



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DOKTORA
TEZİ**

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN
ÇOCUKLARDA OKSİDATİF STRES, BESLENME
DURUMU VE ORAL MİKROBİYOTANIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

ŞEHRİBAN DUYAR ÖZER

BESLENME VE DİYETETİK ANA BİLİM DALI

EYLÜL 2023



**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA OKSİDATİF
STRES, BESLENME DURUMU VE ORAL MİKROBİYOTANIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Şehriban DUYAR ÖZER

**DOKTORA TEZİ
BESLENME VE DİYETETİK ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

EYLÜL 2023

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Şehriban DUYAR ÖZER
25/09/2023

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA OKSİDATİF STRES, BESLENME DURUMU VE ORAL MİKROBİYOTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Doktora Tezi)

Şehriban DUYAR ÖZER

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Eylül 2023

ÖZET

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) prevalansı giderek artan, sosyal iletişim ve etkileşimde yetersizlik ve tekrarlayan sınırlı davranışlarla tanımlanan gelişimsel bozukluktur. Beslenmenin otizmlı çocuklarda hastalık prognozunu etkilediği bildirilmektedir. Otizmlı çocuklarda beslenme durumu, oksidatif stres ve oral mikrobiyotanın incelenmesi amacıyla planlanan bu çalışmaya 5-15 yaş arasında 25 otizmlı ve 25 sağlıklı çocuk dâhil edilmiştir. Çocukların genel bilgileri, beslenme alışkanlıkları, antioksidan besin tüketim sıklığı, besin tüketim kaydı ve antropometrik ölçümleri araştırmacı tarafından kaydedilmiştir. Çocuklardan toplanan tükürük örneğinde total antioksidan kapasite (TAS), total oksidan kapasite (TOS) ve oral mikrobiyota analizi yapılmıştır. Total antioksidan ve total oksidan değerleri ile oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplanmıştır. Otizmlı çocuklarda beslenme problemlerinin sık görüldüğü (%88) ve en sık görülen beslenme probleminin türe göre seçicilik olduğu (%88,8) saptanmıştır. Otizmlı çocuklarda en sık görülen gastrointestinal problem ise konstipasyondur (%20). Besin takviyesi kullanımı otizmlı çocuklarda %40 oranındadır ve en çok kullanılan takviye türü omega-3 (%85,7)'tür. Besin tüketimleri otizmlı ve sağlıklı çocuklarda benzer olup, çocukların genel olarak enerji, makro besin ögesi ve mikro besin ögesi gereksinimlerini karşıladıkları gözlenmiştir. Antropometrik ölçümlerde BKİ z skoruna göre otizmlı çocuklarda şişmanlık daha fazladır (%52). Otizmlı kız çocuklarda TAS değeri sağlıklı kızlara göre daha düşüktür ($p<0,05$). TOS değeri otizmlı çocuklarda ortalama olarak daha yüksektir, ancak fark anlamlı bulunmamıştır. ($p>0,05$). Çocukların besin tüketimleri ve antropometrik ölçümlerinin oksidatif stres parametreleri ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Otizmlı çocuklarda oral mikrobiyota bileşiminde *Bacteroidetes* filumu ve *Bacteroides* cinsi yoğunluğu daha fazla, *Firmicutes* filumu ile *Veillonella* ve *Prevotella* cinsleri yoğunluğu daha azdır. Oksidatif stres parametreleri ve besin tüketimine göre oral mikrobiyota bileşimi farklılık göstermektedir. Sonuç olarak, otizmlı çocuklarda beslenme problemleri görülmekte, oksidatif stres artmakta ve oral mikrobiyota değişmektedir.

Bilim Kodu : 1007

Anahtar Kelimeler : Otizm, beslenme, oksidatif stres, oral mikrobiyota, antropometri

Sayfa Adedi : 168

Danışman : Prof. Dr. Adviye Gülçin SAĞDIÇOĞLU CELEP

EVALUATION OF OXIDATIVE STRESS, NUTRITIONAL STATUS AND ORAL MICROBIOTA IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER

(Ph. D. Thesis)

Şehriban DUYAR ÖZER

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

September 2023

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a developmental disorder with an increasing prevalence, characterized by inadequacy in social communication and interaction and repetitive limited behaviors. It is reported that nutrition affects the disease prognosis in children with autism. This study was planned to examine nutritional status, oxidative stress and oral microbiota in children with autism. 25 autism and 25 healthy children between the ages of 5-15 years were included in the study. General information, nutritional habits, antioxidant food consumption frequency, food consumption record and anthropometric measurements of the children were recorded by the researcher. Total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS) and oral microbiota analysis were performed on saliva samples taken from children. Oxidative stress index (OSI) was calculated from total antioxidant and total oxidant values. It has been determined that nutritional problems were common in children with autism (88%) and the most common nutritional problem was food selectivity according to type (88,8%). The most common gastrointestinal problem in children with autism was constipation (20%). The use of nutritional supplements was 40% in children with autism, and the most used type of supplement is omega-3 (85,7%). Food consumption was similar in autistic and healthy children, and it has been observed that children generally meet their energy, macro and micronutrient requirements. In anthropometric measurements, according to BMI z score, the rate of obesity was higher in children with autism (52%). TAS value in female with autism was lower than in healthy female ($p<0.05$). TOS value was higher on average in children with autism, but the difference was not significant. ($p>0.05$). It has been observed that children's food consumption and anthropometric measurements were related to oxidative stress parameters. In the oral microbiota composition of children with autism, the density of the *Bacteroidetes* and the *Bacteroides* was higher, and the density of the *Firmicutes* phylum and the *Veillonella* and *Prevotella* genus was lower. Oral microbiota composition changes according to oxidative stress parameters and food consumption. As a result, nutritional problems are observed, oxidative stress increases and the oral microbiota changes in children with autism.

Science Code : 1007

Key Words : Autism, nutrition, oxidative stress, oral microbiota, anthropometry

Page Number : 168

Supervisor : Prof. Dr. Advie Gülçin SAĞDIÇOĞLU CELEP

TEŞEKKÜR

Akademik olarak beni geliştiren, engin bilgilerini paylaşan, bana her zaman iyi gelen, yol gösteren ve bir danışmandan çok daha öteye geçen değerli hocam Prof. Dr. A. Gülçin SAĞDIÇOĞLU CELEP'e sonsuz teşekkür ederim. Katkılarınız ve emeğiniz çok değerli, hakkınızı ödeyemem hocam. Tüm akademik hayatımda sizden öğrendiğim değerlerle ilerleyeceğim. Birlikte çalışma şansı bulduğum için çok mutluyum.

Tez çalışmasının yürütüldüğü Gazi Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Anabilim Dalı ve Dr. Öğr. Üyesi Ahmet ÖZASLAN hocama yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Hayatım boyunca beni her anlamda destekleyen, bu günlere gelmemi sağlayan, beni ben yapan ve dualarını esirgemeyen sevgili ailem; annem Zehra DUYAR, babam Hasan DUYAR ve kardeşlerim Halime ERDOĞAN, Burcu ERDEM ve Halit DUYAR'a hep yanımda olduğunuz için teşekkür ederim. Sizler için her zaman en iyisi olmaya çalışacağım.

Benim bütün stresimi çeken, bana her zaman destek olan, çalışmalarımnda yardımcı, dert ortağım, yol arkadaşım canım eşim Hüsnü ÖZER ve hayatımızı güzelleştiren canım kızım Ecrin ÖZER'e benimle oldukları için çok teşekkür ederim.

Beni her zaman dinleyen, tez döneminde yaşadığım tüm sıkıntılara ortak olan, sevincimi paylaşan, çalışma arkadaşım Dr. Öğr. Üyesi Emine ELİBOL, Dr. Birsen Yılmaz, Öğr. Gör. Aslıhan DEMİRKAYA, Arş. Gör. Çağla AYER ve Uzm. Dyt. Kübra TOP'a, ismini sayamadığım tüm dostlarıma, arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmamı yapmamda ikinci bir danışman gibi bana yardımcı olan ve yol gösteren sayın Prof. Dr. İlkey PEKER hocama, desteklerinden dolayı Otizm Vakfı öğretmenleri ve yöneticilerine, Gazi Üniversitesi Otizm ve Gelişimsel Bozukluklar Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne çalışmama katılan tüm çocuklar ve ailelerine teşekkür ederim.

Doktora dönemi ve tez çalışmamda maddi desteği olan TÜBİTAK BİDEB ve Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne (proje kodu: TGA-2022-7961) teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xvi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Otizm Spektrum Bozukluğu.....	3
2.1.1. Tanı kriterleri	3
2.1.2. Epidemiyolojisi	4
2.1.3. Etiyolojisi	5
2.2. Otizm ve Beslenme	6
2.2.1. Beslenme problemleri	6
2.2.2. Beslenme Tedavisi	7
2.3. Oksidatif Stres.....	10
2.3.1. Serbest radikaller ve antioksidanlar	10
2.3.2. Otizm ve oksidatif stres.....	12
2.3.3. Otizm ve antioksidanlar	14
2.3.4. Otizm ve besin takviyeleri	15
2.4. Mikrobiyota.....	19
2.4.1. Bağırsak mikrobiyotası	20
2.4.2. Oral mikrobiyota	22

	Sayfa
2.4.3. Otizm ve oral mikrobiyota	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Çalışmanın Genel Planı.....	27
3.2. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi.....	28
3.2.1. Anket formu	28
3.2.2. Antropometrik ölçümler.....	29
3.2.3. Besin tüketimi	30
3.2.4. Örneklerin alınması.....	30
3.2.5. Total antioksidan ve total oksidan analizi	31
3.2.6. Oral mikrobiyota analizi	32
3.2.7. İstatistiksel analizler.....	34
3.3. Çalışmanın Hipotezleri	34
3.4. Çalışmanın Sınırlılıkları ve Güçlü Yanları	34
4. BULGULAR	37
4.1. Çocukların ve Ailelerinin Genel Özellikleri	37
4.2. Çocukların Beslenme Bilgileri	41
4.3. Çocukların Sağlık Bilgileri	43
4.4. Çocukların Antropometrik Ölçümleri ve Z Skoru Değerleri	47
4.6. Çocukların Günlük Enerji, Makro ve Mikro Besin Ögesi Alımları ve Gereksinimleri Karşılama Yüzdeleri	51
4.7. Çocukların Besin Grupları Günlük Tüketim Miktarları.....	61
4.8. Çocukların Antioksidan Alımları ve TAS, TOS, OSİ Değerleri	65
4.9. Çocukların Antioksidan Alımları ile TAS, TOS ve OSİ Değerleri Arasındaki İlişki	67
4.10. Çocukların Otizm Derecesi, Besin Takviyesi Kullanımı ve Anne ve Baba Sigara Tüketim Durumuna Göre TAS, TOS ve OSİ Değerleri	69
4.11. Çocukların Antropometrik Ölçümleri ile TAS, TOS ve OSİ Değerleri Arasındaki İlişki.....	71

Sayfa

4.12. Çocukların Antioksidan Alımları, TAS, TOS ve OSI Değerleri ile Besin Grupları Tüketim Miktarları Arasındaki İlişki	74
4.13. Çocukların Oral Mikrobiyota Bileşimi	77
4.14. Çocukların Cinsiyete Göre Oral Mikrobiyota Bileşimi	83
4.15. Gastrointestinal Sistem Problemi Olan Otizmlı Çocuklarda Oral Mikrobiyota Bileşimi	87
4.16. Beslenme Problemi Olan Otizmlı Çocuklarda Oral Mikrobiyota Bileşimi	88
4.17. Otizmlı Çocuklarda Besin Takviyesi Kullanım Durumuna Göre Oral Mikrobiyota Bileşimi	90
4.18. Otizmlı Çocuklarda Probiyotik Kullanım Durumuna Göre Oral Mikrobiyota Bileşimi	92
4.19. Çocuklarda Pekiştireç Kullanılması Durumuna Göre Oral Mikrobiyota Bileşimi	94
4.20. Çocukların Anne Sütü Alma Sürelerine Göre Oral Mikrobiyota Bileşimi	95
4.21. Çocukların Beden Kütle İndeksi Sınıflamasına Göre Oral Mikrobiyota Bileşimi	98
4.23. Çocukların Antioksidan Alımlarına Göre Oral Mikrobiyota Bileşimi	101
4.24. Çocukların TAS, TOS ve OSI Değerlerine Göre Oral Mikrobiyota Bileşimi ..	104
5. TARTIŞMA	109
5.1. Çocukların Genel Özelliklerinin Değerlendirilmesi	109
5.2. Çocukların GİS Problemleri ve Beslenme Problemlerinin Değerlendirilmesi ...	111
5.3. Çocukların Öğün Tüketimleri, Diyet Uygulamaları, Pekiştireç ve Besin Takviyesi Kullanım Durumlarının Değerlendirilmesi	113
5.4. Çocukların Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	115
5.5. Çocukların Besin Alımlarının Değerlendirilmesi	116
5.6. Çocukların Antioksidan Alımları ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	117
5.7. Çocukların Oksidatif Stres Parametrelerinin Antropometrik Ölçümler ile İlişkisinin Değerlendirilmesi.....	119
5.8. Çocukların Antioksidan Alımları ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Besin Grupları Tüketim Miktarları ile İlişkisinin Değerlendirilmesi	120

Sayfa

5.9. Çocukların Oral Mikrobiyota Bileşiminin Değerlendirilmesi	120
5.10. Çocukların GİS Problemi ve Beslenme Problemi Durumuna Göre Oral Mikrobiyota Bileşiminin Değerlendirilmesi	124
5.11. Çocukların Besin Takviyesi ve Pekiştirici Kullanım Durumuna Göre Oral Mikrobiyota Bileşiminin Değerlendirilmesi	124
5.11. Çocukların Anne Sütü Alma Sürelerine Göre Oral Mikrobiyota Bileşiminin Değerlendirilmesi.....	126
5.12. Çocukların BKİ sınıflamasına Göre Oral Mikrobiyota Bileşiminin Değerlendirilmesi	126
5.14. Çocukların Antioksidan Alımları ve Oksidatif Stres Parametrelerine Göre Oral Mikrobiyota Bileşiminin Değerlendirilmesi	127
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	129
KAYNAKLAR	135
EKLER.....	155
EK-1. Etik Kurul Onay Belgesi	156
EK-2. Anket Formu	159
ÖZGEÇMİŞ	166

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.2. Otizm Spektrum Bozukluğu olan bireylerde mikrobiyotada artan ve azalan bakteriler.....	23
Çizelge 3.1. Yaşa göre BKİ, yaşıya göre boy uzunluğu, yaşıya göre vücut ağırlığının z skoru değerlerine göre sınıflandırılması.....	29
Çizelge 4.1. Çocukların genel özellikleri	37
Çizelge 4.2. Çocukların ailelerine ait genel bilgiler	38
Çizelge 4.3. Çocukların yaşı, aile bilgileri ve anne sütü alma süreleri.....	40
Çizelge 4.4. Otizmlili çocukların tanı yaşları ile anne ve babalarının tanı sırasındaki yaş ortalamaları	41
Çizelge 4.5. Çocukların öğün tüketimleri ve geçmişte özel bir diyet uygulama durumları	42
Çizelge 4.6. Çocukların genel sağlık bilgileri	44
Çizelge 4.7. Çocuklarda görülen beslenme problemleri.....	46
Çizelge 4.8. Çocukların antropometrik ölçümleri ve z skoru değerleri.....	48
Çizelge 4.9. Çocukların yaşıya göre boy uzunluğu, yaşıya göre ağırlık ve yaşıya göre BKİ z skoru sınıflamasına göre dağılımı.....	50
Çizelge 4.10. Çocukların cinsiyete göre günlük enerji ve makro besin ögesi alımları...	53
Çizelge 4.11. Çocukların cinsiyete göre günlük mikro besin ögesi alımları	55
Çizelge 4.12. Çocukların cinsiyete göre günlük enerji, makro ve mikro besin ögesi gereksinimlerini karşılama yüzdeleri	58
Çizelge 4.13. Çocukların cinsiyete göre besin grupları günlük tüketim miktarları	63
Çizelge 4.14. Çocukların cinsiyete göre antioksidan alımları ile TAS, TOS ve OSI değerleri.....	66
Çizelge 4.15. Çocukların BTS antioksidanı ve BTK antioksidanı ile TAS, TOS ve OSI değerleri arasındaki ilişki	68
Çizelge 4.16. Cinsiyete göre çocukların BTS antioksidanı ve BTK antioksidanı ile TAS, TOS ve OSI değerleri arasındaki ilişki	68
Çizelge 4.17. Otizmlili çocuklarda otizm derecesi, supleman kullanımı, anne ve baba sigara kullanım durumuna göre TAS, TOS, OSI değerleri	70

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.18. Anne ve baba sigara tüketim miktarı ile çocukların TAS, TOS ve OSİ değerleri arasındaki ilişki	71
Çizelge 4.19. Erkek çocukların antropometrik ölçümleri ile TAS, TOS ve OSİ değerleri arasındaki ilişki	72
Çizelge 4.20. Kız çocukların antropometrik ölçümleri ile TAS, TOS ve OSİ değerleri arasındaki ilişki.....	73
Çizelge 4.21. Otizmli çocukların BTS antioksidanı, BTK antioksidanı, TAS, TOS ve OSİ değerleri ile besin grupları tüketim miktarları arasındaki ilişki	75
Çizelge 4.22. Sağlıklı çocukların BTS antioksidanı, BTK antioksidanı, TAS, TOS ve OSİ değerleri ile besin grupları tüketim miktarları arasındaki ilişki	76

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. CDC raporlarına göre otizm tanısı alan çocukların oranı.....	5
Şekil 2.2. Serbest radikaller ve antioksidan enzimler.....	11
Şekil 2.3. Otizm ve oksidatif stres ilişkisi	13
Şekil 2.4. Otizm Spektrum Bozukluğu, bağırsak mikrobiyotası ve oral mikrobiyota ilişkisi	24
Şekil 3.1. Çalışmanın akış şeması.....	27
Şekil 3.2. TAS ve TOS kiti çalışma protokolü	32
Şekil 3.3. 16S gen V3-V4 bölgesi	33
Şekil 4.1. Çocukların oral mikrobiyota bileşiminin alfa ve beta çeşitliliği	77
Şekil 4.2. Çocukların oral mikrobiyota bileşiminin filum (A) ve cins (B) düzeyinde dağılımı.....	78
Şekil 4.3. Çocukların oral mikrobiyota bileşiminin LEfSe analizi sonuçları (A) ve LDA skorları (B)	79
Şekil 4.4. LEfSe analizi sonucuna göre otizmlili (pembe) ve sağlıklı (mavi) çocukların oral mikrobiyota bileşiminde göreceli bollukları baskın olan bakteriler.....	81
Şekil 4.5. Otizm derecesine göre oral mikrobiyota bileşiminin alfa ve beta çeşitliliği	82
Şekil 4.6. Otizm derecesine göre oral mikrobiyota bileşiminin filum (A) ve cins (B) düzeyinde dağılımı	83
Şekil 4.7. Çocukların cinsiyete göre oral mikrobiyota bileşiminin alfa ve beta çeşitliliği	83
Şekil 4.8. Çocukların cinsiyete göre oral mikrobiyota bileşiminin filum (A) ve cins (B) düzeyinde dağılımları.....	85
Şekil 4.9. Çocukların cinsiyete göre oral mikrobiyota bileşiminin LEfSe analizi sonuçları (A) ve LDA skorları (B)	86
Şekil 4.10. Otizmlili çocuklarda GİS problemi varlığına göre oral mikrobiyota bileşimi alfa ve beta çeşitliliği.....	87
Şekil 4.11. Otizmlili çocuklarda GİS problemi varlığına göre oral mikrobiyota bileşiminin filum (A) ve cins (B) düzeyinde dağılımları.	88

Şekil	Sayfa
Şekil 4.12. Otizmlı çocuklarda beslenme problemi varlığına göre oral mikrobiyota bileşimi alfa ve beta çeşitliliği	89
Şekil 4.13. Otizmlı çocuklarda beslenme problemi varlığına göre oral mikrobiyota bileşiminin filum (A) ve cins (B) düzeyinde dağılımları	90
Şekil 4.14. Otizmlı çocuklarda besin takviyesi kullanım durumuna göre oral mikrobiyota bileşimi alfa ve beta çeşitliliği	91
Şekil 4.15. Otizmlı çocuklarda besin takviyesi kullanım durumuna göre oral mikrobiyota bileşiminin filum (A) ve cins (B) düzeyinde dağılımları.....	92
Şekil 4.16. Otizmlı çocuklarda probiyotik kullanım durumuna göre oral mikrobiyota bileşimi alfa ve beta çeşitliliği	92
Şekil 4.17. Otizmlı çocuklarda probiyotik kullanım durumuna göre oral mikrobiyota bileşiminin filum (A) ve cins (B) düzeyinde dağılımları	93
Şekil 4.18. Çocuklarda pekiştireç kullanılması durumuna göre oral mikrobiyota bileşimi alfa ve beta çeşitliliği	94
Şekil 4.19. Çocuklarda pekiştireç kullanılması durumuna göre oral mikrobiyota bileşiminin filum (A) ve cins (B) düzeyinde dağılımları	95
Şekil 4.20. Çocukların anne sütü alma sürelerine göre oral mikrobiyota bileşimi alfa ve beta çeşitliliği.....	96
Şekil 4.21. Çocukların anne sütü alma sürelerine göre oral mikrobiyota bileşiminin filum (A) ve cins (B) düzeyinde dağılımları	97
Şekil 4.22. Çocukların BKİ sınıflamasına göre oral mikrobiyota bileşimi alfa ve beta çeşitliliği	98
Şekil 4.23. Çocukların BKİ sınıflamasına göre oral mikrobiyota bileşiminin filum (A) ve cins (B) düzeyinde dağılımları	100
Şekil 4.24. Çocukların BKİ sınıflamasına göre oral mikrobiyota bileşiminin LEfSe analizi sonuçları (A) ve LDA skorları (B).....	101
Şekil 4.25. Çocukların antioksidan alımlarına göre oral mikrobiyota bileşimi alfa ve beta çeşitliliği.....	102
Şekil 4.26. Çocukların antioksidan alımlarına göre oral mikrobiyota bileşiminin LEfSe analizi sonuçları (A) ve LDA skorları (B)	104
Şekil 4.27. Çocukların TAS, TOS, OSİ değerlerine göre oral mikrobiyota bileşimi alfa ve beta çeşitliliği.....	105
Şekil 4.28. Çocukların TAS değerine göre oral mikrobiyota bileşimi LEfSe analizi sonuçları (A) ve LDA skorları (B)	106

Şekil**Sayfa**

Şekil 4.29. Çocukların TOS ve OSİ değerlerine göre oral mikrobiyota bileşimi LEfSe analizi sonuçları (A) ve LDA skorları (B).....	108
---	-----

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
%	Yüzde
°C	Santigrad derece
cm	Santimetre
g	Gram
kg	Kilogram
kkal	Kilokalori
L	Litre
m ²	Metrekare
mg	Miligram
ml	Mililitre
mmol	Milimol
n	Örneklem sayısı
ng	Nanogram
p	Anlamlılık düzeyi
r	Korelasyon
S	Sayı
SS	Standart sapma
$\bar{X}$	Ortalama
α	Alfa
β	Beta
μ g	Mikrogram
μ L	Mikrolitre

Kısaltmalar	Açıklamalar
5-HT	5 hidroksitriptamin
BAZ	Yaşa göre BKİ z skoru

Kısaltmalar	Açıklamalar
BeBis	Beslenme bilgi sistemi
BKİ	Beden kütle indeksi
BTK	Besin tüketim kaydı
BTS	Besin tüketim sıklığı
CARS	Çocukluk Çağı Otizm Değerlendirme Ölçeği
CDC	Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
DEHB	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
DHA	Dokosaheksaenoik asit
DNA	Deoksiribonükleik asit
DPP4	Dipeptidil peptidaz-4
DSM-V	Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı 5
EAR	Estimated Average Requirements
EPA	Eikozapentaenoik asit
GABA	γ -aminobütirik asit
GİS	Gastrointestinal sistem
GPx	Glutasyon peroksidaz
HAZ	Yaşa göre boy z skoru,
IQR	Çeyrekler arası açıklık
LCPUFA	Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asiti
LDA	Lineer diskriminant analizi
LEfSe	Doğrusal diskriminant analizi etki büyüklüğü
LPS	Lipopolisakkarit
OSB	Otizm Spektrum Bozukluğu
OSİ	Oksidatif Stres İndeksi
PCoA	Ana koordinat analizi
ROS	Reaktif oksijen türleri
SOD	Süperoksit dismutaz
TAS	Total antioksidan kapasite
TOS	Total oksidan kapasite
TÜBER	Türkiye Beslenme Rehberi
ÜOKÇ	Üst orta kol çevresi,
WAZ	Yaşa göre ağırlık z skoru

1. GİRİŞ

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) dünya genelinde prevalansı giderek artan, sosyal iletişim eksikliği ve tekrarlayan duyuşal motor davranışlar ile kendini gösteren gelişimsel bir yetersizliktir [1]. Otizmin nedenleri, belirtileri ve tedavisine yönelik uygulamalar çeşitlilik göstermektedir. Ancak temelde çevreyle olan iletişimde bozukluk görülmekte ve en başta genetik nedenler etkili olmaktadır. Çevresel faktörler ise genetik altyapıyla bir araya gelmekte ve otizmin patogenezi kötüleştirmektedir [2]. Değiştirilebilir çevresel faktörler arasında yer alan diyet, otizmi olumlu veya olumsuz yönde etkilemektedir. Ağır metaller, koruyucular, renklendiriciler gibi gıda katkı maddelerine maruziyet otizmi olumsuz yönde etkileyebilirken; antioksidan besin bileşenleri, sağlıklı diyet örüntüsü, doğal besinler olumlu yönde katkı sağlayabilir veya sürecin yönetimi kolaylaştırabileceği bilinmektedir [3].

Diyetin otizm belirtilerine etkisi üzerine pek çok çalışma yürütülmektedir [4-7]. Farklı diyet modelleri çalışılmakta ve çocuklarda davranış problemlerine etkisi değerlendirilmektedir [8-10]. Bunun yanı sıra diyetle ilave edilen besin takviyeleri gündemdedir ve etkili olabileceği belirtilen birçok besin desteği hem bilimsel araştırmacılar tarafından değerlendirilmekte hem de otizmlili çocuğa sahip aileler tarafından kullanılmaktadır [11-13]. Bu durum uygun olmayan diyet yaklaşımlarını veya gereksiz takviye kullanımını da beraberinde getirebilmektedir.

Vücutta enerji metabolizmasında açığa çıkan serbest radikal bileşikler ile antioksidan bileşikler ve enzimler arasında metabolik bir denge mevcuttur. Dengenin serbest radikallerden olan reaktif oksijen türleri (ROS) tarafına kayması hastalıklara yatkınlığı artırmakta, bağışıklık sistemini etkilemekte, kronik hastalık riskini artırmaktadır [14]. Oksidan radikalleri azaltmak için endojen antioksidan enzimler üretilmekte, antioksidan vitamin ve moleküllerin oluşturduğu eksojen antioksidan kaynakları diyetle alınmaktadır [15]. Diyetin antioksidan içeriğinin artırılmasının otizmde hastalık prognozunu iyileştirmede etkili olabileceği bildirilmiştir [16, 17].

Mikrobiyota, vücutta bulunan bakteri, mantar ve protozoa başta olmak üzere canlı mikroorganizmaların tamamıdır [18]. Bu mikroorganizmalar vücudun farklı bölümlerinde tür ve çeşitlilik açısından değişiklik göstermekte ve sağlık üzerine birçok etkisi

bulunmaktadır. Günümüzde bağırsak mikrobiyotası ön plana çıkmıştır ve hastalıklarla ilişkisinin incelendiği pek çok çalışma yapılmaktadır [19-21]. Oral mikrobiyotaya yönelik çalışmalar güncel bir konu olmakla birlikte, farklı hastalıklarla ilişkisine yönelik sınırlı sayıda çalışma mevcuttur [22, 23].

Oral ve bağırsak mikrobiyotasının OSB'li çocuklarda farklı olduğu ve tüketilen diyetle ilişkili olduğu bildirilmektedir [24]. Mikrobiyal değişimlerin, OSB komorbiditeleri, sosyal ve davranışsal değişimlerle ilişkili olduğu ve oral mikrobiyotanın bağırsak beyin eksenini üzerinden immüniteyle bağlantılı olabileceği belirtilmektedir [25]. Ancak oral mikrobiyota değişiminin otizm patofizyolojisi ve davranış problemlerine etkisi henüz kesin olarak açıklanamamıştır [23]. Otizmlili çocuklarda oral mikrobiyotanın incelendiği sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Beslenme ve oksidatif stresin otizmlili çocuklarda oral mikrobiyotaya etkisinin bir arada değerlendirildiği bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu nedenle mevcut tez çalışması, otizmlili çocuklarda oral mikrobiyotanın incelenmesi, diyetle alınan antioksidan moleküllerin antioksidan kapasite ve mikrobiyota ile birlikte değerlendirilmesi amacıyla planlanmış ve yürütülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Otizm Spektrum Bozukluğu

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkan, sosyal iletişim eksikliği ve tekrarlayan duyuşsal motor davranışlarla tanımlanan gelişimsel bir bozukluktur [1, 26]. Amerikan Psikiyatri Derneği tarafından yayınlanan Ruşsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı 5 (Diagnostic and Statistical Manual Disorders-5: DSM-V)'e göre "OSB sözel olmayan iletişimşel davranışlar ve ilişkileri geliştirme, sürdürme ve anlama becerileri dâhil olmak üzere birçok bağlamda sosyal iletişim ve sosyal etkileşimde kalıcı eksiklikler ile karakterizedir"[27]. Otizmde davranışşsal anormalliklerin spektrumuna ek olarak; nöbetler, anksiyete, uyku yetersizliği ve metabolik bozukluklar gibi durumlar da gözlenmektedir [28]. Otizm belirtileri erken çocuklukta ortaya çıkmakta, artan sosyal talepte ileriki yaşamda daha iyi tanımlanmaktadır[29]. Otizm ömür boyu devam eden bir bozukluk olduğundan, tedavide uygun bakım sağlanarak bireyin zorluklarını azaltmak, güçlü yanlarını en üst seviyeye çıkarmak ve yeni beceriler edinmesini sağlamak amaçlanır[8]. Özel eğitim uygulamaları çocuklardaki gelişimsel yetersizliğin azaltılmasında önemlidir ve tanı sonrası her çocuğun destek alması gerekmektedir [30].

2.1.1. Tanı kriterleri

Sağlık Bakanlığı Uzman Rehberi'ne göre "OSB tanısı, çok disiplinli bir yaklaşımla ve aileden alınan bilgiler doğrultusunda yapılan klinik değerlendirme ile hekim tarafından konulmaktadır" [31]. Tanı konulması veya tedavi sürecinde çocuk psikiyatristlerinin yanında, çocuk nöroloji, dil konuşma terapisi ve çocuk metabolizma hastalıkları bölümleri de etkili olabilmektedir [32]. Hastalık teşhisinde sosyal iletişim eksikliklerine ek olarak sınırlı, tekrarlayan davranış kalıplarının, ilgi alanı veya etkinliklerin varlığı gerekmektedir [27]. Tanı konulurken; çocuğun gelişim öyküsü alınmakta, davranışları doğrudan gözlenmekte ve otizm için geliştirilmiş özgül psikometrik ölçümler uygulanmaktadır [33]. Semptomlar gelişimle birlikte değiştiği veya maskelenebileceğinden tanı kriterleri geçmiş bilgilere dayalı karşılanabilir [27]. OSB tanısı için; 0-12 aylık bebeklerde normal gelişimde olması gereken davranışlar gözlenmezse riskli bebek olarak değerlendirilip takibe alınmalıdır, 12-18 ayda ise belirti gözlendiğinde mutlaka çocuk psikiyatristi

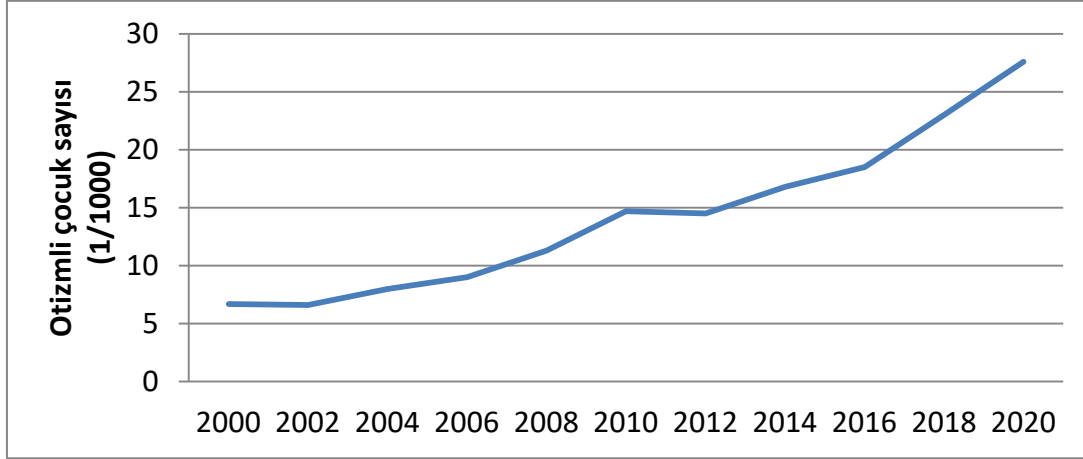
tarafından değerlendirilmelidir [31]. Tanı testi olarak Çocukluk Çağı Otizm Değerlendirme Ölçeği (CARS), Otizm Davranış Kontrol Listesi (ABC), Sosyal İletişim Ölçeği (SCQ) veya DSM-5 kriterleri kullanılmaktadır.

DSM-5 Tanı Kriterleri'ne göre OSB tanısı için;

1. Şu anda veya geçmişte, birden fazla bağlamda sosyal iletişim ve sosyal etkileşimde kalıcı eksiklikler görülmesi,
2. Şu anda veya geçmişte kendini gösteren, kısıtlı, yineleyici davranış, ilgi veya etkinlik örüntülerinin olması,
3. Semptomların erken gelişim döneminde mevcut olması,
4. Semptomların, sosyal, mesleki veya mevcut işleyişin diğer önemli alanlarında klinik olarak anlamlı bozulmaya neden olması gerekmektedir [27].

2.1.2. Epidemiyolojisi

Otizmin dünya genelinde prevalansı %1 oranındadır ancak bu oranın gelişmiş ülkelerde daha yüksek olduğu ve gün geçtikçe arttığı bildirilmektedir [1]. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) OSB'nin 2018 yılında her 44 çocuktan birinde ve erkek çocuklarda kızlara oranla 4 kat fazla görüldüğünü bildirmiştir [34]. Ancak CDC'nin 2023 yılı raporunda her 36 çocuktan birinde otizm varlığı tespit edilmiştir CDC raporları yıllara göre incelendiğinde her iki yılda bir çocuklarda otizm taraması yapılmış ve görülme sıklığı Şekil 2.1'de verilmiştir. 2020 yılında yapılan taramada her 1000 çocuktan 27'sinin otizm tanısı aldığı saptanmıştır [35]. Sağlık Bakanlığının 2019 yılı verisine göre Türkiye'de 38.661 otizmlili bireyin bulunduğu, bu bireylerden büyük çoğunluğunu 0-9 yaş arası çocukların oluşturduğu bildirilmiştir [36]. Gelecek on yılda da dünya genelinde otizm prevalansının giderek artacağı öngörülmektedir [37].



Şekil 2.1. CDC raporlarına göre otizm tanısı alan çocukların oranı [35]

2.1.3. Etiyolojisi

Genler, çevresel kimyasallar, diyet, enfeksiyonlar, stres, maternal faktörler, ilaçlar ve bu faktörlerin birlikteliği otizmin etiolojisinde rol oynamaktadır [38]. Genetik alt yapının otizmde büyük oranda etkili olduğu belirtilmektedir. Ancak bu konuda yapılan araştırmalarda elde edilen fenotiplerin sınıflamasında otizme özgü olmayan heterojen gruplar elde edilmiştir [1]. Bu durum otizmin temelinde genetiğe ek olarak çevresel faktörlerin etkisini göstermektedir. Çevresel kimyasallardan cıva, kurşun, toksinler, talidomid, valproik asit ve retinoik asit gibi prooksidan faktörler otizmde etkili olabilmektedir [39]. Özellikle antiepileptik ilaç olan valproik asidin hamilelerde kullanılması, fetüste gelişimsel yetersizlik ve otizme neden olmaktadır [40]. Ayrıca bisfenol A, poliklorlu bifeniller, perflorokimyasallar, fitalatlar gibi endokrin bozucular da otizm belirtilerinin ortaya çıkmasında etkili olmaktadır [41]. Çalışmalar, maternal diyetin çocuklarda OSB gelişiminde kritik bir rol oynadığını göstermiştir [42, 43]. Hamilelik döneminde yeterli miktarda vitamin ve folik asit alımı OSB riskinin azalmaktadır [42]. Annenin yüksek yağlı diyetle beslenmesi ise nörogelişimsel bozukluk riski ile ilişkilidir [43]. Ayrıca, ileri yaşta genetik mutasyonların artmasına bağlı olarak anne ve baba yaşı da otizm riskiyle ilişkilendirilmektedir [37, 44].

Besinlerin işlenmesi esnasında eklenen gıda katkı maddeleri çocuklarda duygusal problemlere neden olabilmektedir [45]. Son yıllarda özellikle renklendiricilerin çocuklarda davranış problemlerine neden olduğu kanıtlanmıştır [46]. Sentetik gıda boyaları, nörotoksik kimyasallar ve kurşun, arsenik, cıva gibi ağır metaller içerebilmektedir [46, 47].

Besinlerde katkı maddesi olarak kullanılan propiyonik aside prenatal ve neonatal dönemde maruz kalmak otizm patofizyolojisinde rol oynamaktadır [48].

2.2. Otizm ve Beslenme

Otizmde beslenme; çocuklarda görülen beslenme problemleri, besin yetersizlikleri, obezite, GİS problemleri ve çeşitli beslenme müdahaleleri şeklinde çok yönlü değerlendirilmelidir [45, 49]. Otizmlili çocuklarda mikrobiyal değişimler olduğu gözlenmiş, beslenme ve konstipasyon, karın ağrısı gibi GİS problemleri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [24]. Otizmlili çocuklarda gis problemi olarak sıklıkla besin alerjisi ve intoleransı, irritabl bağırsak sendromu, diyare, konstipasyon, şişkinlik ve disbiyozis görülmektedir [50]. Beslenmenin düzenlenmesi ile çocuklarda GİS semptomları ve obezite azaltılabilir[51]. Ayrıca, beslenme yetersizlikleri önlenerek bilişsel performans artırılabilir [52].

