.

Literatürde çocuklar üzerinde yapılan, gastrointestinal semptomlar ve mikrobiyota üzerine etkileri açısından tek başına düşük FODMAP diyetinin incelendiği, bu diyet ile probiyotik takviyelerin karşılaştırıldığı veya kombinasyonunun üstünlüğünün araştırıldığı başka bir çalışmaya rastlanmamış olup büyük oranda yetişkinler ile yapılan çalışmalar mevcuttur.

Marsh ve arkadaşlarının fonksiyonel gastrointestinal semptomların tedavisinde düşük FODMAP diyetinin etkinliğine dair kanıtları belirlemek amacıyla yaptığı bir metaanaliz çalışmasında, bir tanesi çocuk yaş grubunu içeren altı randomize kontrollü ve on altı randomize olmayan müdahale çalışması analize dahil edilmiştir. Hem randomize kontrollü hem de randomize olmayan müdahalelerde düşük FODMAP diyeti uygulayan bireylerin IBS şiddeti skorlarında ve yaşam kalitesinde önemli iyileşmeler olduğu, buna ek olarak düşük FODMAP diyeti uygulanmasının karın ağrısı, şişkinlik ve mide bulantısı için semptom şiddetini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (21). Düşük FODMAP diyetinde kısıtlanan zayıf emilen karbonhidratlar sindirilmeden kolona ulaşıp burada kolon florası tarafından fermente edilerek daha yüksek lüminal ozmolaliteye ve gaz oluşumuna yol açmakta ve bazı kişilerde bu fermantasyon, fonksiyonel gastrointestinal bozukluklarda sık görülen karın ağrısı, gaz, şişkinlik ve ishal gibi GI semptomlarına yol açabilmektedir. Bu nedenle bu karbonhidratların kısıtlanması terapötik bir alternatif olarak kullanılmaktadır (150).

Literatürde düşük FODMAP alımının mikrobiyotanın zenginliği ve çeşitliliği üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar büyük oranda bu diyet ile beraber alfa çeşitlilikte bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Mikrobiyal çeşitliliğin korunması sağlıklı bir mikrobiyom için önem taşımaktadır (20). So ve arkadaşlarının yaptığı ve 9 çalışma ile 403 İBS tanılı yetişkin bireyin dahil edildiği sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında düşük FODMAP diyetinin mikrobiyotanın alfa ve beta çeşitliliğine belirgin bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (151). McIntosh ve arkadaşlarının, Roma III kriterlerine göre İBS tanılı 37 yetişkin hastada 3 haftalık düşük veya yüksek FODMAP

içerikli diyetin, İBS semptomlarının şiddeti ve mikrobiyal örüntü üzerine etkisini inceledikleri çalışmada, İBS semptomlarının düşük FODMAP diyetinde anlamlı şekilde azaltmakla beraber bu diyetin alfa ve beta çeşitlilik üzerinde değişikliğe sebep olmadığını bildirmişlerdir (152). Bizim çalışmamızda ise düşük FODMAP diyeti ve probiyotik alan grupta mikrobiyal çeşitlilikte anlamlı bir değişiklik gözlenmezken, mikrobiyal zenginlikte bir artış (Chao1) ile beraber istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Sadece probiyotik takviye verilen grupta ise mikrobiyal zenginlik daha belirgin bir artış göstermiş olup, düşük FODMAP diyeti alan gruptaki artışın bu diyet ile kombinlenen probiyotik tedavisinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Beta çeşitlilikte ise düşük FODMAP diyeti ve probiyotik alan grupta, PCoA ordinasyonu kullanılarak hesaplanan dört farklı ölçümden (ağırlıklı Unifrac, ağırlıksız UniFrac, Jaccard, Bray-Curtis) sadece ağırlıklı UniFrac analizinde tedavi sonrasında başlangıca göre anlamlı olarak ayrışma olduğu görülmüştür. Önceki çalışma IBSli yetişkinler üzerinde yapılmış olup, literatürde OSBli çocuklarda düşük FODMAP diyetinin beta çeşitlilik üzerine etkisini karşılaştırabileceğimiz başka bir çalışma yoktur.

Düşük FODMAP diyetinin ve multi suş probiyotik takviyesinin (*S. thermophilus, B. breve, B. longum, B. infantis, L. acidophilus, L. plantarum, L. paracasei, L. delbrueckii subsp. bulgaricus*) birlikte uygulanmasının etkisini araştıran, IBS'li 95 yetişkin hastanın dahil edildiği 4 haftalık 2x2 faktöriyel tasarımlı randomize kontrollü bir çalışmada düşük FODMAP diyeti, taklit diyetle karşılaştırıldığında; mikrobiyotada şekerleri kullanan enzimleri kodlayan genomlara sahip *Bacteroides*'in daha yüksek ve *Bifidobacterium*'un daha düşük olması ile sakkarolitik cinslerin bolluğunda değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir. Bu bulgular, taklit diyet ile karşılaştırıldığında düşük FODMAP diyetinde aile düzeyinde daha düşük *Bifidobacteriaceae*, *Ruminococcaceae* ve daha yüksek *Bacteroidaceae* ile filum düzeyinde daha düşük *Actinobacteria*, *Firmicutes* ve daha yüksek *Bacteroidetes* ile desteklenmiştir. Alfa çeşitliliği, müdahale sonrasında düşük FODMAP ve taklit diyet grupları arasında farklılık göstermediği ve plaseboyla karşılaştırıldığında probiyotik takviyesinin daha yüksek *Lactobacillus* ve *Streptococcus* bolluğuna yol açtığı bildirilmiştir. Probiyotik tedavisinin, düşük FODMAP diyeti ile kombinlendiğinde diyetin *Bifidobacterium* üzerindeki etkisini tamponladığı bildirilmiştir (153). Bizim çalışmamızda da düşük FODMAP diyeti ve probiyotik uygulanan grupta önceki çalışmaya benzer şekilde *Bifidobacterium* cinsi bakterilerde azalma eğilimi ve *Bacteroides* cinsi bakterilerde anlamlı artış olduğu bulunmuştur. Ayrıca filum düzeyinde

Bacteroidetes bakterilerinde anlamlı artış, *Actinobacteria* filumunda ve *Bifidobacteriaceae* ailesinde azalma eğilimi ile önceki çalışma ile tutarlı sonuçlar göstermektedir. Probiyotik uygulanan grupta ise benzer şekilde *Streptococcus* cinsi bakterilerde artma eğilimi olduğu görülmüş, fakat *Lactobacillus* cinsinde artış gözlenmemiştir. Bunun nedeni önceki çalışmada verilen probiyotik karışımında daha fazla *Lactobacillus* suşu olması, İBSli yetişkin hastaların OSBli çocuklardan farklı yanıt göstermesi veya beslenmedeki farklılıklar olabilir. Ayrıca çalışmamızda *Streptococcus* cinsi bakterilerin stereotipi ile anlamlı olarak çok güçlü şekilde negatif yönde, irritabilite ve toplam davranış bozukluğu skoru ile anlamlı olarak orta düzeyde negatif yönde korelasyon içinde olduğu bulunmuştur.

Roma III kriterlerine göre diyare baskın IBS (IBS-D) veya karma IBS (IBS-M) tanıları olan ve semptom şiddeti orta ile şiddetli arasında değişen 20 yetişkin hastanın dahil edildiği çalışmada, 3 hafta boyunca uygulanan düşük FODMAP diyetinden sonra *Clostridium, Faecalibacterium prausnitzii, Bifidobacterium* ve *Actinobacteria* bakterileri için anlamlı azalmalar bulunurken, *Dorea* cinsi bakteriler için anlamlı bir artış olduğu bildirilmiştir (154). Bizim çalışmamızda da düşük FODMAP diyeti uygulanan grupta *Faecalibacterium prausnitzii, Bifidobacterium* ve *Actinobacteria* azalma eğilimi göstererek önceki çalışma ile tutarlı sonuçlar bulunmuştur. *Dorea* cinsi bakteriler ise bizim çalışmamızda düşük FODMAP diyeti uygulanan grupta anlamlı olarak azalma göstermiştir. Bunun nedeni çalışılan örneklemin farklılığı olabilir. Otizmli çocuklarda *Dorea* cinsi bakterilerin sağlıklı çocuklara göre daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (10,155).

So ve arkadaşlarının İBSli yetişkinler üzerine yaptığı meta-analiz çalışmasında, literatürde tutarlı olarak düşük FODMAP diyetinin *Bifidobacteria* bolluğunda azalmaya yol açtığı fakat *Lactobacillus* bolluğu üzerine kontrol diyet grupları ile gruplar arası veya başlangıca kıyasla grup içi değişikliklere rastlanmadığı bildirilmiştir (151). Bizim çalışmamızda ise düşük FODMAP diyeti ve probiyotik uygulanan grupta *Lactobacillus* cinsi bakterilerde anlamlı azalma, *Bifidobacterium* cinsi bakterilerde ise her iki grupta da azalma eğilimi olduğu gözlenmiştir. Düşük FODMAP diyetinin bu azalma eğilimi üzerindeki etkisinin daha belirgin olduğu görülmüştür (151). Literatürde OSBli çocuklarda düşük FODMAP diyetinin mikrobiyotaya etkisini inceleyen başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Fakat OSBli çocuklarda *Lactobacillus* cinsi bakterilerin

sağlıklı çocuklardan anlamlı olarak daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (10,11). Bizim çalışmamızda sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubu olmadığından, gözlenen bu azalma sağlıklı çocuklarla karşılaştırılamamıştır.

Sloan ve arkadaşlarının 37 sağlıklı yetişkin ile yaptıkları çalışmada düşük FODMAP diyetinin *Bifidobacterium* cinsi bakterileri azalttığı gösterilmiştir (156). Bizim çalışmamızda da düşük FODMAP diyeti ve probiyotik uygulanan grupta *Bifidobacterium* cinsi bakterilerin anlamlı olmayan ölçüde azalma eğiliminde olduğu bulunmuştur. Bu durum diyet ile kısıtlanan oligosakkaritlerin bifidojenik etkisi ile açıklanabilir (20).

He ve arkadaşlarının (2023) yapmış oldukları OSBli çocuklarda probiyotiklerin etkilerinin incelendiği sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında, bizim çalışmamızda da yer alan *Bifidobacterium longum* ve *Lactobacillus* suşlarının araştırmalarda en yaygın kullanılan suşlar olduğu belirtilmiştir (157).

Sanctuary ve arkadaşları, 2-11 yaş arası OSB'li çocuklarda (n=8) gastrointestinal semptomlar ve davranış problemleri üzerinde $20x10^9$ kob/gün *Bifidobacterium infantis* ve prebiyotik oligosakkarit kaynağı olan sığır kolostrumunun birlikte etkisini, tek başına sığır kolostrumuna kıyasla 2 haftası arınma dönemi olan toplam 12 haftalık çapraz çalışma metodu ile incelemiştir. Sadece sığır kolostrum tedavisi sırasında Sorun Davranışlar Kontrol Listesi (SDKL) anketine göre irritabilite, stereotipi, hiperaktivite davranışlarında ve toplam puanda, kombine tedavide ise letarjide anlamlı azalma olduğu bulunmuştur. Her iki grupta da Tekrarlayan Davranış Ölçeği-Revize (RBS-R)' ye göre tekrarlayan davranışlarda herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Tüm katılımcıların tedaviden sonra PGSA-RIII' e göre en az bir çalışma kolunda, en az bir gastrointestinal semptomunda iyileşme olduğu bildirilmiştir. Bristol Dışkı Skalası ile kaydedilen dışkı kıvamı verilerine göre, normal kıvamdaki dışkı oranı her iki tedavinin başlangıcında da düşük olup, bu oran kombinasyon tedavisinin sonunda anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (15). Bu çalışmaya benzer olarak bizim çalışmamızda da hem düşük FODMAP diyeti ve probiyotik, hem de probiyotik çalışma kollarında SDKL ile ölçülen davranış problemlerinden irritabilite, stereotipi, hiperaktivite, letarji ve toplam puanda, PGSA-RIII ile belirlenen GİS semptomlarında ve Bristol dışkı Skalası ile ölçülen dışkı kıvamında iyileşme olduğu görülmüştür. Önceki çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızdaki probiyotik takviye prebiyotik içermemektedir. Bu sonuçlara göre

kullanılan dörtlü suş kombinasyonunun tek başına semptomları hafifletmede etkili olduğu görülmüştür.

Sanctuary ve arkadaşlarının çalışmasında mikrobiyal beta çeşitlilik analizinde her iki grupta da başlangıç ve müdahale sonunda fark bulunamamıştır (15). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da "Probiyotik" grubuna dahil olan bireylerin aynı yöntem ile bakılan beta çeşitliliğinde, başlangıç ve çalışma sonundaki ölçümlerinde gruplarda anlamlı bir kümelenme görülmemiştir. Düşük FODMAP diyeti ve Probiyotik grubunda ise, kullanılan 4 farklı yöntemden Bray-Curtis, Jaccard ve Ağırlıksız Unifrac yöntemleri ile yapılan Beta çeşitlilik analizlerinde gruplar başlangıç ve müdahale sonrasında kümelenme oluşturmamış, PCoA - Ağırlıklı Unifrac yönteminde ise gruplar kendi içerisinde kümelenerek anlamlı olarak ayrılmıştır. Bunun nedeni kullanılan yöntem farklılığı ve örnek sayısının az olmasından kaynaklanabilir. So ve arkadaşlarının yaptığı meta-analiz çalışmasında da düşük FODMAP diyetinin mikrobiyotanın beta çeşitliliği üzerine Bray Curtis benzerlik indeksi yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalarda belirgin bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (151). Sanctuary ve arkadaşlarının çalışmasında fekal mikrobiyal bileşimine ilişkin olarak, belirli herhangi bir cins üzerinde *Bifidobacterium infantis* ve sığır kolostrumunun etkisi görülmemiştir (15). Bizim çalışmamızda ise her iki çalışma grubunda da müdahalenin mikrobiyotada belirli cinslerin bolluğu üzerine etkisi olduğu görülmüştür. Bunun nedeninin kullanılan probiyotiklerin suş ve miktarlarındaki farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Arnold ve arkadaşlarının 3-12 yaş arasındaki 10 OSBli çocuk ile yaptıkları çapraz çalışma modelinde, 8 haftalık probiyotik uygulaması sonrasında (VISBIOME, dört suş *Lactobacilli*; *L. casei, L. plantarum, L. acidophilus, L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, üç suş *Bifidobacteria; B. longum, B. infantis, B. breve*, bir suş *S. thermophilus*) alfa çeşitliliği veya mikrobiyotanın aile düzeyindeki bileşiminde tedaviyle ilişkili spesifik önemli bir değişikliğe rastlanmamıştır (14). Bizim çalışmamızda da kullanılan probiyotiklerin alfa çeşitlilikte önemli bir etkisi bulunmazken mikrobiyotada çeşitli takson düzeylerinde önemli değişimler saptanmıştır. İnsanlarda ampirik probiyotik kolonizasyonunu belirleyen benzersiz konakçı ve mikrobiyota bağımlı faktörleri gösteren bir çalışmada, probiyotiklerin mukozal mikrobiyal topluluk yapısı ve bağırsak transkriptomu üzerinde geçici, bireysel bir etki yarattığı bildirilmiş ve ampirik probiyotik takviyesinin bağırsak mukozasını evrensel ve kalıcı olarak etkileme açısından sınırlı olabileceğinden yeni,

kişiselleştirilmiş probiyotik yaklaşımların geliştirilmesi önerilmiştir (158). Buna göre bu konuda yapılan çalışmaların sonuçlarındaki çeşitlilikte, her bir bireyin probiyotik takviyesine verdiği benzersiz yanıt önemli bir yere sahiptir.

Parracho ve arkadaşları, *Lactobacillus plantarum* WCSF1'in otizmli çocukların bağırsak mikrobiyotası ve davranış bozuklukları üzerindeki etkisini çift kör, plasebo kontrollü, çapraz tasarımlı bir çalışma ile araştırmıştır. Hastaların fekal mikrobiyotası, bağırsak fonksiyonu ve davranış skorları, 3-16 yaş arasındaki 17 OSBli hasta ile 6 haftalık $4,5x10^{10}$ kob/gün *Lactobacillus plantarum* WCSF1 uygulaması sonucunda incelenmiştir. Buna göre *Lactobacillus plantarum* WCFS1 takviyesinin, plaseboya kıyasla *Laktobacilli* ve *Enterococci* türü bakterileri önemli ölçüde arttırdığı, *Clostridium küme XIVa* cinsi bakterileri ise önemli ölçüde azalttığı, ayrıca probiyotik alan grupta plaseboya kıyasla dışkı kıvamında ve başlangıca kıyasla davranış skorlarında önemli iyileşmeler olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın en önemli bulgusu olarak, çalışma popülasyonuna özgü hususlarla ilgili son derece yüksek bir çalışmadan ayrılma oranı (ağırlıklı olarak başlangıç döneminde) görüldüğü bildirilmiş ve çalışma protokolünün önemine dikkat çekilmiştir (159). Bizim çalışmamızda ise kullanılan probiyotik *Lactobacillus* türlerinden *L. acidophilus* ve *L. rhamnosus* ve bunlara ek olarak *B. longum* ile *S. boulardii* içermektedir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da probiyotik alan grupta *Clostridium* türlerinden anlamlı şekilde *Clostridium hathewayi* türünde olmak üzere*, Clostridium celatum* ve *Clostridium ramosum* türlerinde de azalma olduğu görülmüştür. OSBli çocuklarda artmış oranda *Clostridium* cinsi bakterilerin disbiyozise katkıda bulunduğu belirtilmiştir (12). Bu durum otizmde probiyotik takviyesi ile *Clostridium* bolluğunun daha düşük oranlara gerileyebildiğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda probiyotik takviye alan grupta *Lactobacillus* türü bakterilerde bir artış görülmemiştir. Bu sonuç önceki çalışmaya kıyasla verilen probiyotik miktarının ($5,8x10^9$ kob/gün *Lactabacillus* türü; $10x10^9$ kob/gün toplam) 4,5 kat daha düşük olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca bizim çalışmamızda özellikle lif içeren meyve ve sebze grubunda besin seçiciliği yüksek olan bu popülasyonun günlük beslenmede laktobasillere substrat olabilecek prebiyotik alım oranının düşük olmasının *Lactobacillus* gelişimini kısıtlamış olabilir. Önceki çalışma ile benzer şekilde bizim çalışmamızda da başlangıca göre davranış skorlarında ve dışkı kıvamında probiyotiğin iyileştirici etkileri olduğu görülmüştür.