2.2.1. Beslenme problemleri

Otizmlili bireyler besin seçiciliği, sindirim ve emilim problemleri nedeniyle çeşitli beslenme problemleri yaşamaktadır. Besin seçiciliği, besinin dokusuna, tadına, ıslısına, rengine, veya kokusuna göre olabilmektedir [53]. Çocuklarda ayrıca, oral motor bozukluklar, çiğneme ve yutma gücü gibi besin alımını doğrudan etkileyen problemler de görülebilmektedir. Besin reddi ve pika da görülebilecek diğer beslenme problemleri arasındadır [51]. Çocukların takıntılı davranışları, yeniliklerden çekinmesi de beslenme problemlerine yol açmaktadır [10]. Otizmlili çocuklar nişastalı besinleri, tüketime hazır ürünleri, atıştırmalıkları tüketmeyi tercih etmekte, sebze ve meyvelere karşı seçici davranmaktadır [43, 54]. Çocuklarda eğitimin desteklenmesi amacıyla kullanılan besin pekiştiricileri de genellikle kraker, şeker, çikolata vb. yağ içeriği yüksek işlenmiş ürünlerden oluşmaktadır [55]. Bu durum çocuklarda kullanılan besinlere yönelimi artırarak uygunsuz beslenme davranışına ve obeziteye neden olabilir [56]. Besin seçiciliği gastrointestinal sistem (GİS) semptomları ile bir araya geldiğinde çocukların yaşam kalitesinde azalma ve uyku bozuklukları gözlenmekte, bilişsel performans azalmaktadır [57, 58].

2.2.2. Beslenme Tedavisi

Otizmin tedavisine yönelik geçerliliği kanıtlanmış bir diyet modeli bulunmamaktadır. Araştırmalar, farklı diyet modellerinin otizme özgü davranışlar, sosyal iletişim, algı gibi nitel veriler üzerine etkisini değerlendirmektedir[59, 60]. Diyet müdahalelerinin otizm davranış semptomlarının ve GİS problemlerinin azaltılmasında etkili olabileceği bildirilmektedir[60, 61].

Glutensiz-kazeinsiz diyet

Glutensiz-kazeinsiz diyet gluten ve kazein proteinlerinin diyetten çıkarılmasına dayanan bir tür eliminasyon diyetidir [10]. Glutensiz-kazeinsiz diyetle doğal olarak gluten içermeyen meyve ve sebzeler, baklagiller ve süt ürünleri dışındaki hayvansal kaynaklı besinler serbesttir. Özel olarak üretilen tahıl bazlı ürünlerde 20 ppm'den az gluten içerenler tüketilebilir [5].

Glutensiz-kazeinsiz diyetin opioid peptidler ve nörotransmitterlerle ilişkilendirilerek otizmde etkili olduğu öne sürülmektedir. Opioid teorisine göre sindirim sırasında bazı protein türleri bozulmuş bağırsak epitelyum yapısından geçerek kan beyin bariyerini aşmakta ve merkezi sinir sistemine ulaşarak beyin işleyişini etkileyen ekzojen nöropeptidler oluşmaktadır [62]. Ancak, yapılan bir çalışmada otizmlı çocuklarda plazma ve sinir sisteminde yüksek opioid miktarları gözlenmemiştir [59]. Bağırsak ve kan beyin bariyerinin geçirgenliğinin artması ve dipeptidil peptidaz-4 (DPP4) enzim aktivitesinin azalması glutensiz-kazeinsiz diyetle yanıtı değiştiren bireysel farklılıkları oluşturmaktadır [61].

Yapılan bir çalışmada, bir yıl boyunca uygulanan glutensiz-kazeinsiz diyet plasebo grubuyla karşılaştırıldığında otizmin fizyolojik ve davranışsal semptomlarında azalma kaydedilmiştir [52]. Glutensiz-kazeinsiz diyet uygulayan otizmlı çocukların aileleri sorgulanarak diyetle uyum ve uygulama süresi değerlendirilmiştir. Diyetle tam eliminasyon sağlayanlarda OSB davranışları, fizyolojik semptomlar ve sosyal davranışlarda iyileşme bildirilmiştir [7]. Otizmlı adölesanlarda yapılan güncel bir çalışmada, altı ay boyunca glutensiz-kazeinsiz diyet tüketimi sonucu otizm davranışları ve idrarda β -kazeomorfin (kazein metabolizması ürünü) konsantrasyonunda anlamlı değişiklik gözlenmemiştir [63].

Glutensiz-kazeinsiz diyet müdahalesi yapılan tez çalışmasında da GİS semptomlarında azalma, yaşam kalitesinde kısmen artış gözlenmiştir. Ancak, çocukların kalsiyum alımları anlamlı olarak düşmüştür [55]. Yapılan sistematik bir derlemede glutensiz-kazeinsiz diyetin alerjenleri içeren besinlere karşı herhangi bir intolerans gösteren otizmlili çocuklarda uygulanabileceği bildirilse de, otizm tedavisinde kullanımına yönelik kanıtların çok zayıf kaldığı bildirilmiştir [59]. Benzer bir meta analiz çalışmasında da, otizm semptomları, aile bildirimleri, davranış problemlerinde glutensiz-kazeinsiz diyetin etkisinin anlamlı düzeyde olmadığı, ayrıca, GİS problemlerinde artışa neden olabildiği gözlenmiştir. Otizmde glutensiz-kazeinsiz diyetin kullanımında tedbirli davranılması gerektiği belirtilmiştir [64].

Ketojenik diyet

Ketojenik diyet, düşük karbonhidrat, orta düzeyde protein ve yüksek yağ içeren bir diyet türüdür. Yağ asitlerini doğrudan metabolize edemeyen hücreler için keton cisimciklerinin enerji kaynağı olarak kullanılması prensibine dayanır [65]. Vücut ağırlığı kaybı, karaciğer hastalıkları, epilepsi, Alzheimer hastalığı gibi çeşitli durumlarda farklı ketojenik diyet tipleri kullanılmaktadır [66]. Klasik ketojenik diyetle yağların, protein ve karbonhidratların toplamına oranı 4/1 dir. Ancak, modifiye Atkins diyeti ve düşük karbonhidratlı diyetle bu oran daha düşüktür [65]. Ketojenik diyetin; kan glikozu, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyi ve inflamatuvar belirteçlerde azalma, bağırsak mikrobiyotasında değişiklikler gibi çeşitli metabolik etkileri bulunmaktadır [67]. Ketojenik diyetle oluşan keton cisimcikleri de nörotransmitterleri düzenlemekte ve γ -aminobütirik asit (GABA) düzeylerini yükseltmektedir. Memeli rapamisin hedefi (mTOR) sinyal yolunun aktivasyonunu da inhibe ederek, nöbetleri azaltmaktadır [68]. İdrarda keton seviyeleri takip edilerek diyetle uyum değerlendirilebilir [65].

Yüksek yağlı diyetin dopamin mekanizmasındaki değişiklikler aracılığıyla otizmle ilişkili davranışlarda iyileşme sağlayabileceği savunulmaktadır [69]. Bu konuda yapılan bir çalışmada üç hafta boyunca yüksek yağlı diyet uygulanan farelerde otizm davranışlarında iyileşme kaydedilmiştir. Farelerde sosyalliğin arttığı, tekrarlayan davranışların azaldığı ve yemek tercihinin iyileştiği gözlenmiştir [9]. Farelerde yapılan diğer bir çalışmada da ketojenik diyetin otizm benzeri davranışlar, lipid peroksidasyonu, inflamatuvar belirteçler ve oksidatif stresde azalma sağladığı saptanmıştır. Ayrıca, mikrobiyotada *Akkermansia* spp. ve *Blautia* spp. arttığı bildirilmiştir [70]. Ketojenik diyetin etkisini değerlendirmek

amacıyla yapılan derlemede üç-altı aylık ketojenik diyet müdahalesinin otizm derecelendirme ölçekleri puanında anlamlı azalma sağladığı belirtilmiştir [60]. Ketojenik diyetin uygulanabilirliğinin değerlendirildiği çalışmada ise otizm şiddetine bağlı olmakla birlikte, birçok aile, bakım veren ve klinisyenler tarafından uygulanabilirliğinin bireysel değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir [71].

Spesifik karbonhidrat diyeti

Spesifik karbonhidrat diyeti, disakkarit ve polisakkaritlerden oluşan kompleks karbonhidratların diyetten çıkarılması ilkesine dayanmaktadır. Diyetle, tahıllar ve nişastalı sebzeler, fermente edilmemiş süt ürünleri ve işlenmiş gıdalardan uzak durulması önerilir [72]. Diyetle meyveler, sebzeler, bal, bazı baklagiller, kabuklu yemişler, etler ve yumurta serbest besinler arasındadır [73].

Otizmli çocuklarda sindirim problemlerinin fazla olması nedeniyle kompleks karbonhidratların yeterince sindirilemediği ve bağırsaklarda patojenik bakterilerin artmasına neden olduğu öne sürülmektedir [74, 75]. Spesifik karbonhidrat diyeti ile birlikte besin takviyelerinin (D vitamini, C vitamini, probiyotik, omega-3) verildiği bir çalışmada, 3 ay sonunda GİS problemlerinde karın ağrısı ve şişkinlikte, otizm semptomlarında ve hiperaktivitede azalma kaydedilmiştir [74]. Spesifik karbonhidrat diyetinin 16 hafta boyunca etkisinin incelendiği bir vaka çalışmasında GİS problemleri ve otizm davranışlarında iyileşmeler gözlenmiştir [76]. Yapılan bir anket çalışmasında da spesifik karbonhidrat diyeti uygulayan aileler GİS semptomları, ağrı, davranış problemleri ve besin seçiciliğinde azalma sağladığını bildirmiştir [75]. Diyetin otizmde etkili mekanizmaları henüz açıklanmamıştır ve literatürde spesifik karbonhidrat diyetin etkinliğine yönelik az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Eliminasyon diyetleri

Eliminasyon diyeti, herhangi bir alerjik reaksiyona neden olan besinlerin belirli bir süre veya ömür boyu beslenme düzeninden çıkarılması ve olası reaksiyonların izlenmesini içeren diyettir. Alerji ve intolerans, kronik inflamatuvar hastalıklar, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) gibi pek çok durumda kullanılmaktadır. Kullanıldığı hastalığa göre, süt ve ürünleri, balık, yumurta, gluten içeren tahıl ürünleri, şeker içeren

tüm besinler, soya, fıstık, işlenmiş etler, mısır diyetin yasakları arasında yer alabilmektedir [77].

Otizmde genellikle gluten ve kazein eliminasyonları yapılmakta ve gıda katkı maddeleri tüketimi azaltmaya yönelik yaklaşımlar sergilenmektedir [5]. Eliminasyon diyetlerini inceleyen meta analiz çalışmasında, DEHB olan otizmlı çocuklarda olumlu etkilerin gözlemlendiği, özellikle renklendiricilerle ilgili daha büyük örneklemli çalışmalarla güvenilirliğinin sorgulanması gerektiği vurgulanmıştır [47].

Kısıtlı diyetler; bazı besin öğelerinin yeterince alınmamasına sebep olarak uzun vadede besin ögesi yetersizliklerine, tek tip beslenmeye, özellikle diyetle yağ alımının artmasına neden olabilir. Kısıtlı diyetlerin uygulanması zor ve kısmen daha maliyetlidir. Bu nedenle pek çok çocuk tam uyum gösterememektedir. Ayrıca, bireye özgü düzenlenmezse gereksiz kısıtlamalara neden olabilmektedir. Özellikle otizmlı çocuklar günlük diyetlerinde kısıtlı beslenme eğiliminde olduklarından bu tür diyetler uygulanırken uzman danışmanlığında düzenlenmeli ve etkin bir şekilde takip edilmelidir [78, 79].

2.3. Oksidatif Stres

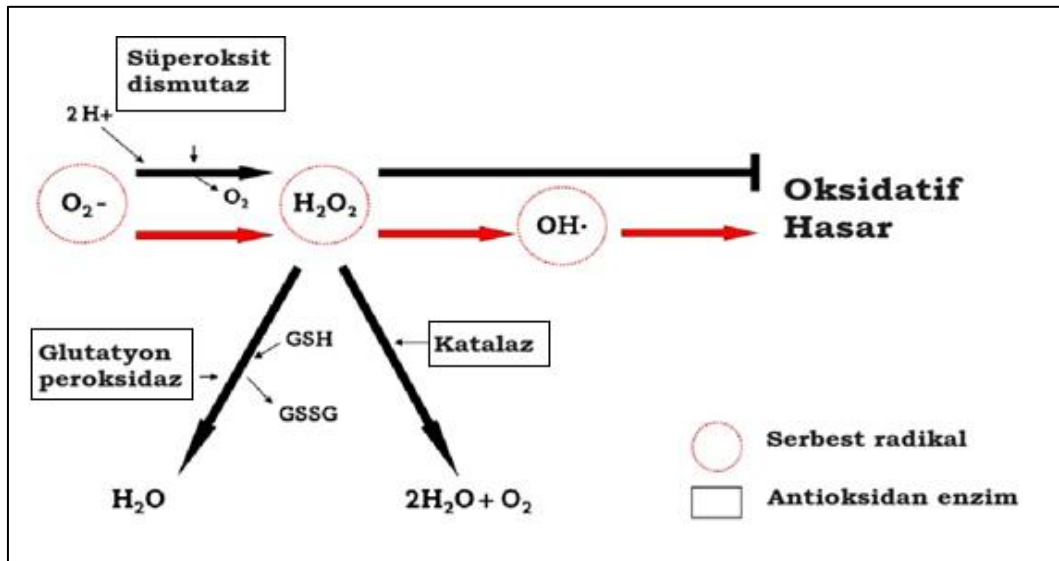
Hücrede elektron taşıma sistemi ve oksidasyon reaksiyonları gibi normal metabolik süreçlerde reaktif oksijen türleri (ROS) meydana gelir. ROS; süperoksit, hidroksil, peroksil, alkoksi ve nitrik oksit (NO) serbest radikallerini içerir. ROS üretimi ile hücrenin antioksidan kapasitesi arasında dinamik bir denge mevcuttur. Vücutta oluşan prooksidan moleküller ile antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması sonucu oksidatif stres meydana gelir [80, 81]. Artan oksidatif stres, hücrede bulunan protein ve lipid yapıların bozulmasına ve DNA hasarına neden olarak sistemik, kardiyometabolik ve nörolojik hastalıklar gibi kronik hastalıkların oluşmasına neden olur [82].

2.3.1. Serbest radikaller ve antioksidanlar

Serbest radikaller; elektron kaybı, oksijen kazanımı veya hidrojen kaybı sonucu meydana gelen tekli elektron içeren moleküllerdir. Hücrenin normal metabolik faaliyetleri esnasında veya çevresel faktörlerin etkisi ile oluşabilirler [39]. Mitokondride enerji üretimi sırasında reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin oluşturduğu serbest radikaller meydana gelmektedir.

Düşük ve orta düzeyde serbest radikal oluşumu hücrel tepkiler ve bağışıklık sistemi fonksiyonu üzerinde faydalı etkiler sağlar. Ancak, yüksek konsantrasyonlarda, tüm hücre yapılarına zarar verebilecek zararlı bir süreç olan oksidatif strese neden olurlar[15].

Vücudumuzda çeşitli savunma mekanizmaları ile serbest radikaller nötralize edilerek oksidatif stres önlenir. Bu mekanizmalarda antioksidan enzimler ve antioksidan moleküller rol alır (Çizelge 2.1). Vücutta doğal olarak sentezlenen süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), antioksidan enzimlerdir [83]. Serbest radikallerin indirgenmesinde ilk olarak SOD, süperoksit anyon radikalının ($O_2^{\bullet-}$) indirgenerek hidrojen peroksit (H_2O_2) dönüşümünü katalizler. Oluşan oksidan (H_2O_2), CAT veya GPx ile su ve oksijene (O_2) dönüştürülür. GPx enzimi, indirgenmiş glutatyonu (GSH) oksitlenmiş glutatyon ($GSSG$) dönüştürmek için H_2O_2 'yi kullanarak uzaklaştırır. Glutatyon redüktaz ise, indirgeme gücü kaynağı olarak NADPH ile $GSSG$ 'den GSH'yi yeniden üretir. GPx, hidrojen peroksitin yanı sıra, glutatyonu (GSH) oksitlerken lipid veya lipit olmayan hidroperoksitleri de azaltır [15, 84, 85].



Şekil 2.2. Serbest radikaller ve antioksidan enzimler [85]

Glutatyon, A vitamini, C vitamini, E vitamini, selenyum, çinko ve polifenoller besinlerle alınan antioksidan moleküllerdir. D vitamini, K vitamini, niasin, pridoksin, riboflavin ise serbest radikallere karşı savunmada koenzim görevi yapmakta ve eksiklikleri durumunda oksidatif stres artmaktadır [86].

Çizelge 2.1. Endojen ve ekzojen antioksidanlar [15, 86]

Endojen Antioksidanlar		Ekzojen Antioksidanlar	
Süperoksit dismutaz (SOD)	Miyogloblin	A Vitamini	Polifenoller
Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)	Hemoglobin	E vitamini	Flavonoidler
Glutasyon-S-transferazlar (GST)	Ferritin	C vitamini	Folik asit
Katalaz (CAT)	Bilirubin	Selenyum	Karnitin
Laktoferrin	Glutasyon	Çinko	Koenzim Q10
Albümin	Sistein	Glutasyon	Omega-3
Melatonin	Metiyonin		
Seruloplazmin	Ürik asit		
Transferrin			

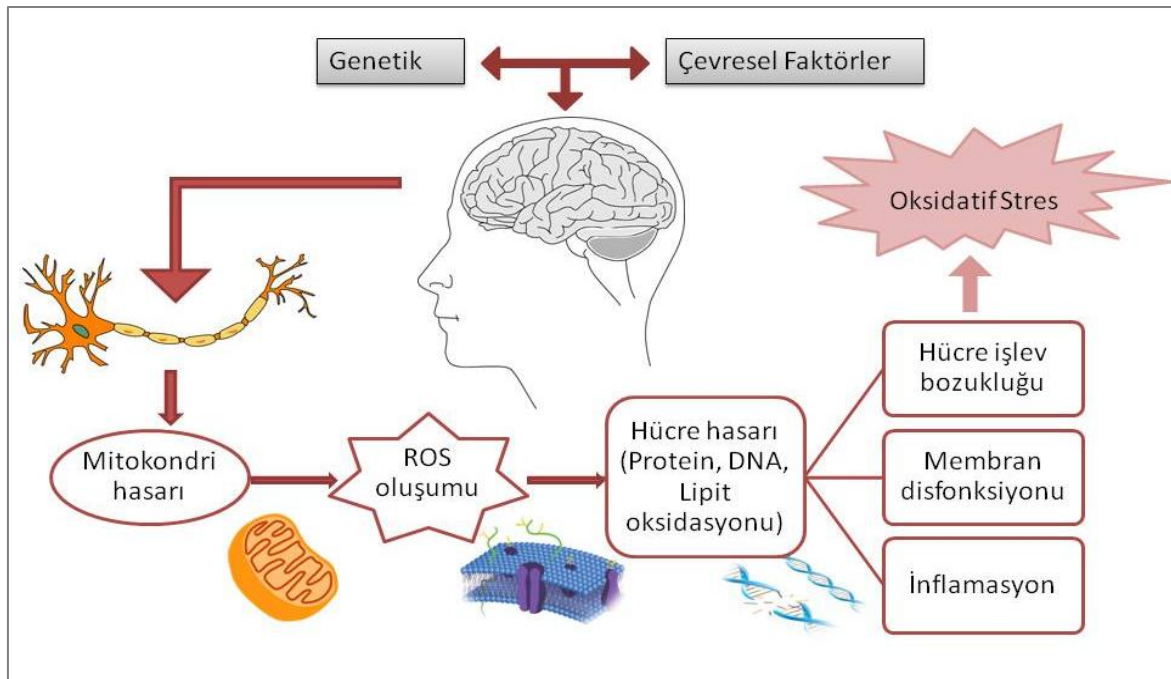
Antioksidan vitamin ve moleküller vücutta bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi ve antioksidan enzimlerle birlikte çalışarak antioksidan kapasitenin artmasını sağlar. Glutasyon hücrenin redoks durumunu korumada, detoksifikasyon sisteminin çalışmasında, eikosonoidlerin sentezlenmesinde, hücre sinyal mekanizmasının düzenlenmesinde, gen ekspresyonunda ve apoptozisde etkili bir antioksidandır [87]. Glutasyon, GPx'in katalitik etkisiyle lipid peroksitleri ve H_2O_2 'yi detoksifiye eder. Ayrıca GSH bazı önemli antioksidanları yeniden oluşturur, E vitamini ve C vitamini GSH tarafından düzenlenir [88]. E vitamini serbest radikallerin oksidasyon zincirini kıran güçlü bir antioksidandır. C vitamini süperoksit, hidroperoksil, peroksinitrit, nitrojen dioksit gibi reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türlerini temizler, oksidatif hasara karşı koruma sağlar [89]. Folik asit hem tek başına hem de diğer B grubu vitaminler ile birlikte plazma homosistein seviyesini düşürmede etkilidir [90]. Çinko ve selenyum antioksidan sistemdeki enzimler için kofaktördür [91]. Ayrıca çinko, hücreleri oksidatif hasara karşı korur, membran stabilizasyonunu sağlar [92].

2.3.2. Otizm ve oksidatif stres

Oksidatif stres, genetik olarak yatkın bireylerde nöron hasarını artırabilen toksik çevresel faktörlerin birikmiş etkisinin bir sonucu olarak OSB'nin patogeneğinde önemli role sahiptir [93]. Oksidatif stresin nörolojik hastalıklarda rolünün olabileceği Halliwell tarafından 2006 yılında araştırılmış [94] ve hayvan çalışmaları ile desteklenmiştir [95-97]. Otizmde ROS üretimi artışı ve azalmış metilasyon kapasitesi görüldüğüne dair kanıtlar artmaktadır.

Otizmli bireylerden alınan beyin dokularında, sağlıklı kontrollere göre daha yüksek seviyelerde oksidatif stres biyobelirteçleri gösterilmiştir [98]

Otizmli çocukların plazmasında, gelişimsel olarak normal olan kardeşleriyle karşılaştırıldığında lipid peroksidasyonunun arttığı bildirilmiştir [39]. Lipid peroksidasyonu, çoklu doymamış yağ asitleri ile ROS arasındaki zincirleme bir reaksiyondur ve her ikisi de hücre için oldukça toksik olan lipid peroksitler ve hidrokarbon polimerleri üretir [99]. Otizmde lipid peroksidasyon belirteçlerinin yükselmesi, oksidatif stresin arttığını göstermektedir [100]. Artan oksidatif stresin antioksidan sistemlerle regüle edilememesi hastalık prognozunu kötüleştirmekte, DNA hasarının artmasına sebep olmaktadır [101]. Mitokondriyal işlev bozukluklarının OSB ile ilişkili olduğu, mitokondriyal disfonksiyonun OSB'deki rolününün oksidatif stresin artmasına bağlı olduğu bildirilmektedir. [102]. Otizmde nöronal mitokondriyal hasar ROS üretimini artırmakta, hücrelerde DNA, lipid ve protein oksidasyonu meydana gelmektedir. Bu durum hücresel işlev bozuklukları, inflamasyon ve membran disfonksiyonuna neden olmaktadır (Şekil 2.3.) [39, 81].



Şekil 2.3. Otizm ve oksidatif stres ilişkisi [39, 81]

OSB tanısı alan çocukların, hücre içi ve hücre dışı glutasyon düzeylerindeki dengesizlik ve glutasyon rezervinin azalması nedeniyle oksidatif strese karşı daha savunmasız olduğu belirtilmektedir [103]. Çeşitli çalışmalar redoks dengesizliği ve oksidatif stresin OSB

patofizyolojisinin ayrılmaz parçaları olduğunu öne sürmektedir [94, 104]. Yapılan sistematik derleme ve metaanaliz çalışmasının sonuçlarına göre otizmli bireylerde kontrol grupları ile kıyaslandığında indirgenmiş glutatyon (%27), glutatyon peroksidaz (%18), metionin (%13) ve sistein (%14) plazma seviyelerinde azalma ve oksitlenmiş glutatyon (%45) seviyelerinde artış belirlenmiştir. Bununla birlikte SOD ve homosistein seviyelerinde kontrole göre anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir [93].

2.3.3. Otizm ve antioksidanlar

Psikiyatrik hastalıklarda beyin ve periferik dokularda oksidatif belirteçlerde artış gözlenirken antioksidan biyobelirteçlerde azalma görülmektedir. Antioksidanlar serbest radikalleri temizleyebilen ve hücre hasarını önleyebilen maddelerdir. Endojen antioksidan enzimler ve eksojen antioksidan kaynakları serbest radikal süpürücü etki gösterirler [87]. Otizmli çocuklarda başlıca antioksidan serum proteinleri olan transferrin (demir bağlayıcı protein) ve seruloplazmin (bakır bağlayıcı protein) seviyeleri azalmaktadır [100]. Nörolojik hastalıklarda hücresel demir metabolizması bozukluklarının serbest radikal kaynaklı doku hasarını artırdığı da belirtilmektedir [105].

Otizmde oksidatif stresin incelendiği bir çalışmada; OSB'li ve sağlıklı çocuklarda antioksidan/oksidan düzeyleri ile tiyol-disülfid dengesi incelenmiştir. Çalışma sonunda antioksidan kapasite ve total tiyol düzeylerinin OSB'li çocuklarda daha düşük olduğu, bu durumun oksidatif dengesizliğe yol açabileceği bildirilmiştir [106]. Otizmli çocuklarda antioksidan enzimler ve lipid peroksidasyonunun değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmada; daha küçük yaşta otizmli çocukların kontrol grubuna kıyasla lipid peroksidasyonlarının arttığı, antioksidan savunma sistemlerinin yetersiz olduğu, oksidatif strese daha yatkın oldukları sonucuna varılmıştır [107]. Plazmada SOD, GPx aktivitesi ve kırmızı kan hücrelerinde nitrik oksit (NO) seviyesinin incelendiği çalışmada ise, otizmli grupta NO seviyesi ve GPx aktivitesinin arttığı, SOD aktivitesinin değişmediği gözlenmiştir [17]. Benzer bir çalışmada, nötrofil ve monositlerde GPx aktivitesi değişmezken, SOD aktivitesi ve ekspresyonunda artış kaydedilmiştir [108]. Her iki çalışmada da otizm patofizyolojisine bağlı olarak düzensiz antioksidan enzim aktivitesinin olabileceği bildirilmiştir [17, 108]. Otizmli çocuklarda tükürük antioksidan düzeyinin incelendiği çalışmada, toplam antioksidan seviyesi otizmde belirgin düzeyde düşük bulunmuştur (otizmli grupta 5,7 µg/ml, sağlıklı kardeşlerinde 38 µg/ml, $p<0,001$). Fizyolojik ve

patolojik süreçlere bağlı olarak vücutta artan ROS'ların tükürük antioksidan seviyesini de düşürdüğü bildirilmiştir [109]. Çocuklarda oksidatif stres parametrelerinin ayrıntılı analiz edilemediği durumlarda uygulanması daha kolay olan TAS ve TOS analizi ile antioksidan moleküllerin toplam katkısı ve oksidatif stres düzeyinin incelenebileceği bildirilmektedir [110]. Ayrıca tükürük örneklerinden biyobelirteç analizleri invaziv olamaması, örneğin kolay elde edilebilmesi nedeniyle giderek daha fazla kullanılmaktadır[111].

2.3.4. Otizm ve besin takviyeleri

Otizmde değişen metabolik parametreler, beslenme yetersizlikleri, GİS problemleri nedeniyle veya antioksidan vitaminlerin olumlu etkilerinden faydalanmak için çeşitli besin takviyeleri kullanılmaktadır. Bunlardan en sık kullanılanları: omega-3 yağ asitleri, probiyotikler, prebiyotikler ve çeşitli antioksidan moleküllerdir.

Omega-3 yağ asitleri

Omega-3 yağ asitleri α -linolenik asit (ALA), dokosaheksaenoik asit (DHA), eikozapentaenoik asitten (EPA) oluşan esansiyel yağ asitleridir [112]. Omega-3 yağ asitleri ve metabolik ürünleri beyin yapısı ve fonksiyonu, nörotransmisyon, hücre membran yapısı, inflamasyon, bağışıklık ve oksidatif stresle ilişkilidir [113]. Otizmlili bireylerde omega-3 yağ asitleri düzeylerinin düşük olduğu bildirilmiştir [114]. Bu durum omega-3 yağ asitleri ile otizm semptomları arasında ilişki olabileceğini göstermektedir. Eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) açısından zengin olan omega-3 takviyeleri, otizmlili çocuklarda bilişsel işlevin ve davranışın iyileştirilmesinde etkin rol oynamaktadır [115].

Omega-3 yağ asitlerinin otizm etiyolojisindeki oksidatif stresi azaltarak ve dopamin seviyelerini düzenleyerek nöroinflamasyonu azalttığı belirtilmektedir [116]. OSB'li çocukların omega 3 yağ asidi düzeylerinin incelendiği çalışmada alyuvarlarda DHA, EPA ve araşidonik asit, serumda ise DHA, araşidonik asit ve linoleik asit düzeyleri düşük bulunmuştur [117]. Omega-3 içeriği yüksek balıkların tüketiminin oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu göstergelerine etkisinin incelendiği çalışmada otizm semptomları ve klinik tablonun iyileştirilmesinde omega-3 tüketiminin etkili olduğu saptanmıştır [116].

Yapılan çalışmada iki önemli lipit mediyatörü olan sisteinil lökotrien ve prostaglandin E₂ (PGE₂), oksidatif stres göstergesi olarak da 8-izoprostan ölçülmüştür. Lökotrien, 8-izoprostan ve PGE₂ arasında kaydedilen anlamlı pozitif korelasyonlar, otizmde uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin (LCPUFA) metabolizmasının bozulması ile proinflamasyon ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi doğrular niteliktedir [118]. Ooi ve diğerleri (2015) 7-18 yaş arası 41 otizimli çocukta 12 hafta boyunca 1g/gün omega-3 (EPA+DHA) desteğinin etkisini incelemiş ve otizm semptomları, dikkat bozukluğu ve sosyal problemlerde iyileşme kaydedilmiştir [119]. Mankad ve diğerleri (2015)'nin çalışmasında ise 38 OSB olan çocuk iki gruba ayrılarak 1,5 g/gün EPA+DHA ve plasebo uygulanmıştır. Çalışma sonucunda yüksek dozda omega-3 takviyesinin OSB olan çocuklarda erken çocukluk döneminde etkisi olmadığı belirtilmiştir[120]. Patrick ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada OSB olan 22 çocuğa üç ay omega-3 takviyesi sonucu dil ve öğrenme becerilerinin geliştiği bulunmuştur[121]

Otizimli çocuklarda omega-3 yağ asitleri takviyesinin etkisini inceleyen çalışmaların değerlendirildiği meta-analizde omega-3 yağ asitlerinin uzun süre (6 aya kadar) tolerasyonu, beyin fonksiyonlarındaki görevi ve otizm patolojisindeki etkisinden dolayı semptomların azaltılmasında etkili olabileceği, ancak diğer tedavileri tamamlamak için kullanımı konusunda tedbirli olunması gerektiği sonucuna varılmıştır [114]. Mevcut literatür, otizmde proinflamasyonu ve oksidatif stresle ilişkili semptomları hafifletmek için erken müdahaleye yönelik bir strateji olarak omega-3 takviyesi yapılabilceğini, takviye kullanımında gözetimli olunması gerektiğini vurgulamaktadır.

Probiyotik ve prebiyotikler

Probiyotikler, mikrobiyotayı ve bağışıklık sistemini düzenlemek gibi sağlık için olumlu etkilere sahip canlı mikroorganizmalardır [122]. Probiyotikler, nörotransmisyon ve bağırsak beyin aksı aracılığıyla psikiyatrik hastalıklarda etki göstermektedir. Probiyotikler, GABA, serotonin ve dopamin gibi çeşitli nöroaktif metabolitleri etkileyebilirler [123]. OSB'li bireylerde serotoninle ilişkili genlerin hiperaktivasyonu saptanmıştır [124]. Ayrıca, bir nöropeptit olan oksitosin de sosyal davranışlar ve OSB'nin patogenezi ile ilişkilendirmiştir [123].

Prebiyotikler, bağırsak mikrobiyotası tarafından kullanılan diyet lifi ve kompleks karbonhidratlardır. Prebiyotikler, bağırsakta yararlı bakterilerin artmasını sağlamakta ve sağlığı olumlu yönde etkilemektedir [6]. Galaktooligosakkarit (GOS) ve fruktooligosakkarotler (FOS) intestinal *Bifidobacteria* miktarını artırmakta, asetat ve bütirat gibi kısa zincirli yağ asitlerinin üretimini düzenlemektedir [125]. GOS'ların etkisinin incelendiği çalışmada B-GOS *in vitro* bağırsak modelinde *Bifidobacterium* spp. miktarını OSB ve kontrol gruplarında arttırmıştır. Kısa zincirli yağ asitleri üretimi her iki grupta da önemli düzeyde değişmiş ve OSB olan grupta etanol ve laktat miktarı artmıştır [126]. Yapılan sistematik derlemede prebiyotiklerin otizmde bazı GİS semptomlarında iyileşme sağladığı, diğer diyet uygulamaları ile birlikte verildiğinde çocuklarda sosyalliğin arttığı belirtilmiştir [123].

Farelerde yapılan çalışmada *Bacteroides fragilis* ile yapılan tedavi OSB'de bağırsak geçirgenliğini azaltmış, bağırsak mikrobiyotasının bileşimini değiştirmiş ve otizm davranışlarını azaltmıştır [127]. Otizmlı çocuklara *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* ve *Streptococci* içeren probiyotik suplemanının verildiği çalışmada, *Bacteroidetes/Firmicutes* oranının düzenlendiği, otizmlı çocukların feçesinde *Desulfovibrio* spp. ve *Bifidobacterium* spp. miktarlarının kontrole benzer olduğu bulunmuştur [128]. *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* ve *Bifidobacteria longum* içeren probiyotik takviyenin üç ay uygulanması sonucu, OSB'li çocuklarda yararlı bakterilerden *Bifidobacteria* ve *Lactobacilli*'nin sayısında artış, otizm davranışları ve GİS semptomlarında önemli ölçüde iyileşme sağlanmıştır [129].

Probiyotikler inflamasyon ve bağırsak geçirgenliğinin azalmasında etkili olabilmektedir. Ancak, pek çok farklı probiyotik türünün olması, otizme uygun suş ve dozun belirlenememesi nedeniyle probiyotik önerisinde bulunmak zordur [73]. Özellikle GİS semptomlarına ve mikrobiyotaya etkisinden dolayı otizmde probiyotik ve prebiyotiklerin etkisinin değerlendirileceği gelecek klinik çalışmalar önemlidir.

Antioksidan takviyeler

Antioksidan takviyelerin bilişsel performansı artırdığı, davranışsal bozukluklarını iyileştirdiği bildirilmektedir [130]. Otizmlı çocuklarda antioksidan düzeylerinin düşük olması, takviye kullanımının otizm semptomları ve oksidatif stresin azaltılmasında etkili

olabileceği belirtilmektedir [131]. Otizmli çocuklarda etkisi değerlendirilen pek çok takviye türü olmasına rağmen en çok kullanılan antioksidan besin takviyeleri, D vitamini ve multivitamin kompleksleridir [132].

A, C ve E vitaminleri hücreleri oksidatif hasardan koruduğu bilinen temel antioksidanlar arasında yer almaktadır. Bu vitaminler oksidatif stresi azaltmaya ve genel sağlığı desteklemeye yardımcı olmaktadır [133, 134]. Yapılan bir araştırmada otizmli çocuklara E vitamini, C vitamini ve çinko takviyesi yapılmıştır. Çalışma sonunda çocukların antioksidan kapasitelerinin arttığı ve çocukluk çağı otizm derecelendirme ölçeği puanında iyileşme olduğu bulunmuştur [135]. Adams ve arkadaşlarının [136] yapmış olduğu araştırmada 20 otizmli çocuğa multivitamin takviyesi yapılmıştır. Çalışma sonunda B₆ ve C vitaminin GIS ve uyku problemlerinde azalma sağladığı belirtilmiştir.

Otizmli çocuklarda D vitamini düzeylerinin genellikle düşük olması ve D vitamininin antiinflatuar özellikleri nedeniyle besin takviyesi olarak kullanılabileceği belirtilmektedir [137]. D vitamini yetersizliği olan 37 otizmli çocukta üç ay boyunca D₃ vitamini takviyesinin otizm semptomları ve otizm derecesi skorlarında anlamlı azalma sağladığı saptanmıştır [138]. Yapılan sistematik derlemede D vitamini takviyesinin otizm şiddeti ile ilişkili olabileceği, ancak etkinliğinin kullanılan doz ve çocuğun yaşına bağlı olduğu bildirilmiştir [13].

Aminoasitlerin metabolizmasında koenzim olarak görevli olan B₆ vitamini, nörotransmitterlerin sentezi ve triptofan metabolizmasında da görevlidir. Otizmli çocuklarda çeşitli gen mutasyonları ve intestinal sistemdeki bozukluklara bağlı emiliminin azalması nedeniyle B₆ vitamini eksikliği görülebilmektedir [139]. Ratlarda B₆ vitamini eksikliğinin hipokampüste mTOR aracılı otofajiyi artırarak otizm benzeri davranışlara sebep olduğu gözlenmiştir [140].

Beyin gelişimi ve normal fizyolojik fonksiyonların sürdürülmesinde görevli olan selenyum beyin dokusundaki redoks homeostazını, sinyal iletim yollarını ve nöroimmün fonksiyonları düzenlemektedir [141]. Farelerde yapılan çalışmada 1 mg/kg/gün selenyum takviyesinin sosyal işlevselliği artırdığı, tekrarlayan davranışları azalttığı saptanmıştır. Ayrıca nörotransmitter seviyelerinin düzenlenmesi, oksidatif stres ve inflamasyonun azaltılmasında selenyum takviyesinin kullanılabileceği bildirilmektedir [142].

Otizimli çocuklarda GSH ve serum sistein düzeylerinin anlamlı derecede düşük, GSSH'in ise yüksek olduğu bildirilmiştir [131]. Otizmli çocuklarda oral ve transdermal glutatyon tedavisinin etkisinin incelendiği çalışmada, sekiz haftalık oral glutatyon takviyesinin plazma indirgenmiş glutatyon düzeylerini yüksettiği gözlenmiştir. Her iki takviye türünde de plazma sülfat, sistein ve taurin düzeylerinde anlamlı artış sağlanmıştır [12].

Otizimde metilasyon bozuklukları görülmektedir. Suda çözünen vitaminlerden olan folik asit, DNA ve RNA sentezi, metilasyon, redoks metabolizması için esansiyeldir. Folik asitin pürin ve metilasyon yolları üzerinden otizmle ilişkili fizyolojik bozukluklarda etkili olduğu ve folik asit metabolizmasındaki düzenlemelerin otizm davranışlarında azalma sağlayabileceği bildirilmektedir [143].

Karnitin santral sinir sistemi fonksiyonları ve mitokondride yağ asidi metabolizmasında etkili antioksidan moleküldür. Karnitin eksikliği, hamilelikte fetüsün sinir kök hücrelerinde yağ asitlerinin düzensiz β -oksidasyonuna neden olarak çocukta otizm gelişme riskini artırmaktadır [144]. Karnitin desteğinin otizmli çocuklarda davranış problemlerinin azaltılmasında etkili olduğu bildirilmektedir. Otizmli çocuklarda günlük 100 mg/kg L-karnitin desteğiyle yapılan çalışmada karnitinin altı haftada otizm semptomları ve CARS skorunda iyileşme sağladığı kaydedilmiştir [145]. Mousavinejad ve arkadaşlarının [146] yapmış olduğu çalışmada otizmli çocuklara üç ay boyunca verilen 60 mg koenzim Q10 takviyesinin GİS problemleri ve uyku bozukluğunu azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir.

2.4. Mikrobiyota

Mikrobiyota, mukozal bariyer bütünlüğünün korunması, bazı vitaminlerin sentezi, patojenlerin vücuda alınmasının engellenmesi, bağışıklık fonksiyonlarının sağlanmasında görev alır [20]. Genetik etmenler, yaş, cinsiyet, doğum şekli, vücut ağırlığı, diyet, gibi birçok faktör mikrobiyota kompozisyonunu etkilemektedir [20, 147]. Özellikle anne sütü ile beslenmek sağlıklı mikrobiyota kompozisyonu için önemlidir. Anne sütü alan bebeklerde *Bifidobakteriler* ve laktik asit bakterileri bağırsak bakteri kolonizasyonunun büyük bölümünü oluşturmaktadır. Formül sütle beslenen bebeklerin mikrobiyotalarında ise *Stafilokok*, *Streptokok*, *Enterobacteria* gibi fakültatif anaerop bakteriler bulunmaktadır [148, 149]. Ayrıca formül sütle beslenen bebeklerde *Escherichia coli*, *Clostridium difficile* gibi patojenik türlerin daha sık görüldüğü bildirilmektedir [150]. Diğer bir etken olan

doğum şekli ise, yenidoğanlarda mikrobiyal toplulukların şekillenmesi ve bağışıklık sisteminin olgunlaşmasında rol oynamaktadır [151]. Vajinal yoldan doğan bebeklerde mikrobiyal çeşitliliğin daha fazla olduğu, *Bacteroides*, *Bifidobacteria* ve *Lactobacillus*, cinslerinin yoğun olduğu, sezaryenle doğan bebeklerde ise *Staphylococcus*, *Streptococcus* ve *Clostridium* cinslerinin daha fazla olduğu bildirilmektedir [152].

Karbonhidrat, yağ ve hayvansal protein içeriği yüksek batı tarzı diyetler, düşük lif alımıyla birleştiğinde *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila*, *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Clostridium XIVa* gibi yararlı mikrobiyotanın varlığını azaltmaktadır [153]. Antioksidanlar ve biyoaktif bileşikler açısından zengin bir diyet ise, gastrointestinal sisteme faydalı mikrobiyotanın modüle edilmesi, patojenik bakteri çoğalmasının engellenmesi gibi birçok sağlık yararı sağlamaktadır [154].

2.4.1. Bağırsak mikrobiyotası

İnsan vücudunda en yoğun mikroorganizma ekosistemi bağırsaklarda bulunmaktadır. Bağırsaklar, farklı canlı habitatlarını içermekte, ancak büyük bölümünü bakteriler oluşturmaktadır. Tanımlanan ve yoğun bulunan on bakteri filumu arasında *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* en baskın olanlardır. Gram-pozitif olan *Firmicutes*, *Clostridia*'nın çok sayıda farklı filogenetik kümesini içerir. Bu kümelerdeki baskın cinsler *Clostridium*, *Eubacterium*, *Roseburia* ve *Ruminococcus*'tur. *Eubacterium rectale* ve *Roseburia* türleri, mikrobiyotanın % 5-10'unu oluşturan bütirat üreten bakterilerdir. *Bacteroides* ve *Prevotella* *Bacteroidetes* filumundaki gram negatif bakterilerdir. *Actinobacteria* ise gram pozitif bakterileri içerir ve mikrobiyota için önemlidir. İnsan bağırsağı mikrobiyotasında ağırlıklı olarak bulunan diğer bakteri filumları *Cyanobacteria*, *Fusobacteria*, *Lentisphaerae*, *Proteobacteria*, *Spirochaetes*, *TM7* ve *Verrucomicrobia*'dır [149, 150].

Otizmli bireylerdeki bağırsak mikrobiyotası değişimini inceleyen çalışmalar değerlendirildiğinde otizmde *Clostridium clusters I/II/XI*, *Betaproteobacteria*, *Sutterella*, *Alcaligenaceae*, *Desulfovibrio*, *Bacillus* cinsleri ve *Clostridium bolteae*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides fragilis* türlerinin arttığı, *Bifidobacteria*'nın azaldığı belirtilmiştir [147, 155]. Ayrıca otizmli bireylerde *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Staphylococcus*, *Ruminococcus*, *Prevotella*, *Coprococcus*, *Enterococcus* ve *Lactobacillus* cinslerinin de azaldığı bildirilmektedir [21].

Değişen bakteri profilini düzenleyerek otizm belirtilerini azaltmaya yönelik çalışmalar yapılmakta ve farklı müdahalelerin etkisi değerlendirilmektedir. Fekal mikrobiyota transferi, probiyotikler ve prebiyotiklerle mikrobiyotanın düzenlenmesinin GİS sorunlarında, otizm semptomları ve davranışlarında azalma sağladığı bildirilmektedir [156, 157]. Probiyotiklerin, prebiyotiklerin ve sinbiyotiklerin etkisinin değerlendirildiği meta-analiz çalışmasında otizm semptomlarında ve gastrointestinal problemlerde azalma kaydedilmiştir [158]. Kang ve ark. (2019) mikrobiyota transfer tedavisi uygulamış ve gastrointestinal semptomlarda, otizmle ilişkili semptomlarda ve bağırsak mikrobiyotasında tedaviden iki yıl sonrasında dahi iyileşmeler gözlemlenmiştir [157].

Bağırsak beyin eksen

Bağırsak beyin eksen, merkezi sinir sistemi ile enterik sinir sistemi arasında, nörolojik, immünolojik ve endokrin uyarılar ile beyin duygusal ve bilişsel merkezlerini periferik bağırsak fonksiyonlarına bağlayan iki yönlü bir iletişim sistemidir. Gastrointestinal dengenin uygun şekilde sürdürülmesinde görevlidir [159].

Bağırsak mikrobiyotası ikincil metabolitlerinden olan lipopolisakkaritler (LPS) ve kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) gen transkripsiyonunu değiştirebilir ve üretilen sitokinleri etkileyebilir. Bağırsak mikrobiyotası ayrıca triptofan metabolizması yoluyla otizm patofizyolojisinde önemli olan serotonin sentezini etkiler [4]. Serotonin, ruh hali ve bilişsel fonksiyonla ilgili bir nörotransmitter olarak bilinmektedir ve serotonerjik sistemin bozulması kaygı bozuklarına neden olur [160]. Ayrıca, serotonin bağırsak beyin eksen iletişimini sağlayarak gastrointestinal sistemde önemli role sahiptir [161].

Birçok çalışma OSB'li çocuklarda gastrointestinal semptomların varlığının arttığını bildirmiştir. OSB'li ve eşlik eden gastrointestinal semptomları olan çocuklarda değişen mikrobiyota profilleri, proinflamatuvar yanıtlar ve bozulmuş bağırsak geçirgenliği gözlemlenmiştir [162, 163]. Otizmde bağırsaklardaki sıkı bağlantıların bozulması nedeniyle KZYA ve toksin metabolitleri kan-beyin bariyerine ulaşır. Bu durum, bağışıklık yanıtının bozulmasına ve beyinde serotonin ve dopamin gibi nörotransmitter düzeylerinin değişmesine neden olur [164].

Bağırsak mikrobiyotası beyin işlevini etkileyen ve anormal davranışları başlatan nöroaktif bileşikler (örneğin, 5-hidroksitriptamin (5-HT) ve GABA) üretebilir. Bu bileşikler, hipotalamus hipofiz adrenal eksenini doğrudan etkilemekte ve dolaşımdaki kortizol seviyelerini artırmaktadır. Metabolitler ve nöroaktif bileşikler, enterik nöronları ve dolaşıma sitokinleri salgılayan bağırsak bağışıklık hücrelerini aktive edebilmekte ve vagus siniri aracılığıyla beyin fonksiyonlarını etkileyebilmektedir [4, 164]. Otizmde anormal metabolizma, sitokin dengesizlikleri, değişen metabolit seviyelerinin dâhil olduğu nöroinflamatuvar ve psikiyatrik sonuçların yanında; bağırsaktaki değişikliklere bağlı olarak artmış bağırsak geçirgenliği, mikrobiyal metabolitler ve yüksek endotoksin serum seviyeleri gelişmektedir [165]. Ayrıca, mikrobiyotadaki değişikliklerin ve bütirat üretimindeki azalmanın, OSB'de gözlenen kabızlık ve diğer gastrointestinal sorunlarının etkenlerinden biri olduğu tahmin edilmektedir [166].

2.4.2. Oral mikrobiyota

İnsan mikrobiyomunun bağırsaklardan sonra en önemli bölümü oral mikrobiyotadır ve bakteri, mantar, virüs, mikoplazma ve protozoa gibi farklı mikroorganizmalardan oluşmaktadır [167]. Oral kavite anatomik olarak benzersiz ve karmaşık bir yapıya sahiptir [22]. Ağızda sert ve yumuşak dokunun bir arada bulunması nedeniyle bakteriler için çeşitli habitat alanları oluşmaktadır [168]. Oral mikrobiyota, patojenik mikroorganizma kolonizasyonunu inhibe etmek, ağız pH'ını korumak, bağışıklığı düzenlemek ve tükürük nitrat metabolizmasına katılmak gibi metabolizmada önemli rollere sahiptir [169, 170].

Bakteriler, oral mikrobiyotada baskın olan mikroorganizmalardır ve toplam 775 farklı bakteri türü tanımlanmıştır. Bunlar arasında en çok bulunan altı bakteri filumu: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Spirochaetes* ve *Fusobacteria*'dır [167]. Sağlıklı bireylerde ağız boşluğundaki bakteri çeşitliliğinin incelendiği bir çalışmada ise en fazla bulunan cinsin *Streptococcus* olduğu, bunu *Haemophilus*, *Neisseria*, *Prevotella*, *Veillonella* ve *Rothia*'nın izlediği bildirilmiştir [170, 171].

Oral mikrobiyota kompozisyonu bozulması diş çürükleri ve periodontal hastalıklar başta olmak üzere; diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser gibi insan sağlığını büyük oranda etkileyen hastalıklar için risk faktörü oluşturmaktadır [172]. Hastalık durumlarının oluşmasında bireyin bağışıklık sistemi yanıtı ve bakteri türleri arasındaki etkileşim

belirleyici olmaktadır [173]. Mikrobiyotadaki bakteriyal etkileşimin artması bireyin mikrobiyota çeşitliliğinin ve patojenlere karşı direncin artmasını sağlar. Çeşitliliğin azalmasına neden olan antibiyotik ilaç kullanımı gibi faktörler ise sosyal iletişimin azalmasına neden olmaktadır [174]

2.4.3. Otizm ve oral mikrobiyota

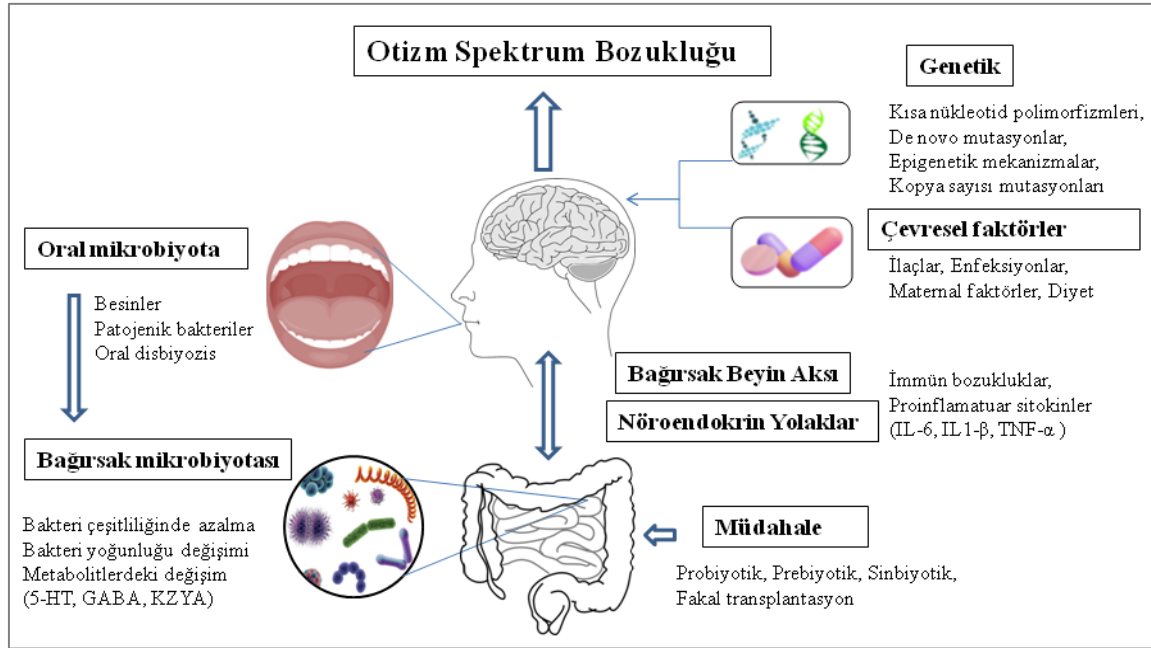
Oral mikrobiyotanın bağırsak mikrobiyotası ile benzerlik gösterdiği, bağırsak beyin ekseninden immüniteyle bağlantılı olabileceği belirtilmektedir [175]. Ayrıca mikrobiyal değişimlerin, OSB komorbiditeleri, sosyal ve davranışsal değişimlerle ilişkili olduğu belirtilmiştir [25]. Otizmde bağırsak mikrobiyotası ve oral mikrobiyotada artan ve azalan bakteriler Çizelge 2.2’de verilmiştir. Bağırsak mikrobiyotasında azalan bazı bakterilerin oral mikrobiyotada da azalması mikrobiyal etkileşimi doğrulamaktadır.

Çizelge 2.1. Otizm Spektrum Bozukluğu olan bireylerde mikrobiyotada artan ve azalan bakteriler [147, 155, 176, 177]

Artan bakteriler		Azalan bakteriler	
Bağırsak mikrobiyotası	Oral mikrobiyota	Bağırsak mikrobiyotası	Oral mikrobiyota
<i>Alcaligenaceae</i>	<i>Rothia</i>	<i>Bifidobacteria</i>	<i>Actinomyces</i>
<i>Bacillus</i>	<i>Streptococcus</i>	<i>Coprococcus</i>	<i>Fusobacterium</i>
<i>Bacteroides</i>		<i>Enterococcus</i>	<i>Gemella</i>
<i>Beta-proteobacteria</i>		<i>Fusobacteria</i>	<i>Megasphaera</i>
<i>Clostridium bolteae</i>		<i>Lactobacillus</i>	<i>Moraxella</i>
<i>Clostridium clusters I/II/XI</i>		<i>Prevotella</i>	<i>Neisseria</i>
<i>Desulfovibrio</i>		<i>Verrucomicrobia</i>	<i>Porphyromonas</i>
<i>Faecalibacterium</i>			<i>Prevotella</i>
<i>Proteobacteria</i>			<i>Selenomonas</i>
<i>Sutterella</i>			
<i>Tenericutes</i>			

Otizmli çocuklarda *Bacteroidetes* oranındaki artış hücre duvarında yer alan LPS’ye bağlı olarak patojenik özellik göstermektedir. LPS, beyindeki cıva seviyesini artırarak ve glutasyon seviyesini azaltarak kan-beyin bariyerini geçer. Bu durum OSB komorbiditelerinde artışa neden olabilir. Bağırsakların sağlıklı olduğunun göstergesi olan *Prevotella* ise otizmli bireylerde daha düşük orandadır [155, 167].

Otizmde oral mikrobiyota ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişki Şekil 2.4’te verilmiştir. Oral mikrobiyotanın bağırsak mikrobiyotasını yansıttığı ve bağırsak-beyin eksenini aracılığıyla bağışıklık sistemini etkilediği bildirilmektedir [175].



Şekil 2.4. Otizm Spektrum Bozukluğu, bağırsak mikrobiyotası ve oral mikrobiyota ilişkisi [147, 155]

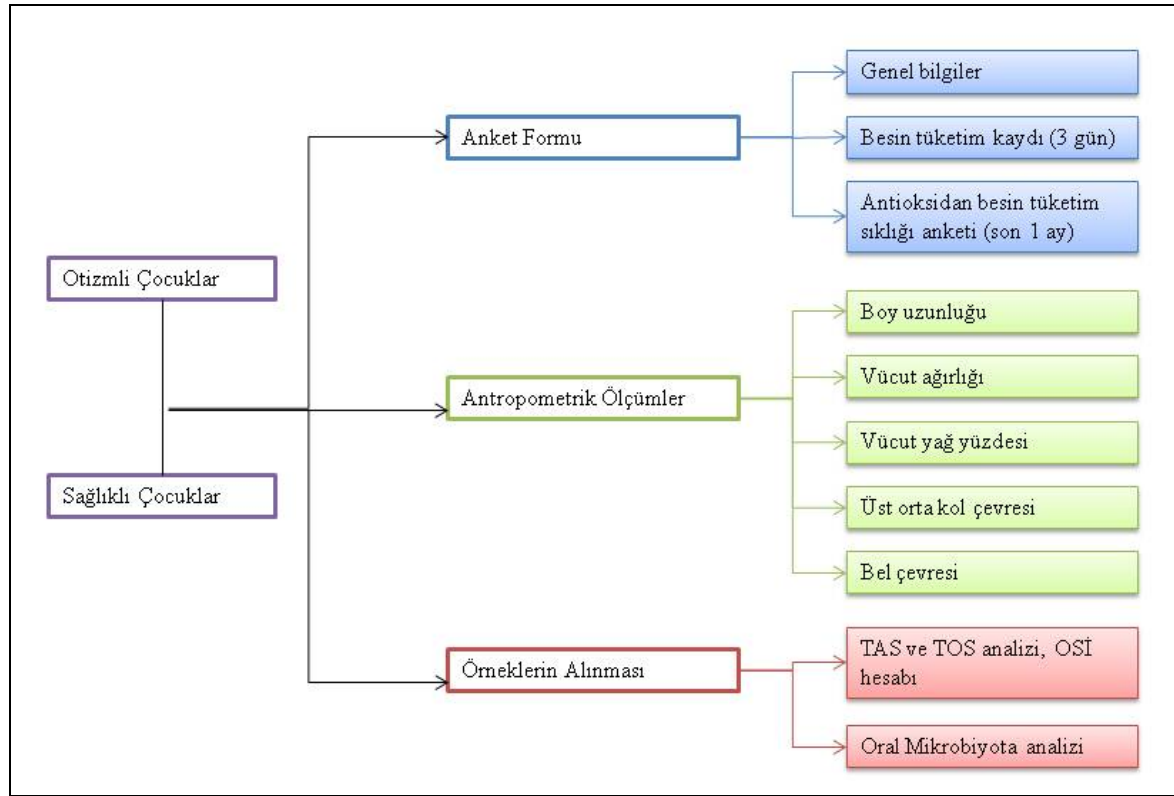
Mikrobiyotadaki tür çeşitliliğinin fazla olması genellikle sağlığın değerlendirilmesinde önemli bir parametre olarak gösterilmektedir. Mental bozuklukların oral mikrobiyota değişiklikleri ve periodontal hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmektedir [178]. OSB'li ve sağlıklı çocuklarda oral ve bağırsak mikrobiyotasının karşılaştırıldığı çalışmada sonuçların bağırsaktan elde edilen bulgularla oldukça tutarlı olduğu ve otizmde kontrollere göre daha düşük bakteri çeşitliliği gözlemlendiği belirtilmiştir. Ayrıca, patojenlerin otizmde daha fazla olduğu, *Prevotella*, *Selenomonas*, *Actinomyces*, *Porphyromonas* ve *Fusobacterium* gibi kommensal bakterilerin azaldığı saptanmıştır [22]. Benzer bir çalışmada, oral ve bağırsak mikrobiyotasının OSB'li çocuklarda farklı olduğu saptanmış ve abdominal ağrı ve uygunsuz besin tüketimi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [24]. Tong ve ark. (2022) çalışmasında, otizmlili çocuklarda oral mikrobiyotadaki bakteri bolluğunda ve alfa çeşitliliğinde azalma olduğunu vurgulamıştır. Çalışma sonucunda, *Streptococcus* spp. artışı saptanırken otizmin klinik belirtileri ile korelasyon gösterdiği belirlenmiştir [179]. Otizmlili ve sağlıklı gelişim gösteren çocukların oral mikrobiyotalarının kıyaslandığı çalışmada, *Rothia* spp.'nin otizmlili çocuklarda daha yaygın olduğu, *Megasphaera*, *Moraxella*, *Neisseria* ve *Gemella* türlerinin tümünün sağlıklı çocuklara kıyasla daha az olduğu kaydedilmiştir. Oral mikrobiyota değişimi incelenerek otizmde terapötik diyetler oluşturulabileceği bildirilmiştir [168]. Ancak, otizmde mikrobiyal değişimlere neden olan

mekanizmalar henüz tam olarak açıklanamamıştır. Tanımlanan bakteri değişimlerinin otizm semptomları ve fenotipe etkisi bilinmemektedir [175].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Genel Planı

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Polikliniği ve Otizm ve Gelişimsel Bozukluklar Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne (GEBAM) başvuran, yaşları 5-15 arasında değişen, daha önce OSB tanısı almış 25 otizmlili ve 25 sağlıklı olmak üzere toplam 50 çocuk ile yürütülmüştür. Çalışma verileri Haziran 2022- Mayıs 2023 tarihleri arasında toplanmıştır. Örneklem sayıları bu konuda daha önce yapılan çalışmalara göre belirlenmiştir [22, 24, 25, 168]. Çocuklar, ailelerinin izni ile gönüllülük esasına bağlı kalınarak çalışmaya dâhil edilmiştir. Veriler, çocukların ailelerine uygulanan anketler aracılığıyla yüz yüze görüşme yöntemiyle araştırmacı tarafından toplanmıştır. Tez akış şeması Şekil 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Çalışmanın akış şeması

OSB'li çocukların çalışmaya dâhil edilmesinde; çalışmaya katılmasına engel bir durumun olmamasına, OSB dışında doktor tarafından tanı konulmuş başka bir kronik hastalığının olmamasına dikkat edilmiştir. Sağlıklı çocukların çalışmaya dâhil edilmesinde; doktor

tarafından tanı konulmuş herhangi bir kronik hastalığının olmamasına, düzenli olarak kullandığı ilaç veya tedavinin bulunmamasına dikkat edilmiştir. OSB grubundaki çocukların yaş ve cinsiyetlerine uygun olarak eşleme yapılmıştır. Sağlıklı çocukların çalışmaya katılmaları için GEBAM sosyal medya hesaplarından duyurular yapılarak gönüllü ailelere ulaşılmıştır.

Dışlama kriterleri:

- Yaşı 5-15 yaş aralığı dışında olan çocuklar
- Otizmlili çocuklarda, başka herhangi bir kronik hastalığı olanlar ve son 3 ayda antibiyotik kullananlar,
- Sağlıklı gruptaki çocuklarda tanı konulmuş herhangi bir kronik hastalığı bulunanlar, ilaç veya beslenme tedavisi alanlar, klinik olarak aktif enfeksiyon geçirenler dahil edilmemiştir.
- Yeterli miktarda tükürük örneğini veremeyen çocuklar da çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmanın yapılması için Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28.06.2021 tarihinde 16/609 karar numaralı onay alınmıştır (EK-1). Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nde genel araştırma projesi olarak kabul edilmiştir (proje kodu: TGA-2022-7961).

3.2. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

3.2.1. Anket formu

Çocuklar ve ailelerine ait genel bilgiler, çocukların beslenme alışkanlıkları, sağlık bilgileri, antropometrik ölçümler, antioksidan besin tüketim sıklığı ve 3 günlük besin tüketim kaydından oluşan anket formu aracılığıyla veriler toplanmıştır (EK-2). Genel bilgilerde; çocuğun yaşı, cinsiyeti, özel eğitim alma durumu, otizm tanı yaşı, otizm derecesi, kardeş sayısı, doğum şekli, anne-baba yaşı, anne-baba sigara ve alkol tüketimi, anne-baba eğitim düzeyi, annenin gebelik ağırlığı, annenin gebelikte antibiyotik kullanımı sorgulanmıştır. Çocuğun beslenme bilgilerinde; öğün tüketimi, diyet uygulama durumu, anne sütü alma süresi, ilaç kullanımı, besin takviyesi kullanımı, GİS problemi, besin seçiciliği, besin alerjisi sorgulanmıştır. Otizm derecesi çocukların hasta dosyalarından bakılarak

kaydedilmiştir. Anket formu çocukların ailelerine yüz yüze görüşme yöntemiyle araştırmacı tarafından uygulanmıştır.

3.2.2. Antropometrik ölçümler

Çalışmaya dahil edilen çocukların boy uzunluğu, vücut ağırlığı, vücut yağ yüzdesi, üst orta kol çevresi (ÜOKÇ) ve bel çevresi ölçülmüştür. Boy uzunluğu ölçümü baş Frankford düzleminde, ayaklar topuklardan bitişik, sırt, kalça ve topuklar duvara değecek şekilde esnemeyen mezura ile yapılmıştır [180]. Vücut ağırlığı ölçümünün çocuklar açken, yalınayak ve ince kıyafetlerle yapılmasına dikkat edilmiştir. Vücut bileşiminin değerlendirilmesinde Tanita BC 730 marka cihaz kullanılarak biyoelektrik empedans analizi (BIA) yöntemi ile vücut analizi yapılmıştır [180, 181]. Vücut ağırlığı (kg) ve vücut yağ yüzdesi (%) kaydedilmiştir. Vücut ağırlığı ve boy uzunluğu ölçümleri kullanılarak bireylerin beden kütle indeksi (BKİ) “vücut ağırlığı/boy uzunluğu² (kg/m²) denklemi ile hesaplanmıştır. Bel çevresi için birey ayakta iken kollar iki yana sarkıtılıp, bacaklar bitişik duruma getirilerek en alt kaburga kemiği ile kristaili çıkıntısı arasındaki orta noktadan geçen çevre esnemeyen mezura ile ölçülmüştür [182]. Üst orta kol çevresi için kola 90°lik açı yapılarak omuzda akromial çıkıntı ile dirsekteki olekranon çıkıntısı arasındaki orta nokta işaretlenmiş ve esnemeyen mezura ile ölçülmüştür [180].

Antropometrik ölçümlerin değerlendirilmesinde Who AnthroPlus v1.0.4 programı kullanılmıştır [183]. Değerler büyüme standartları ile karşılaştırılması için z-skor (SD) kesişim noktalarına göre sınıflandırılmıştır (Çizelge 3.1). Yaşa göre vücut ağırlığı değerlendirmesi yalnızca 10 yaş altı çocuklarda yapılmıştır [184].

Çizelge 3.1. Yaşa göre BKİ, yaşa göre boy uzunluğu, yaşa göre vücut ağırlığının z skoru değerlerine göre sınıflandırılması [184]

z skoru değeri	Yaşa göre boy uzunluğu (HAZ)	Yaşa göre vücut ağırlığı (WAZ)	Yaşa göre BKİ (BAZ)
<-2SD	Çok kısa (bodur)	Çok zayıf	Çok zayıf
≥ - 2 SD - < - 1 SD	Kısa	Zayıf	Zayıf
≥ - 1 SD - < + 1 SD	Normal	Normal	Normal
≥ + 1 SD - < + 2 SD	Uzun	Fazla kilolu	Fazla kilolu
≥ + 2 SD	Çok uzun	Şişman (obez)	Şişman (obez)

3.2.3. Besin tüketimi

Çocukların beslenme durumlarını değerlendirmek amacıyla araştırmacı tarafından ailelere sorularak 3 günlük besin tüketim kayıtları (BTK) alınmıştır. BTK'nın doğru alınması için ailelere açıklayıcı bilgiler verilmiştir. Tüketilen besinlerin veya yemeklerin miktarları bilinmediği takdirde “Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu”, “Türk Mutfağından Örnekler”, “Standart Yemek Tarifeleri” kaynaklarından yararlanılmıştır [185-187]. Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde “Bilgisayar Destekli Beslenme Programı, Beslenme Bilgi Sistemleri Paket Programı” BEBİS 8.1 tam versiyonu kullanılarak günlük alınan enerji, makro, mikro besin ögeleri ve antioksidan besin alımı hesaplanmıştır [188]. “Türkiye Beslenme Rehberi” TÜBER 2022'ye göre yaş ve cinsiyete uygun günlük besin ögesi gereksinimleri karşılama yüzdeleri hesaplanmıştır [189].

Ayrıca çocukların antioksidan besin tüketim sıklığı (BTS) değerlendirilmiştir. Antioksidan besin tüketim sıklığı anketi Satia ve ark. tarafından 2009 yılında geliştirilmiştir [190]. Farklı besin gruplarının son 1 ay içerisindeki tüketim sıklıkları ve tek seferde tüketilen miktarını sorgulamaktadır. Ankette; meyveler, sebzeler, tahıllar, kuruyemişler, atıştırmalıklar, et, yumurta, süt ürünleri, karışık yemekler ve çorbalar, soslar, çeşniler, yağlar, içecekler ana başlıkları altında toplam 100 farklı besin yer almaktadır. Tüketim sıklığını belirlemek için hiç tüketmiyor, ayda 1 kez, 15 günde 1 kez, haftada 1-2 kez, haftada 3-4 kez, haftada 5-6 kez, her gün ve günde 2 veya daha fazla tüketiyor seçeneklerinden oluşmaktadır. Ayrıca bir seferde tüketilen miktar kaydedilmiştir. Elde edilen verilerden her besin için günlük ortalama tüketim miktarı hesaplanmıştır. Besinlerin antioksidan içeriklerinin belirlenmesinde Carlsen ve ark. (2010) çalışmasından yararlanılmıştır [191]. Tüketilen besinlerin veya yemeklerin miktarları bilinmediği takdirde “Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu” kaynağından yararlanılmıştır [185]. Günlük tüketilen miktar besinin antioksidan içeriğiyle çarpılmış ve tüm besinlerden alınan toplam antioksidan hesaplanmıştır.

3.2.4. Örneklerin alınması

Çalışmaya dahil edilen çocukların total antioksidan, total oksidan ve oral mikrobiyota analizleri için ağızdan uyarılmamış tükürük örneği alınmıştır. Tükürük örnekleri alınırken çocuklardan steril kaplara kendileri tükürmeleri istenmiştir. Yaklaşık 8-10 ml örnek elde

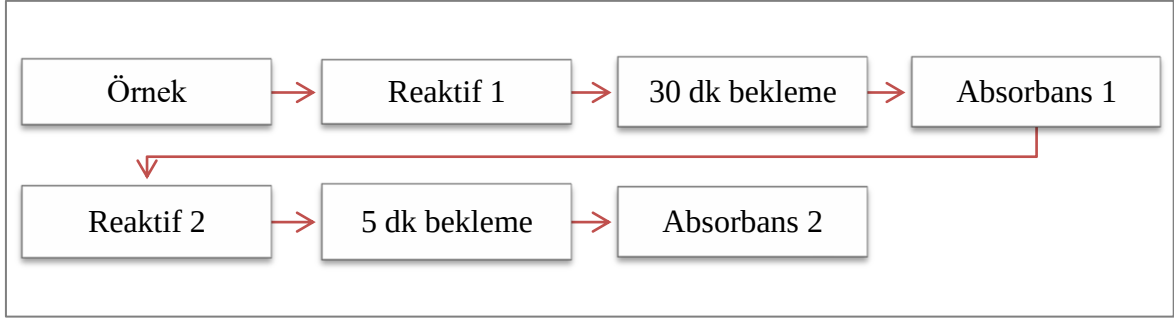
edilinceye kadar tükürme işlemine devam edilmiştir. Antioksidan ve oksidan analizi için 2 ml tükürük pipetlenerek steril eppendorf tüplere konulmuş ve numaralandırılmıştır. Mikrobiyota analizi için yaklaşık 5 ml tükürük örneği steril falkon tüpe alınarak barkodlanmıştır. Örnek toplamaya başlamadan 1 saat öncesine kadar besin tüketilmemiş ve ağız hijyeni (diş fırçalama, ağız çalkalama suyu kullanma vb.) sağlanmamış olmasına dikkat edilmiştir. Örnekler, soğuk zincire aktararak -20 °C’de dondurulmuş ve analiz gününe kadar -80 °C’de saklanmıştır.

3.2.5. Total antioksidan ve total oksidan analizi

Alınan tükürük örneklerinde total antioksidan seviyesi (TAS), total oksidan seviyesi (TOS) TAS ve TOS kiti kullanılarak Erel Ö. (2004) tarafından geliştirilen metod ile ölçülmüştür [192]. Analiz öncesinde tükürük örnekleri 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilmiştir.

TAS analizi için 660 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçüm yapılmıştır. TAS değeri ölçümünde; örnekte bulunan antioksidan moleküller koyu renkli peroksidaz substratı 2,2'-azino-bis-(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonik) asidi (ABTS) renksiz indirgenmiş ABTS formuna dönüştürmektedir. Kit protokolüne göre ölçülen absorbans değerleri arasındaki fark alınıp standarda oranlanarak TAS değeri elde edilmiştir. Standart olarak Trolox kullanıldığından sonuç μmol "Trolox equivalent antioxidant capacity" (TEAC) şeklinde ifade edilir [192].

TOS analizi için 530 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçüm yapılmıştır. TOS değeri ölçümünde; örnek içinde bulunan oksidanlar ferroz demir-şelatör kompleksini ferrik demire oksitlemektedir. Asidik ortamda çeşitli oksidatif türlerin varlığında demir iyonunun ferrik iyona oksidasyonunun ksilenol turuncusu ile ölçümüne dayanır. Spektrofotometrik olarak ölçülen rengin yoğunluğu, numunede bulunan oksidan moleküllerin toplam miktarıyla ilişkilidir. Standart olarak hidrojen peroksit (H_2O_2) kullanılır. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ eq/L}$ olarak ifade edilir [193].



Şekil 3.2. TAS ve TOS kiti çalışma protokolü

Toplam oksidan değerinin antioksidan değerine oranlanması ile Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplanmıştır [192, 194].

3.2.6. Oral mikrobiyota analizi

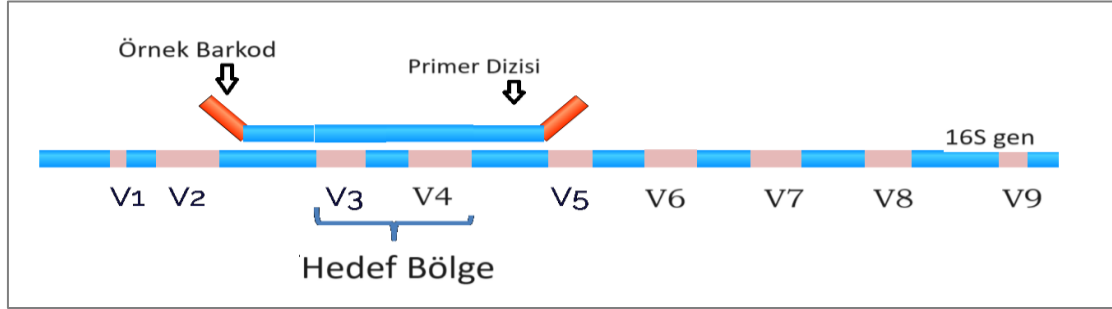
DNA ekstraksiyonu

Örnekler DNA ekstraksiyonuna kadar -80°C'de saklanmıştır. Oral örneklerden DNA ekstraksiyonu için QuickGene (Kurabo) ekstraksiyon cihazı kullanılmıştır. Ekstraksiyondan hemen önce numuneler çözündürülmüş ve 9 mL Fosfat Tampon Salin (PBS) ile seyreltilmiştir. Numune solüsyonları 10 dakika 400 x g'de santrifüjlenerek süpernatant atılmış ve pelet ile ekstraksiyona devam edilmiştir. Peletten DNA ekstrakte etmek için QuickGene DNA Tissue kit S (DT-S, Japonya), kullanılmıştır. İlk olarak pelete 250 µl lizis solüsyonu (MDT) ve 25 µl Proteinaz K (EDT) solüsyonu eklenerek 56°C'de 60 dakika inkübasyona bırakılmıştır. İkinci aşamada, 180 µl lizis solüsyonu (LDT) solüsyonu eklenmiş ve 70°C'de 10 dakika inkübe edilmiştir. Üçüncü aşamada tüplere 240 µl %99'luk etanol ilave edilmiş ve mikrosantrifüj tüpünün içindeki tüm hacim QuickGene (Kurabo) kolonlarına aktarılmıştır. Dördüncü aşamada, 750 µl yıkama solüsyonu (WDT) solüsyonu ile üç kez yıkanmıştır. Son olarak QuickGene (Kurabo) kolonlarına 200 µl elüsyon solüsyonu (CDT) eklenerek 50-60 ng genomik DNA, steril 1.5ml'lik mikro santrifüj tüpüne toplanmıştır.

16S gen dizileme

Ekstre edilen DNA, 16S V3-V4 primer setleri ile amplifiye edilmiştir. V3-V4 bölgesi bakterilerilere özgüdür. Kütüphane hazırlığı Nextera XT DNA kütüphane hazırlama kiti ve

indeksleri (Illumina) ile gerçekleştirilmiştir. Üretici protokolü (AMPure XP, Beckman Coulter) takip edilerek belirli boyutlarda kesim yapılmıştır. Kütüphane hazırlığından sonra dizileme için Illumina MiSeq cihazı kullanılmıştır.



Şekil 3.3. 16S gen V3-V4 bölgesi

Biyoinformatik analizler

Çift taraflı Illumina okumaları (2x250), QİİME2 ortamına aktarılmıştır[195]. Çalışılan numunelerin tümü 100X'den fazla dizi derinliğine sahiptir ve bu aşama çalışmadan numune çıkarılmamıştır. QİİME2 üzerinde “Divisive Amplicon Denoising Algorithm 2” (DADA2) ardışık düzen aracılığıyla kaliteli kırpma, kimera tespiti ve okumaların temizlenmesi gerçekleştirilmiştir[196]. Kalite skoru çoğunlukla 30'un altında olan kısımlar dışarıda bırakılmıştır. DADA2 tarafından üretilen amplicon dizi varyantları (ASV), Silva 138 veritabanında (<https://www.arb-silva.de/documentation/release-138/>) eşlenmiştir[197, 198]. Veri görselleştirme ve biyoistatistiksel analizler için QİİME2 ile oluşturulan dosyalar Phylosec R 4.1 ortamında işlenmiştir [199, 200].

Bir örnekteki ilgili taksonomik birimlerin çeşitliliğini incelemek için kullanılan alfa çeşitlilik, Chao1, Shannon ve Simpson olmak üzere üç farklı indeks kullanılarak değerlendirilmiştir. Shannon indeksi çeşitlilik ve yoğunluğu bir arada değerlendirdiğinden bulgulara Shannon indeksine göre yorumlama yapılmıştır. Gruplar arası farklılıkları göstermek için p değerleri “Kruskal-Wallis testi” ile hesaplanmıştır [201].