Liu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 7-15 yaş arasındaki 71 OSBli hasta üzerinde plasebo kontrollü olarak 4 hafta boyunca uygulanan $3x10^{10}$ kob/gün *Lactobacillus plantarum* PS128 takviyesinin hastaların davranışsal bulguları üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışma bulguları yaş değişkenini de ortaya koymak için tüm yaş grubu, 7-12 yaş ve 13-15 yaş olarak ayrı şekilde incelenmiştir. Buna göre bizim çalışmamız ile ortak yaş grubu olan 7-12 yaşta, önceki çalışmada primer sonuç olarak nitelendirilen ve iki çalışmada da kullanılan SDKL anketine göre davranış bulgularında anlamlı bir iyileşme görülmezken, sekonder sonuçlar arasında nitelendirilen karşıt olma-karşı gelme bozukluğunu ölçen SNAP-IV: Swanson, Nolan and Pelham (SNAP)-IV ölçeğine göre anlamlı iyileşmeler görülmüştür (160). Bizim çalışmamızda her iki çalışma kolunda da SDKL ölçeğine göre davranış bozukluklarında anlamlı iyileşmeler saptanmıştır. Bu fark önceki çalışmada tek bir suş uygulanmışken, bizim çalışmamızda verilen probiyotik takviyenin dört suş karışımı olmasından kaynaklanabilir.

West ve arkadaşlarının yaptığı prospektif açık etiketli çalışmada gastrointestial yakınmaları olan 3-16 yaş arası 33 otizmli çocuk ve adölesanda 6 ay boyunca uygulanan *Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus delbrueckii, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium bifidum* ve *Lactobacillus rhamnosus* takviyesinin otizm ve gastrointestinal yakınmaların şiddeti üzerindeki etkisi incelenmiştir. Kontrol grubu olmayan çalışmada başlangıç seviyesine göre diyare ile konstipasyon şiddetinde ve Otizm Tedavi Değerlendirme Kontrol Listesi (ATEC) ile ölçülen otizm şiddeti (konuşma/dil/iletişim, sosyallik, duyusal/bilişsel farkındalık ve sağlık/fiziksel/davranış) skorunda azalma olduğu bildirilmiştir (161). Niu ve arkadaşlarının 3-8 yaş arası otizmli çocuklarla yaptığı çalışmada, müdahale olarak bir gruba (n=28) uygulamalı davranış analizi eğitimi verilmiş ve diğer gruba bu eğitim ile beraber 4 haftalık probiyotik (6 suş; $36x10^9$ kob/gün) tedavisi (n=37) uygulanmıştır. ATEC ve gastrointestinal semptom skorları sadece eğitim verilen kontrol grubuna göre daha fazla azaldığı gösterilmiştir (162). Shaaban ve arkadaşlarının, 5-9 yaş arası 30 otizmli çocuk ve 30 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubu ile yaptıkları prospektif vaka kontrol çalışmasında 3 ay boyunca $5x10^8$ kob/gün *Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus* ve *Bifidobacterium longum* takviyesinin otizm şiddetini belirten ATEC skorunda ($p=0,0001$) ve total gastrointestinal semptom şiddetinde anlamlı azalma (konstipasyon $p<0,01$; dışkı kıvamı $p<0,023$; şişkinlik $p<0,037$ ve abdominal ağrı $p<0,002$) sağladığı bildirilmiştir (163). West ve Shaaban'ın çalışmaları bizim

çalışmamızda verilen probiyotik suşları kapsamakta olup, gastrointestinal semptomlar ve davranış bulgularındaki iyileşmeler açısından çalışmamız önceki çalışmalarla benzer sonuçlar göstermektedir. Ayrıca Shaaban ve arkadaşlarının çalışmasında probiyotik takviyesinin fekal mikrobiyotada *Bifidobacteria* ve *Lactobacillus* türlerinin koloni sayılarının anlamlı ölçüde arttırdığı bildirilmiş fakat söz konusu çalışmada gerçek zamanlı PCR yöntemi kullanıldığı için görece bolluk verilerine yer verilmemiştir. Bizim çalışmamızda düşük FODMAP diyeti ve probiyotik alan grupta *Lactobacillus* görece bolluğu başlangıç düzeyine göre anlamlı ölçüde azalmış, *Bifidobacterium* cinsi ise azalma eğilimi göstermiştir. Sadece probiyotik alan grupta ise *Bifidobacterium* cinsinde azalma eğilimi olduğu görülmüştür. Bu farklılığın nedeni verilen probiyotik takviyenin prebiyotik içermemesi ve düşük FODMAP diyeti ile günlük prebiyotik lif alımının kısıtlanması olabilir. Ayrıca belirtilen bakterilerin artışındaki farkın önceki çalışmanın müdahale süresinin 3 ay, bizim çalışmamızın ise 4 hafta olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Tomova ve arkadaşlarının 5-17 yaş arası 10 OSBli çocuk (2-9 yaş), 9 OSBli olmayan kardeş (5-17 yaş) ve 10 sağlıklı kontrol grubuyla (2-11 yaş) yaptığı çalışmada, 4 ay boyunca üç suş *Lactobacillus* (%60), iki suş *Bifidobacteria* (%25) ve bir suş *Streptococcus* (%15) takviyesi verilmiştir. Araştırılan spesifik bakteri türleri, otizmli çocukların kardeşlerinde kontrol grubundan önemli farklılıklar göstermemiştir. Probiyotik takviyesi öncesinde fekal örnekler incelendiğinde, OSBli çocuklarda kardeşlerine ve kontrol grubuna göre daha fazla *Bifidobacterium, Clostridia* ve *Desulfovibrio* bolluğu olduğu gösterilmiştir. Ayrıca OSBli çocuklarda kontrol grubuna kıyasla *Bacteroidetes/Firmicutes* oranının belirgin olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Probiyotik tedavisi sonrasında fekal örnekler incelendiğinde, *Bacteroidetes/Firmicutes* oranının arttığı (*Firmicutes*'te *Bacteroidetes*'e göre daha belirgin bir azalma ile), *Desulfovibrio* yoğunluğunun anlamlı şekilde azaldığı ve *Clostridia Küme I* cinsi bakterilerin ise azalma eğiliminde olduğu tespit edilmiştir. OSBli çocuklarda probiyotik müdahalesinden sonra *Lactobacillus* mutlak miktarı azalma eğilimi göstermiş ve *Bifidobacterium* miktarı önemli ölçüde azalmış, sağlıklı çocuklardan önemli ölçüde farklı olmayan bir seviyeye ulaşmıştır. *Desulfovibrio* türlerinin ADI (Otizm Diagnostic Interview) kısıtlı/tekrarlayan davranış alt ölçek skoru ile güçlü şekilde korele olduğu bulunmuştur (119). Bizim çalışmamızda düşük FODMAP diyeti ve probiyotik verilen çalışma kolunda önceki çalışmaya benzer şekilde

Bacteroidetes/Firmicutes oranı belirgin şekilde artmıştır. Fakat bu artış önceki çalışmadan farklı olarak *Bacteroidetes* filumundaki önemli düzeydeki artış ile meydana gelmiş, *Firmicutes* filumunda ise değişiklik gözlenmemiştir. Bu farkın Staudacher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da gösterilen, düşük FODMAP diyetinin *Bacteroidetes* filumu üzerindeki artışa yol açan etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (153). Sadece probiyotik verilen çalışma kolunda ise *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* filumlarında belirgin bir değişiklik gözlenmemiş, *Clostridium* türü bakterilerde ise benzer şekilde azalma olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda düşük FODMAP diyeti ve probiyotik alan grupta *Lactobacillus* cinsi bakteriler görece bolluk olarak anlamlı azalma göstermiştir. Farklı olarak bizim çalışmamızda 16S rRNA dizileme yapıldığı için mikrobiyotadaki bakterilerin görece bollukları değerlendirilirken, önceki çalışmada gerçek zamanlı PCR ile mutlak miktar değerlendirilmiştir. *Bifidobacterium* cinsi bakteriler ise, her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı olmayan ölçüde, düşük FODMAP diyeti alan grupta daha belirgin olarak görece bollukta azalma eğilimi göstermiştir. Bu sonuç önceki çalışmada azalan *Bifidobacterium* cinsi bakteri miktarı ile benzerlik göstermektedir. Öte yandan düşük FODMAP diyeti alan gruptaki daha belirgin azalma, diğer gruba göre prebiyotik özellik gösteren çözünür lif tüketiminin daha az olmasından kaynaklanabilir. Bizim çalışmamızda her iki grupta da *Desulfovibrio* cinsi bakterilerin görece bolluğunda bir değişim gözlenmemiştir. Önceki çalışmada kullanılan probiyotik içeriğindeki alt suş ve miktarlar belirtilmemiş olup, farklılığın nedeni kullanılan suş ve miktarların farklılığından kaynaklanabilir. Ayrıca bizim çalışmamızda *Desulfovibrio* cinsi bakteriler ile davranış bozuklukları arasında bir korelasyon saptanmamış olup, bunun nedeni kullanılan davranış ölçeklerinin farklılığı ve önceki çalışmada davranış ölçeği uygulanan kişi sayısının (n=8) ile ilişkili olabilir.

Horvath ve arkadaşlarının üç randomize kontrollü çalışma ile yaptıkları meta-analiz çalışmasında, abdominal ağrı ilişkili fonksiyonel gastrointestinal bozukluğu olan çocuklarda, özellikle irritabl bağırsak sendromu olan alt grubunda, *Lactobacillus rhamnosus GG* kullanımının tedavi başarısını arttırdığını, abdominal ağrıyı iyileştirdiğini veya yoğunluğunu azalttığını saptamıştır (164). Bizim çalışmamızda da *Lactobacillus rhamnosus* verilen suşlar arasında olup, her iki grupta da fonksiyonel gastrointestinal bozukluklardan İBS semptomları gösteren hastaların tamamında semptomlarda tanı seviyesinin altında kalacak şekilde iyileşme görülmüştür.

Strati ve arkadaşlarının 40 OSBli 40 nörotipik çocuk ile yaptıkları çalışmada, OSBli çocukların mikrobiyotasının alfa çeşitliliğinin kontrol grubuna göre farklılık göstermediği, beta çeşitliliğin ise anlamlı olarak ayrıldığı bildirilmiştir. Ayrıca *Bacteroidetes'*in görece bolluğundaki azalmaya bağlı olarak OSBli çocuklarda *Firmicutes/Bacteroidetes* oranının önemli ölçüde daha yüksek ve cins düzeyinde *Alistipes, Bilophila, Dialister, Parabacteroides* ve *Veillonella'nın* görece bolluğunun önemli ölçüde daha az, *Collinsella, Corynebacterium, Dorea* ve *Lactobacillus'un* ise önemli ölçüde daha fazla olduğu gösterilmiştir (10). Bizim çalışmamızda düşük FODMAP diyeti ve probiyotik uygulanan grupta OSBli çocuklarda daha yüksek olduğu bildirilen *Firmicutes/Bacteroidetes* oranı, yine daha az olduğu bildirilen *Bacteroidetes'*in görece bolluğundaki artıştan dolayı azalmıştır. Aynı grupta önceki çalışmada OSBli çocuklarda önemli ölçüde daha az olduğu bildirilen *Alistipes* cinsi bakteriler ile *Alistipes indistinctus* türü ve her iki grupta *Alistipes onderdonkii* türü önemli düzeyde artış göstermiştir. Çalışmamızda davranış problemlerinde anlamlı iyileşmeler görülmüş fakat *Alistipes* cinsi ve alt türleri ile davranış problemleri arasında bir korelasyon bulunmamıştır. Otizmin farklı bir türü olan PDD-NOS (Kalıcı Gelişimsel Bozukluk-Başka Türlü Tanımlanamayan) üzerinde yapılan başka bir çalışmada bu çocuklarda *Alistipes'*in önemli bir bolluğu gösterilmiştir (82). *Alistipes* triptofanı indole dönüştürebilen indol pozitif bir bakteridir ve böylece serotonin sentezini azaltmaktadır (165). Otizmli çocuklarda bağırsaktaki hiperserotoneminin azalması Gİ semptomların ve mikrobiyotanın modülasyonu yolu ile davranış problemlerinin iyileşmesine katkıda bulunabilir. Önceki iki çalışmada otizmli çocuklarda *Alistipes* oranı ile ilgili çelişkili kanıtlar sunulmuş olup *Alistipes*'in bağırsak-beyin eksenine etkileri üzerine daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Ding ve arkadaşlarının 2-7 yaş arası 127 çocuğu (77 OSB'li, 50 sağlıklı kontrol) dahil ettikleri çalışmada, OSB grubundaki çocukların sağlıklı çocuklara göre değişmiş bir mikrobiyal topluluk yapısı gösterdiği bildirilmiştir. Cins düzeyinde, OSBli çocuklarda *Lachnospiraceae, Clostridiales, Erysipelotrichaceae, Dorea, Collinsella* ve *Lachnoclostridium*'un görece bolluğunda anlamlı bir artış varken; *Bacteroides, Faecalibacterium, Parasutterella* ve *Paraprevotella* cinsi bakterilerin anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir. *Erysipelotrichaceae, Faecalibacterium ve Lachnospiraceae* düzeyleri ile OSB şiddeti arasında pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur (155). Bizim çalışmamızda da *Erysipelotrichaceae* ailesi ile otizmle ilgili davranış problemlerinden

irritabilite arasında benzer şekilde pozitif korelasyon bulunmuş ve her iki müdahale grubunda da azalma eğilimi göstermiştir. Önceki çalışmada korelasyon bulunan diğer bakteriler ile bizim çalışmamızda korelasyona rastlanmamış ancak *Lachnospiraceae* ailesinin düşük FODMAP diyeti ve probiyotik verilen grupta müdahale sonrası azalma eğiliminde olduğu bulunmuştur. Önceki çalışmalarda OSBli çocuklarda anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu bildirilen *Dorea* cinsi bakteriler ise bizim çalışmamızda düşük FODMAP diyeti ve probiyotik grubunda anlamlı ölçüde azalma göstermiştir (10,155). *Dorea* cins seviyesinde bakteri bolluğu ile davranış bozukluğu açısından korelasyon görülmezken, *Dorea longicatena* türü ile SDKL toplam skoru ve irritabilite alt ölçeği ile anlamlı şekilde pozitif korelasyon içinde olduğu bulunmuştur. *Dorea* görece bolluğunun sağlıklı çocuklara yaklaşması davranış bozukluklarının iyileşmesinde etkili olmuş olabilir.

Niu ve arkadaşlarının 114 OSBli ve 40 sağlıklı çocuğu (3-8 yaş) dahil ettikleri çalışmada, bağırsak mikrobiyotasının dağılımı ile bakteriyel filum ve cinslerin görece bolluğu açısından önemli farklılıklar bildirilmiştir. Otizm grubunda filum düzeyinde *Bacteroidetes'*in ve cins düzeyinde *Bacteroides, Bifidobacterium, Ruminococcus, Roseburia* ve *Blautia'*nın görece bolluğu kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur (162). Bizim çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu bulunmamakla birlikte düşük FODMAP diyeti ve probiyotik verilen grupta OSBli çocuklarda daha düşük olduğu bildirilen *Bacteroidetes* filumu ve *Bacteroides* cinsi bakterilerde anlamlı düzeyde artış olduğu görülmüştür. Diğer grupta ise *Bacteroidetes* filumunda bir değişim gözlenmemiştir. Bunun nedeni önceki çalışmada da gösterilen düşük FODMAP diyetinin *Bacteroidetes* ve alt grupları seviyesinde artış sağlayıcı etkisinden kaynaklanıyor olabilir (153). Çalışmamızda iki grupta da letarji ile negatif korelasyon içinde olduğunu gösterdiğimiz *Roseburia* cinsi bakterilerin artma eğiliminde olduğu bulunmuştur. Sadece probiyotik verilen grupta *Ruminococcus* cinsi bakterilerin artma eğiliminde olduğu görülmüştür. Otizmli çocuklarda görülen disbiyozisin verilen müdahale ile sağlıklı çocukların mikrobiyotasına yaklaştırılmasının davranış bulguları üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir.

Literatürde çalışmalar büyük oranda OSBli hastalarda bağırsak bakteri topluluğunda belirgin bir *Firmicutes* artışı ve/veya *Bacteroidetes* azalması nedeniyle sağlıklı kontrollere göre daha yüksek *Firmicutes/Bacteroidetes* oranı ile karakterize

edilen açık bir değişiklik olduğunu göstermiştir (10,67,119). Bizim çalışmamızda düşük FODMAP diyeti ve probiyotik uygulanan grupta *Bacteroidetes* filumu, *Bacteroidia* sınıfı, *Bacteroidales* takımı, *Bacteroidaceae* ailesi ve *Bacteroides* cinsi bakterilerde anlamlı olarak artışla beraber, *Bacteroidaceae* ailesinin irritabilite ile anlamlı ölçüde negatif yönde orta düzeyde korelasyon olduğu bulunmuştur. *Bacteroidales* bakterileri CD4+ T hücreleri, CD8+ T hücreleri gibi bağırsak mukozal hücrelerinin ve TLR yanıtlarının immün regülasyonuna katılmakta ve böylece konakçının nörolojik fonksiyonunun gelişimini destekleyebilmektedir (166). Ayrıca, bağırsak epitel proliferasyonunu uyaran ve bariyer bütünlüğüne katkıda bulunan epitel lenfositlerin metabolizmasına katılmaktadır (167). Çalışmamızda düşük FODMAP ve probiyotik grubunda *Bacteroidales* bakterilerinin anlamlı şekilde artması, bağırsak geçirgenliğine karşı koruyucu olarak bağırsak-beyin ekseni yoluyla OSB ile ilişkili nörodavranışsal semptomların şiddetinde azalma ile ilişkili olabilir.