Bireyler arasındaki taksonomik farklılıkları değerlendirmek için kullanılan beta çeşitlilik analizi BrayCurtis ve Adonis (PERMANOVA) testleri ile hesaplanmıştır. Gruplar arasındaki spesifik farklılıklar, diferansiyel bolluk analizi, DESeq2 R paketi ile belirlenmiştir [202]. “Lineer diskriminant analizi” (LDA) istatistiksel olarak anlamlı

taksonları göstermek için gruplar arasında etki büyüklüğü (LEFSe) analizi yapılmıştır (LDA>2 anlamlı kabul edilmiştir) [203].

3.2.7. İstatistiksel analizler

Bireylerden elde edilen verilerin ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), medyan ve çeyrekler arası açıklık (IQR) değerleri verilmiştir. İstatistiksel olarak değerlendirilmede verilerin normal dağılım gösterip göstermemesine göre parametrik veya non-parametrik testler kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun verilerde iki bağımsız grup karşılaştırmasında “Independent Sample t” testi kullanılmıştır ve ortalama, standart sapma ile gösterilmiştir. Normal dağılıma uygun olmayan verilerde iki bağımsız grup karşılaştırmasında “Mann-Whitney U” testi kullanılmıştır ve medyan $\pm$ IQR ile gösterilmiştir. Korelasyonlarda da normal dağılıma sahip verilerde “Pearson”, normal dağılıma sahip olmayan verilerde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Analizlerde %95 güven aralığında $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Elde edilen veriler SPSS 25.0 paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir [204].

3.3. Çalışmanın Hipotezleri

Bu çalışmanın hipotezleri aşağıda sıralanmıştır:

- Otizmlı çocukların beslenme profilleri sağlıklı çocuklardan farklıdır.
- Otizmlı çocukların diyet antioksidan alımları sağlıklı çocuklardan farklıdır.
- Otizmlı çocuklarda oksidatif stres düzeyi sağlıklı çocuklardan farklıdır.
- Otizmlı çocukların oral mikrobiyota bileşimi sağlıklı çocuklardan farklıdır.
- Otizmlı ve sağlıklı çocuklarda beslenme alışkanlıkları ile oral mikrobiyota arasında ilişki vardır.
- Otizmlı ve sağlıklı çocuklarda oksidatif stres düzeyi ile oral mikrobiyota arasında ilişki vardır.

3.4. Çalışmanın Sınırlılıkları ve Güçlü Yanları

Otizmlı çocukların bazı becerileri sınırlı olduğundan araştırmaya katılmak isteyen pek çok aile olmasına rağmen, ağır otizmlı çocukların çoğu tükürük örneği veremediği için

çalışmaya dahil edilememiştir. Ayrıca, bazı çocuklarda vücut ölçümlerinin alınmasında da problemler yaşanmıştır. Bu nedenle de otizm derecesine göre eşit sayıda gruplama yapılamamıştır. OSB erkek çocuklarda kızlara oranla daha fazla görülmektedir. Bu yüzden gelen hastaların büyük çoğunluğunu erkekler oluşturmaktadır. Bu çalışmada cinsiyete göre sayı eşitlemesi yapılamamıştır. Çalışmanın yürütüldüğü Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Polikliniğine genellikle küçük yaşta ve yeni tanı hasta çok gelmektedir. Bu durum örneklerin toplanma süresinin uzamasına neden olmuştur. Gelecek çalışmaların özel eğitim merkezleri ile işbirliği içinde yürütülmesi belirlenen örneklem sayısına ulaşmada kolaylık sağlayabilir. Çalışmaya katılan otizmlili çocuklarda probiyotik ve diğer takviyelerin kullanımı dışlama kriteri olarak uygulanmamıştır. Bulgular değerlendirilirken bu durum göz önünde bulundurulmuştur. Bütçe sınırlılığı nedeniyle çalışmadaki kişi sayıları ve analizler mevcut bütçeye göre belirlenmiştir.

Mevcut tez çalışması, otizmlili çocuklarda oral mikrobiyota bileşimindeki tüm bakterilerin incelendiği dünya genelinde sınırlı sayıdaki çalışmalar arasında olması nedeniyle önemlidir. Ayrıca bu çalışmada otizmlili çocukların beslenme alışkanlıkları, antropometrik ölçümleri, oksidatif stres parametreleri de oral mikrobiyota ile birlikte incelenmiştir. Mevcut literatürde otizmlili çocuklarda beslenme, oksidatif stres ve oral mikrobiyota ilişkisinin bir arada incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar, otizmin çok yönlü değerlendirilmesinde büyük önem taşımaktadır.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 5-15 arasında değişen 25 otizmlili ve 25 sağlıklı olmak üzere toplam 50 çocuk ve ailesi katılmıştır. Elde edilen bulgular aşağıda verilmiştir.

4.1. Çocukların ve Ailelerinin Genel Özellikleri

Çalışmaya katılan çocukların genel özellikleri Çizelge 4.1’de verilmiştir. Çocukların %76’sı erkek %24’ü kız olmak üzere otizmlili ve sağlıklı grupta 19 erkek ve 6 kız çalışmaya dâhil edilmiştir. Otizmlili çocuklardan %68’i, sağlıklı gruptaki çocuklardan ise %60’ı sezaryen doğumla dünyaya gelmiştir, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Otizmlili çocukların tamamı özel eğitim almaktadır. Otizmlili çocukların tanı raporuna göre %84’ü hafif–orta düzey, %16’sı ağır otizm grubundadır.

Çizelge 4.1. Çocukların genel özellikleri

Tanımlayıcı bilgiler	Otizmlili (n=25)		Sağlıklı (n=25)		χ^2	p
	Sayı	%	Sayı	%		
Cinsiyet						
Erkek	19	76,0	19	76,0	0,000	1,000
Kız	6	24,0	6	24,0		
Doğum şekli						
Vajinal doğum	8	32,0	10	40,0	0,347	0,556
Sezaryen doğum	17	68,0	15	60,0		
Özel eğitim alma durumu						
Evet	25	100,0	-	-	-	-
Hayır	-	-	25	100,0		
Otizm derecesi						
Hafif-orta	21	84	-	-	-	-
Ağır	4	16	-	-		

Ki-Kare analizi yapılmıştır.

Çocukların ailelerine ait genel bilgiler Çizelge 4.2.’de verilmiştir. Veriler incelendiğinde, anne ve babanın sigara tüketim durumlarının her iki grupta benzer olduğu ($p>0,05$), sigara tüketiminin annelere oranla babalarda daha fazla olduğu gözlenmiştir. Alkol tüketimi otizmlili grupta annelerin %12’sinde babaların %16’sında mevcuttur. Sağlıklı grubun ebeveynlerinde alkol tüketimi yoktur. Eğitim düzeyleri değerlendirildiğinde anneler arasında anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$), ancak babaların eğitim düzeyi otizmlili grupta istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir. Otizmlili gruptaki babaların %60’ı üniversite ve üzeri mezunuyken, sağlıklı grupta bu oran %28’dir ($p<0,05$). Ortalama gelir durumu,

annenin gebelikteki ağırlığı ve gebelikte antibiyotik kullanımı bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Çizelge 4.2. Çocukların ailelerine ait genel bilgiler

	Otizmli (n=25)		Sağlıklı (n=25)		χ^2	p
	Sayı	%	Sayı	%		
Anne sigara içme durumu						
Evet	4	16,0	3	12,0	0,166	1,000
Hayır	21	84,0	22	88,0		
Baba sigara içme durumu						
Evet	11	44,0	16	64,0	2,013	0,156
Hayır	14	56,0	8	36,0		
Alkol tüketimi						
Anne	3	12,0	-	-	-	-
Baba	4	16,0	-	-		
Eğitim düzeyi						
Anne						
İlkokul	2	8,0	2	8,0	3,755	0,271
Ortaokul	3	12,0	3	12,0		
Lise	8	32,0	14	56,0		
Üniversite ve üzeri	12	48,0	8	24,0		
Baba						
İlkokul	2	8,0	-	-	10,520	0,007*
Ortaokul	-	-	5	20,0		
Lise	8	32,0	13	52,0		
Üniversite ve üzeri	15	60,0	7	28,0		
Ortalama gelir durumu						
Düşük	3	12,0	6	24,0	1,774	0,386
Orta	15	60,0	15	60,0		
Yüksek	7	28,0	4	16,0		
Annenin gebelikteki ağırlığı						
Düşük	2	8,0	4	16,0	0,833	0,747
Normal	19	76,0	17	68,0		
Yüksel	4	16,0	4	16,0		
Gebelikte antibiyotik kullanımı						
Evet						
Hayır	6	24,0	4	16,0	0,500	0,480
	19	76,0	21	84,0		

Ki-Kare analizi yapılmıştır. * $p<0,05$.

Çocukların yaşı, aile bilgileri ve anne sütü alma süreleri Çizelge 4.3.'te verilmiştir. Otizmli erkek çocukların yaş ortalaması $9,4\pm 2,6$ yıl, sağlıklı gruptaki erkek çocukların yaş ortalaması $9,9\pm 2,6$ yıldır ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Otizmli kız çocukların yaş ortalaması $10,7\pm 3,6$ yıl sağlıklı kız çocukların yaş ortalaması $10,8\pm 3,6$ yıldır ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Doğum haftası, kardeş sayısı, anne yaşı, baba yaşı değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Tek başına anne sütü alma süresinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$); ancak toplam anne sütü alma süresi

erkeklerde sağlıklı grupta otizmli gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazladır ($p=0,006$) ( izelge 4.3).

Çizelge 4.3. Çocukların yaşı, aile bilgileri ve anne sütü alma süreleri

	Erkek (n=38)						Kız (n=12)					
	Otizmli (n=19)		Sağlıklı (n=19)		Z	p	Otizmli (n=6)		Sağlıklı (n=6)		Z	p
	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)			$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)		
Yaş	9,4±2,6	9,0 (7,0-12,0)	9,9±2,6	11,0 (8,0-12,0)	-0,559	0,583	10,7±3,6	11,5 (6,8-13,5)	10,8±3,6	12,0 (6,8-13,5)	0,000	1,000
Doğum haftası	37,7±3,3	39,0 (34,0-40,0)	38,9±2,3	39,0 (38,0-40,0)	0,395	0,418	38,8±1,6	39,5 (37,5-40,0)	38,5±2,2	39,0 (36,0-40,3)	-	0,933
Kardeş sayısı	1,4±1,1	1,0 (1,0-2,0)	1,3±0,6	1,0 (1,0-2,0)	0,783	0,817	1,17±0,75	1,0 (0,8-2,0)	1,7±0,5	2,0 (1,0-2,0)	-	0,212
Anne yaşı	39,1±7,5	37,0 (35,0-45,0)	37,7±5,7	36,0 (33,0-39,0)	0,501	0,506	45,83±7,22	46,0 (40,8-52,5)	39,0±4,5	39,0 (36,3-403,8)	-	0,106
Baba yaşı	42,9±7,3	42,0 (38,0-47,0)	40,8±6,1	38,0 (37,0-44,0)	0,283	0,297	50,00±7,16	53,0 (41,5-55,5)	43,5±4,5	41,0 (40,8-48,0)	-	0,089
Tek başına anne sütü alma süresi (ay)	4,7±1,9	6,0 (4,0-6,0)	5,7±1,6	6,0 (6,0-6,0)	0,283	0,297	7,83±8,26	6,0 (3,8-10,5)	5,3±0,5	5,0 (5,0-6,0)	-	0,388
Toplam anne sütü alma süresi (ay)	14,0±8,7	12,0 (6,0-24,0)	22,5±7,9	24,0 (18,0-27,0)	0,007	0,006*	15,5±12,7	12,0 (6,8-27,0)	14,2±6,8	15,0 (6,8-19,5)	-	0,936

Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. *p<0,05

Otizimli gruptaki çocukların tanı yaşları ile anne ve babalarının tanı sırasındaki yaş ortalamaları Çizelge 4.4'te verilmiştir. Otizmli çocukların tanı yaşları cinsiyete göre değerlendirildiğinde erkek çocuklarda tanı yaşı ortalaması $3,7 \pm 1,6$ yıl, kız çocuklarda tanı yaşı ortalaması $2,6 \pm 1,3$ yıldır. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde tanı yaşı ve tanı esnasındaki annelerin yaşları bakımından anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$). Tanıdaki baba yaşı erkek çocuklarda $37,2 \pm 6,9$, kız çocuklarda $41,9 \pm 3,5$ yıldır ve kız çocuklarda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p < 0,05$).

Çizelge 4.4. Otizmli çocukların tanı yaşları ile anne ve babalarının tanı sırasındaki yaş ortalamaları

Değişken	Erkek		Kız		Analiz	p
	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)		
Tanı yaşı (yıl)	$3,7 \pm 1,6$	3(2,5-5)	$2,6 \pm 1,3$	2(1,9-3,5)	Z=-1,967	0,050
Tanıdaki anne yaşı (yıl)	$33,3 \pm 6,9$	34(28-38,5)	$37,8 \pm 5,5$	38,8(32,3-42)	t=-1,420	0,169
Tanıdaki baba yaşı (yıl)	$37,2 \pm 6,9$	36(32,5-39)	$41,9 \pm 3,5$	42,8(39-44,5)	t=-2,199	0,025*

Student t testi ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır. * $p < 0,05$

4.2. Çocukların Beslenme Bilgileri

Çocukların öğün tüketim alışkanlıkları ve geçmişte özel bir diyet uygulama durumları Çizelge 4.5'te sunulmuştur. Tüketilen ana ve ara öğün sayıları bakımından otizmli ve sağlıklı grup arasında anlamlı farklılık yoktur ($p > 0,05$). Genellikle 3 ana 3 ara öğün tüketilmektedir. Öğün atlama alışkanlıklarının ana öğünlerde benzer olduğu ($p > 0,05$), ara öğünlerde ise gece ara öğünü atlama alışkanlığının otizmli erkek çocuklarda, sağlıklı gruptaki erkeklere göre anlamlı düzeyde daha fazla olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). Otizmli çocukların ailelerinden geçmişte diyet uygulama durumları sorgulandığında, erkek çocukların %10,5'inin, kız çocukların %33,3'ünün diyet uyguladığı, diyet türü olarak glutensiz-kazeinsiz diyet ve ketojenik diyetin uygulandığı kaydedilmiştir. Diyetlerin çocuklarda davranış problemlerini azaltmak amacıyla yapıldığı, olumlu etki gözlenirken herhangi bir olumsuz etki yaşanmadığı beyan edilmiştir.

Çizelge 4.5. Çocukların öğün tüketimleri ve geçmişte özel bir diyet uygulama durumları

	Erkek (n=38)				χ^2	p	Kız (n=12)				χ^2	p
	Otizmli (n=19)		Sağlıklı (n=19)				Otizmli (n=6)		Sağlıklı (n=6)			
	Sayı	%	Sayı	%			Sayı	%	Sayı	%		
Ana öğün												
2	2	10,5	2	10,5	0,000	1,000	-	-	1	16,7	0,000	1,000
3	17	89,5	17	89,5			6	100,0	5	83,3		
Ara Öğün												
Yok	1	5,3	-	-			-	-	-	-		
1	1	5,3	-	-	3,307	0,347	1	16,7	1	16,7	0,403	0,818
2	8	42,1	11	57,9			3	50,0	2	33,3		
3	9	47,4	8	42,1			2	33,3	3	50,0		
Atlanan ana öğün											-	-
Sabah	4	57,1	4	57,1	0,000	1,000	-	-	-	-		
Öğle	2	28,6	2	28,6			-	-	2	100,0		
Akşam	1	14,3	1	14,3			-	-	-	-		
Atlanan ara öğün**												
Kuşluk	9	47,4	10	52,6	0,000	1,000	2	33,3	3	50,0	0,000	1,000
İkinci	1	5,3	1	5,3	0,000	1,000	-	-	-	-	-	-
Gece	7	36,8	1	5,3	3,958	0,047*	3	50,0	1	16,7	0,375	0,540
Diyet yapma durumu												
Evet	2	10,5	-	-			2	33,3	-	-		
Hayır	17	89,5	19	100,0	0,528	0,468	4	66,7	6	100,0	0,600	0,439
Diyet türü												
Ketojenik diyet	1	50,0	-	-			-	-	-	-	-	-
Glutensiz kazeinsiz diyet	1	50,0			-	-	2	100,0				
Diyet uygulama nedeni												
Davranış problemleri	2	100,0	-	-	-	-	2	100,0	-	-	-	-
Diyetin olumlu etkisi oldu mu?												
Evet	2	100,0	-	-	-	-	2	100,0	-	-	-	-
Hayır	-	-	-	-			-	-	-	-		
Diyetin olumsuz etkisi oldu mu?												
Evet	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hayır	2	100,0					2	100,0	-	-	-	-

Ki-Kare analizi yapılmıştır. **Ara öğün atlama alışkanlığında birden fazla seçenek işaretlenmiştir. Atlanan ana ve ara öğünde yüzdelere toplam öğün atlayan kişi sayısı üzerinden hesaplanmıştır.

4.3. Çocukların Sağlık Bilgileri

Çocuklara ait sağlık bilgileri Çizelge 4.6'da verilmiştir. Otizmli erkek çocukların %73,7'si, kız çocukların %83,3'ü psikiyatrik ilaç kullanmaktadır. Sağlıklı çocuklarda herhangi bir ilaç kullanımı yoktur. Besin takviyesi kullanımı sorgulandığında otizmli erkek çocukların %36,8'inin, kız çocukların %50,0'ının besin takviyesi kullandığı belirtilmiştir. Takviye türü olarak otizmli erkek çocuklarda en fazla omega-3 (%31,6), probiyotik (%21,1) ve multivitamin (%15,8); otizmli kız çocuklarda ise en fazla D vitamini (%50,0) ve omega 3 (%50,0) kullanılmaktadır. Otizmli erkek çocuklarda omega-3 kullanımının, sağlıklı gruptaki erkek çocuklara göre anlamlı düzeyde daha fazla olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Gastrointestinal sistem problemleri otizmli erkek çocukların %31,6'sında, otizmli kız çocukların %16,7'sinde, sağlıklı erkek çocukların %5,3'ünde bulunmaktadır. Yaşanan gastrointestinal sistem problemleri arasında en sık görülen problem türünün konstipasyon olduğu belirlenmiştir. Pekiştireç kullanımının otizmli erkek çocuklarda %63,2 oranında, sağlıklı erkek çocuklarda %21,1 oranında olduğu, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu ($p<0,05$); kullanılan pekiştireç türü olarak genellikle çikolata, dondurma, cips vb. paketli ürünlerin tercih edildiği bildirilmiştir (anket verilerinde bulunmaktadır ancak tabloda verilmemiştir).

Çizelge 4.6. Çocukların genel sağlık bilgileri

44

		Erkek (n=38)						Kız (n=12)					
		Otizmli (n=19)		Sağlıklı (n=19)		χ ²	p	Otizmli (n=6)		Sağlıklı (n=6)		χ ²	p
		Sayı	%	Sayı	%			Sayı	%	Sayı	%		
İlaç kullanımı													
Evet		14	73,7	-	-	22,167	0,000	5	83,3	-	-	5,486	0,019*
Hayır		5	26,3	19	100,0			1	16,7	6	100,0		
Besin takviyesi kullanımı													
Evet		7	36,8	-	-	6,304	0,012	3	50,0	-	-	1,778	0,182
Hayır		12	63,2	19	100,0			3	50,0	6	100,0		
Kullanılan takviye türü													
D vitamini		2	10,5	-	-			3	50,0	-	-		
Çinko		1	5,3	-	-			1	16,7	-	-		
Multivitamin		3	15,8	-	-			1	16,7	-	-		
Omega-3		6	31,6	-	-			3	50,0	-	-		
Probiyotik		4	21,1	-	-			1	16,7	-	-		
Gastrointestinal problemler													
Evet		6	31,6	1	5,3	2,802	0,094	1	16,7	-	-	0,000	1,000
Hayır		13	68,4	18	94,7			5	83,3	6	100,0		
Gastrointestinal problem türü													
Konstipasyon		4	21,1	-	-			1	16,7	-	-		
Diyare		1	5,3	-	-			-	-	-	-		
Şişkinlik		2	10,5	-	-			-	-	-	-		
Karın ağrısı		1	5,3	-	-			-	-	-	-		
Pekiştireç kullanımı													
Evet		12	63,2	4	21,1	6,909	0,009*	2	33,3	-	-	0,600	0,439
Hayır		7	36,8	15	78,9			4	66,7	6	100,0		

Ki-Kare analizi yapılmıştır.*p<0,05

Çocuklarda görülen beslenme problemleri Çizelge 4.7’de verilmiştir. Beslenme problemleri otizmli çocukların büyük çoğunluğunda bulunmaktadır (erkek çocuklarda %84,2; kız çocuklarda %100,0) ve en sık görülen beslenme problemi türe göre seçiciliktir (erkek çocuklarda %73,7; kız çocuklarda %83,3). Bu oran sağlıklı erkek çocuklarda %10,5’tir. Türe göre seçicilikte otizmli ve sağlıklı çocuklar arasında anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$). Otizmli çocuklarda türe göre en çok reddedilen besin grubu sebzeler (erkek çocuklarda %54,5, kız çocuklarda %40), en çok tercih edilen besin grubu ise ekmek ve tahıllardır (erkek çocuklarda %52,6, kız çocuklarda %66,7). Dokuya göre seçicilik otizmli erkek çocukların %31,6’sında bulunmaktadır ve en çok reddedilen pütürlü besinlerdir. Besin alerjisinin otizmli erkek çocukların yalnızca %10,5’inde olduğu kaydedilmiştir.

Çizelge 4.7. Çocuklarda görülen beslenme problemleri

	Erkek (n=38)				χ^2	p	Kız (n=12)				χ^2	p
	Otizmli (n=19)		Sağlıklı (n=19)				Otizmli (n=6)		Sağlıklı (n=6)			
	Sayı	%	Sayı	%			Sayı	%	Sayı	%		
Beslenme problemi												
Evet	16	84,2	2	10,5	20,689	0,000*	6	100,0	-	-	8,333	0,004*
Hayır	3	15,8	17	89,5			-	-	6	100,0		
Beslenme problemi türü												
Dokuya göre seçicilik	6	31,6	-	-	15,545	0,000*	-	-	-	-		
Türe göre seçicilik	14	73,7	2	10,5			5	83,3	-	-		
Besin reddi	4	21,1	-	-			-	-	-	-		
Yeni besin reddi	6	31,6	-	-			-	-	-	-		
Besin alerjisi	2	10,5	-	-			-	-	-	-		
Dokuya göre reddedilen kıvam												
Katı	1	16,7					1	100,0				
Sıvı	1	16,7	-	-			-	-	-	-		
Pütürlü	4	66,6					-	-				
Türe göre en çok tüketilen besin grubu												
Süt ve ürünleri	1	5,3					-	-				
Kırmızı et	5	26,3	-	-			2	33,3	-	-		
Ekmek ve tahıl grubu	10	52,6					4	66,7				
Meyve	2	10,5					-	-				
Sebze	1	5,3					-	-				
Türü göre tüketilmeyen besin grubu												
Süt ve ürünleri	-	-					2	40,0				
Kırmızı et	3	27,3	-	-			-	-	-	-		
Meyve	2	18,2					1	20,0				
Sebze	6	54,5					2	40,0				

Ki-Kare analizi yapılmıştır.*p<0,05

4.4. Çocukların Antropometrik Ölçümleri ve Z Skoru Değerleri

Çocukların cinsiyete göre antropometrik ölçümleri ve z skoru değerleri Çizelge 4.8’de verilmiştir. Vücut ağırlığı ortalaması: erkek çocuklarda, otizmlili grupta $41,8 \pm 20,5$ kg, sağlıklı grupta $41,1 \pm 16,7$ kg’dır. Kız çocuklarda, otizmlili grupta $57,1 \pm 26,1$ kg, sağlıklı grupta $45,7 \pm 19,0$ kg’dır. Otizmlili kızların vücut ağırlığı ortalaması daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$). Boy uzunluğu ortalaması: erkek çocuklarda, otizmlili grupta $137,4 \pm 16,6$ cm, sağlıklı grupta $142,6 \pm 17,9$ cm’dir. Kız çocuklarda, otizmlili grupta $146 \pm 20,2$ cm, sağlıklı grupta $145,7 \pm 20,2$ cm’dir. Boy uzunluğuna göre gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur ($p > 0,05$). BKİ değeri: erkek çocuklarda otizmlili grupta $20,8 \pm 5,6$ kg/m², sağlıklı grupta $19,4 \pm 3,6$ kg/m²; kız çocuklarda otizmlili grupta $25,3 \pm 7,5$ kg/m², sağlıklı grupta $20,6 \pm 4,9$ kg/m²’dir. Kız çocuklarda BKİ sağlıklı grupta daha düşük olmasına rağmen her iki cinsiyette de BKİ değerine göre istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$). Vücut yağ yüzdesi: erkek çocuklarda otizmlili grupta ortalama $24,5 \pm 9,4$, sağlıklı grupta $20,4 \pm 6,1$; kız çocuklarda otizmlili grupta $32,5 \pm 9,1$, sağlıklı grupta $26,3 \pm 8,0$ ’dir. Her iki cinsiyette de vücut yağ yüzdesi ortalama ve medyan değerleri otizmlili grupta kısmen daha yüksektir ancak fark anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Bel çevresi ve üst orta kol çevresi değerlerinde de gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). HAZ, BAZ ve WAZ değerleri de çizelgede verilmiş olup gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Çizelge 4.8. Çocukların antropometrik ölçümleri ve z skoru değerleri

	Erkek (n=38)						Kız (n=12)					
	Otizmli (n=19)		Sağlıklı (n=19)		Analiz	p	Otizmli (n=6)		Sağlıklı (n=6)		Analiz	p
	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)			$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)		
Vücut ağırlığı (kg)	41,8±20,5	40(26,1-48)	41,1±16,7	35,6(28,9-49,1)	t=0,111	0,912	57,1±26,1	60,6(29,8-81,3)	45,7±19,0	48,6(24,8-62,6)	Z=-0,801	0,485
Boy uzunluğu (cm)	137,4±16,6	138(125-148)	142,6±17,9	140(127-157)	t=-0,929	0,359	146±20,2	150(124,5-164,5)	145,7±20,2	154,5(121,8-161)	Z=-0,404	0,699
BKİ (kg/m²)	20,8±5,6	21,8(15,8-24,3)	19,4±3,6	18,2(16,6-22,7)	t=0,898	0,376	25,3±7,5	25,8(19,1-31,5)	20,6±4,9	19,7(16,3-25,9)	Z=-0,967	0,337
Vücut yağı (%)	24,5±9,4	26,4(15,8-32)	20,4±6,1	21,1(15,3-23,4)	t=1,607	0,118	32,5±9,1	32,8(26,6-39,3)	26,3±8,0	25,6(18,9-35,4)	Z=-1,123	0,310
Bel çevresi (cm)	71,4±17,2	70(58-81)	67,5±9,1	66(61-75)	t=-0,380	0,708	77,7±18,4	75,5(32,3-94)	67,5±8,8	65,5(59,5-77,5)	Z=-0,882	0,394
ÜOKÇ (cm)	22,1±5,1	22(18-25)	21,8±2,9	21(20-24)	t=0,212	0,833	25,8±5,9	25(21,5-32,3)	22,2±3,9	22,5(18,5-26)	Z=-0,889	0,394
HAZ	0,34±0,96	0,41(-0,24-0,60)	0,50±1,12	0,79(-0,38-1,33)	t=-0,492	0,626	0,63±0,5	0,61(0,19-1,04)	0,63±0,39	0,53(0,31-0,90)	Z=0,241	0,818
WAZ**	0,88±2,14	0,62(-0,86-2,78)	1,08±1,17	1,47(0,12-1,96)	t=-0,249	0,806	2,21±0,04	2,21(1,63-..)	0,80±0,98	0,80(0,54-1,21)	-	-
BAZ	1,26±1,87	1,77(-0,15-2,68)	0,96±1,16	1,26(0,16-1,75)	t=0,600	0,553	1,89±1,40	2,20(0,71-3,13)	0,89±1,44	0,74(0,13-2,33)	Z=-1,549	0,333

Student t testi ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır. **WAZ skoru yalnızca on yaş altı çocuklarda hesaplanmıştır. Kız çocuklarda yeterince veri olmadığından p değeri elde edilememiştir. BKİ; beden kütle indeksi, ÜOKÇ; üst orta kol çevresi, HAZ; yaşa göre boy z skoru, WAZ; yaşa göre ağırlık z skoru, BAZ; yaşa göre BKİ z skoru.

Çocukların HAZ, WAZ ve BAZ sınıflamalarına göre dağılımları Çizelge 4.9'da verilmiştir. HAZ sınıflamasına göre: otizmli erkek çocukların %78,9'u, sağlıklı gruptaki erkek çocukların %52,6'sı normal boy uzunluğuna sahiptir. Otizmli erkek çocuklarda normal ve çok uzun çocukların oranının, sağlıklı gruba göre anlamlı düzeyde daha fazla sayıda olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Otizmli kız çocukların ve sağlıklı gruptaki kız çocukların %83,3'ü normal boy uzunluğuna sahiptir. WAZ sınıflamasına göre: otizmli erkek çocukların %40,0'ı, sağlıklı gruptaki erkek çocukların %44,5'i normal ağırlıktadır. Otizmli kız çocuklarının tamamı şişman, sağlıklı gruptaki kız çocuklarının tamamı normal ağırlıktadır. BAZ sınıflamasına göre: otizmli gruptaki erkek çocukların %47,4'ü şişman, sağlıklı gruptaki kız çocuklarının %50,0'si normal ağırlıktadır. Z skoru değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Çizelge 4.9. Çocukların yaşa göre boy uzunluğu, yaşa göre ağırlık ve yaşa göre BKİ z skoru sınıflamasına göre dağılımı

	Erkek (n=38)				χ^2	p	Kız (n=12)				χ^2	p
	Otizmli (n=19)		Sağlıklı (n=19)				Otizmli (n=6)		Sağlıklı (n=6)			
	Sayı	%	Sayı	%			Sayı	%	Sayı	%		
HAZ sınıflaması												
Bodur	-	-	-	-	0,711	0,013*	-	-	-	-	0,000	1,000
Kısa	1	5,3	2	10,5			-	-	-	-		
Normal	15	78,9	10	52,6			5	83,3	5	83,3		
Uzun	0	0,0	6	31,6			1	16,7	1	16,7		
Çok uzun	3	15,8	1	5,3			-	-	-	-		
WAZ sınıflaması*												
Çok zayıf	1	10,0	-	-	3,968	0,410	-	-	-	-	1,000	0,317
Zayıf	1	10,0	-	-			-	-	-	-		
Normal	4	40,0	4	44,5			-	-	2	100,0		
Fazla Kilolu	1	10,0	3	33,3			-	-	-	-		
Şişman	3	30,0	2	22,2			2	100,0	-	-		
BAZ sınıflaması												
Çok zayıf	1	5,3	-	-	7,870	0,096	-	-	-	-	4,499	0,212
Zayıf	2	10,2	1	5,3			-	-	1	16,7		
Normal	4	21,1	8	42,1			1	16,7	3	50,0		
Fazla kilolu	3	15,8	7	36,8			1	16,7	-	-		
Şişman	9	47,4	3	15,8			4	66,7	2	33,3		

Ki-Kare analizi yapılmıştır. * WAZ yalnızca on yaş altı çocuklarda hesaplanmıştır. HAZ; yaşa göre boy z skoru, WAZ; yaşa göre ağırlık z skoru, BAZ; yaşa göre BKİ z skoru.

4.6. Çocukların Günlük Enerji, Makro ve Mikro Besin Ögesi Alımları ve Gereksinimleri Karşılama Yüzdeleri

Çocukların cinsiyete göre günlük enerji ve makro besin ögesi alımları Çizelge 4.10'da verilmiştir. Günlük enerji alımı: erkek çocuklarda otizmlili grupta $1941,2 \pm 547,9$ kkal, sağlıklı grupta $2005,3$ kkal; kız çocuklarda otizmlili grupta $1882,8 \pm 802,6$ kkal, sağlıklı grupta $1696,6 \pm 295,9$ kkal' dir. Kız çocuklarda sağlıklı grupta enerji alımı ortalama değeri daha düşüktür ancak her iki cinsiyette de gruplar arasında enerji alımına göre anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$). Karbonhidrat (g) alımı erkek çocuklarda otizmlili grupta ortalama $241,8 \pm 83,9$ g, sağlıklı grupta ortalama $246,7 \pm 70,8$ g'dır. Kız çocuklarda otizmlili grupta ortalama $227,8 \pm 103,4$ g, sağlıklı grupta ortalama $220,8 \pm 41,8$ g'dır. Karbonhidrat yüzdesi erkek çocuklarda otizmlili grupta ortalama % $50,5 \pm 7,4$, sağlıklı grupta ortalama % $50,2 \pm 5,8$ 'dir. Kız çocuklarda otizmlili grupta ortalama % $49 \pm 5,1$, sağlıklı grupta ortalama % $53,3 \pm 3,5$ 'dir. Protein (g) alımı erkek çocuklarda otizmlili grupta ortalama $67,5 \pm 18,4$ g, sağlıklı grupta ortalama $76,9 \pm 25,4$ g'dır. Kız çocuklarda otizmlili grupta ortalama $73,9 \pm 33,5$ g, sağlıklı grupta ortalama $53,3 \pm 14,1$ g'dır. Protein yüzdesi erkek çocuklarda otizmlili grupta ortalama % $14,4 \pm 2,1$, sağlıklı grupta ortalama % $15,5 \pm 2,4$ 'dır. Kız çocuklarda otizmlili grupta ortalama % $16,1 \pm 0,9$, sağlıklı grupta ortalama % $13,2 \pm 4,6$ 'dir. Yağ (g) alımı erkek çocuklarda otizmlili grupta ortalama $76,0 \pm 23,5$ g, sağlıklı grupta ortalama $76,8 \pm 20,2$ g'dır. Kız çocuklarda otizmlili grupta ortalama $72,8 \pm 29,3$ g, sağlıklı grupta ortalama $64,3 \pm 15,5$ g'dır. Yağ yüzdesi erkek çocuklarda otizmlili grupta ortalama % $35 \pm 6,5$, sağlıklı grupta ortalama % $34,3 \pm 4,9$ 'dir. Kız çocuklarda otizmlili grupta ortalama % $34,8 \pm 4,1$, sağlıklı grupta ortalama % $33,3 \pm 2,4$ 'dir. Karbonhidrat, protein, yağ gram ve yüzde değerlerinde ve diğer makro moleküllerin günlük alımlarında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

Çocukların cinsiyet göre günlük mikro besin ögesi alımları Çizelge 4.11'de verilmiştir. Mikro besin öğelerinde: A vitamini alımları erkek çocuklarda otizmlili grupta ortalama $1376,3 \pm 977,1$ mcg, sağlıklı grupta ortalama $886,6 \pm 294,4$ mcg'dır. Kız çocuklarda otizmlili grupta ortalama $1,699,5 \pm 1527,4$ mcg, sağlıklı grupta ortalama $1979,2 \pm 947,7$ mcg'dır. E vitamini alımları; erkek çocuklarda otizmlili grupta ortalama $15,8 \pm 7,8$ mg, sağlıklı grupta ortalama $12,1 \pm 4,4$ mg'dır. Kız çocuklarda otizmlili grupta ortalama $13,0 \pm 2,9$ mg, sağlıklı grupta ortalama $12,2 \pm 3,3$ mg'dır. K vitamini alımları; erkek çocuklarda otizmlili grupta ortalama $61,6 \pm 32,2$ mcg, sağlıklı grupta ortalama $62,0 \pm 19,6$ mcg'dır. Kız çocuklarda

otizmlı grupta ortalama $184,7 \pm 127,4$ mcg, sağlıklı grupta ortalama $98,6 \pm 34,3$ mcg'dir. B₂ vitamini alımları erkek erkek çocuklarda otizmlı grupta ortalama $1,1 \pm 0,4$ mg, sağlıklı grupta ortalama $1,4 \pm 0,4$ mg'dır. B₂ vitamini alımları erkek çocuklarda otizmlı grupta sağlıklı gruba kıyasla istatistiksel anlamlı olarak düşüktür ($p < 0,05$). Kız çocuklarda otizmlı grupta ortalama $1,4 \pm 0,3$ mg, sağlıklı grupta ortalama $1,0 \pm 0,2$ mg'dır. B₁₂ vitamini alımları; erkek çocuklarda otizmlı grupta ortalama $3,9 \pm 2,2$ mcg, sağlıklı grupta ortalama $5,2 \pm 2,5$ mcg'dir. Kız çocuklarda otizmlı grupta ortalama $5,1 \pm 2,5$ mcg, sağlıklı grupta ortalama $2,7 \pm 1,1$ mcg'dir. Folik asit alımları; erkek çocuklarda otizmlı grupta ortalama $250,3 \pm 66,2$ mcg, sağlıklı grupta ortalama $276,1 \pm 69,2$ mcg'dir. Kız çocuklarda otizmlı grupta ortalama $289,3 \pm 53,5$ mcg, sağlıklı grupta ortalama $223,6 \pm 7,7$ mcg'dir. Folik asit alımları kız çocuklarda otizmlı grupta istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p < 0,05$). Genel olarak kız çocuklarında mikro besin öğelerinin günlük alımları daha yüksektir ancak folik asit dışında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktur ($p > 0,05$).