Otizm Spektrum Bozukluğu ve Gİ semptomları olan çocuklarda bağırsak mikrobiyotasının rolünü inceleyen bir derlemede *Prevotella, Veillonella* ve *Streptococcus*'un daha düşük bollukta olduğunu ortaya koyan çalışmalar rapor edilmiştir (4). *Prevotella'*nın düşük bolluğu Batı tarzı beslenmenin bir göstergesi ve bağışıklık sisteminin değişmesinde bir etken olabilir (168). Ayrıca, *Prevotella*'nın diğer *Bacteroidetes*'lerle birlikte varlığı kolon sağlığı ile ilişkilidir ve OSB'nin, *Prevotella*'nın azaldığı ve *Sutterella*'nın arttığı bir disbiyoz tarafından tetiklenebileceği varsayılmıştır (71). Bizim çalışmamızda *Prevotella* cinsi ve *Prevotellaceae* ailesi bakteriler her iki grupta da; *Streptococcus* cinsi ve *Streptococcaceae* ailesi bakteriler ise sadece probiyotik takviye alan grupta artma eğilimi göstermiştir. *Veillonella* cinsi ve *Veillonella dispar* türü bakteriler ise probiyotik takviye alan grupta anlamlı olarak azalmıştır. Bağırsakta kolonize olan *Veillonella*, Cori döngüsünü destekleyerek sistemik laktik asidin KZYAlara dönüşümü ve dolaşıma yeniden girmesinde rol almaktadır (169). *Veillonella* laktik asiti fermente edebildiğinden, *Veillonella*'nın daha düşük bolluğu OSB'li çocuklarda laktik asit fermantasyonunu bozabilir. Ancak OSB ve gastrointestinal semptomları olan kişilerde yüksek laktik asit düzeylerinin yalnızca *Veillonella*'ya atfedilebileceği söylenemez, çünkü daha önce tartışıldığı gibi *Lactobacillus* gibi diğer laktik asit üreten bakterilerin bolluğunda da farklılıklar vardır. *Veillonella'*nın OSB'li çocuklardaki Gİ semptomlar üzerindeki etkilerine ilişkin olarak, *Veillonellaceae; Prevotellaceae, Prevotella* ve *Coprococcus* ile birlikte OSB'yi tedavi etmek için bir

probiyotik karışımına dahil edilmiştir (170). Bununla beraber, OSBli çocuklardaki mikrobiyota kompozisyonundaki farklılıkların (özellikle *Veillonella*) diyetin bir sonucu olabileceği bilinmektedir (171). Bizim çalışmamızda azalan *Veillonella* bolluğu OSBli çocukların yeme alışkanlıkları ve besin seçiciliği ile ilişkili olabilir.

Li ve arkadaşlarının 3-6 yaş aralığında 21 OSBli çocuğa 3 ay boyunca $9x10^7$ kob/gün üç suş *Bifidobacterium* uyguladıkları çalışmada, yine OSBli olan 20 çocuktan oluşan kontrol grubu ile davranış problemleri ve mikrobiyota kompozisyonundaki farklar açısından incelenmiştir. Çalışmada bütün çocuklar uygulamalı davranış analizi eğitimi almışlardır. Buna göre müdahale grubunda davranış problemlerinde anlamlı iyileşmeler olduğu bildirilmiştir. Mikrobiyal kompozisyon açısından iki grup arasında başlangıçta fark olmamakla beraber, müdahale sonunda probiyotik alan grupta anlamlı şekilde daha yüksek *Bifidobacterium, Lactobacillus, Coprobacillus, Ruminococcus, Prevotella* ve *Blautia* görece bollukları ile anlamlı şekilde daha düşük *Shigella* ve *Clostridium* görece bollukları olduğu gösterilmiştir (172). Bizim çalışmamızda ise benzer şekilde her iki grupta da davranış bozukluklarındaki iyileşmeye ek olarak *Ruminococcus* ve *Prevotella* cinsleri görece bolluğunda artma eğilimi gözlenmiştir. Sadece probiyotik alan grupta *Clostridium* görece bolluk düzeyinde azalma eğilimi görülürken, diğer grupta değişim gözlenmemiştir. Probiyotik bakterilerin çeşitli patojenlere karşı anti-mikrobiyal özellikleri iyi bilinmektedir. Çeşitli antimikrobiyal mekanizmalara sahip olmalarına rağmen, en popüler olanlardan biri antibakteriyel peptitler olan bakteriyosinlerin üretimidir (173). Çalışmamızda, *Clostridium* bakterilerinin probiyotik grubunda azalma eğiliminde olması, probiyotiklerin antimikrobiyal etkisi ile açıklanabilir ve bu sonuç gastrointestinal bağışıklığa ve dolayısıyla davranışsal iyileşmelere katkıda bulunmuş olabilir.

West ve arkadaşlarının yaptığı meta-analiz çalışmasında OSBli çocuklarda *Barnesiella intestinihominis* ve *Faecalibacterium prausnitzii*'nin daha az görece bollukta olduğunu bildirilmiştir (174). Averina ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise OSBli çocukların mikrobiyotasında nörotipik sağlıklı çocuklara kıyasla anlamlı ölçüde daha az *Barnesiella* ile *Parabacteroides* cinsi bakteriler ve *Barnesiella intestinihominis* türü bakteriler olduğu gösterilmiştir (175). Bizim çalışmamızda sadece probiyotik takviye uygulanan grupta *Barnesiella* cinsi ve *Barnesiella intestinihominis* türü bakterilerin; düşük FODMAP diyeti ve probiyotik uygulanan grupta ise *Parabacteroides* cinsi

bakterilerin anlamlı şekilde arttığı görülmüştür. Belirtilen bakteriler ile davranış skorları arasında bir korelasyon bulunamamış olup, davranışlardaki iyileşmede tek bir bakteriden ziyade, bakteri oranlarındaki kümülatif değişimin ve dolayısı ile mikrobiyal çevrenin değişiminin etkili olabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1. SONUÇLAR

Otizm Spektrum Bozukluğu olan çocuklarda düşük FODMAP diyeti ve bu diyet ile kombine veya tek başına probiyotik kullanımının mikrobiyota kompozisyonuna etkisine dair sonuçlar ile bunların OSB'ye spesifik davranış bozuklukları üzerindeki etkisine yönelik sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

1. Otizmli çocuklarda "Düşük FODMAP diyeti ve Probiyotik" uygulanan grupta bağırsak mikrobiyotasının büyük kısmını oluşturan *Bacteroidetes* filumu ve alt gruplarından *Bacteroidia* sınıfı, *Bacteroidales* takımı, *Bacteroidaceae* ailesi ve *Bacteroides* cinsi bakterilerin anlamlı olarak artış gösterdiği bulunmuştur ($p<0,05$). Bu artışın düşük FODMAP diyetinin etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca *Bacteroidaceae* ailesi ile SDKL alt ölçeği irritabilite arasında anlamlı ölçüde negatif yönde orta düzeyde korelasyon olduğu bulunmuştur (r:-0,516; p: 0,041). Bu bakterilerin bolluğu otizmle ilgili davranışsal bozukluklarda koruyucu olabilir.

2. "Düşük FODMAP diyeti ve Probiyotik" uygulanan grupta *Dorea* ve *Lactobacillus* cinsi bakteriler azalırken, *Alistipes* ve *Parabacteroides* cinsi bakteriler artmıştır ($p<0,05$). *Dorea* cinsinin alt türü olan *Dorea longicatena* her iki grupta da azalma eğilimi göstermiş ve bu bakteri türü ile SDKL toplam puanı ve irritabilite alt ölçeği arasında anlamlı ölçüde pozitif yönde korelasyon olduğu bulunmuştur (sırasıyla r: 0,660; r:0,699; $p<0,05$).

3. "Düşük FODMAP diyeti ve Probiyotik" uygulanan grupta *Rikenellaceae* ve *Porphyromonadaceae* ailesi bakteriler anlamlı ölçüde artmıştır ($p<0,05$).

4. "Düşük FODMAP diyeti ve Probiyotik" uygulanan grupta *Alistipes indistinctus* ve her iki grupta *Alistipes onderdonkii* türü bakteriler anlamlı ölçüde artmıştır ($p<0,05$).

6. Probiyotik uygulanan grupta *Barneciellaceae* ailesi, *Barnesiella* cinsi ve *Barnesiella intestinihominis* türü bakteriler anlamlı ölçüde artmıştır ($p<0,05$). Bu bakterilerin OSBli çocuklarda daha düşük oranda olduğu bildirilmiştir.

7. Probiyotik uygulanan grupta *Weissella* cinsi ve *Veillonella* cinsi bakteriler anlamlı ölçüde azalmıştır ($p<0,05$).

8. Probiyotik uygulanan grupta *Veillonella dispar* ve *Clostridium hathewayi* türü bakteriler anlamlı ölçüde azalmıştır ($p<0,05$).

9. Probiyotik uygulanan grupta *Clostridium* cinsi bakteriler azalma eğilimi göstermiştir ve *Clostridium* cinsi bakteriler SDKL alt ölçeği konuşma bozukluğu ile anlamlı ölçüde pozitif korelasyon göstermektedir (r: 0,552; $p<0,05$).

10. *Erysipelotrichaceae* ailesi ile SDKL alt ölçeği irritabilite arasında anlamlı ölçüde pozitif korelasyon bulunmuş ve her iki müdahale grubunda da *Erysipelotrichaceae* ailesi azalma eğilimi göstermiştir (r:0,504; $p<0,05$). Bu bakterilerin bolluğu ile davranış bozuklukları arasında bir ilişki olduğu söylenebilir.

11. *Streptococcus* cinsi bakterilerin stereotipi ile anlamlı olarak çok güçlü şekilde negatif yönde (r:-0,910: p:0,000) , irritabilite ve toplam davranış bozukluğu skoru ile anlamlı olarak orta düzeyde negatif yönde (sırasıyla r:-0,504; r:-0,507; $p<0,05$) korelasyon içinde olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu sonuçlar *Streptococcaceae* ailesi düzeyinde de aynı güçlülük oranlarında desteklenmiştir. Çalışmamızda sadece probiyotik takviye alan grupta *Streptococcus* cinsi ve *Streptococcaceae* ailesi bakterileri artma eğilimi gösterirken, düşük FODMAP diyetinin eşlik ettiği grupta her iki düzeyde de azalma eğilimi olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar düşük FODMAP diyetinin *Streptococcus* cinsi ve *Streptococcaceae* ailesinin bolluğu üzerinde azaltıcı etki gösterdiğine işaret etmektedir.

12. Her iki grupta da SDKL alt ölçeği letarji ile anlamlı ölçüde negatif korelasyon içinde olan *Roseburia* cinsi bakterilerin artma eğiliminde olduğu bulunmuştur (r:-0,509; $p<0,05$).

13. Probiyotik takviyesi, düşük FODMAP diyetine kıyasla mikrobiyal zenginliği gözlemlenen OTU ve Chao1 analizlerine göre daha fazla arttırmaktadır.

14. Düşük FODMAP diyeti ile kombinlenen veya tek başına uygulanan probiyotik takviye müdahalelerinde mikrobiyota farklı kompozisyonlarda değişim göstermiş ve sonuç olarak her iki grupta da Gİ semptomlarda ve OSB ile ilgili bozulmuş davranışlarda iyileşme olduğu görülmüştür. Ancak müdahalelerin üstünlüklerinin plasebo kontrol grubu ile karşılaştırılamaması çalışmanın kısıtlılığıdır.

6.2. ÖNERİLER

Bu sonuçlara göre, OSBli çocuklarda sıklıkla eşlik eden Gİ semptomlar ve disbiyozis nedeni ile probiyotik takviye kullanılarak disbiyozisin iyileştirilmesinin mikrobiyota-bağırsak-beyin aksı üzerinde etki göstererek davranışsal bulgulara yansıdığı görülmektedir. Kullanılan probiyotik takviyelerin etkinliğinin arttırılması için yeterli lif tüketimi önemlidir. Bu nedenle beslenme eğitimleri ve prebiyotik içeren takviyeler tedavide yer almalıdır.

Fonksiyonel Gİ semptomlarda etkili olan düşük FODMAP diyeti, prebiyotik alımını kısıtladığından mikrobiyotadaki yararlı bakterilerin büyümesini engellememek için öncelikli olarak semptomatik şikayetleri olan hastalarda tercih edilmeli ve aşamalı protokol ile zamanla diyet açılarak semptomlar takip edilmelidir.

Probiyotik takviye mikrobiyal zenginliği arttırmada düşük FODMAP diyetine göre daha üstün bulunduğundan, sağlıklı bir bağırsağın göstergesi olan mikrobiyal zenginliğin sağlanması için bu diyetin probiyotik destek ile kombinlenmesi önerilir.

Çalışmamızda bütçe kısıtlılığı nedeni ile sadece düşük FODMAP diyeti uygulanan ve plasebo alan OSBli çocuklar ile sağlıklı çocuklar yer almamıştır. Otizmli çocukların bağırsak mikrobiyota örüntüsü sağlıklı çocuklardan farklı olduğundan, müdahale sonucunda saptanan değişimlerin sağlıklı mikrobiyal kompozisyona ne kadar yaklaştığını görmek için bu alanda yapılan çalışmaların aynı yaş grubundaki sağlıklı çocuklarla karşılaştırılması önerilir.

Literatürde OSBli çocuklarda düşük FODMAP diyetinin mikrobiyotaya etkisini araştıran başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Düşük FODMAP diyeti ve probiyotiklerin OSBli çocuklarda bağırsak mikrobiyotası ve davranış bozuklukları üzerine sinerjik etkisinin veya birbirlerine üstünlüklerinin aydınlatılması için daha geniş örneklemde, randomize, plasebo kontrollü daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Lord, C., Brugha, T. S., Charman, T., Cusack, J., Dumas, G., Frazier, T., ... & Veenstra-VanderWeele, J. (2020). Autism spectrum disorder. *Nature reviews Disease primers*, *6*(1), 1-23.
2. Leader, G., Abberton, C., Cunningham, S., Gilmartin, K., Grudzien, M., Higgins, E., ... & Mannion, A. (2022). Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a systematic review. *Nutrients*, *14*(7), 1471.
3. Madra, M., Ringel, R., & Margolis, K. G. (2020). Gastrointestinal issues and autism spectrum disorder. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, *29*(3), 501-513.
4. Martínez-González, A. E., & Andreo-Martínez, P. (2019). The role of gut microbiota in gastrointestinal symptoms of children with ASD. *Medicina*, 55(8), 408.
5. Socała, K., Doboszewska, U., Szopa, A., Serefko, A., Włodarczyk, M., Zielińska, A., ... & Wlaź, P. (2021). The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacological Research*, *172*, 105840.
6. Martin, C. R., Osadchiy, V., Kalani, A., & Mayer, E. A. (2018). The brain-gut-microbiome axis. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 6(2), 133-148.
7. Settanni, C. R., Bibbò, S., Ianiro, G., Rinninella, E., Cintoni, M., Mele, M. C., ... & Gasbarrini, A. (2021). Gastrointestinal involvement of autism spectrum disorder: focus on gut microbiota. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, *15*(6), 599-622.
8. Farzi, A., Fröhlich, E. E., & Holzer, P. (2018). Gut microbiota and the neuroendocrine system. *Neurotherapeutics*, *15*(1), 5-22.
9. Srikantha, P., & Mohajeri, M. H. (2019). The possible role of the microbiota-gut-brain-axis in autism spectrum disorder. *International journal of molecular sciences*, *20*(9), 2115.
10. Strati, F., Cavalieri, D., Albanese, D., De Felice, C., Donati, C., Hayek, J., ... & De Filippo, C. (2017). New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome*, *5*, 1-11.
11. Xu, M., Xu, X., Li, J., & Li, F. (2019). Association between gut microbiota and autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in psychiatry*, *10*, 473.
12. Iglesias-Vázquez, L., Van Ginkel Riba, G., Arija, V., & Canals, J. (2020). Composition of gut microbiota in children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 12(3), 792.
13. Zhang L, Xu Y, Li H, Li B, Duan G, Zhu C (2022) The role of probiotics in children with autism spectrum disorders: A study protocol for a randomised controlled trial. *PLoS One,* 17(2), e0263109.
14. Arnold, L. E., Luna, R. A., Williams, K., Chan, J., Parker, R. A., Wu, Q., ... & Savidge, T. (2019). Probiotics for gastrointestinal symptoms and quality of life in autism: a placebo-controlled pilot trial. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, *29*(9), 659-669.
15. Sanctuary, M. R., Kain, J. N., Chen, S. Y., Kalanetra, K., Lemay, D. G., Rose, D. R., ... & Angkustsiri, K. (2019). Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. *PloS One*, *14*(1), e0210064.
16. Lee, J. C., Chen, C. M., Sun, C. K., Tsai, I. T., Cheng, Y. S., Chiu, H. J., ... & Hung, K. C. (2024). The therapeutic effects of probiotics on core and associated behavioral symptoms of autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Research Square*
17. Gibson, P. R., & Shepherd, S. J. (2005). Personal view: food for thought–western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. The FODMAP hypothesis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, *21*(12), 1399-1409.
18. Shepherd, S. J., Lomer, M. C., & Gibson, P. R. (2013). Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, *108*(5), 707-717.
19. Camilleri, M., & Boeckxstaens, G. (2017). Dietary and pharmacological treatment of abdominal pain in IBS. *Gut*, *66*(5), 966-974.
20. Gibson, P. R., Halmos, E. P., & Muir, J. G. (2020). FODMAPS, prebiotics and gut health-the FODMAP hypothesis revisited. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *52*(2), 233-246.
21. Marsh, A., Eslick, E. M., & Eslick, G. D. (2016). Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *European journal of nutrition*, *55*, 897-906.
22. Schumann, D., Klose, P., Lauche, R., Dobos, G., Langhorst, J., & Cramer, H. (2018). Low fermentable, oligo-, di-, mono-saccharides and polyol diet in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*, *45*, 24-31.

23. Altobelli, E., Negro, V. D., Angeletti, P. M., Latella, G. (2017). Low-FODMAP Diet Improves Irritable Bowel Syndrome Symptoms: A Meta-Analysis. *Nutrients*, 9, 940
24. Selvaraj, S. M., Wong, S. H., Ser, H. L., & Lee, L. H. (2020). Role of low FODMAP diet and probiotics on gut microbiome in irritable bowel syndrome (IBS). *Progress In Microbes & Molecular Biology*, *3*(1).
25. American Psychiatric Association, D. S. M. T. F., & American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (Vol. 5, No. 5). Washington, DC: American psychiatric association.
26. Kodak, T., Bergmann, S. (2020). Autism Spectrum Disorder: Characteristics, Associated Behaviors, and Early Intervention. *Pediatric Clinics of North America*, 67(3), 525–535
27. Kadak, M. T., & Meral, Y. (2019). Autism Spectrum Disorders-What is our current knowledge?. *Comprehensive Medicine*, *11*(Supp: 1), 5-15.
28. Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child,* 2(3),217-50.
29. Rakap, S., Birkan, B., & Kalkan, S. (2017). Otizm spektrum bozukluğu. *Türkiye'de otizm spektrum bozukluğu ve özel eğitim*, 9-24.
30. Couteur, A. L., Szatmari, P. (2015). Autism Spectrum Disorder. İçinde Thapar A, Pine DS, Leckman JF, Scott S, Snowling MJ, Taylor E. (Ed.) *Rutter's Child and Adolescent Psychiatry*. UK:John Willey & Sons Ltd; 665-677.
31. Centers for Disease Control and Prevention. *CDC estimates 1 in 68 children has been identified with autism spectrum disorder.* CDC Newsroom (internette) 2014, Mart. Erişim 20.08.2023, http://www.cdc.gov/media/releases/2014/p0327-autism-spectrum-disorder.html
32. Centers for Disease Control and Prevention. *Autism prevalence slightly higher in CDC's ADDM Network.* Newsroom (internette) 2018, Mayıs. Erişim 20.08.2023, https://www.cdc.gov/media/releases/2018/p0426-autism-prevalence.html
33. Centers for Disease Control and Prevention. *Data & Statistics on Autism Spectrum Disorder.* (internette) 2023, Mart. (Erişim 20.08.2023) https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html
34. Chiarotti F, Venerosi A. (2020). Epidemiology of autism spectrum disorders: A review of worldwide prevalence estimates since 2014. *Brain Sciences*, 10(5).
35. Susuz, Ç., & Doğan, B. G. (2020). Halk sağliği bakişiyla otizm spektrum bozukluğu/autism spectrum disorder with public health perspective. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi*, *5*(2), 297-310.
36. Hyman, S. L., Levy, S. E., Myers, S. M., Kuo, D. Z., Apkon, S., Davidson, L. F., ... & Bridgemohan, C. (2020). Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder. *Pediatrics*, 145(1).
37. Lordan, R., Storni, C., & De Benedictis, C. A. (2021). Autism Spectrum Disorders: Diagnosis and Treatment. İçinde A.M.Grabrucker (Ed), *Autism Spectrum Disorders*. Australia: Exon Publications; 17-32.
38. Sauer, A. K., Stanton, J., Hans, S., Grabrucker, A. (2021). Autism spectrum disorders: etiology and pathology. İçinde A.M.Grabrucker (Ed), *Autism Spectrum Disorders*. Australia: Exon Publications; 1-15.
39. Abrahams BS, Geschwind DH. (2008). Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat Rev Genet*, 9(5):341–55.
40. SFARI Gene. *About the Gene Scoring Module* (internet) 2021, Mayıs. Erişim 02.09.2023, https://gene.sfari.org/about-gene-scoring/
41. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. (2017). Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135(1):29–41.
42. Emberti Gialloreti L, Mazzone L, Benvenuto A, Fasano A, Alcon AG, Kraneveld A, et al. (2019). Risk and Protective Environmental Factors Associated with Autism Spectrum Disorder: Evidence-Based Principles and Recommendations. *Journal of Clinical Medicine*, 8(2):217.
43. Hagmeyer S, Mangus K, Boeckers TM, Grabrucker AM. (2015). Effects of trace metal profiles characteristic for autism on synapses in cultured neurons. *Neural Plasticity,* 2015.
44. Bölte S, Girdler S, Marschik PB. (2019). The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Celluler and Molecular Life Sciences*, 76(7),1275–97.
45. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. (2005). Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Annals of Neurology*, 57(1),67–81.
46. Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. (2017). Environmental risk factors for autism: an evidencebased review of systematic reviews and meta-analyses. *Molecular Autism*, 8(1),1–16.
47. Slob, E. M., Brew, B. K., Vijverberg, S. J., Dijs, T., Van Beijsterveldt, C. E., Koppelman, G. H., ... & Boomsma, D. I. (2021). Early-life antibiotic use and risk of attention-deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: results of a discordant twin study. *International journal of epidemiology*, *50*(2), 475-484.
48. Haar, S., Berman, S., Behrmann, M., & Dinstein, I. (2016). Anatomical abnormalities in autism?. *Cerebral cortex*, *26*(4), 1440-1452.

49. Nickl-Jockschat T, Habel U, Maria Michel T, Manning J, Laird AR, Fox PT, et al. (2012). Brain structure anomalies in autism spectrum disorder-a meta-analysis of VBM studies using anatomic likelihood estimation. *Human Brain Mapping,* 33(6),1470–89.
50. Mohammad-Rezazadeh, I., Frohlich, J., Loo, S. K., & Jeste, S. S. (2016). Brain connectivity in autism spectrum disorder. *Current opinion in neurology*, 29(2), 137.
51. Fatemi, S. H., Aldinger, K. A., Ashwood, P., Bauman, M. L., Blaha, C. D., Blatt, G. J., ... & Welsh, J. P. (2012). Consensus paper: pathological role of the cerebellum in autism. *The Cerebellum*, *11*, 777-807.
52. Bjørklund, G., Pivina, L., Dadar, M., Meguid, N. A., Semenova, Y., Anwar, M., & Chirumbolo, S. (2020). Gastrointestinal alterations in autism spectrum disorder: What do we know?. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *118*, 111-120.
53. Kang, D. W., Ilhan, Z. E., Isern, N. G., Hoyt, D. W., Howsmon, D. P., Shaffer, M., ... & Krajmalnik-Brown, R. (2018). Differences in fecal microbial metabolites and microbiota of children with autism spectrum disorders. *Anaerobe*, *49*, 121-131.
54. Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Cowan, C. S., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T. F., Boehme, M., ... & Dinan, T. G. (2019). The Microbiota- Gut-Brain Axis. *Physiol Rev,* 99(4),1877–2013.
55. Lasheras, I., Real-López, M., & Santabárbara, J. (2023). Prevalence of gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Anales de Pediatría (English Edition)*, *99*(2), 102-110.
56. Lefter, R., Ciobica, A., Timofte, D., Stanciu, C., & Trifan, A. (2019). A descriptive review on the prevalence of gastrointestinal disturbances and their multiple associations in autism spectrum disorder. *Medicina*, *56*(1), 11.
57. Kohane, I.S., McMurry, A., Weber, G., MacFadden, D., Rappaport, L., Kunkel, L., Bickel, J., Wattanasin, N., Spence, S., Murphy, S., et al. (2012). The Co-Morbidity Burden of Children and Young Adults with Autism Spectrum Disorders. *PLoS One*, 7, e33224
58. Khalil, M., Azouz, H.G., Ahmed, S.A., Gad, H.A., Omar, O.M. (2021). Sensory Processing and Gastrointestinal Manifestations in Autism Spectrum Disorders: No Relation to Clostridium difficile. *J. Mol. NeuroSci,* 71, 153–161
59. Fields, V. L., Soke, G. N., Reynolds, A., Tian, L. H., Wiggins, L., Maenner, M., ... & Schieve, L. A. (2021). Association between pica and gastrointestinal symptoms in preschoolers with and without autism spectrum disorder: Study to Explore Early Development. *Disability and health journal*, *14*(3), 101052.
60. Bresnahan, M., Hornig, M., Schultz, A.F., Gunnes, N., Hirtz, D., Lie, K.K., Magnus, P., Reichborn-Kjennerud, T., Roth, C., Schjølberg, S. (2015). Association of maternal report of infant and toddler gastrointestinal symptoms with autism: Evidence from a prospective birth cohort. *JAMA Psychiatry*, 72, 466–474.
61. Sharp, W.G., Berry, R.C., McCracken, C., et al. (2013). Feeding problems and nutrient intake in children with autism spectrum disorders: a meta-analysis and comprehensive review of the literature. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43(9):2159–73
62. Valenzuela-Zamora, A. F., Ramírez-Valenzuela, D. G., & Ramos-Jiménez, A. (2022). Food selectivity and its implications associated with gastrointestinal disorders in children with autism spectrum disorders. *Nutrients*, *14*(13), 2660.
63. McElhanon, B. O., McCracken, C., Karpen, S., & Sharp, W. G. (2014). Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Pediatrics*, 133(5), 872-883.
64. Coury, D. L., Ashwood, P., Fasano, A., Fuchs, G., Geraghty, M., Kaul, A., …Jones, N. E. (2012) Gastrointestinal Conditions in Children With Autism Spectrum Disorder: Developing a Research Agenda. *Pediatrics*, 130
65. Gorrindo, P., Williams, K. C., Lee, E. B., Walker, L. S., McGrew, S. G., & Levitt, P. (2012). Gastrointestinal dysfunction in autism: parental report, clinical evaluation, and associated factors. *Autism research*, *5*(2), 101-108.
66. Chaidez, V., Hansen, R. L., & Hertz-Picciotto, I. (2014). Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development. *Journal of autism and developmental disorders*, *44*, 1117-1127.
67. Williams, B. L., Hornig, M., Buie, T., Bauman, M. L., Cho Paik, M., Wick, I., ... & Lipkin, W. I. (2011). Impaired carbohydrate digestion and transport and mucosal dysbiosis in the intestines of children with autism and gastrointestinal disturbances. *PloS One*, 6(9), e24585.
68. Fulceri, F., Morelli, M., Santocchi, E., Cena, H., Del Bianco, T., Narzisi, A., ... & Muratori, F. (2016). Gastrointestinal symptoms and behavioral problems in preschoolers with Autism Spectrum Disorder. *Digestive and Liver disease*, 48(3), 248-254.
69. Marler, S., Ferguson, B. J., Lee, E. B., Peters, B., Williams, K. C., McDonnell, E., ... & Veenstra-VanderWeele, J. (2017). Association of rigid-compulsive behavior with functional constipation in autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *47*, 1673-1681.

70. Iovene, M. R., Bombace, F., Maresca, R., Sapone, A., Iardino, P., Picardi, A., ... & Bravaccio, C. (2017). Intestinal dysbiosis and yeast isolation in stool of subjects with autism spectrum disorders. *Mycopathologia*, 182, 349-363.
71. Ding, H. T., Taur, Y., & Walkup, J. T. (2017). Gut microbiota and autism: key concepts and findings. *Journal of autism and developmental disorders*, *47*, 480-489.
72. Fattorusso, A., Genova, L.D., Dell'Isola, G.B., et al. (2019). Autism spectrum Disorders and Gut Microbiota. *Nutrients*, 11, 521.
73. Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS biology*, *14*(8), e1002533.
74. Principi, N., & Esposito, S. (2016). Gut microbiota and central nervous system development. *Journal of Infection*, *73*(6), 536-546.
75. Umbrello, G., & Esposito, S. (2016). Microbiota and neurologic diseases: potential effects of probiotics. *Journal of Translational Medicine*, *14*, 1-11.
76. Stilling, R. M., Ryan, F. J., Hoban, A. E., Shanahan, F., Clarke, G., Claesson, M. J., ... & Cryan, J. F. (2015). Microbes & neurodevelopment–Absence of microbiota during early life increases activity-related transcriptional pathways in the amygdala. *Brain, behavior, and immunity*, *50*, 209-220.
77. Weston, B., Fogal, B., Cook, D., & Dhurjati, P. (2015). An agent-based modeling framework for evaluating hypotheses on risks for developing autism: Effects of the gut microbial environment. *Medical Hypotheses*, 84(4), 395-401.
78. De Angelis, M., Francavilla, R., Piccolo, M., De Giacomo, A., & Gobbetti, M. (2015). Autism spectrum disorders and intestinal microbiota. *Gut microbes*, *6*(3), 207-213.
79. Ding, H., Yi, X., Zhang, X., Wang, H., Liu, H., & Mou, W. W. (2021). Imbalance in the gut microbiota of children with autism spectrum disorders. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *11*, 572752.
80. Bezawada, N., Phang, T. H., Hold, G. L., & Hansen, R. (2020). Autism spectrum disorder and the gut microbiota in children: a systematic review. *Annals of Nutrition and Metabolism*, *76*(1), 16-29.
81. Kang, D.W., Park, J.G., Ilhan, Z.E., Wallstrom, G., LaBaer, J., Adams, J.B., Krajmalnik-Brown, R. (2013). Reduced incidence of Prevotella and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. *PLoS One*, 8, e68322.
82. De Angelis, M., Piccolo, M., Vannini, L., Siragusa, S., De Giacomo, A., Serrazzanetti, D.I., Cristofori, F., Guerzoni, M.E., Gobbetti, M., Francavilla, R. (2013). Fecal microbiota and metabolome of children with autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified. *PLoS One*, 8, e76993.
83. Finegold, S.M., Downes, J. (2012). Summanen, P.H. Microbiology of regressive autism. *Anaerobe*, 18, 260–262.
84. Finegold, S.M. (2011). Desulfovibrio species are potentially important in regressive autism. *Medical Hypotheses*, 77, 270–274
85. Emanuele, E., Orsi, P., Boso, M., Broglia, D., Brondino, N., Barale, F., ... & Politi, P. (2010). Low-grade endotoxemia in patients with severe autism. *Neuroscience letters*, 471(3), 162-165.
86. Williams, B.L., Hornig, M., Parekh, T., Ian Lipkin, W. (2012). Application of novel PCR-based methods for detection, quantitation, and phylogenetic characterization of Sutterella species in intestinal biopsy samples from children with autism and gastrointestinal disturbances. *mBio*, 3, e00261-11.
87. Parracho, H. M., Bingham, M. O., Gibson, G. R., & McCartney, A. L. (2005). Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *Journal of medical microbiology*, *54*(10), 987-991.
88. Sandler, R. H., Finegold, S. M., Bolte, E. R., Buchanan, C. P., Maxwell, A. P., Vaisanen, M. L., … Wexler, H. M. (2000). Shortterm beneit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *Journal of Child Neurology, 15*(7), 429–435.
89. Pulikkan, J., Mazumder, A., & Grace, T. (2019). Role of the gut microbiome in autism spectrum disorders. *Reviews on biomarker studies in psychiatric and neurodegenerative disorders*, 253-269.
90. Generoso, J. S., Giridharan, V. V., Lee, J., Macedo, D., & Barichello, T. (2020). The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 43, 293-305.
91. Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. (2018) The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 49.
92. Gershon, M.D. (1998). The Second Brain: A Groundbreaking New Understanding of Nervous Disorders of the Stomach and Intestine; Harper Collins: New York, NY, USA
93. Breit, S., Kupferberg, A., Rogler, G., Hasler, G. (2018). Vagus nerve as modulator of the brain-gut axis in psychiatric and inflammatory disorders. Front. *Psychiatry*, 9, 44.
94. Chen, Y., Xu, J., Chen, Y. (2021). Regulation of neurotransmitters by the gut microbiota and effects on cognition in neurological disorders. *Nutrients*, *13*(6), 2099.

95. Allen, M. J., & Sharma, S. (2022). Physiology, Adrenocorticotropic Hormone (ACTH) [Updated 2021 Aug 17]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
96. Foster, J. A., Baker, G. B., & Dursun, S. M. (2021). The relationship between the gut microbiome-immune system-brain axis and major depressive disorder. *Frontiers in neurology*, *12*, 721126.
97. Góralczyk-Bińkowska, A., Szmajda-Krygier, D., & Kozłowska, E. (2022). The microbiota–gut–brain Axis in psychiatric disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 11245.
98. O'Riordan, K. J., Collins, M. K., Moloney, G. M., Knox, E. G., Aburto, M. R., Fülling, C., ... & Cryan, J. F. (2022). Short chain fatty acids: Microbial metabolites for gut-brain axis signalling. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 546, 111572.
99. Mirzaei, R., Bouzari, B., Hosseini-Fard, S. R., Mazaheri, M., Ahmadyousefi, Y., Abdi, M., ... & Karampoor, S. (2021). Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in nervous system disorders. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 139, 111661.
100. Kratsman, N., Getselter, D., & Elliott, E. (2016). Sodium butyrate attenuates social behavior deficits and modifies the transcription of inhibitory/excitatory genes in the frontal cortex of an autism model. *Neuropharmacology*, *102*, 136-145.
101. Rose, S., Bennuri, S. C., Davis, J. E., Wynne, R., Slattery, J. C., Tippett, M., ... & Frye, R. E. (2018). Butyrate enhances mitochondrial function during oxidative stress in cell lines from boys with autism. *Translational psychiatry*, *8*(1), 42.
102. Shimmura, C., Suda, S., Tsuchiya, K. J., Hashimoto, K., Ohno, K., Matsuzaki, H., ... & Mori, N. (2011). Alteration of plasma glutamate and glutamine levels in children with high-functioning autism. *PloS One*, 6(10), e25340.
103. Donoso, F., Cryan, J. F., Olavarría-Ramírez, L., Nolan, Y. M., & Clarke, G. (2023). Inflammation, Lifestyle Factors, and the Microbiome-Gut-Brain Axis: Relevance to Depression and Antidepressant Action. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 113(2), 246-259.
104. Jenkins, T. A., Nguyen, J. C., Polglaze, K. E., & Bertrand, P. P. (2016). Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain axis. *Nutrients*, 8(1), 56.
105. Terry, N., & Margolis, K. G. (2017). Serotonergic mechanisms regulating the GI tract: experimental evidence and therapeutic relevance. *Gastrointestinal Pharmacology,* 319-342.
106. Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature reviews neuroscience*, 13(10), 701-712.
107. Marler, S., Ferguson, B. J., Lee, E. B., Peters, B., Williams, K. C., McDonnell, E., ... & Veenstra-VanderWeele, J. (2016). Brief report: whole blood serotonin levels and gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 46, 1124-1130.
108. Meyza, K. Z., Defensor, E. B., Jensen, A. L., Corley, M. J., Pearson, B. L., Pobbe, R. L., ... & Blanchard, R. J. (2013). The BTBR T+ tf/J mouse model for autism spectrum disorders–in search of biomarkers. *Behavioural brain research*, 251, 25-34.
109. Golubeva, A. V., Joyce, S. A., Moloney, G., Burokas, A., Sherwin, E., Arboleya, S., ... & Cryan, J. F. (2017). Microbiota-related changes in bile acid & tryptophan metabolism are associated with gastrointestinal dysfunction in a mouse model of autism. *EBioMedicine*, 24, 166-178.
110. Luna, R. A., Oezguen, N., Balderas, M., Venkatachalam, A., Runge, J. K., Versalovic, J., ... & Williams, K. C. (2017). Distinct microbiome-neuroimmune signatures correlate with functional abdominal pain in children with autism spectrum disorder. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology,* 3(2), 218-230.
111. De Theije, C. G., Wu, J., Da Silva, S. L., Kamphuis, P. J., Garssen, J., Korte, S. M., & Kraneveld, A. D. (2011). Pathways underlying the gut-to-brain connection in autism spectrum disorders as future targets for disease management. *European journal of pharmacology*, 668, S70-S80.
112. Alharthi, A., Alhazmi, S., Alburae, N., & Bahieldin, A. (2022). The human gut microbiome as a potential factor in autism spectrum disorder. *International journal of molecular sciences*, *23*(3), 1363.
113. Kushak, R. I., Buie, T. M., Murray, K. F., Newburg, D. S., Chen, C., Nestoridi, E., & Winter, H. S. (2016). Evaluation of intestinal function in children with autism and gastrointestinal symptoms. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, *62*(5), 687-691.
114. Kılınç, G. E., & Söğüt, M. Ü. (2018). Mikrobiyotaya Güncel Bir Yaklaşım: Otizm ve Mikrobiyota, *Turkiye Klinikleri Journal of Health Sciences*, 3(1), 88-94.
115. Gupta, S., Ellis, S. E., Ashar, F. N., Moes, A., Bader, J. S., Zhan, J., ... & Arking, D. E. (2014). Transcriptome analysis reveals dysregulation of innate immune response genes and neuronal activity-dependent genes in autism. *Nature communications*, 5(1), 5748.
116. Foley, K. A., MacFabe, D. F., Kavaliers, M., & Ossenkopp, K. P. (2015). Sexually dimorphic effects of prenatal exposure to lipopolysaccharide, and prenatal and postnatal exposure to propionic acid, on