Çizelge 4.10. Çocukların cinsiyete göre günlük enerji ve makro besin ögesi alımları

Değişken	Erkek (n=38)						Kız (n=12)					
	Otizmlili (n=19)		Sağlıklı (n=19)		Analiz	p	Otizmlili (n=6)		Sağlıklı (n=6)		Analiz	p
	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)			$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)		
Enerji (kkal)	1941,2±547,9	1978,5(1409,9-2501,4)	2005,3±509,1	1887,4(1681,8-2194,9)	t=-0,374	0,711	1882,8±802,6	1741,6(1163,2-2713,2)	1696,6±295,9	1708,7(1390,7-1974)	Z=-0,160	0,937
Karbonhidrat (g)	241,8±83,9	210,9(172,9-327,8)	246,7±70,8	234,7(194,4-315,2)	t=-0,192	0,849	227,8±103,4	216,9(130,4-329,5)	220,8±41,8	238,6(171,1-249,7)	Z=0,000	1,000
Karbonhidrat (%)	50,5±7,4	51(44-58)	50,2±5,8	51(46-55)	t=0,147	0,884	49±5,1	49,5(43,8-52,5)	53,3±3,5	53(51-56,5)	Z=1,604	0,132
Protein (g)	67,5±18,4	67,9(48,5-79,7)	76,9±25,4	67,9(58,1-93,6)	t=-1,295	0,204	73,9±33,5	65,4(45,8-108,6)	53,3±14,1	51,2(40,8-64,9)	Z=-0,961	0,394
Protein (%)	14,4±2,1	14(13-15)	15,5±2,4	15(14-17)	t=-1,527	0,136	16,1±0,9	16(15-17)	13,2±4,6	12(10,5-15,3)	Z=-1,939	0,065
Bitkisel protein (g)	29,6±12,1	26,9(19,7-41,2)	33,4±11,8	32,3(24,9-41,6)	t=-0,968	0,339	30,1±12,5	26,1(20,9-38,6)	24,7±7,1	27,3(20,1-29,0)	Z=-0,320	0,818
Yağ (g)	76,0±23,5	73,2(58,6-92,1)	76,8±20,2	74,8(61,5-90,5)	t=-0,106	0,916	72,8±29,3	65(49,9-103,7)	64,3±15,5	62,6(48,8-79,3)	Z=-0,641	0,589
Yağ(%)	35,1±6,5	35(31-41)	34,3±4,9	74,9(61,5-90,5)	t=0,365	0,717	34,9±4,1	34(32-39,3)	33,4±2,4	33(31,5-35,5)	Z=-0,808	0,485
Doymuş yağ (%)	13,7±3,7	13,0(11,3-17,4)	13,8±2,2	13,4(12,2-16,1)	t=-0,069	0,945	12,9±1,6	12,7(11,4-14,7)	13,8±1,3	13,9(12,4-14,9)	Z=0,801	0,485
TDYA (%)	12,4±3,7	12,49(10,4-13,6)	12,9±2,6	12,1(11,2-14,7)	t=-0,498	0,622	13,2±3,2	12,4(10,5-15,9)	10,9±1,3	10,7(10,0-11,9)	Z=-1,121	0,310
ÇDYA (%)	6,6±2,2	5,8(5,0-8,3)	5,5±1,4	5,7(4,7-6,5)	Z=-1,255	0,212	6,5±1,4	6,5(5,1-7,7)	6,7±1,5	7,3(5,6-7,6)	Z=0,160	1,000
Kolesterol (mg)	414,9±173,4	402,1(346,6-506,6)	349,8±118,5	350,8(265,9-474,9)	t=1,351	0,185	346,8±81,8	353,4(287,7-423,7)	229,9±103,6	255,9(105,1-321,9)	Z=-1,761	0,093
Omega 3 (g)	1,0±0,5	1,1(0,6-1,2)	1,3±0,6	1,0(0,8-1,8)	Z=1,095	0,284	1,5±0,8	1,3(0,9-2,2)	1,4±0,4	1,5(1,2-1,6)	Z=0,481	0,699
Omega 6 (g)	12,1±4,0	11,5(10,2-13,9)	10,4±3,47	10,4(8,3-12,3)	t=1,372	0,179	10,9±3,9	9,4(8,6-13,3)	10,9±2,9	11,4(9,1-12,6)	Z=0,801	0,485

Student t testi ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır. *p<0,05. TDYA; tekli doymamış yağ asitleri, ÇDYA; çoklu doymamış yağ asitleri.

Çizelge 4.10. (devam) Çocukların cinsiyete göre günlük enerji ve makro besin ögesi alımları

Değişken	Erkek (n=38)						Kız (n=12)					
	Otizmli (n=19)		Sağlıklı (n=19)		Analiz	p	Otizmli (n=6)		Sağlıklı (n=6)		Analiz	p
	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)			$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)		
Posa (g)	22,0±6,5	22(16,2-27,9)	20,3±5,8	20,4(14,9-24,4)	t=0,898	0,375	23,8±10,5	24,6(12,7-34,2)	20,1±3,5	20,9(16,9-22,6)	Z=-0,801	0,485
Çözünür posa (g)	7,4±2,6	6,8(5,7-10,1)	7,2±2,1	6,7(5,1-9,2)	t=0,487	0,780	8,4±3,2	8,3(5,4-11,8)	7,5±1,3	7,9(6,1-8,6)	Z=-0,641	0,589
Çözünmez posa (g)	14,2±4,4	15,3(9,7-17,5)	13,0±3,9	13,3(9,2-15,3)	t=0,854	0,399	15,1±7,1	14,7(7,9-22,2)	13,2±2,6	13,2(11,5-14,9)	Z=-0,641	0,589

Student t testi ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır. *p<0,05. TDYA; tekli doymamış yağ asitleri, ÇDYA; çoklu doymamış yağ asitleri.

Çizelge 4.11. Çocukların cinsiyete göre günlük mikro besin ögesi alımları

Değişken	Erkek (n=38)						Kız (n=12)					
	Otizmli (n=19)		Sağlıklı (n=19)		Analiz	p	Otizmli (n=6)		Sağlıklı (n=6)		Analiz	p
	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)			$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)		
A vitamini (mcg)	1376,3±977,1	1063,3(657,5-1926,9)	886,6±294,4	712,2(648,3-1135,9)	Z=-1,168	0,246	1,699,5±1527,4	1051,2(890,9-2378,7)	1979,2±947,7	1830,8(1100,6-3064,2)	Z=1,121	0,310
E vitamini (mg)	15,8±7,8	13,93(9,1-20,9)	12,1±4,4	10,9(8,9-15,2)	Z=-1,387	0,172	13,04±2,99	13,5(11,0-15,4)	12,2±3,3	11,7(8,9-15,4)	Z=-0,641	0,589
K vitamini (mcg)	61,6±32,2	46,0(37,2-92,6)	62,0±19,6	56,1(48,9-77,4)	t=-0,046	0,964	184,7±127,4	215,6(34,8-296,7)	98,6±34,3	103,0(72,5-126,8)	Z=-0,961	0,394
B1 vitamini (mg)	0,9±0,2	0,9(0,7-1,1)	0,9±0,3	0,9(0,7-1,1)	t=-0,356	0,724	0,9±0,4	0,9(0,7-1,3)	0,8±0,1	0,8(0,8-0,9)	Z=-0,160	0,937
B2 vitamini (mg)	1,1±0,4	1,0(0,9-1,4)	1,4±0,4	1,4(1,2-1,6)	t=-2,079	0,045*	1,4±0,3	1,4(1,1-1,7)	1,0±0,2	1,1(0,8-1,2)	Z=-1,848	0,065
Niasin (mg)	24,2±6,7	24,0(18,9-28,7)	29,6±11,3	26,0(21,6-36,3)	Z=1,343	0,181	29,4±14,7	29,8(14,6-43,9)	21,1±8,5	17,8(16,0-25,9)	Z=-0,801	0,485
B6 vitamini (mg)	1,2±0,4	1,3(0,9-1,5)	1,5±0,5	1,3(1,1-1,9)	Z=1,402	0,163	1,37±0,5	1,4(0,8-1,9)	1,2±0,4	1,1(1,0-1,3)	Z=-0,480	0,699
B12 vitamini (mcg)	3,9±2,2	3,7(2,3-5,6)	5,2±2,5	4,9(3,2-6,7)	t=-1,537	0,133	5,1±2,5	4,5(3,50-6,6)	2,7±1,1	2,6(2,1-3,7)	Z=-1,922	0,065
Folik asit (mcg)	250,3±66,2	264,5(199,8-295,4)	276,1±69,2	269,9(217,6-319,0)	t=-1,174	0,248	289,3±53,5	301,8(232,8-339,4)	223,6±7,7	225,3(218,6-229,3)	Z=-2,082	0,041*
C vitamini (mg)	117,9±71,4	99,0(48,6-172,4)	127,4±48,8	119,5(91,5-141,2)	t=-0,479	0,636	129,2±63,4	143,9(61,6-189,2)	115,2±12,7	114,9(103,6-122,2)	Z=-0,801	0,485

Student t testi ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır. *p<0,05.

Çizelge 4.11. (devam) Çocukların cinsiyete göre günlük mikro besin ögesi alımları

Değişken	Erkek (n=38)						Kız (n=12)					
	Otizmli (n=19)		Sağlıklı (n=19)		Analiz	p	Otizmli (n=6)		Sağlıklı (n=6)		Analiz	p
	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)			$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)		
Sodyum (mg)	2157,9±1316,8	2000(1281,7-2851,8)	1938,1±837,5	1700,8(1437,7-2476,2)	Z=-0,234	0,817	1767,6±1386,0	1316,5(695,3-2856,1)	1081,3±400,9	1080,5(660,3-1426,2)	Z=-0,641	0,589
Potasyum (mg)	2427,9±676,1	2479,6(1733,0-3077,2)	2673,4±752,5	2591,1(2226,9-3377,8)	t=-1,058	0,297	2836,4±920,9	2916,5(1811,9-3674,7)	2423,8±154,6	2442,2(2326,1-2527,4)	Z=-0,961	0,394
Fosfor (mg)	1077,3±298,1	1141,3(776,1-1314,7)	1110,9±313,3	1022,6(885,0-1372,1)	t=-0,339	0,737	1143,9±472,9	993(759,8-1677,8)	838,6±136,4	816,0(713,3-961,3)	Z=-1,121	0,310
Kalsiyum (mg)	675,5±372,5	661,6(384,2-822,2)	646,1±207,4	680,6(492,9-716,3)	Z=0,234	0,817	714,2±329,7	622,9(489,2-871,1)	559,7±95,7	570,1(471,0-654,2)	Z=-0,961	0,394
Magnezyum (mg)	250,3±71,3	242,0(190,7-320)	257,9±72,7	256,4(203,5-315,4)	t=-0,327	0,745	280,9±113,7	254,1(178,4-389,2)	219,8±19,0	223,5(202,1-236,2)	Z=-0,961	0,394
Demir (mg)	9,5±2,1	10,0(7,8-11,3)	10,2±3,0	9,9(7,8-11,8)	t=-0,872	0,390	11,9±4,1	11,6(7,6-15,8)	8,8±1,0	8,5(7,9-10)	Z=-1,121	0,310
Bakır (mg)	1,3±0,4	1,4(1,0-1,6)	1,6±0,5	1,4(1,1-1,9)	t=-1,362	0,183	1,44±0,55	1,6(0,8-1,9)	1,2±0,2	1,2(1,1-1,3)	Z=-0,801	0,485
Çinko (mg)	8,9±2,8	9,5(6,3-11,3)	10,2±3,9	8,5(7,4-13,3)	Z=0,759	0,452	10,2±4,72	9,5(6,4-14,1)	6,7±1,3	6,5(5,5-7,9)	Z=-1,601	0,132
Selenyum (mcg)	7,4±23,6	1,0(0,0-2,5)	10,1±13,2	2,5(0,1-25,4)	Z=1,478	0,146	6,2±11,9	1(0,2-11,3)	6,7±12,5	2,1(0,7-10,1)	Z=0,482	0,699

Student t testi ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır. *p<0,05.

Çocukların cinsiyete göre günlük enerji, makro besin ögesi ve mikro besin ögesi gereksinimlerini karşılama yüzdeleri TÜBER 2022'ye göre hesaplanmış ve Çizelge 4.12'de verilmiştir. Gereksinimler hesaplanırken çocukların yaş ve cinsiyetine göre uygun olan değerler kullanılmıştır. Enerji (kkal) gereksinmesini karşılama yüzdesi erkek çocuklarda otizmli grupta ortalama $103,6 \pm 20,6$, sağlıklı grupta ortalama $105,8 \pm 21,9$ 'dur. Kız çocuklarda otizmli grupta ortalama $100,5 \pm 32,9$, sağlıklı grupta ortalama $92,9 \pm 11,9$ 'dir. Protein (g) gereksinmesini karşılama yüzdesi erkek çocuklarda otizmli grupta ortalama $171,1 \pm 69,4$, sağlıklı grupta ortalama $177,2 \pm 56,4$ 'dur. Kız çocuklarda otizmli grupta ortalama $133,4 \pm 46,2$, sağlıklı grupta ortalama $124,8 \pm 76,0$ 'tür. Posa (g) gereksinmesini karşılama yüzdesi erkek çocuklarda otizmli grupta ortalama $131,4 \pm 39,0$ sağlıklı grupta ortalama $116,6 \pm 31,9$ 'dir. Kız çocuklarda otizmli grupta ortalama $133,9 \pm 52,0$, sağlıklı grupta ortalama $114,3 \pm 32,3$ 'dir.

Selanyum gereksinmesini karşılama yüzdesi erkek çocuklarda otizmli grupta ortalama $21,4 \pm 67,5$, sağlıklı grupta ortalama $28,4 \pm 41,4$ 'tür. Kız çocuklarda otizmli grupta ortalama $13,1 \pm 21,2$, sağlıklı grupta ortalama $13,2 \pm 22,5$ 'tir. Çocukların genel olarak selenyum dışında tüm makro ve mikro besin ögesi gereksinimlerini karşıladıkları görülmüştür. Gruplar arasında karşılama yüzdeleri bakımından anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Çizelge 4.12. Çocukların cinsiyete göre günlük enerji, makro ve mikro besin ögesi gereksinimlerini karşılama yüzdeleri

Değişken	Erkek (n=38)						Kız					
	Otizmli (n=19)			Sağlıklı (n=19)			Otizmli (n=6)			Sağlıklı (n=6)		
	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	Analiz	p	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	Analiz	p
Enerji (kkal)	103,6±20,6	10,9(82,0-120,1)	105,8±21,9	106,2(85,8-121,9)	t=-0,329	0,74	100,5±32,9	100,7(69-126,7)	92,9±11,9	88,2(85,5-99,7)	Z=-0,160	0,93
Karbonhidrat (g)	186,0±64,6	162,3(132,9-252,2)	189,8±54,5	180,5(149,5-242,4)	t=-0,192	0,84	175,2±79,5	166,8(100,3-253,4)	169,9±32,2	183,6(131,6-192,1)	Z=0,00	1,00
Protein (g)	171,1±69,4	162,2(113,5-222,9)	177,2±56,4	172,9(143,8-204,2)	t=-0,299	0,76	133,39±46,1	121,3(96,6-174,2)	124,82±76,0	88,7(78,9-187,9)	Z=-0,641	0,58
Posa (g)	131,4±39,0	126,6(99,3-164,6)	116,6±31,9	107,3(90,4-137,8)	t=1,286	0,20	133,9±52,0	129,5(88,1-182,7)	114,3±32,3	110,3(88,5-130,6)	Z=-0,801	0,48
A vitamini (mcg)	301,0±273,2	198,5(153,4-321,2)	183,0±62,1	176,7(152,9-222,4)	Z=-1,255	0,21	382,7±399,1	242,8(179,6-506,4)	370,1±170,3	369,6(216,6-522,1)	Z=0,48	0,69
E vitamini (mg)	148,1±80,6	122,4(100,3-172,1)	108,7±31,5	111(81,5-128,6)	Z=-1,518	0,13	125,5±23,5	132,5(104,2-144,6)	116,7±23,8	106,2(99,4-139,9)	Z=-0,801	0,48
K vitamini (mcg)	175,7±69,8	205,8(106,3-235,1)	175,3±60,1	163,2(120,8-205,8)	t=0,018	0,98	482,1±326,7	503,9(158,6-754,2)	254,1±112,9	228,9(184,3-320,3)	Z=-1,121	0,31
B₁ vitamini (mg)	221,3±62,4	217,5(175-267,5)	228,7±65,4	227,5(175-280)	t=-0,356	0,72	243,8±92,2	217,5(165-331,9)	204,2±16,1	206,3(192,5-216,9)	Z=-0,160	0,93
B₂ vitamini (mg)	102,0±27,7	89(85-115,7)	121,7±39,7	123,6(85,7-150)	Z=1,59	0,11	120,1±20,4	111,7(103,5-142,10)	85,7±23,9	80(68,2-109,5)	Z=-1,922	0,06

Student t testi ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır. *p<0,05

Çizelge 4.12. (devam) Çocukların cinsiyete göre günlük enerji, makro ve mikro besin ögesi gereksinimlerini karşılama yüzdeleri

Değişken	Erkek (n=38)						Kız					
	Otizmli (n=19)			Sağlıklı (n=19)			Otizmli (n=6)			Sağlıklı (n=6)		
	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	Analiz	p	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	Analiz	p
Niasin (mg)	193,4±42,23	189,2(151,3-232,3)	222,3±49,6	217,1(182,3-257,4)	t=-1,928	0,062	228,0±36,1	241,6(189,3-253,6)	196,9±103,6	158,7(136,6-243,8)	Z=-1,761	0,093
B₆ vitamini (mg)	110,8±39,3	102,9(91-130)	128,8±41,9	118(95,7-162,9)	t=-1,367	0,180	115,9±28,2	122,1(85,9-139,7)	105,3±50,6	788,6(73,7-152,4)	Z=-0,641	0,589
B₁₂ vitamini (mcg)	142,1±71,9	119,2(83,1-182,4)	181,8±80,7	173,4(123,2-243,4)	t=-1,599	0,119	179,2±71,6	180,7(112,7-246,5)	96,2±47,8	101,3(63,1-120,3)	Z=-1,922	0,065
Folik asit (mcg)	115,7±28,3	109,4(99,9-127,5)	122,6±32,1	109,9(103,7-130,9)	t=-0,698	0,490	127,2±20,1	126,1(113,7-147,1)	97,1±29,3	83,9(79,1-122,1)	Z=-1,922	0,065
C vitamini (mg)	216,6±103,7	220,0(122,6-325,2)	243,2±119,5	199,8(157,9-303,1)	t=-0,734	0,468	221,1±107,5	200,8(147,2-270,8)	207,0±81,3	181,9(150,3-279,5)	Z=-0,160	0,937
Sodyum (mg)	119,3±62,9	106,6(75,4-151,7)	106,6±41,3	97,3(85,0-123,8)	t=0,737	0,466	96,2±68,2	70,8(42,8-158,6)	61,9±28,9	59,4(33,0-88,3)	Z=-0,801	0,485
Potasyum (mg)	126,1±52,3	117,2(94,2-137,7)	130,1±48,9	126,3(92,2-159,9)	Z=0,321	0,751	132,1±40,3	114,2(101,9-174,3)	113,9±47,9	92,4(83,2-158,3)	Z=-1,441	0,180
Fosfor (mg)	205,1±40,4	191,3(176-225,4)	208,6±62,8	214,39(143,3-261,9)	Z=0,029	0,977	208,5±60,6	213,9(143,5-262,1)	151,7±45,3	142,9(114,5-180,5)	Z=-1,761	0,093
Kalsiyum (mg)	69,1±29,5	63,1(45,2-86,7)	67,5±23,4	68,2(43,8-87,4)	t=0,188	0,852	72,7±25,6	61,6(57,1-94,7)	55,9±15,3	55,1(43,6-66,1)	Z=-1,601	0,132

Student t testi ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır. *p<0,05

Çizelge 4.12. (devam) Çocukların cinsiyete göre günlük enerji, makro ve mikro besin ögesi gereksinimlerini karşılama yüzdeleri

Değişken	Erkek (n=38)						Kız					
	Otizmli (n=19)			Sağlıklı (n=19)			Otizmli (n=6)			Sağlıklı (n=6)		
	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	Analiz	p	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	Analiz	p
Magnezyum (mg)	96,1±29,6	91,1(70,8-108,7)	97,5±28,1	88,5(77,9-113,4)	t=-0,149	0,882	114,4±43,3	101,6(77,5-155,7)	90,5±8,8	91,4(83,3-97,2)	Z=-	0,394
Demir (mg)	93,2±26,7	92,1(74,4-102,7)	96,9±26,4	94,5(72,5-111,1)	t=-0,441	0,662	104,7±27,8	100,2(80,5-136,7)	80,5±17,5	78,4(63,3-96,1)	Z=-	0,132
Bakır (mg)	118,7±35,7	112,3(93-133,8)	134,5±44,2	141(95,4-174)	Z=0,876	0,385	133,6±47,2	142,3(83,3-171,4)	115,2±12,6	112,7(105,7-124,8)	Z=-	0,485
Çinko (mg)	105,6±33,5	105,1(78,5-127,8)	115,8±38,5	122(79,3-135,3)	t=-0,868	0,391	107,23±38,88	101,8(77,5-137,8)	76,9±24,3	76,3(51,8-97,6)	Z=-	0,132
Selenyum (mcg)	21,4±67,5	2,9(0-7,2)	28,4±41,4	5,7(0,2-50)	Z=1,419	0,163	13,1±21,2	4,5(0,2-24,4)	13,2±22,5	3,5(1,25-23,9)	Z=0,241	0,818

Student t testi ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır. *p<0,05

4.7. Çocukların Besin Grupları Günlük Tüketim Miktarları

Besin gruplarına göre çocukların günlük tükettiği miktarlar Çizelge 4.13'te verilmiştir.

Et grubu tüketimi erkek çocuklarda otizmlili grupta ortalama $138,8 \pm 76,4$ g, sağlıklı grupta ortalama $167,6 \pm 86,3$ g'dır. Et grubu içinde, yumurta tüketimi erkek çocuklarda otizmlili grupta ortalama $69,4 \pm 35,3$ g, sağlıklı grupta ortalama $41,2 \pm 31,5$ g'dır ve otizmlili erkek çocuklarda yumurta tüketimi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p < 0,05$). Et grubu tüketimi kız çocuklarda otizmlili grupta ortalama $149,5 \pm 57,6$ g, sağlıklı grupta ortalama $84,7 \pm 64,1$ g'dır. Otizmlili kızlarda et grubu tüketimi daha fazla olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Süt grubu tüketimi erkek çocuklarda otizmlili grupta ortalama $184,6 \pm 132,1$ g, sağlıklı grupta ortalama $219,5 \pm 153,4$ g'dır. Kız çocuklarda otizmlili grupta ortalama $253 \pm 86,8$ g, sağlıklı grupta ortalama $195 \pm 54,3$ g'dır. Süt grubu içinde peynir tüketimi erkek çocuklarda otizmlili grupta ortalama $50,7 \pm 74,8$ g, sağlıklı grupta ortalama $15 \pm 14,2$ g'dır. Erkek çocuklarda otizmlili grupta peynir tüketimi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p < 0,05$).

Tahıl tüketimi erkek çocuklarda otizmlili grupta ortalama $238,6 \pm 112,5$ g, sağlıklı grupta ortalama $271,9 \pm 120,2$ g'dır. Kız çocuklarda otizmlili grupta ortalama $216 \pm 142,1$ g, sağlıklı grupta ortalama $191,3 \pm 71,7$ g'dır. Kurubaklagil tüketimi erkek çocuklarda otizmlili grupta ortalama $9,8 \pm 15,2$ g, sağlıklı grupta ortalama $13 \pm 18,1$ g'dır. Kız çocuklarda otizmlili grupta ortalama $19,5 \pm 8,5$ g, sağlıklı grupta ortalama $8,3 \pm 12,9$ g'dır.

Meyve tüketimi erkek çocuklarda otizmlili grupta ortalama $289 \pm 210,2$ g, sağlıklı grupta ortalama $238,5 \pm 175,3$ g'dır. Kız çocuklarda otizmlili grupta ortalama $256,3 \pm 219,0$ g, sağlıklı grupta ortalama $282,7 \pm 108,7$ g'dır. Sebze tüketimi erkek çocuklarda otizmlili grupta ortalama $518,6 \pm 268,1$ g, sağlıklı grupta ortalama $502,7 \pm 185,2$ g'dır. Kız çocuklarda otizmlili grupta ortalama $529,7 \pm 255,5$ g, sağlıklı grupta ortalama $501,3 \pm 76,9$ g'dır.

Yağ tüketimi erkek çocuklarda otizmlili grupta ortalama $33,2 \pm 14,7$ g, sağlıklı grupta ortalama $30,8 \pm 10,2$ g'dır. Kız çocuklarda otizmlili grupta ortalama $39,3 \pm 18,3$ g, sağlıklı grupta ortalama $38,5 \pm 8,5$ g'dır.

Şekerli besin tüketimi erkek çocuklarda otizmli grupta ortalama $45,2 \pm 55,5$ g, sağlıklı grupta ortalama $48,9 \pm 29,8$ g'dır. Kız çocuklarda otizmli grupta ortalama $34,3 \pm 24,2$ g, sağlıklı grupta ortalama $64,7 \pm 34,2$ g'dır. Şekerli içecek tüketimi erkek çocuklarda otizmli grupta ortalama $117,4 \pm 379,3$ g, sağlıklı grupta ortalama $58,3 \pm 108,6$ g'dır. Kız çocuklarda otizmli grupta ortalama $11,2 \pm 27,4$ g, sağlıklı grupta ortalama $20,7 \pm 39,4$ g'dır.

Çizelge 4.13. Çocukların cinsiyete göre besin grupları günlük tüketim miktarları

Besin grubu (g)	Erkek (n=38)						Kız (n=12)					
	Otizmli (n=19)			Sağlıklı (n=19)			Otizmli (n=6)			Sağlıklı (n=6)		
	$\bar{X} \pm SS$	Medya n (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Medya n (IQR)	Analiz	p	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	Analiz	p
Et grubu	138,8±76,4	145(70-193)	167,6±86,3	150(93-246)	t=-1,081	0,287	149,5±57,6	150,5(100-207)	84,7±64,1	74,5(32,3-136,5)	Z=-1,601	0,13 2
Kırmızı et	13,3±11,3	10(5-18)	13,6±6,9	12(10-19)	Z=1,65 4	0,103	15,8±11,5	14,5(7,5-25)	18,2±5,9	18,5(13-24)	Z=-0,964	0,39 4
Tavuk-Balık	25,8±39,0	0(0-40)	51,1±63,8	40(0-60)	Z=1,46 8	0,172	36,2±46,6	25(0-66,8)	29,3±67,1	0(0-49)	Z=-0,537	0,69 9
Yumurta	69,4±35,3	70(52-82)	41,2±31,5	33(12-73)	t=2,603	0,013	51,2±25,3	58,5(26,5-71,5)	27,2±16,9	31(7,5-43,3)	Z=-1,764	0,09 3
Süt grubu	184,6±132,1	151(43-315)	219,5±153,4	213(87-340)	t=-0,740	0,464	253±86,8	236(175,8-334,3)	195±54,3	211(157-235)	Z=-0,961	0,39 4
Süt	19,9±13,9	20(7-30)	17,2±10,6	15(10-23)	Z=0,49 0	0,452	23,5±13,1	18,5(13-36)	20,3±11,4	16,5(10,8-31,5)	Z=0,16 1	1,00 0
Yoğurt	47,4±68,7	20(0-50)	75,9±77,2	67(33-100)	Z=1,76 0	0,085	135,2±71,2	150(99,8-183,5)	115,2±50,8	106,5(86,3-149,8)	Z=-1,052	0,31 0
Peynir	50,7±74,8	33(10-60)	15±14,2	15(0-25)	Z=-2,139	0,034	33,7±66,4	2,5(0-64,3)	11,7±11,3	12,5(0-18,8)	Z=0,25 0	0,81 8
Tahıllar	238,6±112,5	209(156-350)	271,9±120,2	247(200-314)	t=-0,882	0,384	216±142,1	155,5(129,5-309,8)	191,3±71,7	197(109,3-267,8)	Z=0,08 0	1,00 0
Tam tahıllar	17,8±23,2	0(0-33)	5,7±15,8	0(0-0)	Z=-2,054	0,091	8,5±19,9	0(0-13,8)	14,8±15,1	10(7,5-22,3)	Z=1,50 6	0,18 0
Rafine tahıllar	220,8±115,3	166(132-345)	266,2±121,3	247(200-314)	Z=1,27 0	0,212	207,5±141,4	155,5(128-273)	176,5±68,9	170(105-255,5)	Z=-0,160	0,93 7
Kurubaklagiller	9,8±15,2	0(0-17)	13±18,1	0(0-25)	Z=0,44 9	0,686	19,5±8,5	19(12,3-25,5)	8,3±12,9	0(0-24)	Z=-1,478	0,18 0
Meyveler	289±210,2	315(110-472)	238,5±175,3	215(100-331)	t=0,805	0,426	256,3±219,0	170,5(75,3-513,5)	282,7±108,7	320,5(163-371,8)	Z=0,64 1	0,58 9
Sebzeler	518,6±268,1	540(266-677)	502,7±185,2	493(389-589)	t=-0,740	0,464	529,7±255,5	550,5(274-782,3)	501,3±76,9	522(418-561)	Z=-0,481	0,69 9

Student t testi ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır. *p<0,05

Çizelge 4.13. (devam) Çocukların cinsiyete göre besin grupları günlük tüketim miktarları

Besin grubu (g)	Erkek (n=38)						Kız (n=12)					
	Otizmli (n=19)			Sağlıklı (n=19)			Otizmli (n=6)			Sağlıklı (n=6)		
	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	Analiz	p	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	Analiz	p
Yağlar	33,2±14,7	30(24-44)	30,8±10,2	31(24-37)	t=0,632	0,521	39,3±18,3	39,5(22,8-58)	38,5±8,5	39,5(32,3-45,3)	Z=-0,321	0,818
Sıvı yağlar	19,9±13,9	20(7-30)	17,2±10,6	15(10-23)	Z=-0,776	0,452	23,5±13,1	18,5(13-36)	20,3±11,4	16,5(10,8-31,5)	Z=-1,449	0,179
Katı yağlar	13,3±11,3	10(5-18)	13,6±6,9	12(10-19)	Z=0,677	0,506	15,8±11,5	14,5(7,5-25)	18,2±5,9	18,5(13-24)	Z=0,644	0,589
Yağlı tohumlar	5,2±9,8	0(0-6)	7,5±10,5	0(0-14)	Z=0,927	0,418	4,7±6,6	2,5(0-8,75)	3,8±6,0	0(0-10,8)	Z=-0,357	0,818
Şekerli besinler	45,2±55,5	23(0-74)	48,9±29,8	47(34-77)	Z=1,509	0,138	34,3±24,2	29,5(14,5-55,8)	64,7±34,2	67,5(30,5-98,3)	Z=1,446	0,180
Şekerli içecekler (ml)	117,4±379,3	0(0-67)	58,3±108,6	0(0-67)	Z=0,405	0,729	11,2±27,4	0(0-16,8)	20,7±39,4	4(0-37)	Z=1,048	0,394

Student t testi ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır. *p<0,05

4.8. Çocukların Antioksidan Alımları ve TAS, TOS, OSİ Değerleri

Çocukların antioksidan alımları ve TAS, TOS, OSİ değerleri Çizelge 4.14'te verilmiştir. Antioksidan besin tüketim sıklığına göre (BTS antioksidanı) çocukların antioksidan alımı: erkek çocuklarda otizmlili grupta $4,97 \pm 2,89$ mmol, sağlıklı grupta $6,36 \pm 1,94$ mmol; kız çocuklarda otizmlili grupta $4,94 \pm 3,57$ mmol, sağlıklı grupta $6,20 \pm 2,0$ mmol'dür. Otizmlili çocukların BTS antioksidan değerleri daha düşük olmasına rağmen sağlıklı grupla arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$).

Çocukların üç günlük besin tüketim kaydından hesaplanan antioksidan alımları (BTK antioksidanı) ise: erkek çocuklarda otizmlili grupta $3,09 \pm 1,65$ mmol, sağlıklı grupta $3,36 \pm 1,21$ mmol; kız çocuklarda otizmlili grupta $3,07 \pm 1,50$ mmol, sağlıklı grupta $3,6 \pm 1,22$ mmol'dür. Gruplar arasında BTK antioksidan alımına göre anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Çocukların tükürük örneğinden ölçülen TAS medyan değerleri: erkek çocuklarda otizmlili grupta 0,86 mmol/L, sağlıklı grupta 0,88 mmol/L; kız çocuklarda otizmlili grupta 0,74 mmol/L, sağlıklı grupta 0,84 mmol/L'dir. TAS değerleri kız çocuklarda otizmlili grupta sağlıklı gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür ($p < 0,05$). TOS medyan değerleri erkek çocuklarda otizmlili grupta 8,02 $\mu\text{mol/L}$, sağlıklı grupta 5,14 $\mu\text{mol/L}$; kız çocuklarda otizmlili grupta 5,98 $\mu\text{mol/L}$, sağlıklı grupta 4,95 $\mu\text{mol/L}$ 'dir. TOS değerleri her iki cinsiyette de otizmlili grupta sağlıklı gruba göre daha yüksektir ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). OSİ değerlerinde de gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

Çizelge 4.14. Çocukların cinsiyete göre antioksidan alımları ile TAS, TOS ve OSİ değerleri

	Erkek						Kız (n=12)					
	Otizmli (n=19)		Sağlıklı (n=29)		Analiz	p	Otizmli (n=6)		Sağlıklı (n=6)		Analiz	p
	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)			$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)		
BTS antioksidanı (mmol)	4,97±2,89	4,89(3,15-5,99)	6,36±1,94	6,18(5,6-7,27)	t=-1,734	0,091	4,94±3,57	4,78(1,75-8,16)	6,20±2,0	5,83(4,5-5-8,53)	Z=-0,340	0,808
BTK antioksidanı (mmol)	3,09±1,65	3,8(1,66-4,16)	3,36±1,21	2,81(2,35-4,4)	t=-0,555	0,582	3,07±1,50	2,93(1,76-4,41)	3,6±1,22	3,79(2,3-5-4,75)	Z=0,340	0,808
TAS (mmol/L)	1,00±0,45	0,86(0,76-1,15)	0,91±0,24	0,88(0,76-1,04)	Z=0,540	0,603	0,93±0,42	0,74(0,65-1,47)	0,83±0,11	0,84(0,7-4-0,94)	Z=-2,038	0,048*
TOS (μmol/L)	14,19±22,12	8,02(1,52-15,94)	6,25±5,72	5,14(0,9-10,44)	Z=-0,642	0,525	8,2±8,89	5,98(0,46-16,6)	7,05±6,34	4,95(1,7-4-14,75)	Z=-0,851	0,460
OSİ	1,26±1,37	0,88(0,28-1,81)	0,66±0,58	0,53(0,14-1,27)	Z=-0,744	0,470	0,82±1,08	0,46(0,06-1,47)	0,80±0,67	0,59(0,2-5-1,59)	Z=-0,851	0,460

Student t testi ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır. *p<0,05. BTS; Besin tüketim sıklığı, BTK; besin tüketim kaydı, TAS; total antioksidan kapasite, TOS; total oksidan kapasite, OSİ; oksidatif stres indeksi

4.9. Çocukların Antioksidan Alımları ile TAS, TOS ve OSİ Değerleri Arasındaki İlişki

Çocukların BTS antioksidanı ve BTK antioksidanı ile TAS, TOS ve OSİ değerleri arasındaki ilişki Çizelge 4.15'te verilmiştir. Otizmlili ve sağlıklı grupta BTS antioksidanı ile TAS, TOS ve OSİ değerleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmamaktadır ($p>0,05$). Otizmlili grupta, BTK antioksidanı ile TAS değeri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p<0,05$). Otizmlili grupta BTK antioksidanı arttıkça TAS değeri artmaktadır. Sağlıklı grupta BTK antioksidanı ile TAS, TOS ve OSİ değeri arasında ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Cinsiyete göre çocukların antioksidan besin alımları ve diyet antioksidan kapasitesi ile TAS, TOS ve OSİ değerleri arasındaki ilişki Çizelge 4.16'da verilmiştir. Sağlıklı gruptaki erkek çocuklarda ve kız çocuklarda, otizmlili kız çocuklarda BTS antioksidanı (mmol) ile TAS (mmol/L), TOS ($\mu\text{mol/L}$) ve OSİ değeri arasında ilişki bulunmamaktadır. Otizmlili erkek çocuklarda ise BTS antioksidanı (mmol) ile TAS (mmol/L) arasında yüksek derecede pozitif yönlü anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Otizmlili erkek çocuklarda BTS antioksidanı arttıkça TAS değeri artmaktadır. Otizmlili erkek çocuklarda ve sağlıklı gruptaki erkek çocuklarda, BTK antioksidanı (mmol) ile TAS (mmol/L), TOS ($\mu\text{mol/L}$) ve OSİ değeri arasında ilişki bulunmamaktadır. Sağlıklı gruptaki kız çocuklarda BTK antioksidanı (mmol) ile OSİ değeri arasında negatif yönlü anlamlı ilişki bulunmaktadır. Sağlıklı gruptaki kız çocuklarda BTK antioksidanı arttıkça OSİ değeri azalmaktadır ($p<0,05$).

Çizelge 4.15. Çocukların BTS antioksidanı ve BTK antioksidanı ile TAS, TOS ve OSİ değerleri arasındaki ilişki

Değişken	Otizmli (n=25)						Sağlıklı (n=25)					
	TAS (mmol/L)		TOS (μmol/L)		OSİ		TAS (mmol/L)		TOS (μmol/L)		OSİ	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
BTS antioksidanı (mmol)	0,034	0,871	0,275	0,183	0,257	0,215	-0,136	0,518	-0,136	0,516	-0,095	0,650
BTK antioksidanı (mmol)	0,519	0,008*	0,305	0,138	0,266	0,198	-0,023	0,911	-0,004	0,985	0,010	0,962

Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. *p<0,05, BTS; Besin tüketim sıklığı, BTK; besin tüketim kaydı, TAS; total antioksidan kapasite, TOS; total oksidan kapasite, OSİ; oksidatif stres indeksi

Çizelge 4.16. Cinsiyete göre çocukların BTS antioksidanı ve BTK antioksidanı ile TAS, TOS ve OSİ değerleri arasındaki ilişki

Değişken	Erkek (n=38)						Kız (n=12)					
	Otizmli (n=19)			Sağlıklı (n=19)			Otizmli (n=6)			Sağlıklı (n=6)		
	TAS (mmol/L)	TOS (μmol/L)	OSİ	TAS (mmol/L)	TOS (μmol/L)	OSİ	TAS (mmol/L)	TOS (μmol/L)	OSİ	TAS (mmol/L)	TOS (μmol/L)	OSİ
BTS antioksidanı (mmol)	r=0,544	r=0,214	r=0,172	r=0,125	r=0,093	r=0,135	r=0,657	r=0,714	r=0,714	r=-0,600	r=-0,200	r=-0,371
	p=0,016*	p=0,379	p=0,482	p=0,609	p=0,705	p=0,581	p=0,156	p=0,111	p=0,111	p=0,208	p=0,704	p=0,468
BTK antioksidanı (mmol)	r=-0,030	r=0,170	r=0,144	r=-0,262	r=-0,400	r=-0,375	r=-0,086	r=0,314	r=0,314	r=0,486	r=0,771	r=-0,886
	p=0,930	p=0,486	p=0,557	p=0,278	p=0,090	p=0,113	p=0,872	p=0,544	p=0,544	p=0,329	p=0,072	p=0,019*

Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. *p<0,05, BTS; Besin tüketim sıklığı, BTK; besin tüketim kaydı, TAS; total antioksidan kapasite, TOS; total oksidan kapasite, OSİ; oksidatif stres indeksi

4.10. Çocukların Otizm Derecesi, Besin Takviyesi Kullanımı ve Anne ve Baba Sigara Tüketim Durumuna Göre TAS, TOS ve OSİ Değerleri

Otizm derecesine göre ağır olan çocuklarda örneklem sayısı düşük ($n=4$) olduğu için istatistiksel hesaplama yapılamamıştır. TAS değeri besin takviyesi kullanan otizmlilerde ortalama $0,93 \pm 0,29$ mmol/L, besin takviyesi kullanmayan otizmlilerde $0,94 \pm 0,36$ mmol/L'dir. TOS değeri besin takviyesi kullanan otizmlilerde ortalama $6,43 \pm 6,11$ μ mol/L, besin takviyesi kullanmayan otizmlilerde $10,39 \pm 16,16$ μ mol/L'dir. OSİ değeri besin takviyesi kullanan otizmlilerde ortalama $0,60 \pm 0,59$, besin takviyesi kullanmayan otizmlilerde ortalama $1,00 \pm 1,10$ 'dur. TAS değeri annesi sigara tüketen otizmlilerde ortalama $1,19 \pm 0,57$ mmol/L, annesi sigara tüketmeyen otizmlilerde ortalama $0,90 \pm 0,28$ mmol/L'dir. TOS değeri annesi sigara tüketen otizmlilerde ortalama $11,35 \pm 11,08$ μ mol/L, annesi sigara tüketmeyen otizmlilerde ortalama $9,31 \pm 15,35$ μ mol/L'dir. OSİ değeri annesi sigara tüketen otizmlilerde ortalama $1,12 \pm 1,20$, annesi sigara tüketmeyen otizmlilerde ortalama $0,89 \pm 1,01$ 'dir. TAS değeri babası sigara tüketen otizmlilerde ortalama $0,94 \pm 0,32$ mmol/L, babası sigara tüketmeyen otizmlilerde ortalama $0,93 \pm 0,37$ mmol/L'dir. TOS değeri babası sigara tüketen otizmlilerde ortalama $11,99 \pm 18,95$ μ mol/L, babası sigara tüketmeyen otizmlilerde ortalama $6,79 \pm 6,67$ μ mol/L'dir. OSİ değeri babası sigara tüketen otizmlilerde ortalama $1,07 \pm 1,21$, babası sigara tüketmeyen otizmlilerde ortalama $0,75 \pm 0,76$ 'dır.