acoustic startle response and prepulse inhibition in adolescent rats: relevance to autism spectrum disorders. *Behavioural brain research*, 278, 244-256.
117. Critchfield, J. W., Van Hemert, S., Ash, M., Mulder, L., & Ashwood, P. (2011). The potential role of probiotics in the management of childhood autism spectrum disorders. *Gastroenterology research and practice*, *2011*.
118. Cristiano, C., Lama, A., Lembo, F., Mollica, M. P., Calignano, A., & Mattace Raso, G. (2018). Interplay between peripheral and central inflammation in autism spectrum disorders: possible nutritional and therapeutic strategies. *Frontiers in physiology*, 9, 351425.
119. Tomova, A., Husarova, V., Lakatosova, S., Bakos, J., Vlkova, B., Babinska, K., & Ostatnikova, D. (2015). Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiology & behavior,* 138, 179-187
120. Navarro, F.; Liu, Y.; Rhoads, J.M. (2016). Can probiotics benefit children with autism spectrum disorders? *World Journal of Gastroenterology*, 22, 10093–10102.
121. Liu, X., Cao, S., & Zhang, X. (2015). Modulation of gut microbiota–brain axis by probiotics, prebiotics, and diet. *Journal of agricultural and food chemistry*, *63*(36), 7885-7895.
122. Hsiao, E. Y., McBride, S. W., Hsien, S., Sharon, G., Hyde, E. R., McCue, T., ... & Mazmanian, S. K. (2013). Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*, *155*(7), 1451-1463.
123. Hemarajata, P., & Versalovic, J. (2013). Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Therapeutic advances in gastroenterology*, *6*(1), 39-51.
124. Bellini, M., Tonarelli, S., Nagy, A. G., Pancetti, A., Costa, F., Ricchiuti, A., ... & Rossi, A. (2020). Low FODMAP diet: evidence, doubts, and hopes. *Nutrients*, *12*(1), 148.
125. Nogay, N. H., Walton, J., Roberts, K. M., Nahikian-Nelms, M., & Witwer, A. N. (2021). The effect of the low FODMAP diet on gastrointestinal symptoms, behavioral problems and nutrient intake in children with autism spectrum disorder: A randomized controlled pilot trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 51(8), 2800-2811.
126. Liu, J., Chey, W. D., Haller, E., & Eswaran, S. (2020). Low-FODMAP diet for irritable bowel syndrome: what we know and what we have yet to learn. *Annual review of medicine*, *71*, 303-314.
127. Neyzi, O., Günöz, H., Furman, A., Bundak, R., Gökçay, G., & Darendeliler, F. (2008). Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, *51*(1), 1-14.
128. Özgenç, F., Kara, A. A., Yılmaz, N. D., Önen, Ş. Ş., Öğretmen, T., Ecevit, Ç. Ö., & Çalışkan, S. A. (2016). Validity and reliability study of the pediatric Rome III questionnaire for Turkish children and adolescents. *Turkish Journal of Gastroenterology*, *27*(2), 129-135.
129. Sucuoğlu, G. (2003). Sorun Davranışlar Kontrol Listesi Türkçe Formunun Psikometrik Özelliklerinin İncelenmesi. *Türk Psikoloji Dergisi*, 18 (52), 77-91
130. Bolyen, E., Rideout, J. R., Dillon, M. R., Bokulich, N. A., Abnet, C. C., Al-Ghalith, G. A., ... & Caporaso, J. G. (2019). Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2. *Nature biotechnology*, *37*(8), 852-857.
131. Callahan, B. J., McMurdie, P. J., Rosen, M. J., Han, A. W., Johnson, A. J. A., & Holmes, S. P. (2016). DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nature methods*, *13*(7), 581-583.
132. Schloss, P. D. (2021). Amplicon sequence variants artificially split bacterial genomes into separate clusters. *Msphere*, *6*(4), 10-1128.
133. Werner, J. J., Koren, O., Hugenholtz, P., DeSantis, T. Z., Walters, W. A., Caporaso, J. G., ... & Ley, R. E. (2012). Impact of training sets on classification of high-throughput bacterial 16s rRNA gene surveys. *The ISME journal*, *6*(1), 94-103.
134. McMurdie, P. J., & Holmes, S. (2013). phyloseq: an R package for reproducible interactive analysis and graphics of microbiome census data. *PloS One*, *8*(4), e61217.
135. R Core Team, R. (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria
136. Love, M.I., Huber, W. & Anders, S. (2014). Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biology*, 15, 550.
137. Segata, N., Izard, J., Waldron, L., Gevers, D., Miropolsky, L., Garrett, W. S., & Huttenhower, C. (2011). Metagenomic biomarker discovery and explanation. *Genome biology*, *12*, 1-18.
138. Türk, Ö. P. (2017). *Fodmap alımını içeren besin tüketim sıklığı anketinin Türk toplumuna uyarlanması ve validasyonu* (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
139. Malhi, P., Venkatesh, L., Bharti, B., & Singhi, P. (2017). Feeding problems and nutrient intake in children with and without autism: a comparative study. *The Indian Journal of Pediatrics*, 84, 283-288.

140. Sharp, W. G., Postorino, V., McCracken, C. E., Berry, R. C., Criado, K. K., Burrell, T. L., & Scahill, L. (2018). Dietary intake, nutrient status, and growth parameters in children with autism spectrum disorder and severe food selectivity: An electronic medical record review. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 118(10), 1943-1950.
141. Ristori, M. V., Quagliariello, A., Reddel, S., Ianiro, G., Vicari, S., Gasbarrini, A., & Putignani, L. (2019). Autism, gastrointestinal symptoms and modulation of gut microbiota by nutritional interventions. *Nutrients*, 11(11), 2812.
142. Plaza-Diaz, J., Flores-Rojas, K., Torre-Aguilar, M. J. D. L., Gomez-Fernández, A. R., Martín-Borreguero, P., Perez-Navero, J. L., ... & Gil-Campos, M. (2021). Dietary patterns, eating behavior, and nutrient intakes of spanish preschool children with autism spectrum disorders. *Nutrients*, *13*(10), 3551.
143. Trumbo, P., Schlicker, S., Yates, A. A., & Poos, M. (2002). Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. (Commentary). *Journal of the american dietetic association*, 102(11), 1621-1631.
144. Pekcan, A. G. (Editor), Şanlıer, N. (Editor), Baş, M. (Editor), Tek, N. (Editor), & Gökmen Özel, H. (Editor), (2022). Türkiye Beslenme Rehberi 2022. Ankara: Hazar Reklam yayın matbaa.
145. Dogan, G., Yavuz, S., Aslantas, H., Ozyurt, B. C., & Kasirga, E. (2020). Is low FODMAP diet effective in children with irritable bowel syndrome?. *Northern clinics of Istanbul*, *7*(5).
146. Chumpitazi, B. P., Cope, J. L., Hollister, E. B., Tsai, C. M., McMeans, A. R., Luna, R. A., ... & Shulman, R. J. (2015). Randomised clinical trial: gut microbiome biomarkers are associated with clinical response to a low FODMAP diet in children with the irritable bowel syndrome. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, *42*(4), 418-427.
147. Ankersen, D. V., Weimers, P., Bennedsen, M., Haaber, A. B., Fjordside, E. L., Beber, M. E., ... & Munkholm, P. (2021). Long-term effects of a web-based low-FODMAP diet versus probiotic treatment for irritable bowel syndrome, including shotgun analyses of microbiota: randomized, double-crossover clinical trial. *Journal of Medical Internet Research*, *23*(12), e30291.
148. Castro, M. L. B., Arnal, I. R., Romero, R. G., Martínez, G. R., & Sainz, E. U. (2019). Implementation of a low FODMAP diet for functional abdominal pain. *Anales de Pediatría (English Edition)*, *90*(3), 180-186.
149. Boradyn, K. M., Przybyłowicz, K. E., & Jarocka-Cyrta, E. (2021). Low FODMAP diet is not effective in children with functional abdominal pain: a randomized controlled trial. *Annals of Nutrition and Metabolism*, *76*(5), 334-344.
150. Thomassen, R. A., Luque, V., Assa, A., Borrelli, O., Broekaert, I., Dolinsek, J., ... & Benninga, M. A. (2022). An ESPGHAN position paper on the use of low-FODMAP diet in pediatric gastroenterology. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, *75*(3), 356-368.
151. So, D., Loughman, A., & Staudacher, H. M. (2022). Effects of a low FODMAP diet on the colonic microbiome in irritable bowel syndrome: a systematic review with meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *116*(4), 943-952.
152. McIntosh, K., Reed, D. E., Schneider, T., Dang, F., Keshteli, A. H., De Palma, G., ... & Vanner, S. (2017). FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial. *Gut*, *66*(7), 1241-1251.
153. Staudacher, H. M., Scholz, M., Lomer, M. C., Ralph, F. S., Irving, P. M., Lindsay, J. O., ... & Whelan, K. (2021). Gut microbiota associations with diet in irritable bowel syndrome and the effect of low FODMAP diet and probiotics. *Clinical nutrition*, *40*(4), 1861-1870.
154. Hustoft, T. N., Hausken, T., Ystad, S. O., Valeur, J., Brokstad, K., Hatlebakk, J. G., & Lied, G. A. (2016). Effects of varying dietary content of fermentable short-chain carbohydrates on symptoms, fecal microenvironment, and cytokine profiles in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility*, *29*(4), e12969.
155. Ding, X., Xu, Y., Zhang, X., Zhang, L., Duan, G., Song, C., ... & Zhu, C. (2020). Gut microbiota changes in patients with autism spectrum disorders. *Journal of psychiatric research*, *129*, 149-159.
156. Sloan TJ, Jalanka J, Major GAD, Krishnasamy S, Pritchard S, Abdelrazig S, et al. (2018) A low FODMAP diet is associated with changes in the microbiota and reduction in breath hydrogen but not colonic volume in healthy subjects. *PLoS One*, 13(7): e0201410.
157. He, X., Liu, W., Tang, F., Chen, X., & Song, G. (2023). Effects of probiotics on autism spectrum disorder in children: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Nutrients*, *15*(6), 1415.
158. Zmora, N., Zilberman-Schapira, G., Suez, J., Mor, U., Dori-Bachash, M., Bashiardes, S., ... & Elinav, E. (2018). Personalized gut mucosal colonization resistance to empiric probiotics is associated with unique host and microbiome features. *Cell*, *174*(6), 1388-1405.

159. Parracho, H. M., Gibson, G. R., Knott, F., Bosscher, D., Kleerebezem, M., & McCartney, A. L. (2010). A double-blind, placebo-controlled, crossover-designed probiotic feeding study in children diagnosed with autistic spectrum disorders. *International Journal of Probiotics & Prebiotics*, *5*(2), 69.
160. Liu, Y. W., Liong, M. T., Chung, Y. C. E., Huang, H. Y., Peng, W. S., Cheng, Y. F., ... & Tsai, Y. C. (2019). Effects of Lactobacillus plantarum PS128 on children with autism spectrum disorder in Taiwan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*, *11*(4), 820.
161. West, R., Roberts, E., Sichel, L. S., & Sichel, J. (2013). Improvements in gastrointestinal symptoms among children with autism spectrum disorder receiving the Delpro® probiotic and immunomodulator formulation. *Journal of Probiotic & Health*, *1*(1), 1-6.
162. Niu, M., Li, Q., Zhang, J., Tian, H., & Han, Y. (2019). Characterization of intestinal microbiota and probiotics treatment in children with autism spectrum disorders in China. *Frontiers in neurology*, *10*, 490172.
163. Shaaban, S. Y., El Gendy, Y. G., Mehanna, N. S., El-Senousy, W. M., El-Feki, H. S., Saad, K., & El-Asheer, O. M. (2018). The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. *Nutritional neuroscience*, *21*(9), 676-681.
164. Horvath, A., Dziechciarz, P., & Szajewska, H. (2011). Meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, *33*(12), 1302-1310.
165. Parker, B. J., Wearsch, P. A., Veloo, A. C., & Rodriguez-Palacios, A. (2020). The genus Alistipes: gut bacteria with emerging implications to inflammation, cancer, and mental health. *Frontiers in immunology*, *11*, 906.
166. Sun, H., You, Z., Jia, L., & Wang, F. (2019). Autism spectrum disorder is associated with gut microbiota disorder in children. *BMC pediatrics*, 19, 1-7.
167. Kuhn, K. A., Schulz, H. M., Regner, E. H., Severs, E. L., Hendrickson, J. D., Mehta, G., ... & Colgan, S. P. (2018). Bacteroidales recruit IL-6-producing intraepithelial lymphocytes in the colon to promote barrier integrity. *Mucosal immunology*, 11(2), 357-368.
168. Krajmalnik-Brown, R., Lozupone, C., Kang, D. W., & Adams, J. B. (2015). Gut bacteria in children with autism spectrum disorders: challenges and promise of studying how a complex community influences a complex disease. *Microbial Ecology in Health and Disease*, *26*(1), 26914.
169. Scheiman, J., Luber, J. M., Chavkin, T. A., MacDonald, T., Tung, A., Pham, L. D., ... & Kostic, A. D. (2019). Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism. *Nature medicine*, 25(7), 1104-1109.
170. Krajmalnik-Brown, R., Kang, D. W., Park, J. G., Labaer, J., & Ilhan, Z. (2017). U.S. Patent No. 9,719,144. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
171. Pulikkan, J., Maji, A., Dhakan, D. B., Saxena, R., Mohan, B., Anto, M. M., ... & Sharma, V. K. (2018). Gut microbial dysbiosis in Indian children with autism spectrum disorders. *Microbial ecology*, 76, 1102-1114.
172. Li, Y. Q., Sun, Y. H., Liang, Y. P., Zhou, F., Yang, J., & Jin, S. L. (2021). Effect of probiotics combined with applied behavior analysis in the treatment of children with autism spectrum disorder: a prospective randomized controlled trial. *Zhongguo dang dai er ke za zhi= Chinese journal of contemporary pediatrics*, *23*(11), 1103-1110.
173. Stojanov, S., Berlec, A., Štrukelj, B. (2020). The influence of probiotics on the firmicutes/bacteroidetes ratio in the treatment of obesity and inflammatory bowel disease. *Microorganisms*, 8(11), 1715.
174. West, K. A., Yin, X., Rutherford, E. M., Wee, B., Choi, J., Chrisman, B. S., ... & Iwai, S. (2022). Multi-angle meta-analysis of the gut microbiome in Autism Spectrum Disorder: A step toward understanding patient subgroups. *Scientific Reports*, *12*(1), 17034.
175. Averina, O. V., Kovtun, A. S., Polyakova, S. I., Savilova, A. M., Rebrikov, D. V., & Danilenko, V. N. (2020). The bacterial neurometabolic signature of the gut microbiota of young children with autism spectrum disorders. *Journal of medical microbiology*, *69*(4), 558-571.

EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onayı

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

	PROTOKOL KODU	09.2023.1132
	PROJE ADI	OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA DÜŞÜK FODMAP DİYETİ VE PROBİYOTİKLERİN GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR, DAVRANIŞ PROBLEMLERİ, UYKU ALIŞKANLIKLARI VE MİKROBİYOTA ÜZERİNE ETKİLERİ
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. Neşe PERDAHLI FİŞ

KARAR BİLGİLERİ	**Tarih 20.09.2023** Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	☐ Var ☑ Yok	☑ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	☐ Var ☒ Yok	☒ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☒ Yok	☒ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	GenelCerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☒ Yok	☒ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Rezzan GÜLHAN	Farmakoloji	M: Ü. Tıp Fak. Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	İstinye Üniv. Sağlık Bilimleri Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	☐ Var ☑ Yok	☑ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☒ Yok	☒ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr.Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☒ Yok	☒ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof. Dr. Gürkan SERT	Tıp Tarihi ve Etik	M. Ü. Tıp Fak. Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Doç.Dr: Figen DEMİR	HalkSağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	☐ Var ☑ Yok	☑ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Pınar MEGA TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☒ Yok	☒ Evet ☐ Hayır	
Zeynep AKGÜN	SağlıkMensubuolmayankişi	Serbest Meslek	☐ Var ☑ Yok	☑ Evet ☐ Hayır	
Öncel Onur AKBAŞ	Hukukçu	Üye	☐ Var ☒ Yok	☒ Evet ☐ Hayır	

Ek-2. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu İzni

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Sayı : E-66175679-514.13.02-1299255 27.11.2023
Konu : Klinik Araştırma [23-AKD-244]

Sayın Prof. Dr. Neşe PERDAHLI FİŞ
Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Fevzi Çakmak Mah. Muhsin Yazıcıoğlu Cad. No:10
Pendik/İSTANBUL

İlgi: 04.10.2023 tarihli, E-85521274-000-2645069 sayılı yazınız.

Aşağıda bilgileri verilen klinik araştırma başvurunuz ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

Araştırmanın Adı:	Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocuk ve Adölesanlarda Düşük FODMAP Diyeti ve Probiyotiklerin Gastrointestinal Semptomlar, Davranış Problemleri, Uyku Alışkanlıkları ve Mikrobiyota Üzerine Etkileri
Koordinatör:	Prof. Dr. Neşe PERDAHLI FİŞ
Koordinatör Merkez:	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Onay Veren Etik Kurulun Adı:	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Araştırmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Araştırma ekibinde yer alan sorumlu araştırmacıların ilgili mevzuat hükümleri gereğince araştırma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Araştırma sırasında kullanılan araştırma ürünlerinden, araştırmada uygulanan işlemlerden ya da rutin tedavilerinde klinik araştırma gereğince uygulanacak kısıtlamalardan dolayı araştırmaya katılan gönüllülerde oluşabilecek zararlar ile araştırmada protokol dâhilinde kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi,

Araştırmada kullanılan ürünlere ait Türkçe etiket örneğinin hazırlanması ve araştırma ürünlerinin üretiminin İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzuna uygun olarak yapılması,

Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla, izin verilen bu araştırmanın kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi,

Araştırma ürünü ithal edilecek ise Kurumumuza ilgili başvuru formu ve ekleri ile müracaat edilmesi,

Araştırma sonunda artan araştırma ürünü olması halinde araştırma ürünü imha işlemlerinin ilgili mevzuata göre yapılması,

Araştırmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

Araştırma sonlandırıldığında, sorumlu araştırmacı tarafından araştırma ürününün yararlı olduğu belirlenirse ve alternatif bir tedavi seçeneği mevcut değilse araştırma ürünü ülkemiz piyasasında bulunana kadar destekleyici tarafından temin edilmesi,

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: ZW56ZW56YnUyak1UQ3NRak1URG83YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60
e-Posta: halkla.iliskiler@titck.gov.tr İnternet Adresi: https://www.titck.gov.tr
Kep Adresi: titck@hs01.kep.tr

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Araştırma ile ilgili kayıtların tamamının araştırmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması,

Araştırma konusu ile ilgili ödemelerin, araştırma boyunca yapılacak olan eş zamanlı tedavi ve kurtarma tedavilerinin gönüllü ve Sosyal Güvenlik Kurumuna ödetilmeyeceği hususuna dikkat edilmesi gerekmektedir.

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunca başvuru yapılması gerekmektedir.

Dokümanın Adı	**Tarih**	**Versiyon No**
Protokol	14.08.2023	1.0
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Okul Çağındaki Çocuk Hastaların Ebeveynleri için)	14.08.2023	1.0
9-18 Yaş İçin Aydınlatma ve Rıza Formu	14.08.2023	1.0
6-8 Yaş İçin Aydınlatma Formu	14.08.2023	1.0
Demografik ve Antropometrik Bilgi Formu	14.08.2023	1.0
Gastrointesitinal Semptomlar Ölçeği 4 Yaş ve Üzeri Çocuklar için Aile Bildirim Formu	14.08.2023	1.0
Bristol Dışkı Skalası	14.08.2023	1.0
Sorun Davranışlar Kontrol Listesi	14.08.2023	1.0
Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi	14.08.2023	1.0
FODMAP Kaynaklı Besin Tüketim Sıklığı Anketi	14.08.2023	1.0
Üç Günlük Besin Tüketim Kaydı	14.08.2023	1.0
Düşük FODMAP İçerikli Diyet Formu	14.08.2023	1.0
Olgu Rapor Formu	14.08.2023	1.0
Bütçe	14.08.2023	-
Etik Kurul Kararı	20.09.2023	Karar No: 1132

İlgi yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur. Araştırma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

İlgili araştırma onayı, sunulan klinik araştırma tasarımının güncel Klinik Araştırma mevzuatına ve etik ilkelere uygun olduğunu belirtmekte olup, ruhsata esas teşkil edecek verilerin elde edilmesi için yeterli ve uygun tasarımda planlandığı anlamını taşımamaktadır.

Yazımızın bir örneğinin ilgili etik kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ecz. Elif İnci ERGÖNÜL
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: ZW56ZW56YnUyak1UQ3NRak1URG83YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60
e-Posta: halkla.iliskiler@titck.gov.tr İnternet Adresi: https://www.titck.gov.tr
Kep Adresi: titck@hs01.kep.tr

Ek-3. Okul Çağındaki Çocuk Hastaların Ebeveynleri İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

14.08.2023
Versiyon 1.0

OKUL ÇAĞINDAKİ ÇOCUK HASTALARIN EBEVEYNLERİ İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Otizm spektrum bozukluğu olan çocuk ve adölesanla rda düşük FODMAP diyeti ve probiyotiklerin gastrointestinal semptomlar, davranış problemleri, uyku alışkanlıkları ve mikrobiyota üzerine etkileri

Sorumlu Araştırıcının Adı: Prof. Dr. Neşe PERDAHLI FİŞ
Diğer Araştırıcıların Adı: Prof. Dr. Engin TUTAR
Doç. Dr. Özlem AYTEKİN
Uzm. Dyt. Pınar POLAT

Değerli Anne ve Babalar;
Çocuğunuzun, kliniğimizde yapılması planlanan "Otizm spektrum bozukluğu olan çocuk ve adölesanlarda düşük FODMAP diyeti ve probiyotiklerin gastrointestinal semptomlar, davranış problemleri, uyku alışkanlıkları ve mikrobiyota üzerine etkileri" isimli bir çalışmada yer alabilmesi için sizden izin istiyoruz. Çocuğunuzun bu çalışmaya davet edilmesinin nedeni onda Otizm Spektrum Bozukluğu hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çocuğunuzun çalışmaya katılması konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer çocuğunuzun katılmasını isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma hakkında çocuğunuza da anlayacağı şekilde bilgilendirme yapılacak ve ondan da bu çalışmaya katılması için izin alınacaktır.

Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, çocuğumdan başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Bu çalışmanın amacı, gastrointestinal semptomların eşlik ettiği Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) olan çocuk ve adölesanlarda düşük FODMAP diyeti ve bu diyetle kombine veya ayrı olarak probiyotik takviyesinin gastrointestinal semptomlar, uyku alışkanlıkları, davranış bozuklukları ve mikrobiyota üzerine etkisini ve ilişkilerini saptamaktır.

Otizm Spektrum Bozukluğu çocukluk çağında başlayan bir hastalık olduğundan, bu çalışmanın, çocukların büyüme-gelişme ve yaşam kalitesini olumlu şekilde etkileyecek hususları saptamak adına çocuklarda yapılması gerekmektedir.

Tek bir merkezde yürütülecek bu çalışmaya gastrointestinal problemlerin eşlik ettiği Otizm Spektrum Bozukluğu tanılı toplam 16 çocuk ve adölesan hasta alınması planlanmaktadır.

Çocuğum bu çalışmaya katılmalı mı?

Çocuğunuzun bu çalışmada yer alıp almaması tamamen size bağlıdır. Eğer katılmasına izin verirseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu

formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda çocuğunuzu çalışmadan çekebilirsiniz. Eğer katılmasını istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından çocuğunuz için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çocuğunuzun çalışmaya devam etmesinin yararlı olmayacağına karar verebilir ve onu çalışma dışı bırakabilir.

Çocuğum bu çalışmaya katılırsa onu neler bekliyor?

Bu araştırma kapsamında çocuğunuz mevcut tedavisi etkilenmeyecek, bu tedaviye ek olarak diyet ve probiyotik takviyesi tedavisi uygulanacaktır. Çalışma kapsamında, diyet ve/veya probiyotik gruplarına rastgele atanma olasılığınız bulunmaktadır. Diyet ve probiyotik grubuna atandığınızda size çocuğunuzun yeterli ve dengeli beslenmesini sağlayacak beslenme öneriyle tamamlanan ve çocuğunuzun günlük beslenmesinden mide bağırsak sisteminde şikayetlere neden olabilecek bazı besinlerin çıkarılmasından oluşan düşük FODMAP diyeti ve yararlı bakterilerden oluşan bir probiyotik destek verilecektir. Sadece probiyotik alan gruba atandığınızda ise çocuğunuz için yeterli ve dengeli beslenme önerileri ile yararlı bakterilerden oluşan bir probiyotik destek verilecektir. Çalışma başlangıcı ve sonunda uygulanacak anket ve ölçeklerin yanı sıra çocuğunuzdan alınacak dışkı örneği ile mevcut bağırsak sağlığı ortaya konacak ve verilen tedavinin bağırsak bakteri örüntüsünü (mikrobiyota) nasıl değiştirdiği belirlenecektir. Bu analiz dış laboratuvarda tarafımızca yaptırılacaktır. Alınan örnekler yalnızca bu çalışma için kullanılacaktır. Çalışma kapsamında kullanılacak probiyotik takviye izinli ve ruhsatlı ürün olduğundan dilerseniz çalışma sonrası ulaşma şansınız olacaktır. Çocuğunuzun bu çalışmada kalma süresi 4 haftadır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları nelerdir, çocuğumun görebileceği olası bir zarar durumunda ne yapılacak?

Çocuğunuzun çalışma kapsamında atanacağı herhangi bir grupta maruz kalacağı bir risk ve rahatsızlık beklenmemektedir. Araştırmadan dolayı çocuğunuzun göreceği olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi müdahale tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan üstlenilecektir.

Çocuğumun bu çalışmada yer almasının yararları nelerdir?

Otizm Spektrum Bozukluğu olan çocuk ve adölesanların diyet tedavisi ve/veya probiyotik desteğiyle var olan gastrointestinal sorunlarında bir miktar iyileşme sağlanması ve bununla birlikte, bu semptomlar beyin ve bağırsak arasındaki kuvvetli ilişki yoluyla otizmli bireylerin olumsuz davranışlarının artmasına neden olduğundan, gastrointestinal iyileşmelerin olumlu davranışsal değişikliklere yol açması beklenmektedir.
Ayrıca davranışsal gelişimler olması durumunda bu çalışma, bağırsak-beyin aksındaki henüz açılmayan kapıların aralanmasını sağlayacak ve böylece yeni çalışmaların yapılmasına zemin hazırlayacaktır.
Araştırma konusu ile ilgili çalışmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde bu bilgiler size zamanında bildirilecektir. Çalışma sonucunda herhangi

Gönüllü:

Araştırmacı:

bir yarar görmediğiniz yapılan anket, ölçek ve analizler ile tespit edildiği takdirde bu konuda bilgilendirileceksiniz.

Çocuğumun bu çalışmaya katılmasının maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Çocuğumun kişisel bilgileri nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz çocuğunuz ile ilgili kişisel bilgileri, araştırmayı ve istatiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak çocuğunuzun kimlik bilgileri gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, çocuğunuz ile ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Yazılı Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunu imzalayarak bu erişime izin vermiş olacaksınız. Çalışmanın sonunda, sonuçlar hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak çocuğunuzun kimliği açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili bir sorununuz olduğunda ya da ek bilgiye gereksiniminiz olduğunda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI: Pınar POLAT
GÖREVİ: Uzman Diyetisyen
TELEFON:

(Katılımcı çocuğun ebeveyninin beyanı)

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında, Prof. Dr. Neşe PERDAHLI FİŞ tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum.

Çocuğumun araştırmaya katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer çocuğumun çalışmaya katılmasını reddedersem, bu durumun çocuğumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Çalışmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden çocuğumu araştırmadan çekebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim*).

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Gönüllü:

Araştırmacı:

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımızda; herhangi bir saatte, Dr. Neşe Perdahlı Fiş'i, numaralı telefon ve Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla, çocuğumun söz konusu klinik araştırmaya katılmasını gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Araştırıcının adı-soyadı, ünvanı: Tarih:
Adres:
Tel:
İmza:

Not: Aydınlatma ve katılımcının beyanı <u>birbirlerinin devamı</u> şeklinde olmalı ve <u>aynı</u> sayfada yer almalıdır

Gönüllü:

Araştırmacı:

Ek-4. 9-18 Yaş İçin Aydınlatma ve Rıza Formu

14.08.2023
Versiyon 1.0

9-18 YAŞ İÇİN AYDINLATMA VE RIZA FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Otizm spektrum bozukluğu olan çocuk ve adölesanlarda düşük FODMAP diyeti ve probiyotiklerin gastrointestinal semptomlar, davranış problemleri, uyku alışkanlıkları ve mikrobiyota üzerine etkileri

Sorumlu Araştırıcının Adı: Prof. Dr. Neşe PERDAHLI FİŞ
Diğer Araştırıcıların Adı: Prof. Dr. Engin TUTAR
Doç. Dr. Özlem AYTEKİN
Uzm. Dyt. Pınar POLAT

Sevgili……
Benim adım Prof. Dr. Neşe Perdahlı Fiş. Senin şu andaki hastalığın olan, Otizm Spektrum Bozukluğu konusunda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, bu hastalığın diyet tedavisini geliştirerek senin ve senin gibi bu hastalığa sahip olan çocukların daha az canı yanarak hastanede izlenmesini sağlamaktır.

Araştırmaya ben, Prof. Dr. Neşe Perdahlı Fiş ve bazı başka doktorlar katılacaklar. Eğer sen de bu araştırmaya katılmayı istersen, sana tedavin için yapılan işlemlerin dışında herhangi bir şey yapılmayacak. Sadece, annene ve/veya babana anlatacağımız beslenme programı ve/veya beslenme takviyeleri ile soracağımız birtakım sorular ve tedavin sırasında senden alınacak olan dışkı örneğinde yapılacak olan testler ile bu araştırma yürütülecektir.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak senin adın ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılıp katılmaman için onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer katılmak istemezsen hiç kimse sana kızmaz veya küsmez. Doktorlar sana önceden olduğu gibi iyi davranacak, tedavini aynen sürdürecektir.

Gönüllü:

Araştırmacı:

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailene verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Çocuğun imzası: Tarih:
Velisinin adı- soyadı:
Velisinin imzası: Tarih:

Araştırıcının adı-soyadı, ünvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Gönüllü:

Araştırmacı:

Ek-5. 6-8 Yaş İçin Aydınlatma Formu

14.08.2023
Versiyon 1.0

6-8 YAŞ İÇİN AYDINLATMA FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Otizm spektrum bozukluğu olan çocuk ve adölesanlarda düşük FODMAP diyeti ve probiyotiklerin gastrointestinal semptomlar, davranış problemleri, uyku alışkanlıkları ve mikrobiyota üzerine etkileri

Sorumlu Araştırıcının Adı: Prof. Dr. Neşe PERDAHLI FİŞ
Diğer Araştırıcıların Adı: Prof. Dr. Engin TUTAR
Doç. Dr. Özlem AYTEKİN
Uzm. Dyt. Pınar POLAT

Sevgili……
Benim adım Prof. Dr. Neşe Perdahlı Fiş. Senin şu andaki hastalığın olan, Otizm Spektrum Bozukluğu konusunda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, bu hastalığın diyet tedavisini geliştirerek senin ve senin gibi bu hastalığa sahip olan çocukların daha az canı yanarak hastanede izlenmesini sağlamaktır.

Araştırmaya ben, Prof. Dr. Neşe Perdahlı Fiş ve bazı başka doktorlar katılacaklar. Eğer sen de bu araştırmaya katılmayı istersen, sana tedavin için yapılan işlemlerin dışında herhangi bir şey yapılmayacak. Sadece, annene ve/veya babana anlatacağımız beslenme programı ve/veya beslenme takviyeleri ile soracağımız birtakım sorular ve tedavin sırasında senden alınacak olan dışkı örneğinde yapılacak olan testler ile bu araştırma yürütülecektir.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak senin adın ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılıp katılmaman için onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer katılmak istemezsen hiç kimse sana kızmaz veya küsmez. Doktorlar sana önceden olduğu gibi iyi davranacak, tedavini aynen sürdürecektir.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor. Bu formun bir kopyası sana ve ailene verilecektir.

Araştırıcının adı-soyadı, ünvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Gönüllü:

Araştırmacı:

Ek-6. Demografik ve Antropometrik Bilgi Formu

14.08.2023
Versiyon: 1.0

DEMOGRAFİK VE ANTROPOMETRİK BİLGİ FORMU

Çalışma Kayıt No:

Yaşı:

Adres:

Telefon:

Cinsiyeti: 1. Erkek **2.** Kız

İlk başvuru zamanı yaşı:

Kardeş sayısı:

Annenin Yaşı:

Annenin Eğitim Durumu:

1. Okur-yazar değil **2.** İlkokul mezunu **3.** Ortaokul mezunu **4.** Lise mezunu **5.** Yüksekokul veya üniversite mezunu

Annenin Mesleği:

Annede bilinen hastalık:

Babanın Yaşı:

Babanın Eğitim Durumu:

1. Okur-yazar değil **2.** İlkokul mezunu **3.** Ortaokul mezunu **4.** Lise mezunu **5.** Yüksekokul veya üniversite mezunu

Babanın Mesleği:

Babada Bilinen Hastalık:

Anne- Babanın birliktelik durumu:

1.Evli **2.**Boşanmışlar **3.** Ayrı oturuyorlar **4.**Anne ya da babadan biri ölmüş

Şu anki konuşma düzeyi:

0. Konuşma yok **1.** Tek kelimelerle konuşuyor **2.** Basit cümle kuruyor **3.** Akıcı konuşuyor

Özel eğitim alıyor mu? 1. Evet **2.** Hayır

Çocuğun şu anki Ağırlığı:

Boyu:

BMI:

Persentil ve Z skorlar:

a. **Yaşa göre ağırlık:**
b. **Yaşa göre boy:**
c. **Boya göre ağırlık:**

Eşlik eden başka hastalığı var mı? 1. Evet **2.** Hayır

Evet ise hangi hastalıklar:

Herhangi bir ilaç kullanıyor mu? 1. Evet **2.** Hayır

Evet ise kullandığı ilaçlar ve dozları:

a. **…..**

b. **…..**

c. **…..**

Alerji/intolerans olan besinler:

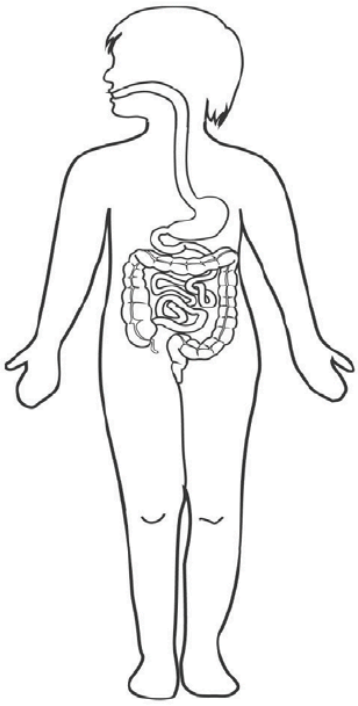
Ek-7. Pediatrik Gastrointestinal Semptomlar Anketi

14.08.2023
Versiyon: 1.0

Pediatrik Gastrointestinal Semptomlar Ölçeği, 4 Yaş ve Üzeri Çocuklar için Aile Bildirim Formu (Questionnaire on Pediatric Gastrointestinal Symptoms, Rome III Version (QPGS-RIII) Parent-Report Form Children 4 Years of Age and Older)

AİLE BİLDİRİM FORMU
(4 YAŞ ve ÜZERİ ÇOCUKLAR İÇİN)

Pediatrik Gastrointestinal Semptomlar Anketi,
Roma III Versiyon (QPGS-RIII)
(Çocuk Gastrointestinal Semptomlar Anketinden Uyarlanmıştır.
Walker, Caplan-Dover & Rasquin-Weber, 2000)



Açıklamalar

Bu anket çocuğunuzun sindirim sistemi (yemek borusu, mide, ince ve kalın bağırsak) ve bu sistemin olası sorunları ile ilgilidir.
Bazı sorunlar çocuğunuzda bulunurken bazıları bulunmayabilir.