Otizmlilerde besin takviyesi kullanımı, anne sigara tüketim durumu ve baba sigara tüketim durumuna göre çocukların TAS, TOS ve OSİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Çizelge 4.17).

Çizelge 4.17. Otizmli çocuklarda otizm derecesi, supleman kullanımı, anne ve baba sigara kullanım durumuna göre TAS, TOS, OSİ değerleri

	TAS (mmol/L)			TOS (μmol/L)			OSİ		
	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	Analiz	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	Analiz	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	Analiz
Otizm derecesi									
Hafif-Orta	0,94±0,35	0,86 (0,75-1,05)	-	9,60±14,75	6,81 (1,38-14,13)	-	0,93±1,03	0,68 (0,17-1,38)	-
Ağır	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Besin takviyesi kullanımı									
Evet	0,93±0,29	0,89(0,70-1,16)	Z=-0,412	6,43±6,11	5,61(0,38-11,07)	Z=0,813	0,60±0,59	0,52(0,04-0,97)	Z=1,043
Hayır	0,94±0,36	0,81(0,75-1,01)	p=0,680	10,39±16,16	6,81(1,46-14,77)	p=0,416	1,00±1,10	0,78(0,18-1,51)	p=0,297
Anne sigara tüketimi									
Evet	1,19±0,57	1,07(0,86-1,47)	Z=-1,706	11,35±11,08	10,12(1,44-14,80)	Z=-0,769	1,12±1,20	0,68(0,18-1,72)	Z=-0,489
Hayır	0,90±0,28	0,80(0,74-0,99)	p=0,088	9,31±15,35	5,14(1,21-13,94)	p=0,459	0,89±1,01	0,55(0,14-1,33)	p=0,642
Baba sigara tüketimi									
Evet	0,94±0,32	0,90(0,76-0,99)	Z=-0,467	11,99±18,95	8,02(1,65-14,8)	Z=-1,012	1,07±1,21	0,68(0,20-1,58)	Z=-0,954
Hayır	0,93±0,37	0,80(0,73-1,06)	p=0,640	6,79±6,67	3,21(0,77-13,46)	p=0,311	0,75±0,76	0,39(0,08-1,21)	p=0,340

Mann Whitney U testi kullanılmıştır. TAS; total antioksidan kapasite, TOS; total oksidan kapasite, OSİ; oksidatif stres indeksi.

Ebeveynlerin sigara tüketim miktarları ile çocukların TAS, TOS ve OSİ değerleri arasındaki ilişki Çizelge 4.18’de verilmiştir. Anne ve babanın sigara tüketim miktarı ile çocukların TAS, TOS ve OSİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Çizelge 4.18. Anne ve baba sigara tüketim miktarı ile çocukların TAS, TOS ve OSİ değerleri arasındaki ilişki

		TAS (mmol/L)		TOS (μ mol/L)		OSİ	
		r	p	r	p	r	p
Anne tüketim (adet/gün)	sigara miktarı	0,252	0,078	0,092	0,527	0,047	0,746
Baba tüketim (adet/gün)	sigara miktarı	0,039	0,786	0,149	0,303	0,141	0,327

Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. TAS; total antioksidan kapasite, TOS; total oksidan kapasite, OSİ; oksidatif stres indeksi.

4.11. Çocukların Antropometrik Ölçümleri ile TAS, TOS ve OSİ Değerleri Arasındaki İlişki

Cinsiyete göre çocukların antropometrik ölçümleri ile TAS, TOS ve OSİ değerleri arasındaki ilişki Çizelge 4.19 ve Çizelge 4.20’de verilmiştir. Erkek çocuklarda otizmlili grupta; vücut ağırlığı (kg), boy uzunluğu (cm), BKİ (kg/m^2), bel çevresi (cm), WAZ ve BAZ skoru ile TAS (mmol/L) değeri arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon bulunmaktadır ($p<0,05$). Otizmlili erkek çocuklarda belirtilen antropometrik ölçümler ve z skoru değerleri arttıkça TAS değeri artmaktadır. Erkek çocuklarda sağlıklı grupta vücut yağı (%) ile TOS (μ mol/L) ve OSİ değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$). Sağlıklı gruptaki erkek çocuklarda vücut yağı arttıkça TOS ve OSİ değerleri artmaktadır.

Kız çocuklarda otizmlili grupta vücut ağırlığı (kg), BKİ (kg/m^2), vücut yağı (%), bel çevresi (cm), ÜOKÇ (cm) ile TAS (mmol/L), TOS (μ mol/L) ve OSİ değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon elde edilmiştir ($p<0,05$). Otizmlili kız çocuklarda belirtilen antropometrik ölçümler arttıkça TAS, TOS ve OSİ değerleri artmaktadır. Sağlıklı gruptaki kız çocuklarda BKİ (kg/m^2) ve bel çevresi (cm) ile OSİ değeri arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon vardır ($p<0,05$). Sağlıklı kız çocuklarda BKİ ve bel çevresi arttıkça OSİ değeri artmaktadır.

Çizelge 4.19. Erkek çocukların antropometrik ölçümleri ile TAS, TOS ve OSİ değerleri arasındaki ilişki

Değişken	Otizmlili (n=19)						Sağlıklı (n=19)					
	TAS (mmol/L)		TOS (μmol/L)		OSİ		TAS (mmol/L)		TOS (μmol/L)		OSİ	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Vücut ağırlığı (kg)	0,574	0,010*	0,261	0,280	0,140	0,567	0,125	0,611	-0,046	0,853	-0,071	0,772
Boy uzunluğu (cm)	0,528	0,020*	0,056	0,819	-0,053	0,830	0,090	0,715	-0,135	0,583	-0,177	0,469
BKİ (kg/m2)	0,590	0,008*	0,337	0,158	0,214	0,379	0,276	0,253	0,170	0,486	0,155	0,525
Vücut yağı (%)	0,403	0,087	0,404	0,087	0,281	0,244	-0,016	0,949	0,545	0,016*	0,620	0,005*
Bel çevresi (cm)	0,533	0,019*	0,189	0,438	0,075	0,761	0,209	0,391	0,206	0,397	0,185	0,447
ÜOKÇ (cm)	0,414	0,078	0,041	0,869	-0,086	0,728	0,194	0,426	0,113	0,646	0,109	0,656
HAZ	0,247	0,307	0,154	0,528	0,096	0,694	0,082	0,740	0,131	0,594	0,106	0,665
WAZ	0,638	0,047*	0,406	0,244	0,333	0,347	-0,250	0,516	0,483	0,187	0,483	0,187
BAZ	0,591	0,008*	0,428	0,067	0,330	0,168	0,205	0,399	0,391	0,098	0,402	0,088

Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. *p<0,05. BKİ; beden kütle indeksi, ÜOKÇ; üst orta kol çevresi, HAZ; yaşa göre boy z skoru, WAZ; yaşa göre ağırlık z skoru, BAZ; yaşa göre BKİ z skoru, TAS; total antioksidan kapasite, TOS; total oksidan kapasite, OSİ; oksidatif stres indeksi..

Çizelge 4.20. Kız çocukların antropometrik ölçümleri ile TAS, TOS ve OSİ değerleri arasındaki ilişki

Değişken	Otizmli (n=6)						Sağlıklı (n=6)					
	TAS (mmol/L)		TOS (μmol/L)		OSİ		TAS (mmol/L)		TOS (μmol/L)		OSİ	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Vücut ağırlığı (kg)	0,829	0,042*	0,886	0,019*	0,886	0,019*	0,086	0,872	0,714	0,111	0,771	0,072
Boy uzunluğu (cm)	0,486	0,329	0,657	0,156	0,657	0,156	-0,145	0,784	0,493	0,321	0,667	0,148
BKİ (kg/m ²)	0,861	0,028*	0,829	0,042*	0,829	0,042*	0,486	0,329	0,771	0,072	0,886	0,019*
Vücut yağı (%)	0,886	0,019*	0,886	0,019*	0,886	0,019*	0,486	0,329	0,771	0,072	0,886	0,019*
Bel çevresi (cm)	0,829	0,042*	0,886	0,019*	0,886	0,019*	,029	0,957	0,771	0,072	0,657	0,156
ÜOKÇ (cm)	0,829	0,042*	0,886	0,019*	0,886	0,019*	-0,029	0,957	0,725	0,103	0,638	0,173
HAZ skoru	-0,771	0,072	-0,600	0,208	-0,600	0,208	-0,200	0,704	0,086	0,872	-0,143	0,787
WAZ skoru	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BAZ skoru	0,771	0,072	0,486	0,329	0,486	0,329	0,600	0,208	0,543	0,266	0,314	0,544

Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. *p<0,05. BKİ; beden kütle indeksi, ÜOKÇ; üst orta kol çevresi, HAZ; yaşa göre boy z skoru, WAZ; yaşa göre ağırlık z skoru, BAZ; yaşa göre BKİ z skoru, TAS; total antioksidan kapasite, TOS; total oksidan kapasite, OSİ; oksidatif stres indeksi..

4.12. Çocukların Antioksidan Alımları, TAS, TOS ve OSİ Değerleri ile Besin Grupları Tüketim Miktarları Arasındaki İlişki

Çocukların BTS antioksidanı, BTK antioksidanı, TAS, TOS ve OSİ değerleri ile besin grupları tüketim miktarları arasındaki ilişki Çizelge 4.21 ve Çizelge 4.22’de verilmiştir. Otizmlili çocuklarda BTS ve BTK antioksidanı ile meyve ve sebze tüketimi arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon vardır ($p<0,05$). Otizmlili çocuklarda meyve ve sebze tüketimi arttıkça antioksidan alımları artmaktadır. Ayrıca, BTS antioksidanı ile yağlar ve yağlı tohumların tüketim miktarı arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon bulunmaktadır. ($p<0,05$). Otizmlili çocuklarda yağlar ve yağlı tohumların tüketimi arttıkça BTS antioksidanı artmıştır. Yağlar ve yağlı tohumların tüketimi ile TAS (mmol/L) değeri arasında da pozitif yönlü anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$). Yağlar ve yağlı tohumların tüketimi arttıkça otizmlili çocukların TAS (mmol/L) değeri de artmıştır. Otizmlili çocuklarda tahıllar ile TOS değeri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır. ($p<0,05$). Tahıl tüketimi arttıkça TOS ($\mu\text{mol/L}$) değeri artmaktadır. Diğer besin gruplarında anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Çizelge 4.21. Otizmli çocukların BTS antioksidanı, BTK antioksidanı, TAS, TOS ve OSİ değerleri ile besin grupları tüketim miktarları arasındaki ilişki

Besin grubu	Otizmli (n=25)									
	BTS antioksidanı		BTK antioksidanı		TAS (mmol/L)		TOS (μmol/L)		OSİ	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Et grubu	0,395	0,051	0,368	0,070	0,201	0,334	0,038	0,858	-0,020	0,923
Süt grubu	-0,084	0,690	0,000	0,999	0,180	0,390	0,278	0,178	0,227	0,275
Tahıllar	0,082	0,698	0,201	0,336	0,373	0,066	0,471	0,018*	0,381	0,060
Kurubaklagiller	-0,165	0,432	-0,081	0,702	-0,109	0,604	-0,071	0,735	-0,087	0,678
Meyveler ve sebzeler	0,460	0,021*	0,660	<0,001*	0,109	0,606	0,204	0,327	0,204	0,329
Yağlar ve yağlı tohumlar	0,332	0,105	0,599	0,002*	0,432	0,031*	0,013	0,949	-0,091	0,667
Şeker ve şekerli besinler	0,047	0,824	0,041	0,846	0,133	0,526	0,150	0,473	0,129	0,538

Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. BTS; besin tüketim sıklığı, BTK; besin tüketim kaydı, TAS; total antioksidan kapasite, TOS; total oksidan kapasite, OSİ; oksidatif stres indeksi. *p<0,05.

Çizelge 4.22. Sağlıklı çocukların BTS antioksidanı, BTK antioksidanı, TAS, TOS ve OSİ değerleri ile besin grupları tüketim miktarları arasındaki ilişki

76

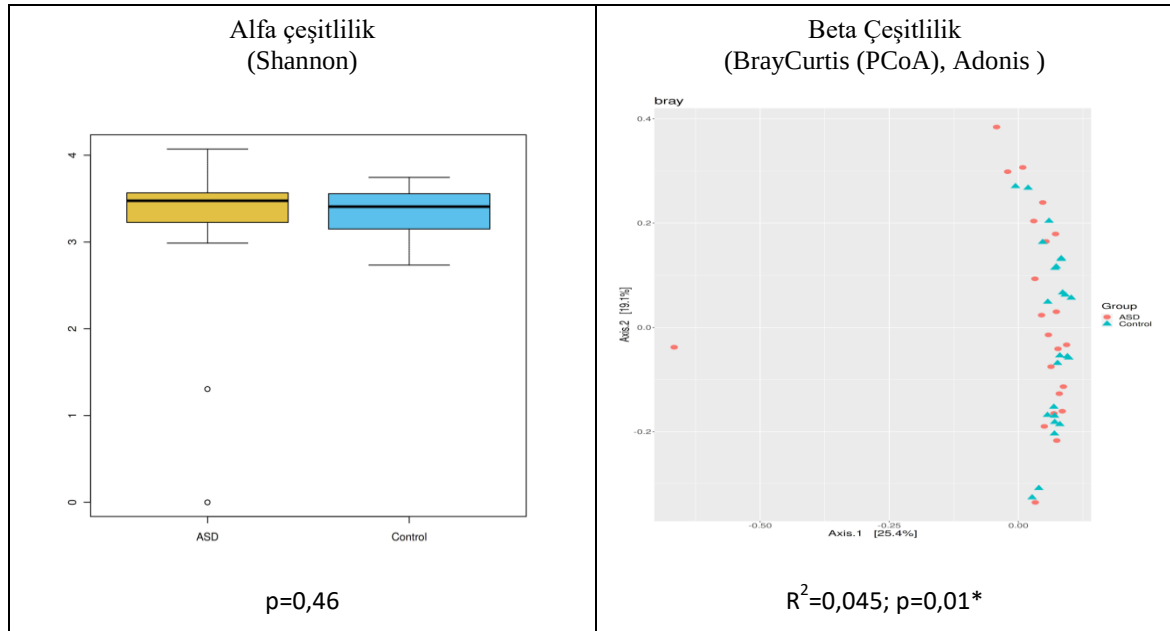
Besin grubu	Sağlıklı (n=25)									
	BTS antioksidanı		BTK antioksidanı		TAS (mmol/L)		TOS (μmol/L)		OSİ	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Et grubu	0,177	0,398	0,070	0,739	0,258	0,212	0,046	0,828	-0,001	0,996
Süt grubu	-0,055	0,795	0,013	0,949	0,303	0,140	0,365	0,072	0,382	0,059
Tahıllar	0,290	0,160	0,052	0,807	0,377	0,063	0,190	0,364	0,123	0,557
Kurubaklagiller	-0,204	0,328	0,145	0,488	-0,144	0,491	-0,186	0,373	-0,157	0,454
Meyveler ve sebzeler	0,070	0,740	0,484	0,014*	-0,146	0,486	-0,016	0,939	0,041	0,847
Yağlar ve yağlı tohumlar	0,137	0,513	0,295	0,153	-0,233	0,263	0,064	0,760	0,129	0,538
Şeker ve şekerli besinler	0,201	0,335	0,104	0,622	0,047	0,822	0,165	0,430	0,128	0,543

Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. BTS; besin tüketim sıklığı, BTK; besin tüketim kaydı, TAS; total antioksidan kapasite, TOS; total oksidan kapasite, OSİ; oksidatif stres indeksi. *p<0,05.

4.13. Çocukların Oral Mikrobiyota Bileşimi

Çocukların tükürük örneklerinden yapılan oral mikrobiyota analizlerinden elde edilen sonuçlar aşağıda verilmiştir.

Otizmli ve sağlıklı çocukların oral mikrobiyota bileşiminin alfa ve beta çeşitliliği Şekil 4.1’de verilmiştir. Alfa çeşitlilikte Shannon indeksine göre yoğunluk ve çeşitlilik bir arada değerlendirildiğinde otizmli ve sağlıklı grup arasında farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Beta çeşitlilikte, BrayCurtis analizine göre otizmli ve sağlıklı grubun düzlemsel dağılımları benzer olmasına rağmen, Adonis testine göre anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$).



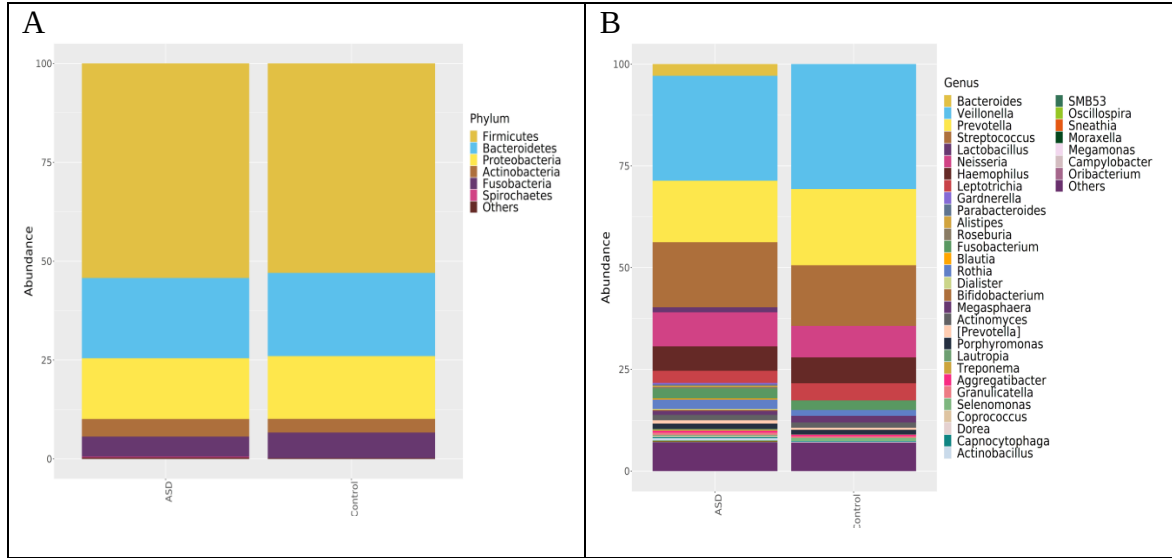
ASD: Otizmli grup, Control: Sağlıklı grup, PCoA: Ana koordinat analizi, * $p<0,05$.

Şekil 4.1. Çocukların oral mikrobiyota bileşiminin alfa ve beta çeşitliliği

Çocukların oral mikrobiyota bileşiminin filum ve cins düzeyinde dağılımı Şekil 4.2’de verilmiştir. Otizmli çocuklarda en baskın filumlar: %42 *Firmicutes*, %34 *Bacteroidetes*, %14,8 *Proteobacteria*, %4,8 *Fusobacteria*’dır. Sağlıklı çocuklarda en baskın filumlar: %51,9 *Firmicutes*, %21,3 *Bacteroidetes*, %16,2 *Proteobacteria*, %6,7 *Fusobacteria*’dır. Otizmli çocuklarda *Bacteroidetes* yoğunluğu, sağlıklı çocuklardan daha fazla, *Firmicutes* yoğunluğu sağlıklı çocuklardan daha azdır.

Otizmli çocuklarda cins düzeyinde en çok bulunan bakteriler: %23 *Veillonella*, %14,4 *Streptococcus*, %13,8 *Prevotella*, %12,3 *Bacteroides*, %7,4 *Neisseria*’dır. . Sağlıklı

çocuklarda cins düzeyinde en çok bulunan bakteriler: %30,2 *Veillonella*, %18,9 *Prevotella*, %14,3 *Streptococcus*, %7,9 *Neisseria*'dır. Otizmlı çocuklarda baskın olan cinslerden *Veillonella* ve *Prevotella* sağlıklı çocuklara göre daha düşük yoğunlukta olup, *Bacteroides* cinsi sağlıklı çocuklara göre daha fazladır.

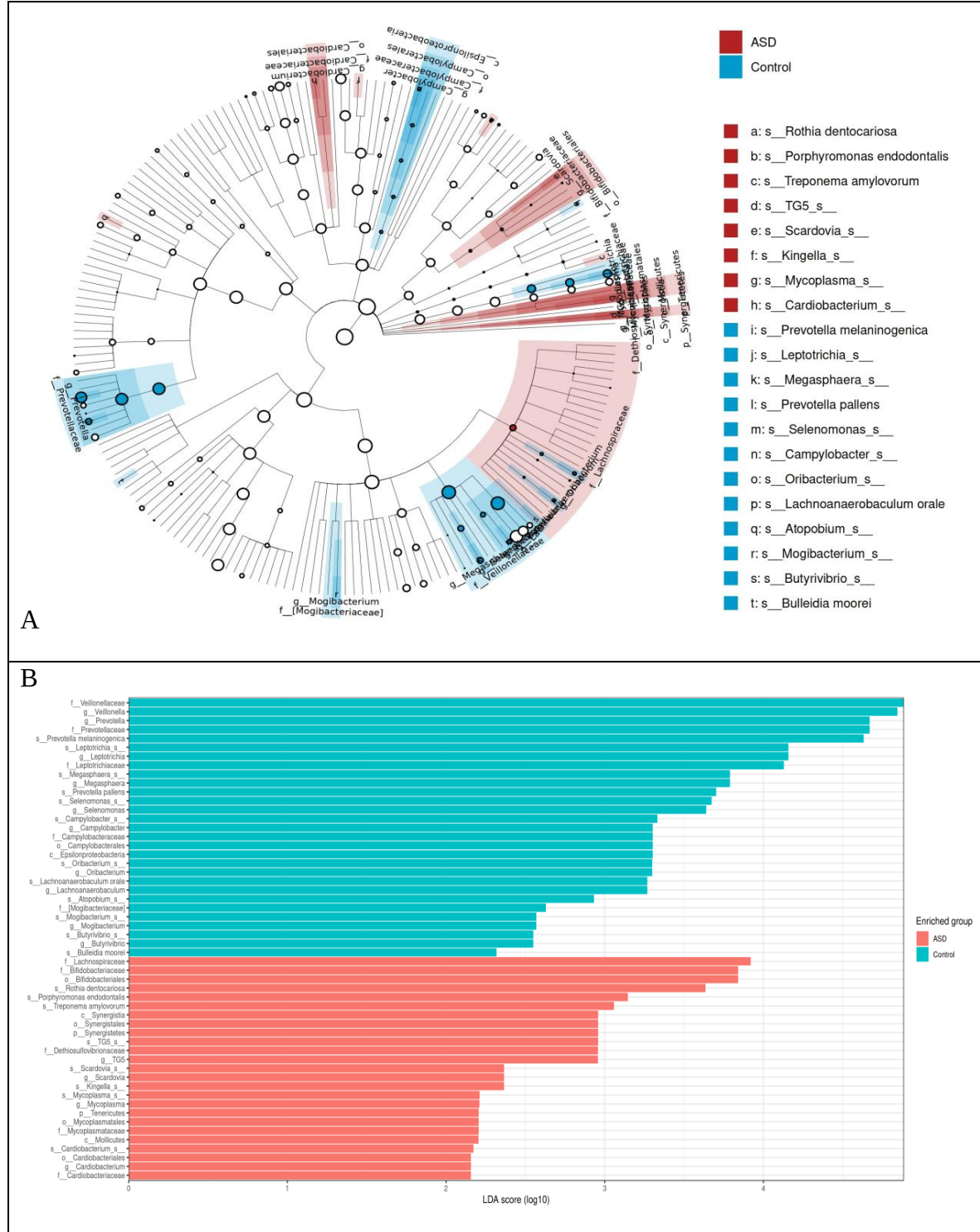


ASD: Otizmlı grup, Control: Sağlıklı grup.

Şekil 4.2. Çocukların oral mikrobiyota bileşiminin filum (A) ve cins (B) düzeyinde dağılımı

Çocukların oral mikrobiyota bileşiminin LEfSe analizi sonuçları ve LDA skorları Şekil 4.3'te verilmiştir. LEfSe analizi sonuçları LDA skoruna göre incelendiğinde, otizmlı çocukların oral mikrobiyotasında: *Firmicutes* filumunda *Lachnospiraceae* ailesinde, *Actinobacteria* filumunda *Bifidobacteriaceae* ailesi ve *Micrococcaceae* ailesindeki *Rothia* cinsinde *Rothia dentocariosa* türünde, *Bacteroidetes* filumunda *Porphyromonas* cinsinde *Porphyromonas endodontalis* türünde, *Spirochaetes* filumunda *Treponema* cinsinde *Treponema amylovorum* türünde, *Synergistetes* filumunda *TG5* cinsinde, *Actinobacteria* filumunda *Scardovia* cinsinde, *Proteobacteria* filumunda *Kingella* ve *Cardiobacterium* cinslerinde, *Tenericutes* filumunda *Mycoplasma* cinsinde göreceli bolluklar sağlıklı çocuklara göre fazladır. ($p < 0,05$). Sağlıklı çocukların oral mikrobiyotasında ise: *Firmicutes* filumunda *Veillonella*, *Butyrivibrio*, *Mogibacterium*, *Megasphaera*, *Oribacterium*, *Selenomonas* cinslerinde ve *Lachnoanaerobaculum orale*, *Bulleidia moorei* türlerinde, *Bacteroidetes* filumunda *Prevotella* cinsinde *Prevotella melaninogenica* ve *Prevotella pallens* türlerinde, *Fusobacteria* filumunda *Leptotrichia* cinsinde,

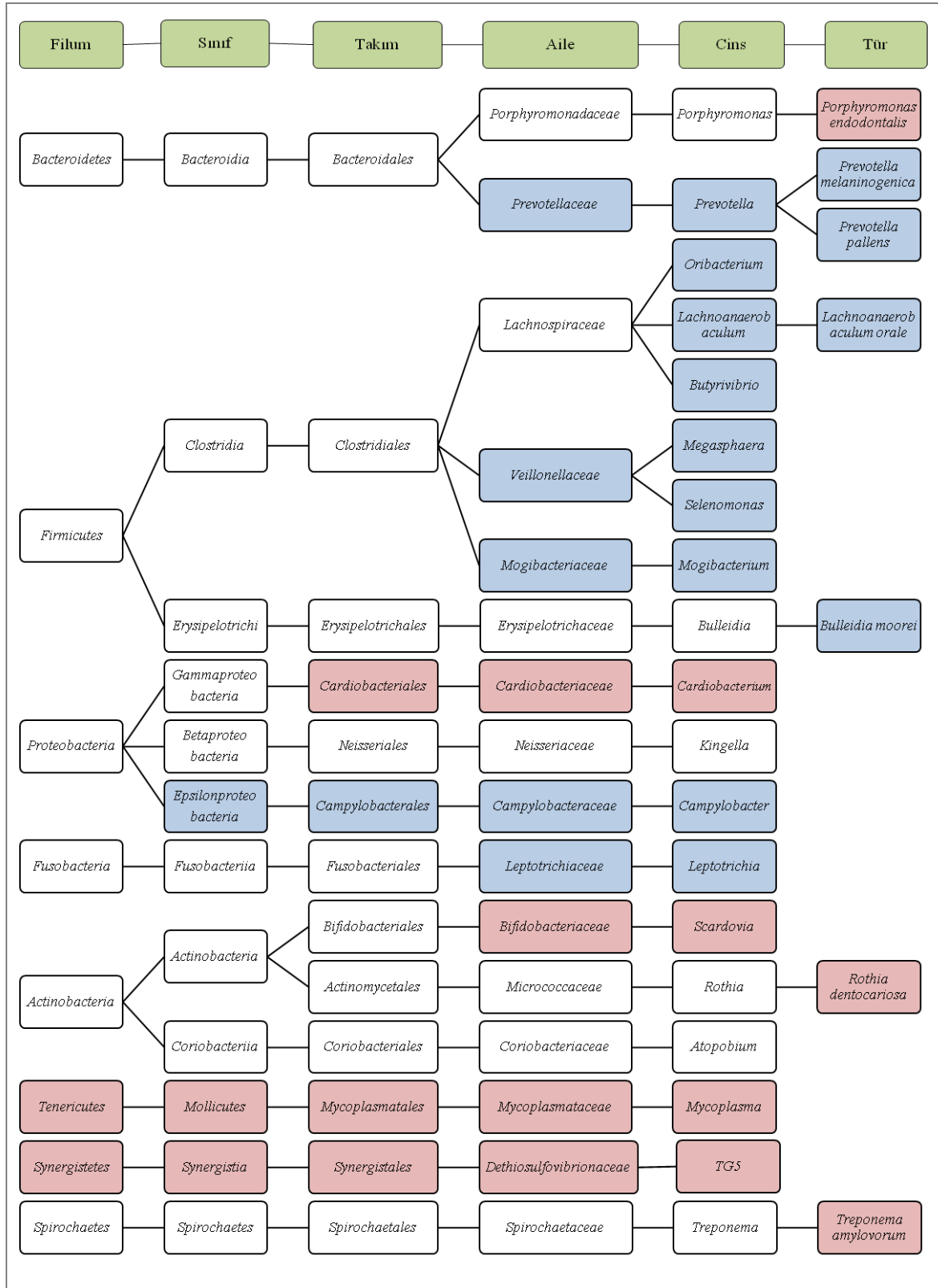
Proteobacteria filumunda *Campylobacter* cinsinde, *Actinobacteria* filumunda *Atopobium* cinsinde göreceli bolluklar otizmlili çocuklara göre fazladır ($p < 0,05$).



ASD: Otizmlili grup, Control: Sağlıklı grup

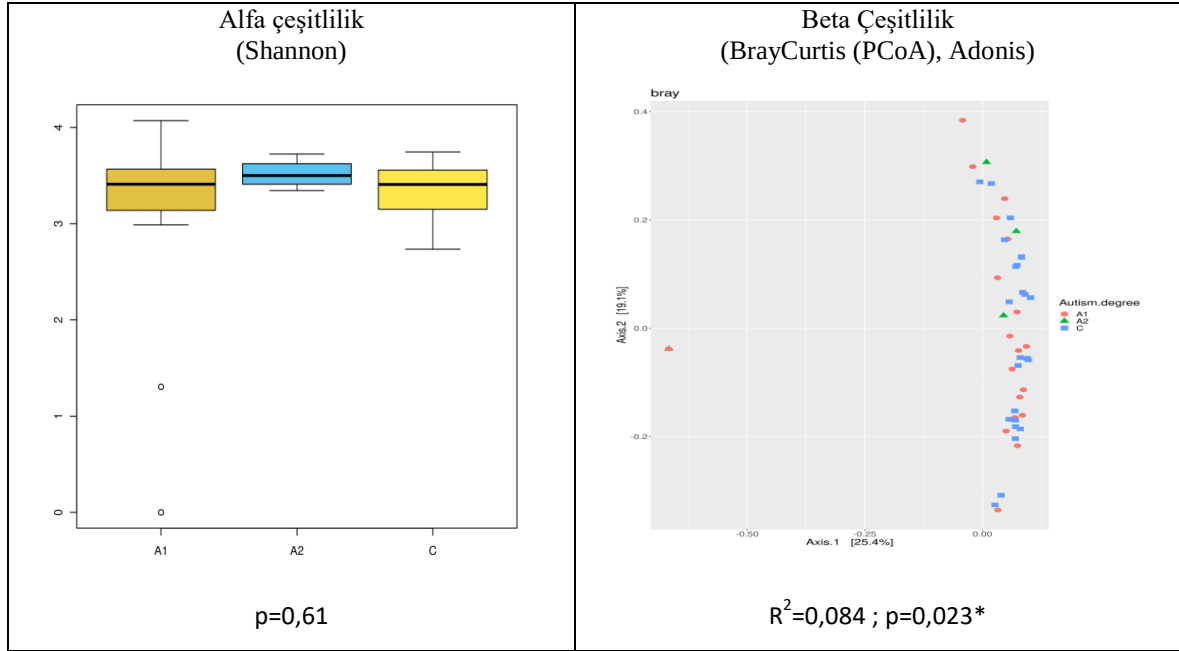
Şekil 4.3. Çocukların oral mikrobiyota bileşiminin LEfSe analizi sonuçları (A) ve LDA skorları (B)

LEfSe analizi sonucuna göre otizmli ve sağlıklı çocukların oral mikrobiyota bileşiminde göreceli bollukları anlamlı olarak fazla bulunan bakteriler Şekil 4.4’de verilmiştir. Otizmli çocuklarda, filum düzeyinde *Tenericutes* ve *Synergistetes*; sınıf düzeyinde *Mollicutes* ve *Synergistia*; takım düzeyinde *Cardiobacteriales*, *Mycoplasmatales* ve *Synergistales*; aile düzeyinde *Cardiobacteriaceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Mycoplasmataceae* ve *Dethiosulfovibrionaceae*; cins düzeyinde *Cardiobacterium*, *Scardovia*, *Mycoplasma* ve *TG5*; tür düzeyinde *Porphyromonas endodontalis*, *Rothia dentocariosa* ve *Treponema amylovorum* göreceli bollukları sağlıklı çocuklara göre daha fazla olan bakterilerdir. Sağlıklı çocuklarda ise; sınıf düzeyinde *Epsilonproteobacteria*, takım düzeyinde *Campylobacterales*, aile düzeyinde *Prevotellaceae*, *Veillonellaceae*, *Mogibacteriaceae*, *Campylobacteraceae* ve *Leptotrichiaceae*, cins düzeyinde *Prevotella*, *Oribacterium*, *Lachnoanaerobaculum*, *Butyrivibrio*, *Megasphaera*, *Selenomonas*, *Mogibacterium*, *Campylobacter* ve *Leptotrichia*, tür düzeyinde *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella pallaens*, *Lachnoanaerobaculum orale* ve *Bulleidia moorei* göreceli bollukları otizmli çocuklara göre daha fazla olan bakterilerdir.



Şekil 4.4. LEfSe analizi sonucuna göre otizmliler (pembe) ve sağlıklı (mavi) çocukların oral mikrobiyota bileşiminde göreceli bollukları baskın olan bakteriler

Çocukların otizm derecesine göre oral mikrobiyota bileşiminin alfa ve beta çeşitliliği Şekil 4.5'te verilmiştir. Alfa çeşitlilikte otizm derecesine göre gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Beta çeşitlilikte BrayCurtis analizine göre dağılımları benzer olmasına rağmen, Adonis testine göre anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$).

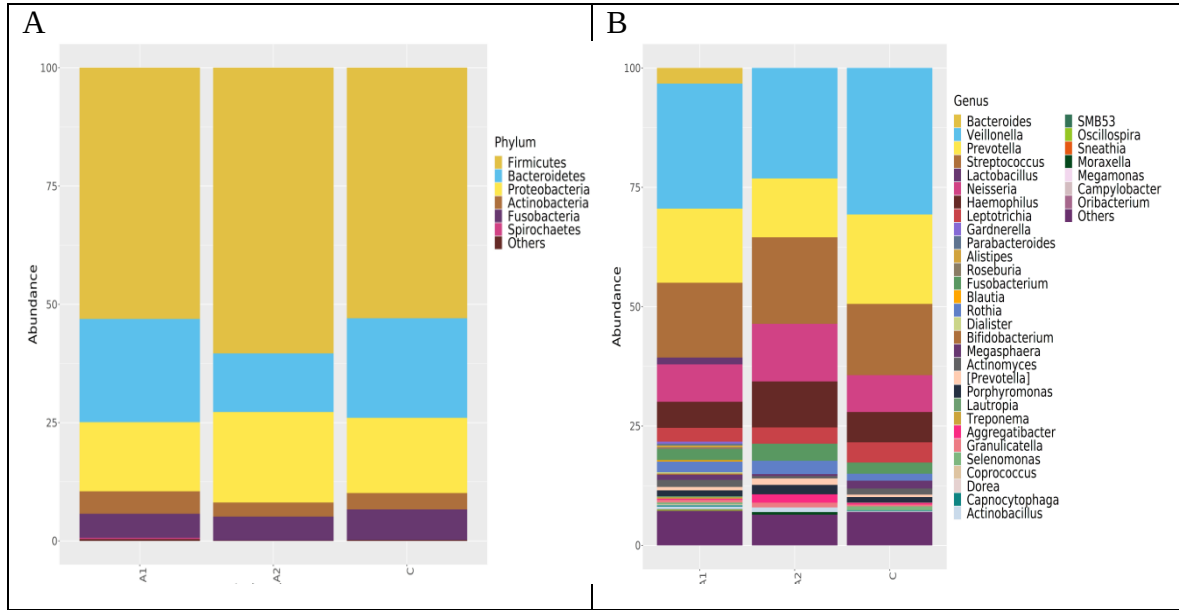


A1: Hafif-orta otizm grubu, A2: Ağır otizm grubu, C: Sağlıklı grup, PCoA: Ana koordinat analizi, * $p<0,05$.

Şekil 4.5. Otizm derecesine göre oral mikrobiyota bileşiminin alfa ve beta çeşitliliği

Çocukların otizm derecesine göre oral mikrobiyota bileşiminin filum ve cins düzeyinde dağılımı Şekil 4.6'da verilmiştir. Hafif-orta otizmlili grupta en baskın bulunan filumlar: %41,1 *Firmicutes*, %36,8, *Bacteroidetes*, %13,1 *Proteobacteria*, %4,5 *Fusobacteria*'dır. Ağır otizmlili grupta en baskın bulunan filumlar: %47,2 *Firmicutes*, % 25,4 *Proteobacteria*, %16,8 *Bacteroidetes*, % 6,6 *Fusobacteria*'dır. Ağır otizmlili grupta hafif-orta otizmlili çocuklara göre *Firmicutes* ve *Proteobacteria* yoğunluğu daha fazla, *Bacteroidetes* yoğunluğu daha azdır.