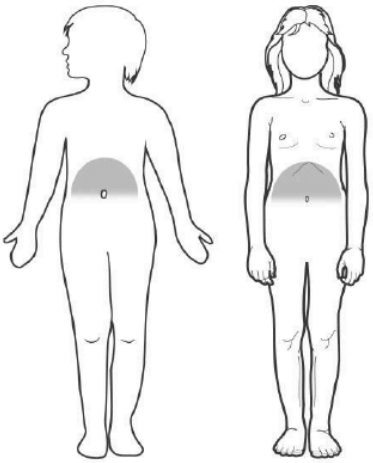
Lütfen *tüm sorulara* en doğru şekilde cevap veriniz.
Eğer herhangi bir soruya cevap veremiyorsanız lütfen "Bilmiyorum" seçeneğini işaretleyiniz.

Herhangi bir sorunuz varsa araştırma görevlisi size yardımcı olmaktan memnun olacaktır!

14.08.2023
Versiyon: 1.0

Bölüm A. Göbek Deliği Üzerinde (Üst Karında) Ağrı ve Rahatsızlık Hissi

Aşağıdaki resimlerde gösterilen taralı alan, çocuğunuzun göbek deliği ÜZERİNDEKİ alanı belirtmektedir. Çocuklar bu bölgede bazen acı, ağrı veya rahatsızlık hissederler. Bu rahatsızlık hissi; mide ağrısı, bulantı, şişkinlik, dolgunluk hissi ve çok az yemek yedikten sonra çabuk doyma şeklinde olabilir.



Bu bölümdeki sorular, son 2 ayda çocuğunuzun göbek deliği ÜZERİNDEKİ bölgede hissetmiş olabileceği ağrı ve rahatsızlık hissi ile ilgilidir.

Çocuklar, karınlarının farklı bölgelerinde (üstünde, altında ve her iki yanında) ağrı ve rahatsızlık hissedebilirler.

Bu anketin diğer bölümlerinde karnın diğer bölgeleri (göbek altı ve her iki yanı) ile ilgili sorular sorulacaktır.

Göbek Deliği Üzeri (Üst Karın)

1. Çocuğunuz son 2 ay içerisinde göbek deliği üzerinde kalan bölgede (üst karnında) ne sıklıkta ağrı veya rahatsızlık hissetti?

1. ____Hiçbir zaman (*Lütfen **Bölüm B**'ye geçiniz*)
2. ____Ayda 1-3 kez
3. ____Haftada bir kez
4. ____Haftada birkaç kez
5. ____Her gün

Son 2 ay içerisinde *çocuğunuz göbek* deliğinin *üzerinde kalan* bölgede *(üst karnında) herhangi bir ağrı ve rahatsızlık hissetmediyse lütfen **Bölüm B**'ye geçiniz.*

2. *Çocuğunuz göbek deliğinin üzerinde kalan* bölgesinde *(üst karnında)* aşağıdakilerden hangilerini hissetti?
(Bir veya birden fazla şıkkı işaretleyebilirsiniz.)

a. Ağrı	0.____Hayır	1.____Evet
b. Bulantı	0.____Hayır	1.____Evet
c. Şişkinlik	0.____Hayır	1.____Evet
d. Dolgunluk hissi	0.____Hayır	1.____Evet
e. Çok az yedikten sonra doyma hissi	0.____Hayır	1.____Evet

2. Çocuğunuz, son 2 ay içerisinde göbek deliğinin üzerinde kalan bölgede ne kadar acı veya rahatsızlık hissetti?

1. ____Az
2. ____Biraz (Çok ile Az arasında)
3. ____Çok
4. ____Oldukça çok
5. ____Bilmiyorum

4. Çocuğunuzun göbek deliğinin üzerinde kalan bölgesinde hissettiği acı veya rahatsızlık ne kadar sürdü?

1. ____Bir saatten daha az
2. ____1-2 saat
3. ____3-4 saat
4. ____Günün büyük bölümünde
5. ____Sürekli (Tüm gün)

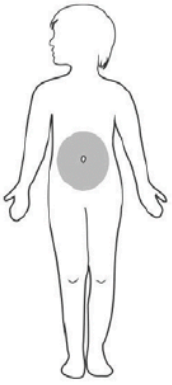
5. Çocuğunuz, göbek deliğinin üzerinde kalan bölgede ne zamandan beri acı veya rahatsızlık hissediyor?

1. ____1 ay (veya daha az)
2. ____2 ay
3. ____3 ay
4. ____4 - 11 ay
5. ____1 yıl (veya daha fazla)

Aşağıdaki her bir sorunun cevabı için tabloda verilen numaralardan birini yuvarlak içine alınız. **Son 2 ay içerisinde, göbek deliği üzerinde kalan bölgesinde acı veya rahatsızlık hissettiğinde**	**Hayır**	**Evet**				**Bilmiyorum**
	% 0 Hiçbir zaman	%25 Nadiren (Arada bir)	%50 Bazen	%75 Çoğu zaman	%100 Her zaman	(kutuyu işaretleyin
6. Çocuğunuz kaka yaptıktan sonra acı veya rahatsızlık hissi düzeldi mi? *Ne sıklıkta?*	0	1	2	3	4	☐
7. Çocuğunuzun kakası her zaman yaptığından daha yumuşak kıvamda, lapa gibi ya da daha sulu muydu? *Ne sıklıkta?*	0	1	2	3	4	☐
8. Çocuğunuzun kakası her zaman yaptığından daha sert ya da daha topak topak (keçi pisliği gibi) mıydı? *Ne sıklıkta?*	0	1	2	3	4	☐
9. Çocuğunuz kakası her zamankinden daha fazla miktarda mıydı? *Ne sıklıkta?*	0	1	2	3	4	☐
10. Çocuğunuz kakası her zamankinden daha az miktarda mıydı? *Ne sıklıkta?*	0	1	2	3	4	☐
11. Çocuğunuz göbeğinde şişkinlik hissetti mi? *Ne sıklıkta?*	0	1	2	3	4	☐
12. Çocuğunuzun baş ağrısı oldu mu? *Ne sıklıkta?*	0	1	2	3	4	☐
13. Çocuğunuz uyumada zorlandı mı? *Ne sıklıkta?*	0	1	2	3	4	☐
14. Çocuğunuzun kollarında, bacaklarında ya da sırtında ağrı oldu mu? *Ne sıklıkta?*	0	1	2	3	4	☐
15. Çocuğunuz hâlsizlik ya da baş dönmesi hissetti mi? *Ne sıklıkta?*	0	1	2	3	4	☐
16. Çocuğunuzun okula gidemediği veya günlük işlerini yapamadığı oldu mu? *Ne sıklıkta?*	0	1	2	3	4	☐

Bölüm B. Göbeğin Çevresi ve Altındaki Karın Ağrıları

Bu bölümdeki sorular, çocuğunuzun göbek deliğinin ÇEVRESİ ve göbek deliğinin ALTINDAKİ alanlarla ilgilidir. Bu alanlar, aşağıdaki resimlerde taralı olarak gösterilmiştir.
Çocuklar bazen bu bölgelerde sancı veya ağrı hissederler. Sancılar ağrıdan daha hafiftir. Bazı çocuklar bu ağrılarını "mide ağrısı" veya "karın ağrısı" olarak tanımlarlar.



Göbek deliğinin çevresi

Göbek deliğinin altı



1. Son 2 ay içerisinde çocuğunuz göbek deliğinin çevresinde ve göbek deliğinin altında kalan bölgede ne sıklıkta sancı veya ağrı hissetti?

1. ____Hiçbir zaman
2. ____Ayda 1-3 kez
3. ____Haftada bir kez
4. ____Haftada birkaç kez
5. ____Her gün

*Son 2 ay içerisinde çocuğunuz göbek deliğinin çevresinde ve göbek deliğinin altında kalan bölgede HERHANGİ bir sancı veya ağrı hissetmediyse lütfen **Bölüm C**'ye geçiniz.*

2. *Son 2 ay içerisinde çocuğunuz göbek deliğinin çevresinde ve göbek deliğinin altında kalan bölgede* ne kadar acı hissetti?

1. ____Az
2. ____Biraz (Az ile Çok arasında)
3. ____Çok
4. ____Oldukça çok

____Bilmiyorum

3. Çocuğunuzun göbek deliğinin çevresinde ve göbek deliğinin altında kalan bölgede hissettiği acı veya rahatsızlık ne kadar sürdü?

1. ____Bir saatten daha az
2. ____1-2 saat
3. ____3-4 saat
4. ____Günün büyük bölümünde
5. ____Sürekli (Tüm gün)

4. Çocuğunuz, göbek deliğinin çevresinde ve göbek deliğinin altında kalan bölgedeki sancısı veya ağrısı ne zamandan beri var?

1. ____1 ay (veya daha az)
2. ____2 ay
3. ____3 ay
4. ____4 - 11 ay
5. ____1 yıl (ve daha fazla)

Aşağıdaki her bir sorunun cevabı için tabloda verilen numaralardan birini yuvarlak içine alınız. **Son 2 ay içerisinde, göbek deliğinin çevresinde ve göbek deliğinin altında kalan bölgesinde sancı veya ağrı hissettiğinde**	**Hayır**	**Evet**				**Bilmiyorum**
	% 0 Hiçbir zaman	%25 Nadiren (Arada bir)	%50 Bazen	%75 Çoğu zaman	%100 Her zaman	(kutuyu işaretleyin
5. Çocuğunuz kaka yaptıktan sonra sancı veya ağrı hissi düzeldi mi? *Ne sıklıkta?*	0	1	2	3	4	☐
6. Çocuğunuzun kakası her zaman yaptığından daha yumuşak kıvamda, lapa gibi ya da daha sulu muydu? *Ne sıklıkta?*	0	1	2	3	4	☐
7. Çocuğunuzun kakası her zaman yaptığından daha sert ya da daha topak topak (keçi pisliği gibi) mıydı? *Ne sıklıkta?*	0	1	2	3	4	☐
8. Çocuğunuz kakası her zamankinden daha fazla miktarda mıydı? *Ne sıklıkta?*	0	1	2	3	4	☐
9. Çocuğunuz kakası her zamankinden daha az miktarda mıydı? *Ne sıklıkta?*	0	1	2	3	4	☐
10. Çocuğunuz göbeğinde şişkinlik hissetti mi? *Ne sıklıkta?*	0	1	2	3	4	☐
11. Çocuğunuzun baş ağrısı oldu mu? *Ne sıklıkta?*	0	1	2	3	4	☐
12. Çocuğunuz uyumada zorlandı mı? *Ne sıklıkta?*	0	1	2	3	4	☐

Aşağıdaki her bir sorunun cevabı için tabloda verilen numaralardan birini yuvarlak içine alınız. **Son 2 ay içerisinde, göbek deliğinin çevresinde ve göbek deliğinin altında kalan bölgesinde sancı veya ağrı hissettiğinde**	**Hayır**	**Evet**			**Bilmiyorum**
	% 0 Hiçbir zaman	%25 Nadiren (Arada bir)	%50 Bazen	%75 Çoğu zaman	%100 Her zaman	(kutuyu işaretleyin
13. Çocuğunuzun kollarında, bacaklarında ya da sırtında ağrı oldu mu? *Ne sıklıkta?*	0	1	2	3	4	☐
14. Çocuğunuz hâlsizlik ya da baş dönmesi hissetti mi? *Ne sıklıkta?*	0	1	2	3	4	☐
15. Çocuğunuzun okula gidemediği veya günlük işlerini yapamadığı oldu mu? *Ne sıklıkta?*	0	1	2	3	4	☐

16. Son bir **yıl** içinde, çocuğunuzun göbek deliğinin çevresinde **2 saat veya daha uzun** süren ve çocuğunuzun yaptığı **her şeyi bırakmasına neden olan şiddetli ağrı** kaç kez oldu?

0.____Hiçbir zaman (*lütfen sonraki bölüme geçiniz*)

1.____1

2.____2

3.____3-5

4. ____6 veya daha çok

16 a. Bu şiddetli ağrıların görüldüğü zamanlarda, çocuğunuzda aşağıdaki durumlardan herhangi biri oldu mu?

a. İştahsızlık 0.____Hayır 1.____Evet

b. Mide rahatsızlığı 0.____Hayır 1.____Evet

c. Kusma (çıkarma) 0.____Hayır 1.____Evet

d. Soluk cilt 0.____Hayır 1.____Evet

e. Baş ağrısı 0.____Hayır 1.____Evet

d. Gözlerde ışığa karşı duyarlılık 0.____Hayır 1.____Evet

16 b. Şiddetli ağrıların görüldüğü zamanlar arasında çocuğunuz -*birkaç hafta veya daha uzun süre*- sağlıklı mıydı?

1. ____Hayır

2. ____Evet

Bölüm C. Bağırsak Hareketleri (kaka, dışkı, büyük abdest, büyük tuvalet vb.)

Bu bölümdeki sorular çocuğunuzun bağırsak hareketleri ile ilgilidir.
Bağırsak hareketleri için birçok farklı kelime kullanılabilir. Örneğin; "kaka", "dışkı", "büyük abdest" ve "büyük tuvalet" vb. Aileniz "**kaka**"dan bahsederken başka bir özel kelime de kullanıyor olabilir.

1. Son 2 ay içerisinde çocuğunuz genellikle hangi sıklıkta kaka yaptı?

1. ____Haftada 2 kez veya daha az
2. ____Haftada 3-6 kez
3. ____Günde 1 kez
4. ____Günde 2-3 kez
5. ____Günde 3 kereden daha fazla

____Bilmiyorum

2. Son 2 ay içerisinde çocuğunuzun kakasının kıvamı genellikle nasıldı?

1. ____Çok sert
2. ____Sert
3. ____Ne çok sert ne de çok yumuşak
4. ____Çok yumuşak veya lapa gibi
5. ____Sulu
6. ____Duruma göre değişir (Çocuğumun kakası her zaman aynı değildir).

____Bilmiyorum

2a. Çocuğunuzun kakası genellikle sert kıvamda ise bu sertlik ne zamandan beri sürüyor?

1. ____1 aydan daha az
2. ____1 ay
3. ____2 ay
4. ____3 ay veya daha fazla

3. Son 2 ay içerisinde çocuğunuzun kaka yaparken canı yandı mı?

1. ____Hayır
2. ____Evet

____Bilmiyorum

Aşağıdaki her bir sorunun cevabı için tabloda verilen numaralardan birini yuvarlak içine alınız. *Ne sıklıkta?* **Son 2 ay içerisinde**	**Hayır**	**Evet**			**Bilmiyorum**
	% 0 Hiçbir zaman	%25 Nadiren (Arada bir)	%50 Bazen	%75 Çoğu zaman	%100 Her zaman	(kutuyu işaretleyiniz)
4. Çocuğunuz, kakasını kaçırmamak için acele ile tuvalete gitti mi? *Ne sıklıkta?*	0	1	2	3	4	☐
5. Çocuğunuzun kaka yapmak için zorlandığı (ıkındığı) oldu mu? *Ne sıklıkta?*	0	1	2	3	4	☐
6. Çocuğunuz kakasını yaparken makatından sümük veya balgam (beyazımsı-sarımsı kaygan bir şey) çıkardı mı? *Ne sıklıkta?*	0	1	2	3	4	☐
7. Çocuğunuz kaka yaptıktan sonra kakası bitmemiş, daha çıkmayan kakası varmış gibi hissetti mi? *Ne sıklıkta?*	0	1	2	3	4	☐

8. Çocuğunuzun son 2 ay içerisinde tuvaleti tıkayacak kadar büyük miktarda kaka yaptığı oldu mu?

1. ____Hayır
2. ____Evet

9. Bazı çocuklar uygun tuvalet olsa bile kakalarını tutarlar. Çocuklar bunu yaparken vücutlarını kasar veya bacaklarını çapraz yaparlar.
Son 2 ay içerisinde çocuğunuz evdeyken ne sıklıkta yukarıdaki gibi kakasını tutmaya çalıştı?

1. ____Hiçbir zaman
2. ____Ayda 1-3 kez
3. ____Haftada 1 kez
4. ____Haftada birkaç kez
5. ____Her gün

10. Bir doktor veya hemşire çocuğunuzu muayene edip bağırsaklarında çok miktarda kakası olduğunu hiç söyledi mi?

1. ____Hayır
2. ____Evet

11. Son 2 ay içerisinde çocuğunuzun iç çamaşırı ne sıklıkta kaka ile lekelenmiş veya kirlenmişti?

1. ____Hiçbir zaman (*Lütfen **Bölüm D**'ye geçiniz*)
2. ____Ayda 1 kereden az
3. ____Ayda 1-3 kez
4. ____Haftada 1 kez
5. ____Haftada birkaç kez
6. ____Her gün

11a. Çocuğunuzun iç çamaşırı lekelendiğinde ya da kirlendiğinde miktarı ne kadardı?

1. ____İç çamaşırı lekeliydi (kaka yoktu)
2. ____İç çamaşırında az miktarda kaka vardı (tüm kakasından daha az)
3. ____İç çamaşırında büyük miktarda kaka vardı (kakasının tümü)

11b. Çocuğunuzun iç çamaşırı ne kadar zamandan beri lekeleniyor veya kirleniyor?

1. ____1 ay veya daha az
2. ____2 ay
3. ____3 ay
4. ____4-11 ay
5. ____1 yıl veya daha uzun

Bölüm D. Diğer Semptomlar

Aşağıdaki her bir sorunun cevabı için tabloda verilen numaralardan birini yuvarlak içine alınız. **Son 2 ay içerisinde**	**Hayır**	**Evet**				**Bilmiyorum**
	% 0 Hiçbir zaman	%25 Nadiren (Arada bir)	%50 Bazen	%75 Çoğu zaman	%100 Her zaman	(kutuyu işaretleyin
1. Çocuğunuz ne sıklıkta istemediği hâlde tekrar tekrar geğirdi?	0	1	2	3	4	☐
2. Çocuğunuz ne sıklıkta osurdu?	0	1	2	3	4	☐
3. Gün içinde çocuğunuzun karnı ne sıklıkta (gözünüzle görebildiğiniz) bariz biçimde şişti?	0	1	2	3	4	☐
4. Çocuğunuz ne sıklıkta fazladan hava yuttu veya içine çekti (çocuğunuz hava yuttuğunda bir **gurklama** sesi duyabilirsiniz)?	0	1	2	3	4	☐

5. SON 1 YILDA çocuğunuz, 2 saat veya daha uzun süre tekrar tekrar hiç durmadan kaç kez kustu?

0.____Hiçbir zaman (*Lütfen 6. soruya geçiniz.*)

1.____1

2.____2

3.____3

4.____4 veya daha fazla

5a. Çocuğunuz ne kadar zamandır tekrar tekrar hiç durmadan kusuyor?