Hafif-orta otizmlili grupta en baskın bulunan cinsler: %22,9 *Veillonella*, %14,2 *Bacteroides*, %14,1 *Prevotella*, %13,8 *Streptococcus*, %6,7 *Neisseria*'dır. Ağır otizmlili grupta en baskın bulunan cinsler: %23,1 *Veillonella*, %18,2 *Streptococcus*, %12,3 *Prevotella*, %12 *Neisseria*, %3,4 *Fusobacterium*'dur. Ağır otizmlili çocuklarda *Bacteroides* cinsi daha az, *Streptococcus*, *Neisseria* ve *Fusobacterium* cinsleri daha fazladır.

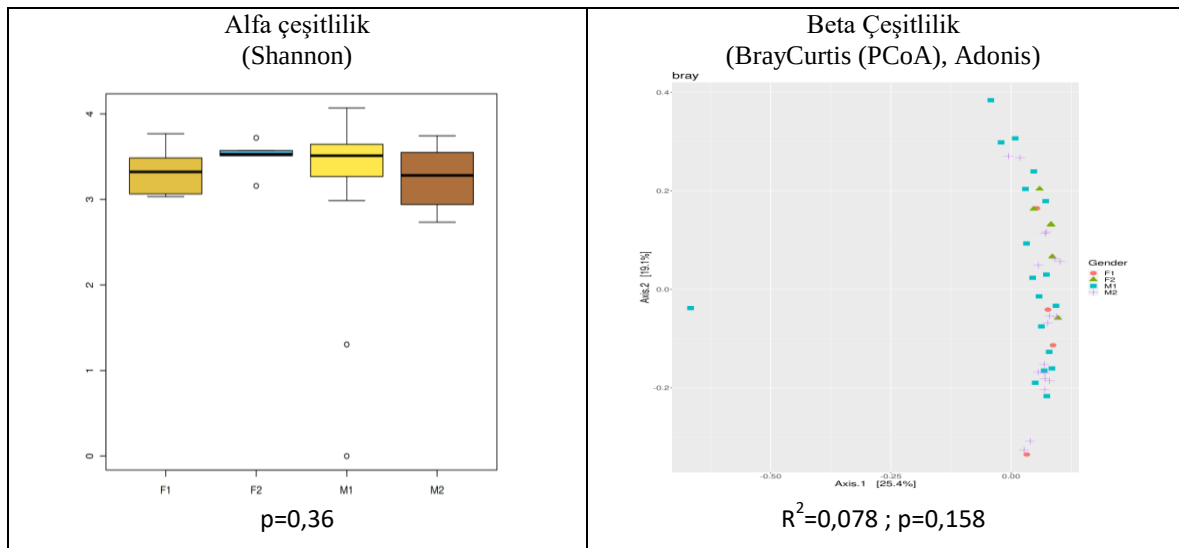


A1: Hafif-orta otizm grubu, A2: Ağır otizm grubu, C: Sağlıklı grup

Şekil 4.6. Otizm derecesine göre oral mikrobiyota bileşiminin filum (A) ve cins (B) düzeyinde dağılımı

4.14. Çocukların Cinsiyete Göre Oral Mikrobiyota Bileşimi

Çocukların cinsiyete göre oral mikrobiyota bileşiminin alfa ve beta çeşitliliği Şekil 4.7’de verilmiştir. Alfa ve beta çeşitlilikte cinsiyete göre gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

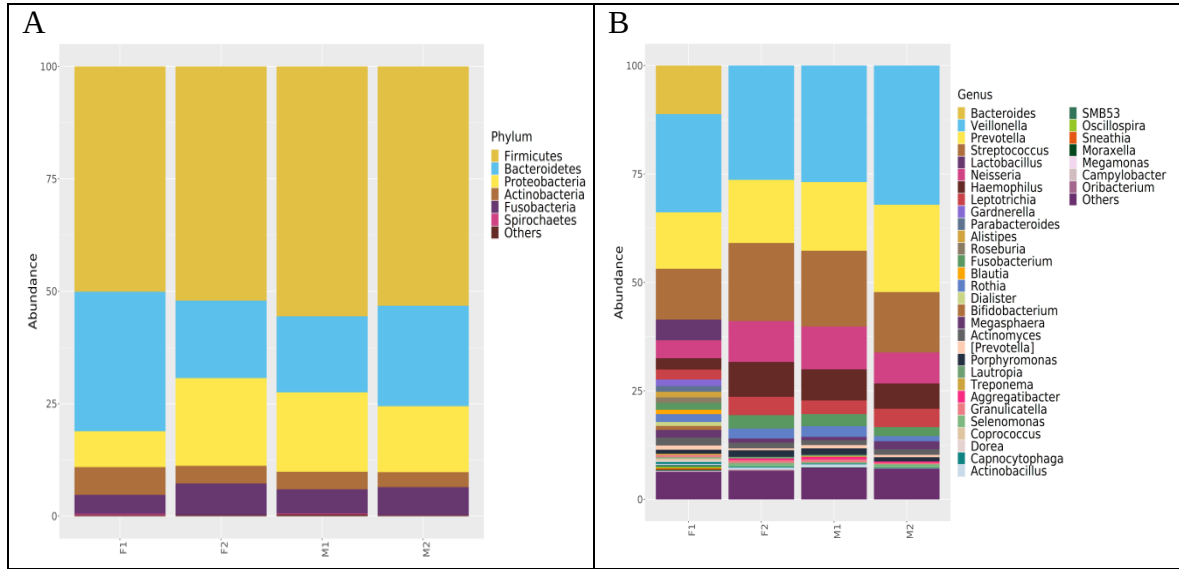


F1: Otizmlı kızlar, F2: Sağlıklı kızlar, M1: Otizmlı erkekler, M2: Sağlıklı erkekler, PCoA: Ana koordinat analizi

Şekil 4.7. Çocukların cinsiyete göre oral mikrobiyota bileşiminin alfa ve beta çeşitliliği

Çocukların cinsiyete göre oral mikrobiyota bileşiminin filum ve cins düzeyinde dağılımları Şekil 4.8’de verilmiştir. Otizmli erkek çocuklarda baskın olan filumlar: %50,4 *Firmicutes*, %19,5 *Proteobacteria*, %19,1 *Bacteroidetes*, %6 *Fusobacteria*, %4,3 *Actinobacteria*’dır. Sağlıklı erkek çocuklarda baskın olan filumlar: %52,1 *Firmicutes*, %22,4 *Bacteroidetes*, %15,3 *Proteobacteria*, %6,6 *Fusobacteria*, %3,5 *Actinobacteria*’dır. Otizmli kız çocuklarda baskın olan filumlar: %65,8 *Bacteroidetes*, %24,1 *Firmicutes*, %4,9 *Proteobacteria*, %2,4 *Actinobacteria*’dır. Sağlıklı kız çocuklarda baskın olan filumlar: %51,6 *Firmicutes*, %19,4 *Proteobacteria*, %17,8 *Bacteroidetes*, %3,9 *Actinobacteria*’dır. Otizmli kız çocuklarda *Bacteroidetes* filumu yoğunluğu daha fazla, *Firmicutes* ve *Proteobacteria* filumları yoğunluğu daha azdır.

Otizmli erkek çocuklarda baskın olan cinsler: %26,9 *Veillonella*, %17,5 *Streptococcus*, %15,9 *Prevotella*, %9,6 *Neisseria*, %7,1 *Haemophilus*’dur. Sağlıklı erkek çocuklarda baskın olan cinsler: %31,4 *Veillonella*, %20,1 *Prevotella*, %13,4 *Streptococcus*, %7,5 *Neisseria*, %6 *Haemophilus*’dur. Otizmli kız çocuklarda baskın olan cinsler: %40,2 *Bacteroides*, %14,2 *Veillonella*, %9,1 *Prevotella*, %4,7 *Parabacteroides*, %4,7 *Alistipes*’tir. Sağlıklı kız çocuklarda baskın olan cinsler: %26,3 *Veillonella*, %17,3 *Streptococcus*, %15,1 *Prevotella*, %7,9 *Haemophilus*’dur. Otizmli erkek çocuklarda sağlıklı erkeklere kıyasla *Streptococcus* cinsi yoğunluğu fazla, *Veillonella* ve *Prevotella* cinslerinde yoğunluk daha azdır. Otizmli kız çocuklarda sağlıklı kızlara kıyasla *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Alistipes* cinlerinde yoğunluk fazla, *Veillonella* ve *Prevotella* cinslerinde yoğunluk daha azdır.



F1: Otizmlı kızlar, F2: Sağlıklı kızlar, M1: Otizmlı erkekler, M2: Sağlıklı erkekler

Şekil 4.8. Çocukların cinsiyete göre oral mikrobiyota bileşiminin filum (A) ve cins (B) düzeyinde dağılımları

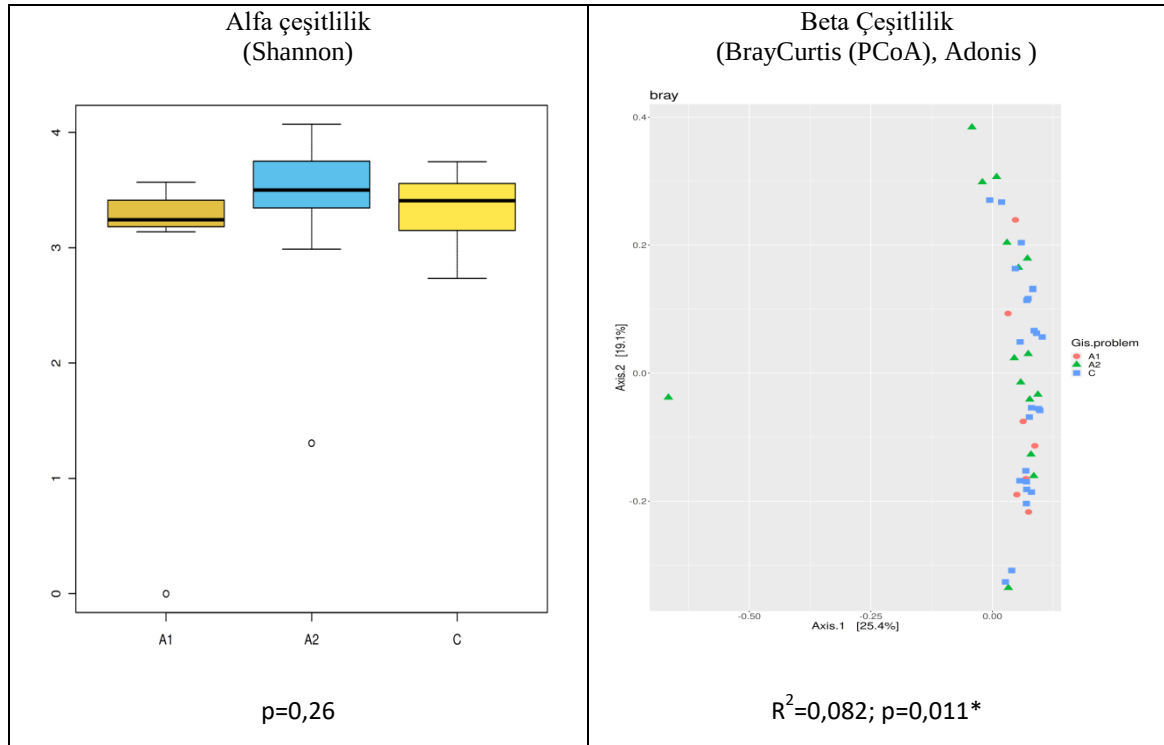
Çocukların cinsiyete göre oral mikrobiyota bileşiminin LEfSe analizi sonuçları ve LDA skorları Şekil 4.9’da verilmiştir. Otizmlı gruptaki erkek çocuklarda: *Proteobacteria* filumu *Actinobacillus* cinsi göreceli bolluğu sağlıklı erkek çocuklardan fazladır. Sağlıklı gruptaki erkek çocuklarda: *Bacteroidetes* filumu *Prevotella melaninogenica* türünde, *Firmicutes* filumu *Megasphaera*, *Selenomonas* ve *Mogibacterium* cinslerinde ve *Lachnoanaerobaculum orale* türünde göreceli bolluklar daha fazladır. Otizmlı gruptaki kız çocuklarda: *Firmicutes* filumu *GMB53*, *Dorea* ve *Megamonas* cinslerinde, *Bacteroidetes* filumu *Porphyromonas endodontalis* türünde göreceli bolluklar sağlıklı kız çocuklardan daha fazladır. Sağlıklı gruptaki kız çocuklarda: *Proteobacteria* filumu *Campylobacter* cinsinde, *Firmicutes* filumu *Oribacterium* ve *Butyrivibrio* cinslerinde, *Firmicutes* filumu *Mogibacteriaceae* ailesinde göreceli bolluklar daha fazladır.

F1: Otizmlı kızlar, F2: Sağlıklı kızlar, M1: Otizmlı erkekler, M2: Sağlıklı erkekler.

Şekil 4.9. Çocukların cinsiyete göre oral mikrobiyota bileşiminin LEfSe analizi sonuçları (A) ve LDA skorları (B)

4.15. Gastrointestinal Sistem Problemi Olan Otizmlı Çocuklarda Oral Mikrobiyota Bileşimi

Otizmlı çocuklarda GİS problemi varlığına göre oral mikrobiyota bileşimi alfa ve beta çeşitliliği Şekil 4.10'da verilmiştir. GİS problemi yaşama durumuna göre alfa çeşitlilikte gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmezken ($p>0,05$), beta çeşitlilikte Adonis testine göre anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$).

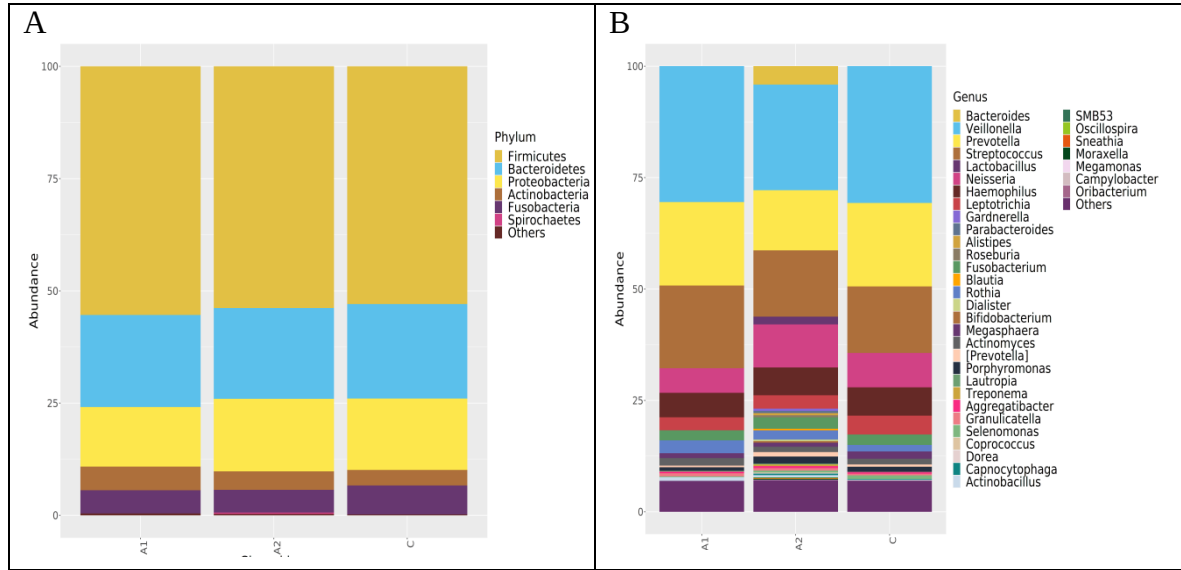


A1: GİS problemi olan otizmlı grup, A2: GİS problemi olmayan otizmlı grup, C: Sağlıklı grup, PCoA: Ana koordinat analizi, * $p<0,05$.

Şekil 4.10. Otizmlı çocuklarda GİS problemi varlığına göre oral mikrobiyota bileşimi alfa ve beta çeşitliliği

Otizmlı çocuklarda GİS problemi varlığına göre oral mikrobiyota bileşiminin filum ve cins düzeyinde dağılımları Şekil 4.11'de verilmiştir. GİS problemi olan otizmlı çocuklarda en baskın filumlar: %55,2 *Firmicutes*, %20,9 *Bacteroidetes*, %13,2 *Proteobacteria*, %5,2 *Actinobacteria*, %5,1 *Fusobacteria*'dır. GİS problemi olmayan otizmlı çocuklarda en baskın filumlar: %38,7 *Bacteroidetes*, %37,4 *Firmicutes*, %15,4 *Proteobacteria*, % 4,8 *Fusobacteria*, %3,1 *Actinobacteria*'dır. GİS problemi olan otizmlı çocuklarda *Firmicutes* filumu yoğunluğu daha fazla, *Bacteroidetes* filumu yoğunluğu daha azdır.

GİS problemi olan otizmli çocuklarda en baskın cinsler: %30,3 *Veillonella*, %19,1 *Prevotella*, %18,5 *Streptococcus*, %5,5 *Neisseria*, %5,5 *Haemophilus*'dur. GİS problemi olmayan otizmli çocuklarda en baskın cinsler: %20,3 *Veillonella*, %16,8 *Bacteroides*, %11,9 *Prevotella*, %8,2 *Neisseria*, %5,5 *Haemophilus*'dur. GİS problemi olan otizmli çocuklarda *Veillonella* ve *Prevotella* cinsleri yoğunluğu daha fazla, *Bacteroides* yoğunluğu daha azdır.

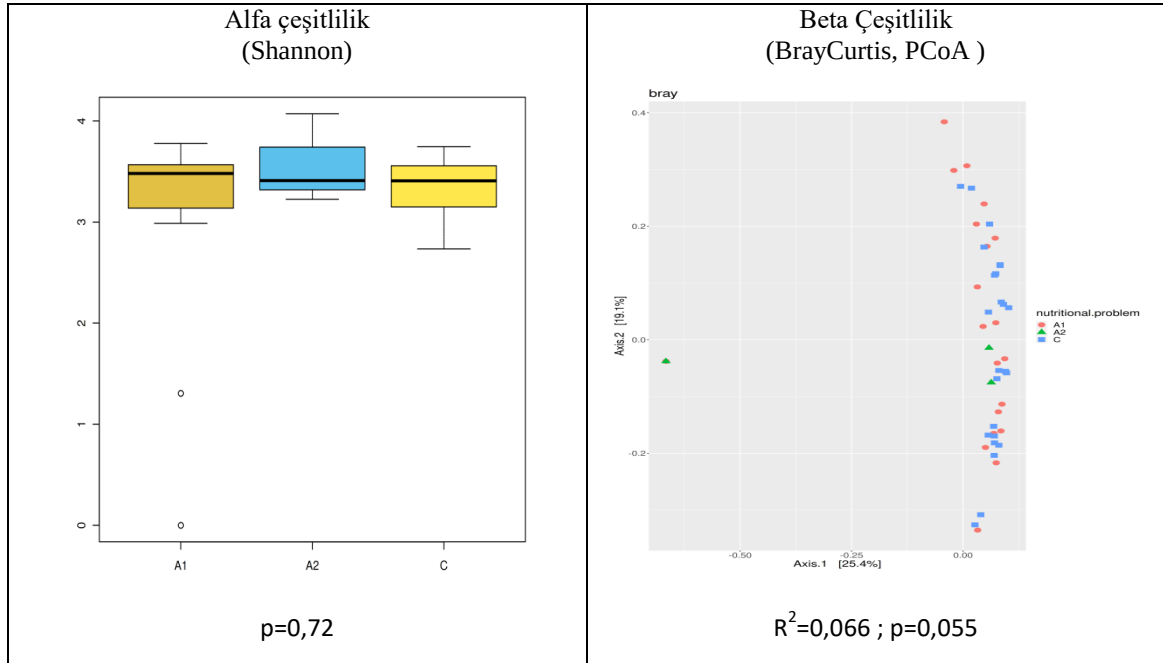


A1: GİS problemi olan otizmli grup, A2: GİS problemi olmayan otizmli grup, C: Sağlıklı grup.

Şekil 4.11. Otizmli çocuklarda GİS problemi varlığına göre oral mikrobiyota bileşiminin filum (A) ve cins (B) düzeyinde dağılımları.

4.16. Beslenme Problemi Olan Otizmli Çocuklarda Oral Mikrobiyota Bileşimi

Otizmli çocuklarda beslenme problemi varlığına göre oral mikrobiyota bileşimi alfa ve beta çeşitliliği Şekil 4.12'de verilmiştir. Beslenme problemi yaşama durumuna göre alfa ve beta çeşitlilikte gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

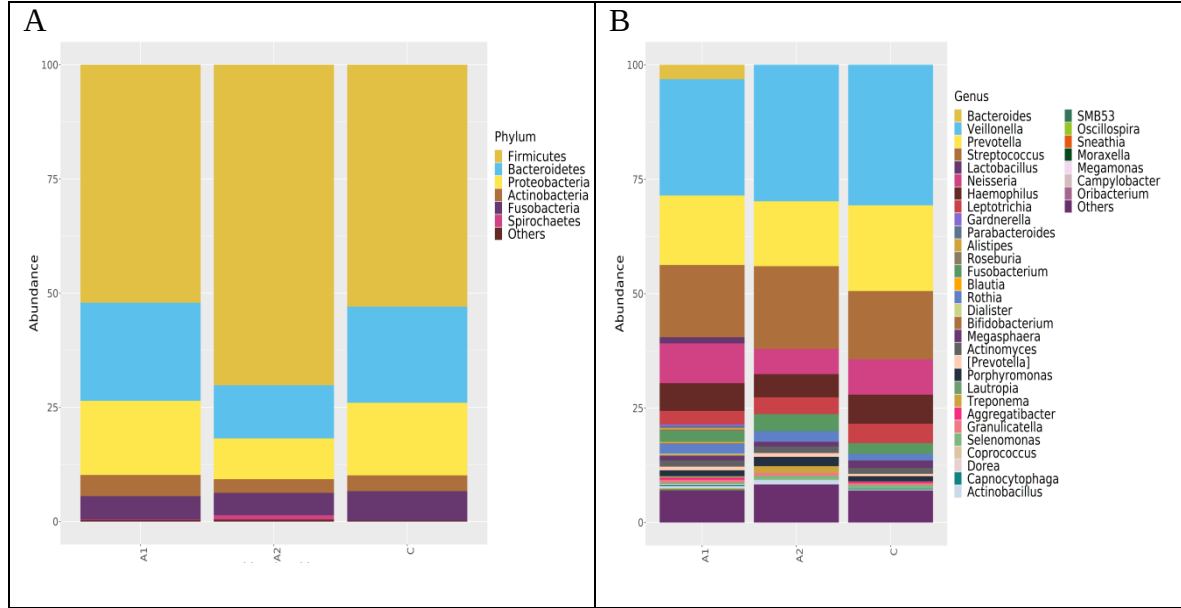


A1: Beslenme problemi olan otizmlı grup, A2: Beslenme problemi olmayan otizmlı grup, C: Sağlıklı grup, PCoA: Ana koordinat analizi.

Şekil 4.12. Otizmlı çocuklarda beslenme problemi varlığına göre oral mikrobiyota bileşimi alfa ve beta çeşitliliği

Otizmlı çocuklarda beslenme problemi varlığına göre oral mikrobiyota bileşiminin filum ve cins düzeyinde dağılımları Şekil 4.13'te verilmiştir. Beslenme problemi yaşayan otizmlı çocuklarda baskın olan filumlar: %40,7 *Firmicutes*, %35,7 *Bacteroidetes*, %14,9 *Proteobacteria*, %4,6 *Fusobacteria*, %3,6 *Actinobacteria*'dır. Beslenme problemi yaşamayan otizmlı çocuklarda baskın olan filumlar: %55,1 *Firmicutes*, %17,5 *Bacteroidetes*, %13,4 *Proteobacteria*, % 7,4 *Fusobacteria*, %4,5 *Actinobacteria*'dır. Beslenme problemi olan otizmlı çocuklarda *Firmicutes* filumu yoğunluğu daha az, *Bacteroidetes* filumu yoğunluğu daha fazladır.

Beslenme problemi yaşayan otizmlı çocuklarda baskın olan cinsler: %22,3 *Veillonella*, %13,8 *Prevotella*, %14 *Streptococcus*, %7,7 *Neisseria*, %5,5 *Haemophilus*'dur. Beslenme problemi yaşamayan otizmlı çocuklarda baskın olan cinsler: %29,7 *Veillonella*, %14,2 *Prevotella*, %18 *Streptococcus*, %5,5 *Neisseria*, %5 *Haemophilus*'dur. Beslenme problemi yaşayan otizmlı çocuklarda *Veillonella* ve *Streptococcus* cinsleri yoğunluğu daha azdır.

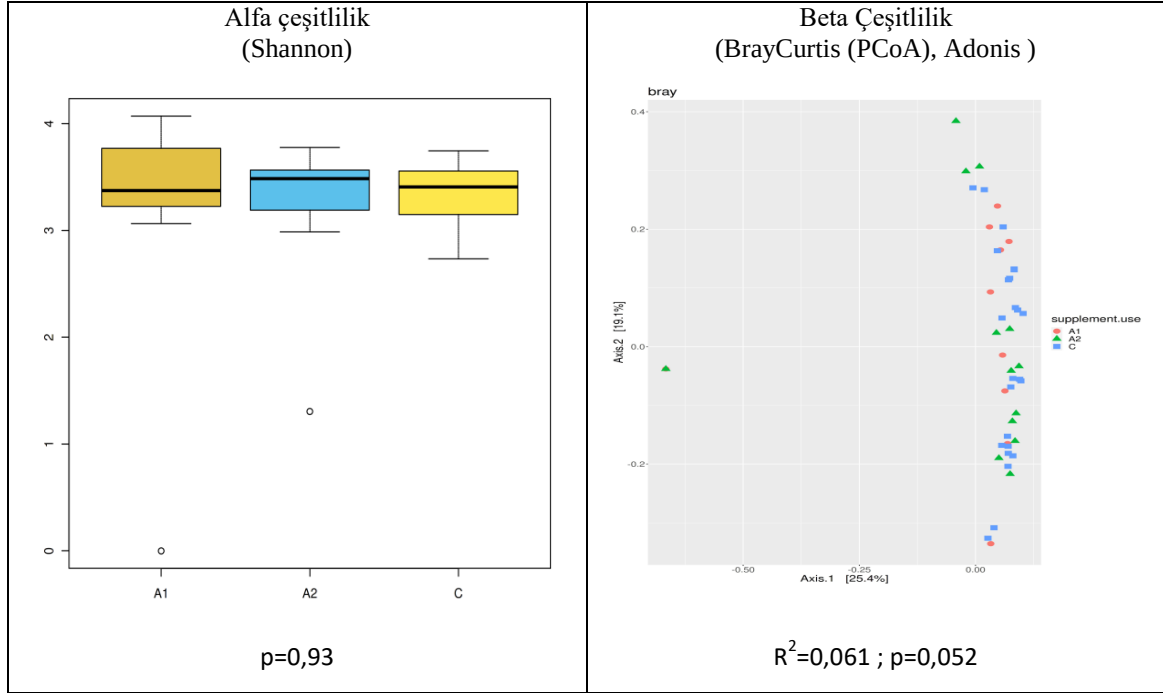


A1: Beslenme problemi olan otizmlı grup, A2: Beslenme problemi olmayan otizmlı grup, C: Sağlıklı grup

Şekil 4.13. Otizmlı çocuklarda beslenme problemi varlığına göre oral mikrobiyota bileşiminin filum (A) ve cins (B) düzeyinde dağılımları

4.17. Otizmlı Çocuklarda Besin Takviyesi Kullanım Durumuna Göre Oral Mikrobiyota Bileşimi

Otizmlı çocuklarda besin takviyesi kullanım durumuna göre oral mikrobiyota bileşimi alfa ve beta çeşitliliği Şekil 4.14'te verilmiştir. Otizmlı çocuklarda besin takviyesi kullanım durumuna göre alfa ve beta çeşitlilikte gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

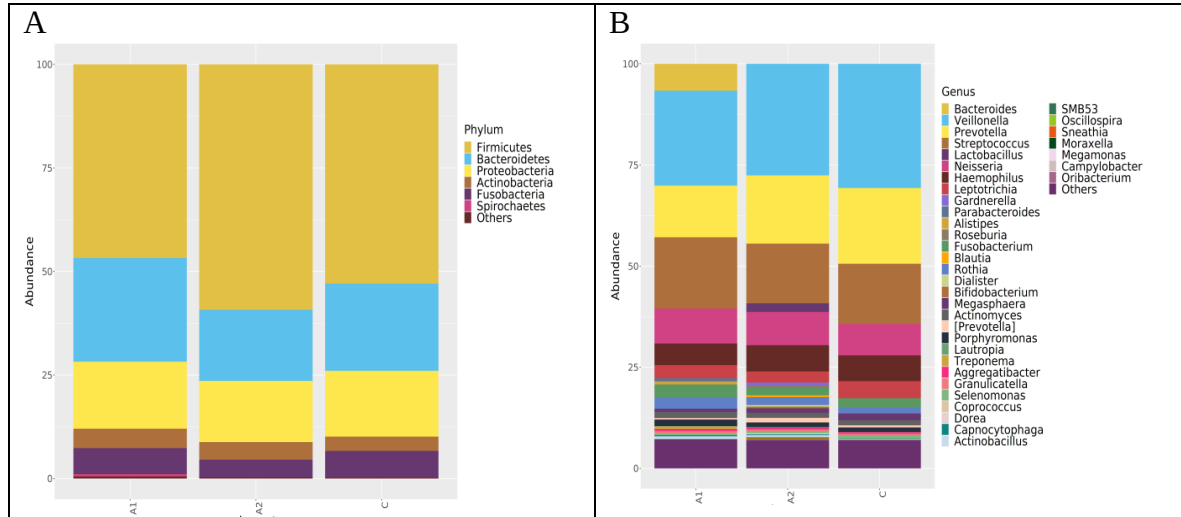


A1: Besin takviyesi kullanan otizmlı grup, A2: Besin takviyesi kullanmayan otizmlı grup, C: Sağlıklı grup, PCoA: Ana koordinat analizi.

Şekil 4.14. Otizmlı çocuklarda besin takviyesi kullanım durumuna göre oral mikrobiyota bileşimi alfa ve beta çeşitliliği

Otizmlı çocuklarda besin takviyesi kullanım durumuna göre oral mikrobiyota bileşiminin filum (A) ve cins (B) düzeyinde dağılımları Şekil 4.15'te verilmiştir. Besin takviyesi kullanan otizmlı çocuklarda baskın olan filumlar: %45,8 *Bacteroidetes*, %34,2 *Firmicutes*, %11,3 *Proteobacteria*, %4,5 *Fusobacteria*, %3,4 *Actinobacteria*'dır. Besin takviyesi kullanmayan otizmlı çocuklarda baskın olan filumlar: %50,4 *Firmicutes*, %21,4 *Bacteroidetes*, %18,7 *Proteobacteria*, %5,2 *Fusobacteria*, %4 *Actinobacteria*'dır. Besin takviyesi kullanan otizmlı çocuklarda *Bacteroidetes* filumu yoğunluğu daha fazla, *Firmicutes* filumu yoğunluğu daha azdır.

Besin takviyesi kullanan otizmlı çocuklarda baskın olan cinsler: %24,2 *Bacteroides*, %17,5 *Veillonella*, %12,9 *Streptococcus*, %9,7 *Prevotella*, %6,1 *Neisseria*, %3,9 *Haemophilus*'dur. Besin takviyesi kullanmayan otizmlı çocuklarda baskın olan cinsler: %28,6 *Veillonella*, %18,1 *Prevotella*, %15,9 *Streptococcus*, %8,9 *Neisseria*, %7,1 *Haemophilus*'dur. Besin takviyesi kullanan otizmlı çocuklarda *Bacteroides* cinsi yoğunluğu daha fazla, *Veillonella* ve *Prevotella* cinsleri yoğunluğu daha azdır.

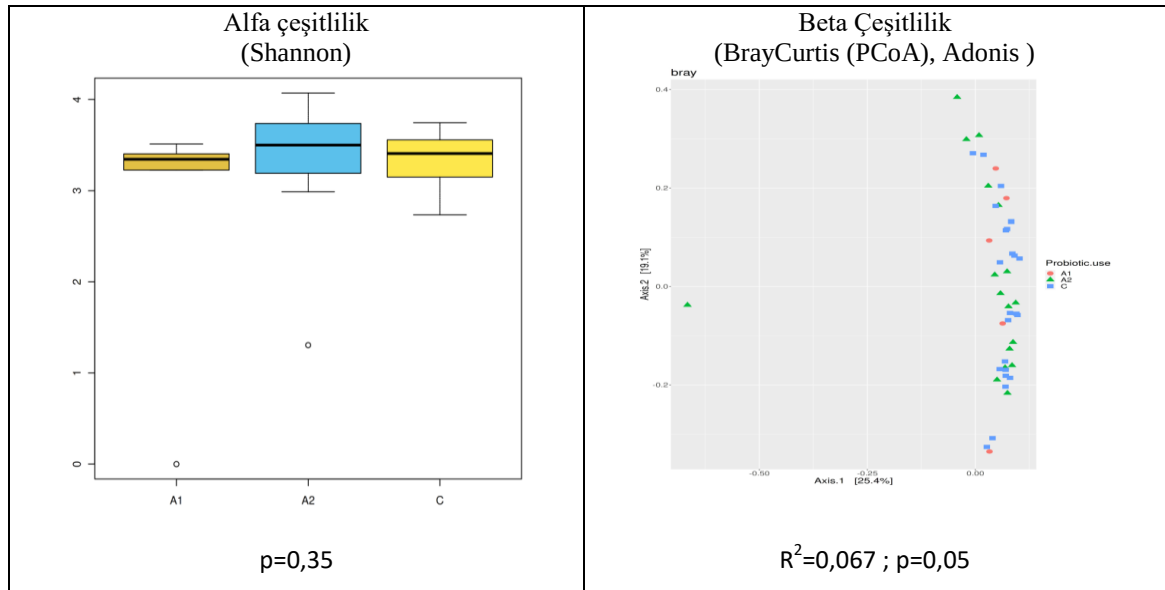


A1: Besin takviyesi kullanan otizmlı grup, A2: Besin takviyesi kullanmayan otizmlı grup, C: Sağlıklı grup.

Şekil 4.15. Otizmlı çocuklarda besin takviyesi kullanım durumuna göre oral mikrobiyota bileşiminin filum (A) ve cins (B) düzeyinde dağılımları

4.18. Otizmlı Çocuklarda Probiyotik Kullanım Durumuna Göre Oral Mikrobiyota Bileşimi

Otizmlı çocuklarda probiyotik kullanım durumuna göre oral mikrobiyota bileşimi alfa ve beta çeşitliliği Şekil 4.16'da verilmiştir. Otizmlı çocuklarda probiyotik kullanım durumuna göre alfa ve beta çeşitlilikte anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

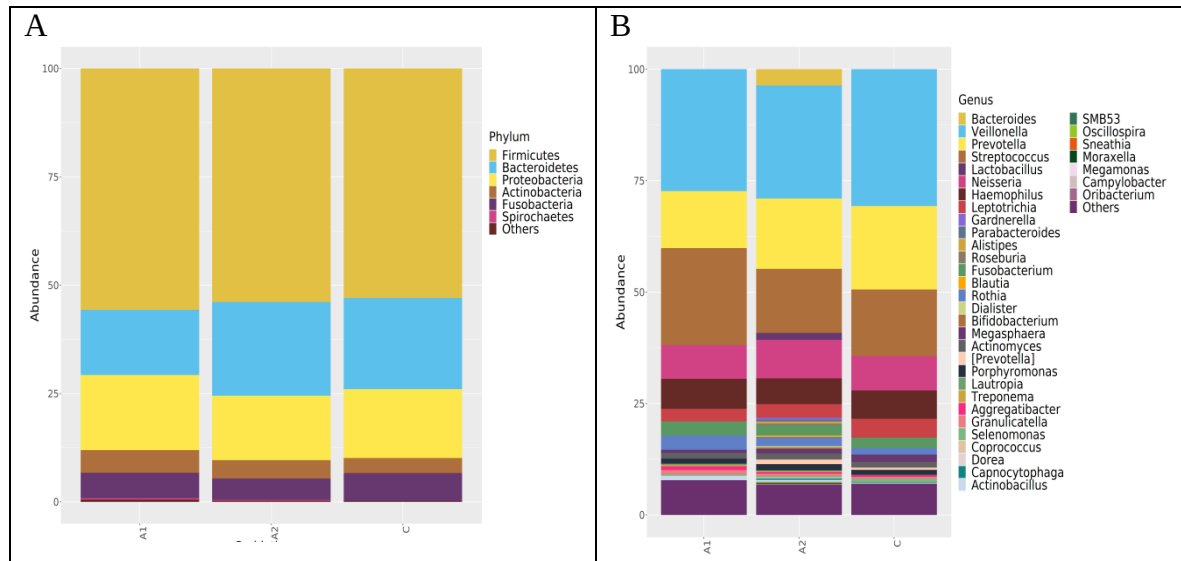


A1: Probiyotik kullanan otizmlı grup, A2: Probiyotik kullanmayan otizmlı grup, C: Sağlıklı grup, PCoA: Ana koordinat analizi.

Şekil 4.16. Otizmlı çocuklarda probiyotik kullanım durumuna göre oral mikrobiyota bileşimi alfa ve beta çeşitliliği

Otizimli çocuklarda probiyotik kullanım durumuna göre oral mikrobiyota bileşiminin filum ve cins düzeyinde dağılımları Şekil 4.17’de verilmiştir. Probiyotik kullanan otizimli çocuklarda baskın olan filumlar: %56,5 *Firmicutes*, %16,6 *Proteobacteria*, %15,1 *Bacteroidetes*, %5,8 *Fusobacteria*, %5,2 *Actinobacteria*’dır. Probiyotik kullanmayan otizimli çocuklarda baskın olan filumlar: %38,6 *Firmicutes*, %38,1 *Bacteroidetes*, %14,4 *Proteobacteria*, %4,7 *Fusobacteria*, %3,3 *Actinobacteria*’dır. Probiyotik kullanan otizimli çocuklarda *Firmicutes* filumu yoğunluğu daha fazla, *Bacteroidetes* filumu yoğunluğu daha azdır.

Probiyotik kullanan otizimli çocuklarda baskın olan cinsler: %27,9 *Veillonella*, %21,9 *Streptococcus*, %12,8 *Prevotella*, %7,1 *Neisseria*, %6,7 *Haemophilus*’dur. Probiyotik kullanmayan otizimli çocuklarda baskın olan cinsler: %21,8 *Veillonella*, %15,2 *Bacteroides*, %14,1 *Prevotella*, %12,6 *Streptococcus*, %7,6 *Neisseria*, %5,2 *Haemophilus*’dur. Probiyotik kullanan otizimli çocuklarda, *Bacteroides* cinsi yoğunluğu daha az, *Streptococcus* cinsi yoğunluğu daha fazladır.