1. ____1 ay veya daha az

2. ____2 aydır

3. ____3 aydır

4.____4-11 ay

5.____1 yıl veya daha uzun

5b. Çocuğunuzun tekrar tekrar hiç durmadan kusmaları olduğunda mide bulantısı da oldu mu?

1. ____Hayır

2. ____Evet

5c. Çocuğunuz tekrar tekrar hiç durmadan kusmaların görüldüğü zamanlar arasında - *birkaç hafta veya daha uzun süre*- sağlıklı mıydı?

1. ____Hayır

2. ____Evet

6. Son 2 ayda, yemek yedikten sonra çocuğunuzun yedikleri ne sıklıkta ağzına geri geldi?

1. ____Hiçbir zaman (*Lütfen 7. soruya geçiniz.)*

2. ____Ayda 1-3 kez

3. ____Haftada 1 kez

4. ____Haftada birkaç kez

5. ____Her gün

6a. Bu durum, genellikle çocuğunuz yemek yedikten sonraki ilk bir saat içinde mi olur?

1. ____Hayır

2. ____Evet

6b. Çocuğunuz uyurken yedikleri ağzına geri gelir mi?

1. ____Hayır
2. ____Evet

6c. Yedikleri ağzına geri geldiğinde çocuğunuz genellikle bulantı ve kusma hisseder mi?

1. ____Hayır
2. ____Evet

6d. Yedikleri ağzına geri geldiğinde çocuğunuzun genellikle canı acır mı?

1. ____Hayır
2. ____Evet

6e.Yedikleri ağzına geri geldiğinde çocuğunuz genellikle ne yapar?

1. ____Yutar
2. ____Tükürür

6. *Anket bitmiştir. İlginize teşekkür ederiz.*

Ek-8. Bristol Dışkı Skalası

14.08.2023
Versiyon: 1.0

BRİSTOL DIŞKI SKALASI



Ek-9. Sorun Davranışlar Kontrol Listesi

14.08.2023
Versiyon: 1.0

SORUN DAVRANIŞLAR KONTROL LİSTESİ

Her madde de çok fazla zaman kaybetmeyiniz. Genellikle ilk yaptığınız işaretleme doğru olandır.

	Problem değil	Problem ancak hafif derecede	Ciddi derecede problem	Ağır derecede problem
1. Evde, okulda, işte ve diğer yerlerde aşırı derecede hareketlidir.	0	1	2	3
2. Amaçlı olarak kendisini incitir/ kendine zarar verir.	0	1	2	3
3. Kayıtsız, tembel, miskin ve hareketsizdir.	0	1	2	3
4. Diğer çocuklara ve yetişkinlere karşı saldırgandır (sözel/fiziksel)	0	1	2	3
5. Diğerlerinden ayrı olmak ister.	0	1	2	3
6. Anlamsız, arada sırada tekrarlanan vücut hareketleri vardır.	0	1	2	3
7. Taşkındır (uygun olmayan şekilde gürültülü, hoyrat)	0	1	2	3
8. Uygun olmayan şekilde çığlık atar.	0	1	2	3
9. Aşırı derecede konuşur.	0	1	2	3
10. Öfke nöbetleri vardır.	0	1	2	3
11. Basmakalıp davranış, anormal, yineleyici hareketleri vardır.	0	1	2	3
12. Dalgındır, boşluğa bakar.	0	1	2	3
13. Atılgandır (düşünmeden hareket eder).	0	1	2	3
14. Çabuk kızar, huysuzdur.	0	1	2	3
15. Huysuzdur, sakin oturmaz.	0	1	2	3
16. İçe kapanık, yalnız etkinlikleri tercih eder.	0	1	2	3
17. Garip, tuhaf davranışları vardır.	0	1	2	3
18. İtaatsizdir, kontrol etmek güçtür.	0	1	2	3
19. Uygun olmayan zamanlarda bağırır.	0	1	2	3
20. Sabit yüz ifadesi, duygusal tepkilerde de yetersizlik vardır.	0	1	2	3
21. Diğerlerini rahatsız eder.	0	1	2	3
22. Yineleyici konuşmaları vardır. (Aynı konulardan tekrar tekrar söz eder durur)	0	1	2	3
23. Oturup etrafı seyretmekten başka bir şey yapmaz.	0	1	2	3

24. İşbirliği yapmaz. ***	0	1	2	3
25. Kederli duygu durumundadır.	0	1	2	3
26. Herhangi bir fiziksel temasa karşı koyar.	0	1	2	3
27. Başını öne arkaya yineleyici şekilde döndürür ya da sallar.	0	1	2	3
28. Yönergelere dikkatini vermez	0	1	2	3
29. İstekleri hemen yerine getirilmelidir.	0	1	2	3
30. Kendisini diğer çocuklardan ve yetişkinlerden uzak tutar.	0	1	2	3
31. Grup etkinliklerini bozar	0	1	2	3
32. Bir durumda uzun zaman oturur ya da durur.	0	1	2	3
33. Yüksek sesle kendi kendine konuşur.	0	1	2	3
34. Ufak rahatsızlık ya da incinmelerde ağlar.	0	1	2	3
35. Yineleyici el, vücut ve baş hareketleri vardır.	0	1	2	3
36. Duygu durumu çabuk değişir.	0	1	2	3
37. Yapılandırılmış etkinliklerde tepki vermez.	0	1	2	3
38. Ders, eğitim ya da yemek süresinde yerinde kalmaz.	0	1	2	3
39. Herhangi bir süre sakin oturmaz	0	1	2	3
40. İlişki kurmak, ulaşmak ya da birlikte olmak zordur.	0	1	2	3
41. Uygun olmayan şekilde ağlar- bağırır.	0	1	2	3
42. Yalnız kalmayı tercih eder.	0	1	2	3
43. Sözcükler ya da jestlerle iletişim kurmaya çalışmaz.	0	1	2	3
44. Dikkati kolayca çelinir.	0	1	2	3
45. Kollarını bacaklarını sürekli olarak sallar.	0	1	2	3
46. Bir sözcük ya da cümleyi defalarca tekrar eder.	0	1	2	3
47. Ayaklarını vurur, nesnelere vurur ya da kapıları çarpar.	0	1	2	3
48. Odada sürekli olarak koşar ya da zıplar.	0	1	2	3
49. Sürekli olarak öne arkaya sallanır.	0	1	2	3
50. Bilerek kendini incitir.	0	1	2	3
51. Kendisi ile konuşulduğu zaman dikkatini vermez	0	1	2	3
52. Kendisine fiziksel olarak zarar verir.	0	1	2	3
53. Hareketsizdir, asla kendiliğinden harekete geçmez.	0	1	2	3
54. Aşırı hareketli olmaya eğilimlidir.	0	1	2	3
55. Sevgiye/ şefkate karşı olumsuz tepki verir.	0	1	2	3
56. Yönergeleri kasıtlı olarak duymazlıktan gelir.	0	1	2	3
57. İstekleri yapılmadıkça öfke nöbetleri geçirir.	0	1	2	3
58. Başkalarına çok az sosyal tepki gösterir.	0	1	2	3

Ek-10. FODMAP Kaynaklı Besin Tüketim Sıklığı

14.08.2023
Versiyon:1.0

FODMAP KAYNAKLI BESİN TÜKETİM SIKLIĞI

	TÜKETİM SIKLIĞI						GÜNLÜK MİKTAR	
BESİNLER	**Her gün**	**Haftada 3-5**	**Haftada Bir**	**15 Günde Bir**	**Ayda Bir**	**Hiç**	**Ölçü**	**Ağırlık (g)**
Süt ve Süt Ürünleri								
Süt								
Yoğurt								
Ayran								
Beyaz peynir								
Lor peyniri								
Kaşar peynir								
Sebze								
Pancar								
Lahana								
Brüksel lahanası								
Brokoli								
Karnabahar								
Pırasa								
Mantar								
Soğan								
Taze Soğan								
Bezelye								
Sarımsak								
Kuşkonmaz								
Bamya								
Kırmızı hindiba								
Enginar								
Meyveler								
Elma								
Armut								
Ayva								
Şeftali								
Nektarın								
Karpuz								
Hurma								
Kayısı								
Kiraz								
Mango								
Erik								
Kuru Meyveler (elma, kayısı, üzüm, incir, erik)								

	TÜKETİM SIKLIĞI						GÜNLÜK MİKTAR	
BESİNLER	**Her gün**	**Haftada 3-5**	**Haftada Bir**	**15 Günde Bir**	**Ayda Bir**	**Hiç**	**Ölçü**	**Ağırlık (g)**
Ekmek, Tahıllar								
Beyaz Ekmek								
Çavdar Ekmeği								
Makarna								
Kuskus								
Bulgur								
Kuru baklagiller								
Kuru Fasulye								
Nohut								
Mercimek								
Barbunya								
Diğer								
Bal								
Sütlü tatlılar (dondurma vs..)								
Hamur işleri								
Buğday Unu veya Kuru Meyve İlaveli Bisküviler								
Meyve Suları								
Aromalı Sütler								
Rezene								
Fruktoz								
Sorbitol								
Mannitol								
Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu								

Ek-11. Üç Günlük Besin Tüketim Kaydı

14.08.2023
Versiyon: 1.0

ÜÇ GÜNLÜK BESİN TÜKETİM KAYDI

1. GÜN **TARİH: ...../...../.....**

Öğünler	Yiyecek-içecek adı	İçindekiler	Ölçü	Miktar (g)
Kahvaltı Saat:				
Ara Saat:				
Öğle Saat:				
Ara Saat:				
Akşam Saat:				
Ara Saat:				
Toplam su:				

2. GÜN **TARİH:...../...../.....**

Öğünler	Yiyecek-içecek adı	İçindekiler	Ölçü	Miktar (g)
Kahvaltı Saat:				
Ara Saat:				
Öğle Saat:				
Ara Saat:				
Akşam Saat:				
Ara Saat:				
Toplam su:				

14.08.2023
Versiyon: 1.0

3. GÜN **TARİH:……/……../……**

Öğünler	Yiyecek-içecek adı	İçindekiler	Ölçü	Miktar (g)
Kahvaltı Saat:				
Ara Saat:				
Öğle Saat:				
Ara Saat:				
Akşam Saat:				
Ara Saat:				
Toplam su:				

Çocuğunuzun verilen diyete uyumunu 30 gün için nasıl değerlendirirsiniz ?

A. Çok iyi uydu, sakınılması gereken besinleri tüketmedi.
B. Çoğunlukla uydu, 1-3 öğün sakınılması gereken besin tüketti.
C. Orta düzeyde uydu, 4-6 öğün sakınılması gereken besin tüketti.
D. Az uydu, 6 öğünden fazla sakınılması gereken besin tüketti.
E. Hiç uymadı.

Ek-12. Düşük FODMAP İçerikli Diyet Formu

14.08.2023
Versiyon: 1.0

Düşük FODMAP İçerikli Diyet Formu

Yiyecek Grubu	Serbest Yiyecekler	Yasaklanan Yiyecekler
Sütler	Laktozsuz süt Yulaf sütü (en fazla 30 ml) Badem sütü Hindistan cevizi sütü konservesi Soya sütü (Soya proteininden yapılan) Kendir/Kenevir sütü Pirinç sütü	İnek sütü Keçi sütü Koyun sütü Hindistan cevizi sütü (UHT) Soya sütü (soya fasülyesinden yapılan) Süt tozu
Süt ürünleri	Beyaz peynir Sert peynirler (Çedar peyniri, İsveç Emmental peyniri, parmesan peyniri vb.) Yumuşak peynirler (Brie peynir, Mozarella peyniri) Soya peyniri Sade tofu Kuark peyniri Krem şanti Tereyağ Laktozsuz yoğurt Keçi sütünden yapılmış yoğurt	Dondurma Kaymak Krema Krem peynir Süzme peynir Ev yapımı taze peynirler Lor peyniri Çökelek İnek sütünden yapılmış yoğurt ve ayran Kefir Sütlü tatlılar
Et, tavuk, balık	Dana eti Hindi eti Kabuklu deniz ürünleri Kuzu eti Tavuk eti Balık etleri	İşlenmiş et ürünleri (sucuk, salam, sosis vb.) Salamura balık ve deniz ürünleri
Yumurta	Farklı yumurta türleri (tavuk, bıldırcın vb.) Yumurta beyazı Yumurta sarısı	Yağda kızartılmış yumurtalar
Kuru baklagiller	Konserve nohut (en fazla 42 g) Haşlanmış kırmızı/yeşil mercimek (en fazla 23 g) Maş fasulyesi (filizlenmiş)	Nohut (filizlenmiş) Bakla Barbunya Kurufasulye Maş fasulyesi (haşlanmış) Meksika fasulyesi Soya fasulyesi
Sebzeler	Balkabağı Domates Çeri domates Kuru domates (en fazla 8 g) Havuç Ispanak Bebek ıspanak Marul, kıvırcık, aysberg Roka Patates Patlıcan Pazı	Karnabahar Mısır Pırasa (beyaz kısmı) Kültür mantarı Portobello mantarı Shitake mantarı Sarımsak Kuru soğan Arpacık soğan Yeşil soğan (kök kısmı) Yer elması Tatlı patates

	Salatalık Semizotu Soya filizi Taze fasulye Turp Yeşil biber Sakız kabağı Frenk soğanı Yeşil soğan (uç/yaprak kısmı) Bamya Bebek mısır Kereviz Kereviz sapı (En fazla 12 g) Beyaz lahana Kırmızı lahana Kara lahana Brüksel lahanası Pırasa (sadece uç yaprak kısmı) Brokoli (baş kısmı) Brokolinin sap kısmı (en fazla 45 g) Rezene (kök ve yaprakları) Enginar (bütün) Enginar kalbi (en fazla 28 g) Kırmızı/yeşil biber çeşitleri Oyster mantarı Nane Tere Maydanoz Biberiye Yabanturbu Şalgam Edamame	Kuşkonmaz Pancar kökü Taze bezelye İç bezelye
Meyveler	Ahududu Ananas Çilek Işkın Kavun Karpuz (çekirdeksiz) Kızılcık Kivi Limon suyu Mandalina Muz (olgunlaşmamış) Portakal Üzüm çeşitleri Yaban mersini Yıldız meyvesi Hindistan cevizi (en fazla 48 g) Siyah/ yeşil zeytin	Armut Avokado Böğürtlen Karadut Cennet/Trabzon hurması Elma Erik Greyfurt İncir Muz (olgun) Kayısı Kiraz/Vişne Mango Nar Nektarin Papaya Şeftali Turunç
Kuru meyveler	Kuru yaban mersini (en fazla 13 g) Kuru muz Kurutulmuş hindistan cevizi	Kuru elma Kuru armut Kuru kayısı Kuru erik

	(en fazla 18 g)	Kuru incir Kuru mango Kuru üzüm Kuş üzümü Goji beri Hurma Tüketimi yasak meyve ve kuru meyveler içeren meyve barları
Tahıllar	Glutensiz ekmek Glutensiz makarna Mısır ekmeği Mısır gevreği (en fazla 15 g) Glutensiz mısır gevreği Ekşi mayalı yulaf ekmeği (en fazla 26 g) Kılçıksız buğday (spelt) ile ekmek Sade tatlı bisküvi (buğday ürünü) Sade tuzlu bisküvi/kraker (buğday ürünü) Sade mısır cipsi Sade patates cipsi Karabuğday Karabuğday unu Kinoa çeşitleri Kinoa unu Mısır unu Mısır irmiği Patlamış mısır Pirinç çeşitleri Pirinç unu Pirinç ile yapılmış noodle Pirinç patlağı Teff unu Yulaf ezmesi (en fazla 50 g) Amarant (en fazla 10 g) Yulaf kepeği Pirinç kepeği	Arpa Darı Buğday Buğday ile yapılan besinler (ekmek, makarna, kuskus, şehriye, noodle, kahvaltılık gevrekler, müsliler, galetalar, çorbalar, hamur işleri, fırıncılık ürünleri vb.) Çavdar Çavdar unu Çavdar ekmeği çeşitleri Bulgur İrmik Buğday kepeği Buğday ruşeymi Kuskus Müsli Hindistan cevizi unu Amarant unu Mısır nişastası Patates nişastası Tapyoka nişastası Tüketimi yasak tahılları içeren tahıl barları
Yağlı tohumlar	Ayçekirdeği Kabak çekirdeği Badem (en fazla 10 adet veya 12 g) Ceviz Chia tohumu çeşitleri Dolmalık fıstık Mavi/siyah haşhaş Susam Fındık (en fazla 10 adet veya 15 g) Makademya fındığı Brezilya fındığı Kabak çekirdeği Kestane Keten tohumu (en fazla 1 çorba	Antep fıstığı Kaju Badem unu

	kaşığı veya 15 g) Pekan cevizi Susam Yer fıstığı	
Yağlar	Tereyağ Bitkisel sıvı yağlar Margarin	
Baharatlar/ Soslar	Barbekü sosu Domates salçası ve sosları Hardal Mayonez Sirke Balsamik sirke (en fazla 21 g) Soya sosu Pesto sos (en fazla 10 g) Tatlı ekşi sos Fıstık ezmesi Tüketimi serbest meyvelerin reçel ve marmelatları Tuz Tüm baharatlar (porsiyonu 2 g olmak üzere)	Acılı soslar Humus gibi kurubaklagil içeren soslar Kremalı soslar Tahin Havyar sosu Sarımsak tuzları/tozları Soğan tuzları/tozları Ketçap Sütlü soslar Tüketimi yasaklanan meyvelerin reçel ve marmelatları Yoğurtlu soslar
Çeşni vericiler/ Tatlandırıcılar	Çay şekeri Esmer şeker Akçaağaç şurubu Glukoz Yapay tatlandırıcılar (Aspartam, Asesülfam K, sakkarin, sukraloz, toz stevya) Turşu Vanilya esansı Beyaz/Sütlü çikolata (en fazla 15 g) Bitter çikolata	Bal Agave şurubu Keçiboynuzu İnülin Yapay tatlandırıcılar (isomalt, sorbitol, maltitol, mannitol, ksilitol v.b) Yüksek fruktozlu mısır şurubu
İçecekler	Su Tüketimi serbest olan meyvelerin suları (Tüketim miktarı bir seferde yarım su bardağını geçmeyecek şekilde tüketilebilir.) Koyu demlenmiş çay (en fazla 180 ml) Açık çay Yeşil çay Nane çayı Rooibos çayı Chai çayı Ihlamur Hafif bitki çayları Alkollü içecekler (şarap, vodka, viski, bira, cin)	Elma suyu Portakal suyu Tüketimi yasaklanan meyvelerin suları Aromalı sodalar Boza Karahindiba çayı Papatya çayı Kombuçya çayı Rezene çayı Sert bitki çayları Gazlı içecekler Sütlü kahve çeşitleri Hindistan cevizi suyu Alkollü içecek (Rom)