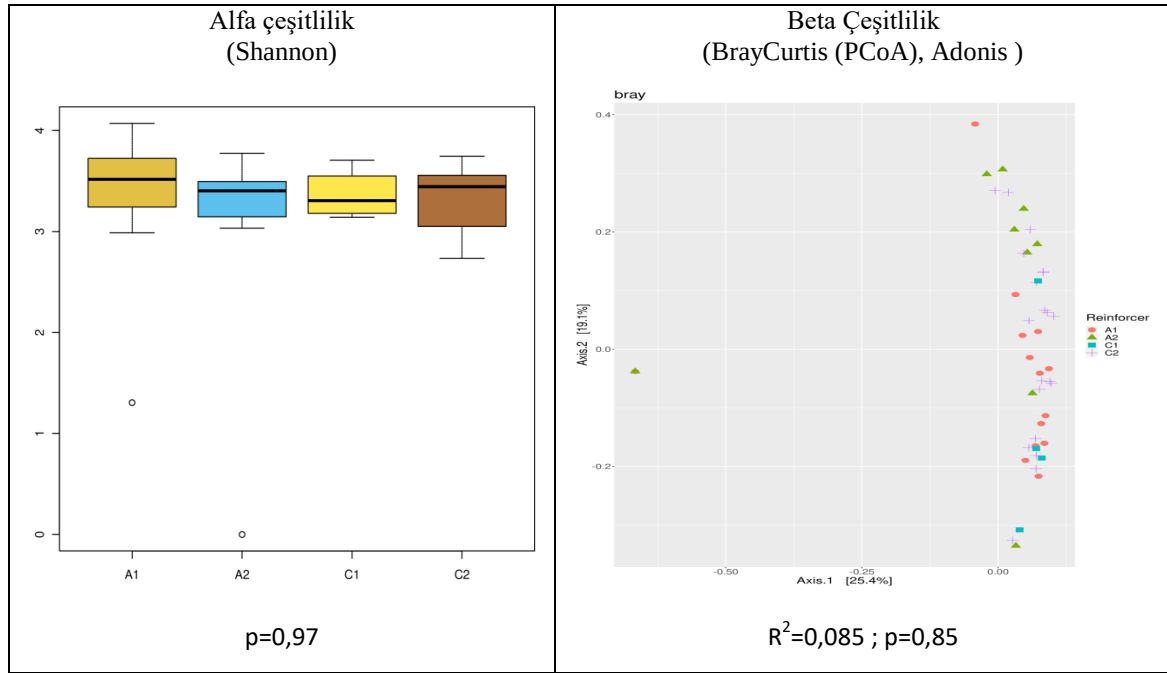


A1: Probiyotik kullanan otizimli grup, A2: Probiyotik kullanmayan otizimli grup, C: Sağlıklı grup.

Şekil 4.17. Otizimli çocuklarda probiyotik kullanım durumuna göre oral mikrobiyota bileşiminin filum (A) ve cins (B) düzeyinde dağılımları

4.19. Çocuklarda Pekiştireç Kullanılması Durumuna Göre Oral Mikrobiyota Bileşimi

Çocuklarda pekiştireç kullanılması durumuna göre oral mikrobiyota bileşimi alfa ve beta çeşitliliği Şekil 4.18’de verilmiştir. Çocuklarda pekiştireç kullanılması durumuna göre oral mikrobiyota bileşimi alfa ve beta çeşitliliğinde anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

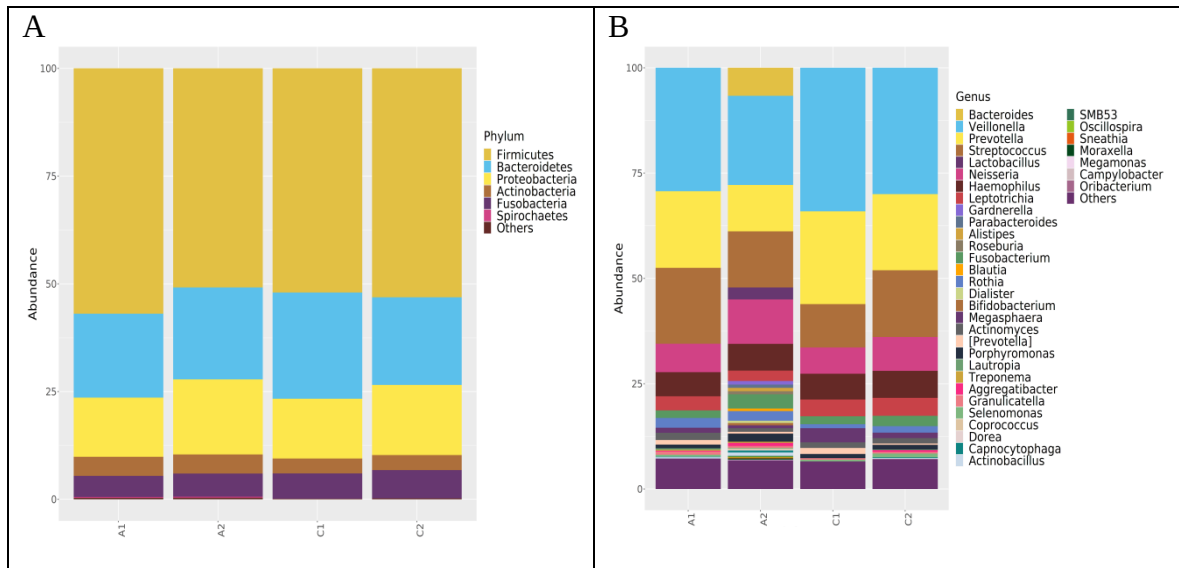


A1: Pekiştireç kullanılan otizimli grup, A2: Pekiştireç kullanılmayan otizimli grup, C1: Pekiştireç kullanılan sağlıklı grup, C2: Pekiştireç kullanılmayan sağlıklı grup, PCoA: Ana koordinat analizi.

Şekil 4.18. Çocuklarda pekiştireç kullanılması durumuna göre oral mikrobiyota bileşimi alfa ve beta çeşitliliği

Çocuklarda pekiştireç kullanılması durumuna göre oral mikrobiyota bileşiminin filum (A) ve cins (B) düzeyinde dağılımları Şekil 4.19’da verilmiştir. Pekiştireç kullanılan otizimli çocuklarda en baskın filumlar: %53 *Firmicutes*, %21 *Bacteroidetes*, %15,4 *Proteobacteria*, %5,4 *Fusobacteria*, %4,6 *Actinobacteria*’dır. Pekiştireç kullanılmayan otizimli çocuklarda en baskın filumlar: %47,9 *Bacteroidetes*, %30,2 *Firmicutes*, %14,3 *Proteobacteria*, %4,3 *Fusobacteria*’dır. Pekiştireç kullanılan sağlıklı çocuklarda en baskın filumlar: %51,7 *Firmicutes*, %24,4 *Bacteroidetes*, %14,4 *Proteobacteria*, %5,8 *Fusobacteria*, %3,4 *Actinobacteria*’dır. Pekiştireç kullanılmayan sağlıklı çocuklarda en baskın filumlar: %52 *Firmicutes*, %20,7 *Bacteroidetes*, %16,6 *Proteobacteria*, %6,9 *Fusobacteria*, %3,7 *Actinobacteria*’dır. Pekiştireç kullanılan otizimli çocuklarda kullanılmayanlara göre, *Firmicutes* filumu yoğunluğu daha fazla, *Bacteroidetes* filumu yoğunluğu daha azdır. Sağlıklı çocuklarda pekiştireç kullanımına göre filum düzeyinde yoğunluklar benzerdir.

Pekiştirici kullanılan otizmlı çocuklarda en baskın cinsler: %28,8 *Veillonella*, %18,1 *Prevotella*, %17,9 *Streptococcus*, %7,1 *Neisseria*, %5,9 *Haemophilus*'dur. Pekiştirici kullanılmayan otizmlı çocuklarda en baskın cinsler: %26 *Bacteroides*, %16,5 *Veillonella*, %10,5 *Streptococcus*, %9,1 *Prevotella*, %7,9 *Neisseria*, %5 *Haemophilus*'dur. Pekiştirici kullanılan sağlıklı çocuklarda en baskın cinsler: %33,8 *Veillonella*, %21,8 *Prevotella*, %10,4 *Streptococcus*, %6,6 *Neisseria*, %6,4 *Haemophilus*'dur. Pekiştirici kullanılmayan sağlıklı çocuklarda en baskın cinsler: %29,4 *Veillonella*, %15,2 *Streptococcus*, %18,3 *Prevotella*, %8,2 *Neisseria*, %6,5 *Haemophilus*'dur. Pekiştirici kullanılan otizmlı çocuklarda kullanılmayanlara göre, *Veillonella*, *Prevotella* ve *Streptococcus* cinlerinde yoğunluk daha fazla, *Bacteroides* cinsi yoğunluğu daha azdır. Pekiştirici kullanılan sağlıklı çocuklarda da kullanılmayanlara göre *Veillonella* ve *Prevotella* cinslerinde yoğunluk daha fazla, *Streptococcus* cinsinde yoğunluk daha azdır.

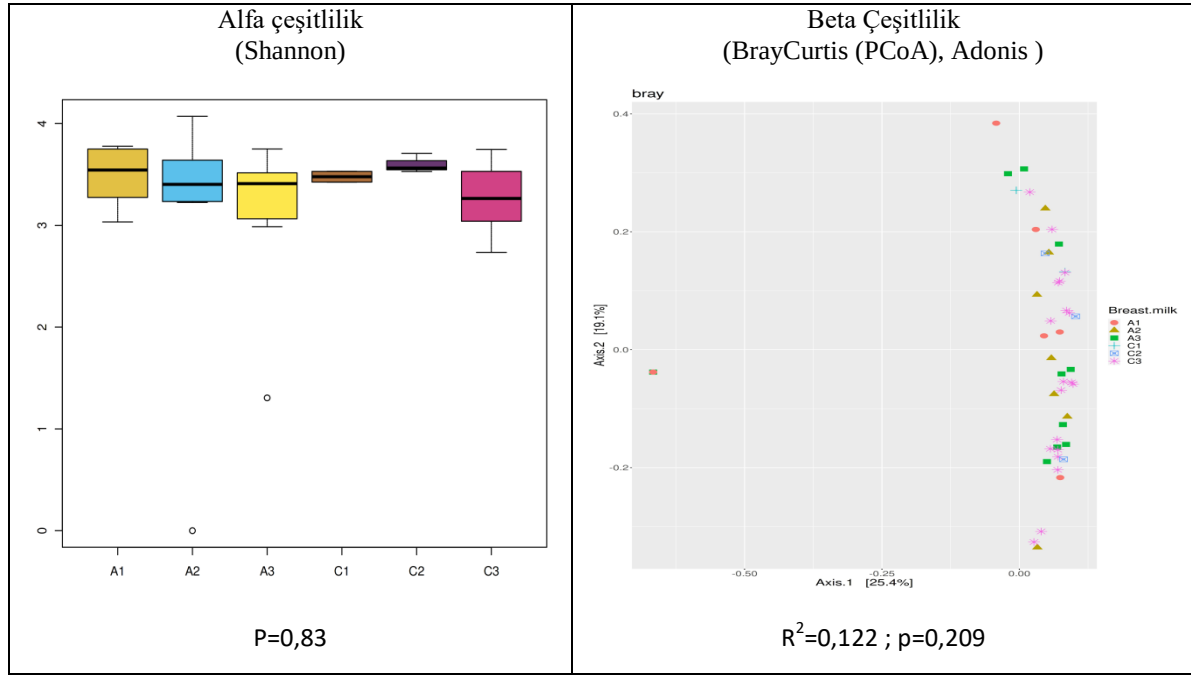


A1: Pekiştirici kullanılan otizmlı grup, A2: Pekiştirici kullanılmayan otizmlı grup, C1: Pekiştirici kullanılan sağlıklı grup, C2: Pekiştirici kullanılmayan sağlıklı grup

Şekil 4.19. Çocuklarda pekiştirici kullanılması durumuna göre oral mikrobiyota bileşiminin filum (A) ve cins (B) düzeyinde dağılımları

4.20. Çocukların Anne Sütü Alma Sürelerine Göre Oral Mikrobiyota Bileşimi

Çocukların anne sütü alma sürelerine göre oral mikrobiyota bileşimi alfa ve beta çeşitliliği Şekil 4.20'de verilmiştir. Çocukların anne sütü alma sürelerine göre oral mikrobiyota bileşimi alfa ve beta çeşitliliğinde anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).



A1: 0-6 ay anne sütü alan otizmlı grup, A2: 7-12 ay anne sütü alan otizmlı grup, A3: 12 aydan fazla anne sütü alan otizmlı grup, C1: 0-6 ay anne sütü alan sağlıklı grup, C2: 7-12 ay anne sütü alan sağlıklı grup, C3: 12 aydan fazla anne sütü alan sağlıklı grup, PCoA: Ana koordinat analizi.

Şekil 4.20. Çocukların anne sütü alma sürelerine göre oral mikrobiyota bileşimi alfa ve beta çeşitliliği

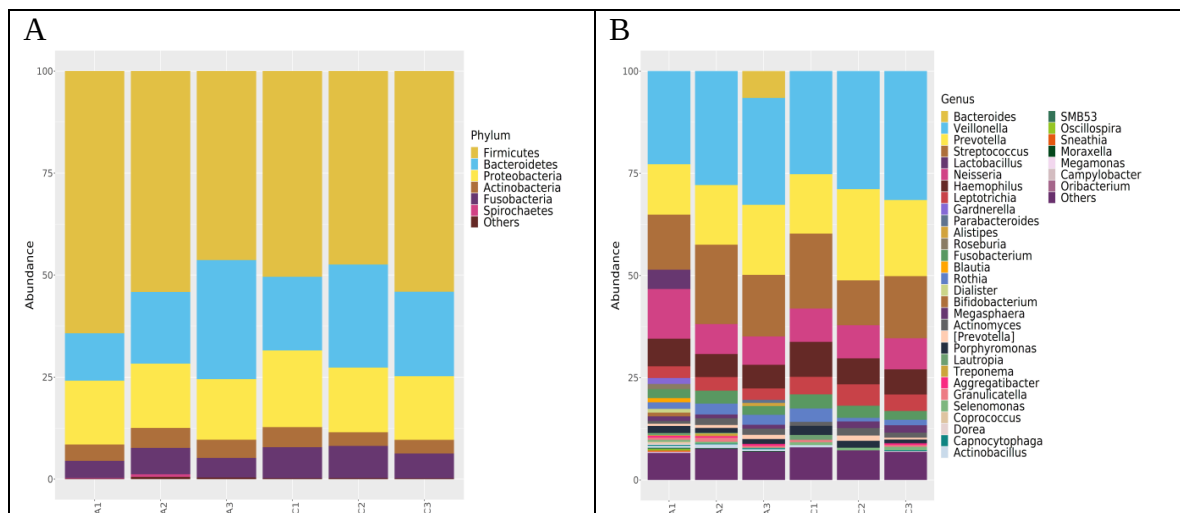
Çocukların toplam anne sütü alma sürelerine göre oral mikrobiyota bileşiminin filum ve cins düzeyinde dağılımları Şekil 4.21’de verilmiştir. 0-6 ay anne sütü alan otizmlı çocuklarda en baskın filumlar: %47,3 *Firmicutes*, % 24,4 *Proteobacteria*, %18,5 *Bacteroidetes*, %6 *Fusobacteria*, %3,4 *Actinobacteria*’dır. 7-12 ay anne sütü alan otizmlı çocuklarda en baskın filumlar: %54,4 *Firmicutes*, %17,4 *Bacteroidetes*, %15,4 *Proteobacteria*, %6,6 *Fusobacteria*, %4,9 *Actinobacteria*’dır. 12 aydan fazla anne sütü alan otizmlı çocuklarda en baskın filumlar: %48,9 *Bacteroidetes*, %33,5 *Firmicutes*, %10,6 *Proteobacteria*, %3,5 *Fusobacteria*, %3,1 *Actinobacteria*’dır. 12 aydan fazla anne sütü alan otizmlı çocuklarda *Bacteroidetes* filumu yoğunluğu diğer gruplara göre daha fazladır. Otizmlı grupta anne sütü alma süresi fazla olanlarda *Proteobacteria* filumu yoğunluğu daha azdır.

0-6 ay anne sütü alan sağlıklı çocuklarda en baskın filumlar: %50,2 *Firmicutes*, %18,6 *Bacteroidetes*, %17,9 *Proteobacteria*, %7,9 *Fusobacteria*, %5,1 *Actinobacteria*’dır. 7-12 ay anne sütü alan sağlıklı çocuklarda en baskın filumlar: %47,3 *Firmicutes*, %25,5 *Bacteroidetes*, %15,6 *Proteobacteria*, %8 *Fusobacteria*, %3,2 *Actinobacteria*’dır. 12 aydan fazla anne sütü alan sağlıklı çocuklarda en baskın filumlar: %52,8 *Firmicutes*, %20,9 *Bacteroidetes*, %16,1 *Proteobacteria*, %6,4 *Fusobacteria*, %3,5 *Actinobacteria*’dır.

7-12 ay anne sütü alan sağlıklı çocuklarda *Bacteroidetes* filumu yoğunluğu diğer gruplara göre daha fazladır.

0-6 ay anne sütü alan otizmli çocuklarda en baskın cinsler: %25,3 *Veillonella*, %16,2 *Streptococcus*, %14,4 *Prevotella*, %13,7 *Neisseria*, %8,1 *Haemophilus*'dur. 7-12 ay anne sütü alan otizmli çocuklarda en baskın cinsler: %28,1 *Veillonella*, %19,4 *Streptococcus*, %14,4 *Prevotella*, %7,1 *Neisseria*, %5,6 *Haemophilus*'dur. 12 aydan fazla anne sütü alan otizmli çocuklarda en baskın cinsler: %23,9 *Bacteroides*, %19,3 *Veillonella*, %13,3 *Prevotella*, %10,9 *Streptococcus*, %5,1 *Neisseria*, %4,2 *Haemophilus*'dur. 12 aydan fazla anne sütü alan otizmli çocuklarda *Bacteroides* cinsi yoğunluğu diğer gruplara göre daha fazladır. Otizmli çocuklarda anne sütü alma süresi fazla olanlarda *Neisseria* cinsi yoğunluğu daha azdır.

0-6 ay anne sütü alan sağlıklı çocuklarda en baskın cinsler: %24,8 *Veillonella*, %18,3 *Streptococcus*, %15 *Prevotella*, %8,3 *Haemophilus*, %7,6 *Neisseria* 'dır. 7-12 ay anne sütü alan sağlıklı çocuklarda en baskın cinsler: %28,9 *Veillonella*, % 22,6 *Prevotella*, %10,8 *Streptococcus*, % 7,8 *Neisseria*, % 6,3 *Haemophilus*'dur. 12 aydan fazla anne sütü alan sağlıklı çocuklarda en baskın cinsler: %30,9 *Veillonella*, % 18,8 *Prevotella*, %15,5 *Streptococcus*, % 7,9 *Neisseria*, % 6,3 *Haemophilus*'dur. Sağlıklı çocuklarda anne sütü alma süresi fazla olanlarda *Veillonella* cinsi yoğunluğu daha fazladır.

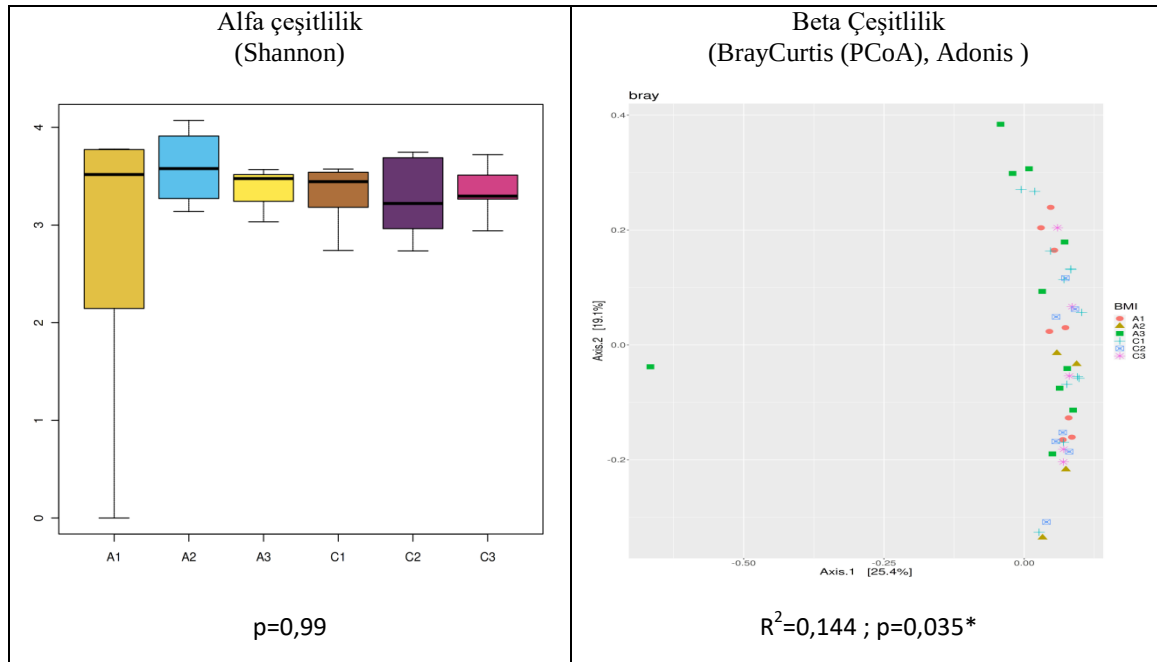


A1: 0-6 ay anne sütü alan otizmli grup, A2: 7-12 ay anne sütü alan otizmli grup, A3: 12 aydan fazla anne sütü alan otizmli grup, C1: 0-6 ay anne sütü alan sağlıklı grup, C2: 7-12 ay anne sütü alan sağlıklı grup, C3: 12 aydan fazla anne sütü alan sağlıklı grup.

Şekil 4.21. Çocukların anne sütü alma sürelerine göre oral mikrobiyota bileşiminin filum (A) ve cins (B) düzeyinde dağılımları

4.21. Çocukların Beden Kütle İndeksi Sınıflamasına Göre Oral Mikrobiyota Bileşimi

Çocukların BKİ sınıflamasına göre oral mikrobiyota bileşimi alfa ve beta çeşitliliği Şekil 4.22’de verilmiştir. Çocukların BKİ sınıflamasına göre oral mikrobiyota bileşimi alfa çeşitliliğinde anlamlı farklılık gözlenmezken ($p>0,05$), beta çeşitlilikte Adonis testine göre anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$).



A1: Zayıf veya normal BKİ’de otizmlı, A2: Hafif şişman otizmlı, A3: Obez otizmlı, C1: Zayıf veya normal BKİ’de sağlıklı, C2: Hafif şişman sağlıklı, C3: Obez sağlıklı, PCoA: Ana koordinat analizi, * $p<0,05$.

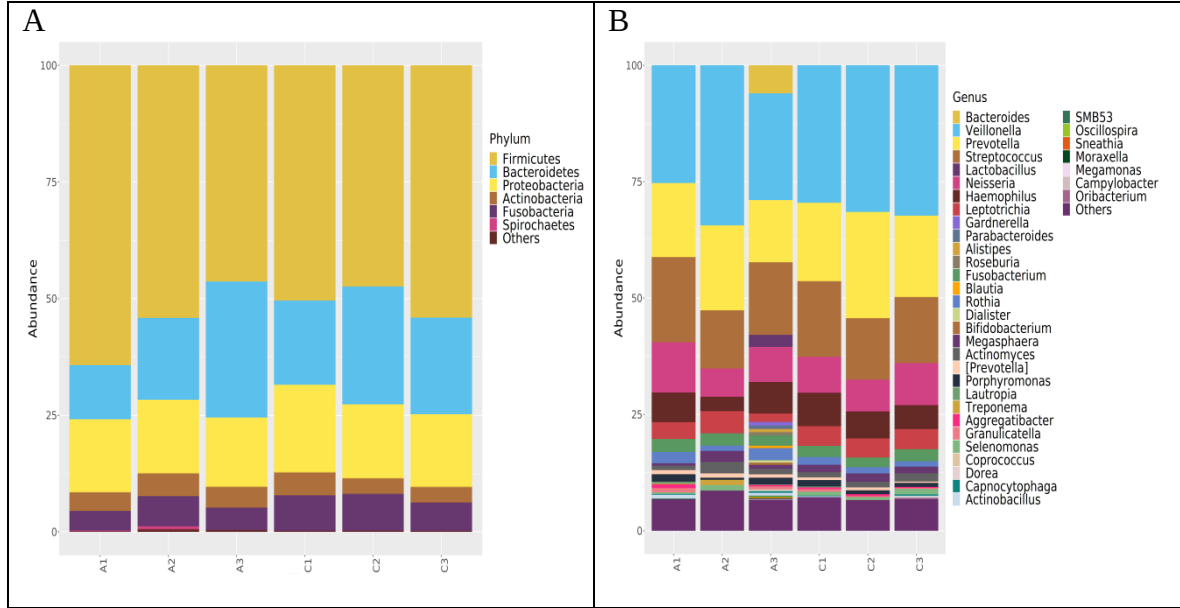
Şekil 4.22. Çocukların BKİ sınıflamasına göre oral mikrobiyota bileşimi alfa ve beta çeşitliliği

Çocukların BKİ sınıflamasına göre oral mikrobiyota bileşiminin filum ve cins düzeyinde dağılımları Şekil 4.23’te verilmiştir. BKİ’ye göre zayıf veya normal olan otizmlı çocuklarda baskın olan filumlar: %49,5 *Firmicutes*, %20,3 *Proteobacteria*, %19,3 *Bacteroidetes*, %6,4 *Fusobacteria*, %3,9 *Actinobacteria*’dır. Hafif şişman sınıftaki otizmlı çocuklarda baskın olan filumlar: %54,1 *Firmicutes*, %20,7 *Bacteroidetes*, %11,6 *Proteobacteria*, %7,2 *Fusobacteria*, %4,5 *Actinobacteria*’dır. Obez sınıftaki otizmlı çocuklarda baskın olan filumlar: %46,9 *Bacteroidetes*, %33,6 *Firmicutes*, %12,7 *Proteobacteria*, %3,2 *Actinobacteria*, %3,2 *Fusobacteria*’dır. Obez olan otizmlı çocuklarda *Bacteroidetes* filumu yoğunluğu diğer gruplara göre daha fazladır.

BKİ'ye göre zayıf veya normal olan sağlıklı çocuklarda baskın olan filumlar: %52,6 *Firmicutes*, %19,9 *Bacteroidetes*, %16,9 *Proteobacteria*, %6,8 *Fusobacteria*, %3,7 *Actinobacteria*'dır. Hafif şişman sınıftaki sağlıklı çocuklarda baskın olan filumlar: %49,4 *Firmicutes*, %24,5 *Bacteroidetes*, %15,6 *Proteobacteria*, %6,7 *Fusobacteria*, %3,7 *Actinobacteria*'dır. Obez sınıftaki sağlıklı çocuklarda baskın olan filumlar: %54,2 *Firmicutes*, %20 *Bacteroidetes*, %15,6 *Proteobacteria*, %6,5 *Fusobacteria*, %3,4 *Actinobacteria*'dır. Sağlıklı gruptaki çocuklarda BKİ sınıflamasına göre filum düzeyinde yoğunluklar benzerdir.

BKİ'ye göre zayıf veya normal olan otizmlili çocuklarda baskın olan cinsler: %25,1 *Veillonella*, %18,5 *Streptococcus*, %15,7 *Prevotella*, %10,7 *Neisseria*, %6,6 *Haemophilus*, %3,6 *Leptotrichia*'dır. Hafif şişman sınıftaki otizmlili çocuklarda baskın olan cinsler: %34,1 *Veillonella*, %18,1 *Prevotella*, %12,5 *Streptococcus*, %6,1 *Neisseria*, %4,8 *Leptotrichia*, %3,3 *Haemophilus*'dur. Obez sınıftaki otizmlili çocuklarda baskın olan cinsler: %23,8 *Bacteroides*, %17,9 *Veillonella*, %12,5 *Streptococcus*, %11,2 *Prevotella*, %5,9 *Neisseria*'dır. Obez olan otizmlili çocuklarda *Bacteroides* cinsi yoğunluğu diğer gruplara göre daha fazladır.

BKİ'ye göre zayıf veya normal olan sağlıklı çocuklarda baskın olan cinsler: %29,1 *Veillonella*, %17,2 *Prevotella*, %15,6 *Streptococcus*, %7,8 *Neisseria*, %7,2 *Haemophilus*, %4,7 *Leptotrichia*'dır. Hafif şişman sınıftaki sağlıklı çocuklarda baskın olan cinsler: %29,8 *Veillonella*, %22,3 *Prevotella*, %12,8 *Streptococcus*, %7,4 *Neisseria*, %6,3 *Haemophilus*, %4,6 *Leptotrichia*'dır. Obez sınıftaki sağlıklı çocuklarda baskın olan cinsler: %33,1 *Veillonella*, %17,8 *Prevotella*, %13,6 *Streptococcus*, %8,8 *Neisseria*, %4,9 *Haemophilus*, %4,2 *Leptotrichia*'dır. Zayıf ve normal BKİ'ne sahip sağlıklı çocuklarda *Haemophilus* cinsi yoğunluğu daha fazladır. Obez sınıftaki sağlıklı çocuklarda *Veillonella* cinsi yoğunluğu daha fazladır.

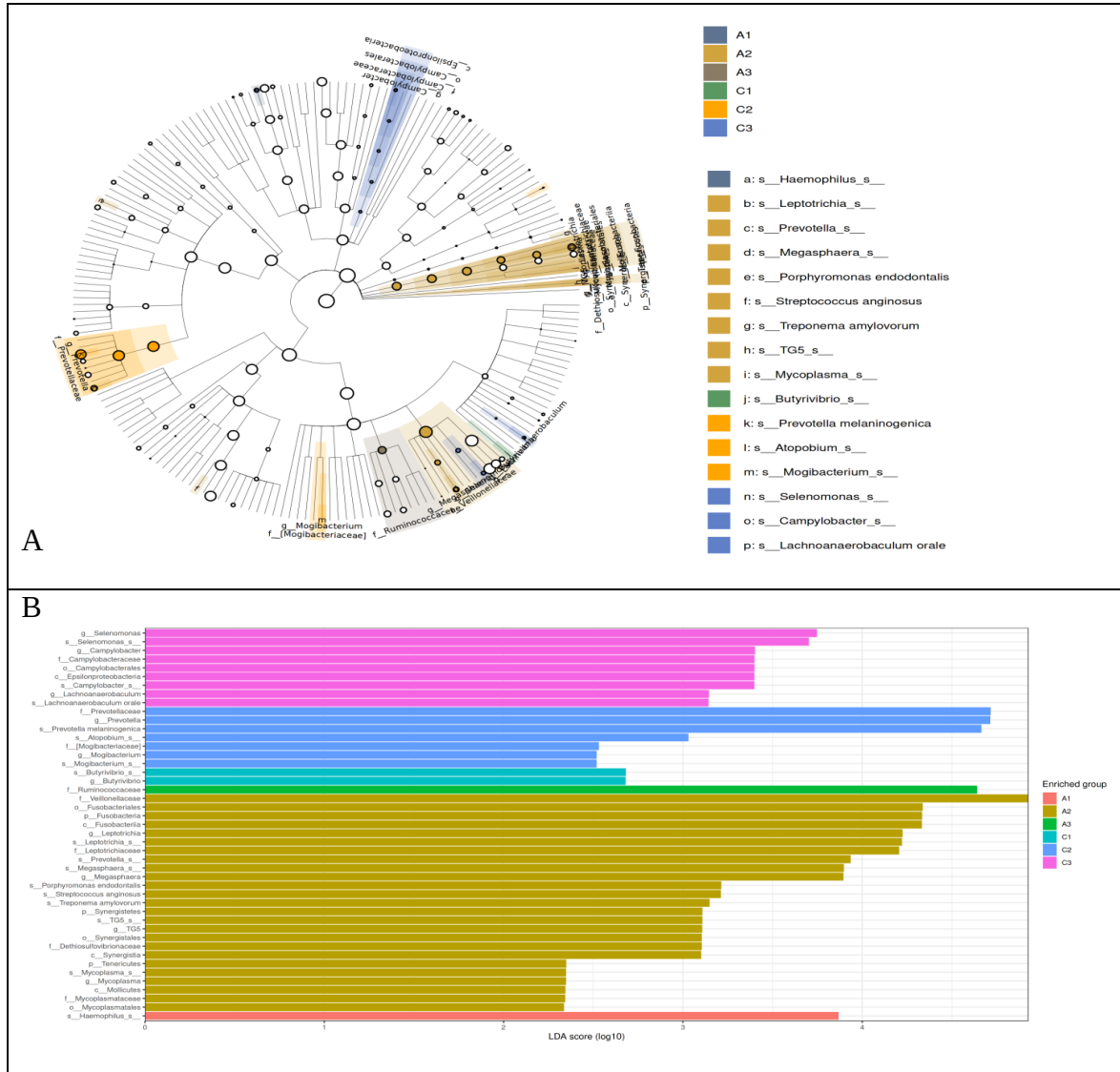


A1: Zayıf veya normal BKİ'de otizml, A2: Hafif şişman otizml, A3: Obez otizml, C1: Zayıf veya normal BKİ'de sağlıklı, C2: Hafif şişman sağlıklı, C3: Obez sağlıklı.

Şekil 4.23. Çocukların BKİ sınıflamasına göre oral mikrobiyota bileşiminin filum (A) ve cins (B) düzeyinde dağılımları

Çocukların BKİ sınıflamasına göre oral mikrobiyota bileşiminin LEfSe analizi sonuçları ve LDA skorları Şekil 4.24'de verilmiştir. BKİ'ye göre zayıf veya normal olan otizml çocuklarda, *Proteobacteria* filumu *Haemophilus* cinsi göreceli bolluğu daha fazladır ($p<0,05$). Hafif şişman sınıftaki otizml çocuklarda, *Fusobacteria* filumu *Leptotrichia* cinsinde, *Bacteroidetes* filumu *Prevotella* cinsi ve *Porphyromonas endodontalis* türünde, *Firmicutes* filumu *Megasphaera* cinsi ve *Streptococcus anginosus* türünde, *Spirochaetes* filumu *Treponema amylovorum* türünde, *Synergistetes* filumu *TG5* cinsinde, *Tenericutes* filumu *Mycoplasma* cinsinde göreceli bolluklar daha fazladır ($p<0,05$). Obez sınıftaki otizml çocuklarda, *Firmicutes* filumu *Ruminococcaceae* ailesi göreceli bolluğu daha fazladır ($p<0,05$).

BKİ'ye göre zayıf veya normal olan sağlıklı çocuklarda, *Firmicutes* filumu *Butyrivibrio* cinsi göreceli bolluğu daha fazladır ($p<0,05$). Hafif şişman sınıftaki sağlıklı çocuklarda, *Bacteroidetes* filumu *Prevotella melaninogenica* türünde, *Actinobacteria* filumu *Atopobium* cinsinde, *Firmicutes* filumu *Mogibacterium* cinsinde göreceli bolluklar daha fazladır ($p<0,05$). Obez sınıftaki sağlıklı çocuklarda, *Firmicutes* filumu *Selenomonas* cinsi ve *Lachnoanaerobaculum orale* türünde, *Proteobacteria* filumu *Campylobacter* cinsinde göreceli bolluklar daha fazladır ($p<0,05$).

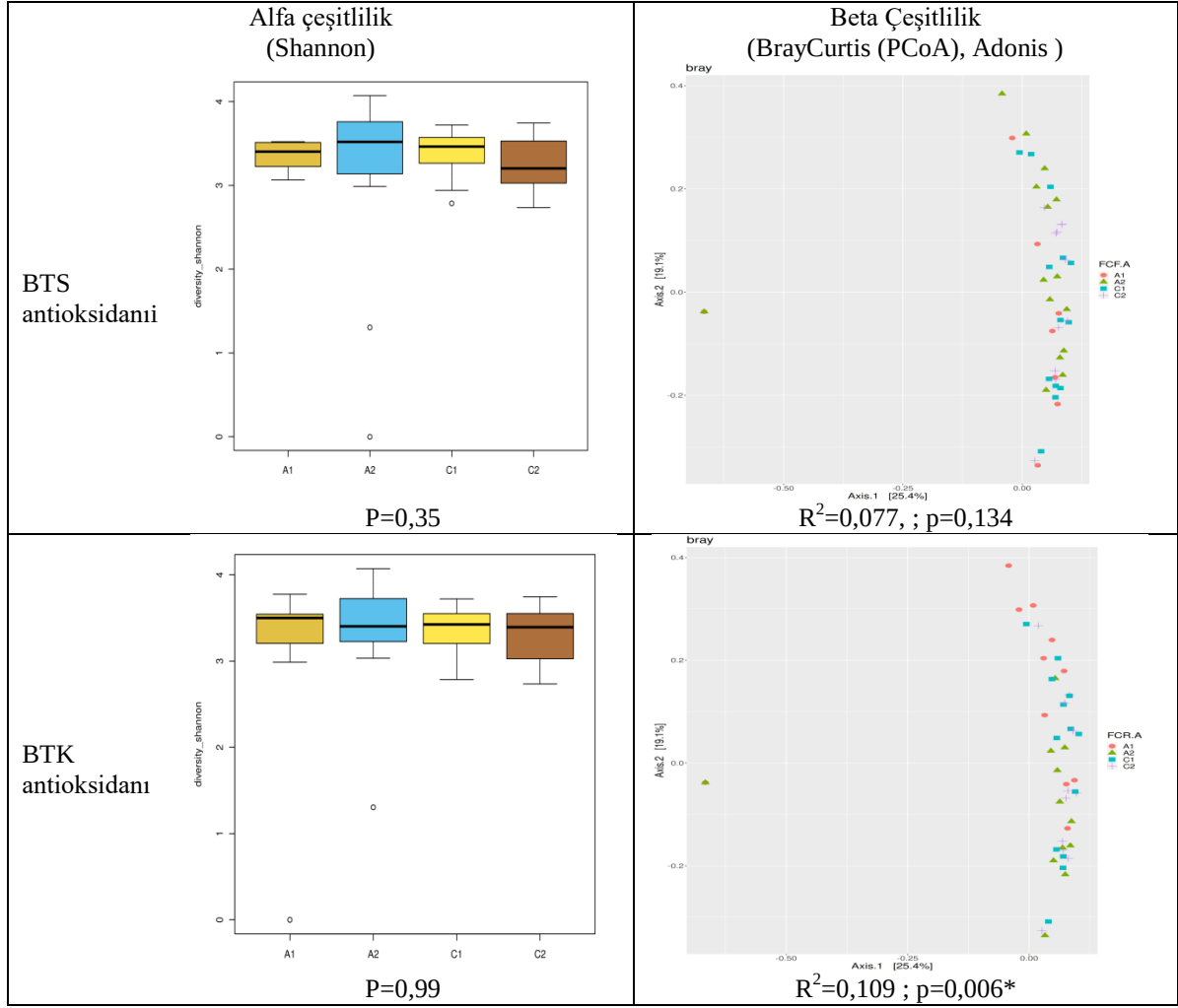


A1: Zayıf veya normal BKİ'de otizmlı, A2: Hafif şişman otizmlı, A3: Obez otizmlı, C1: Zayıf veya normal BKİ'de sağlıklı, C2: Hafif şişman sağlıklı, C3: Obez sağlıklı.

Şekil 4.24. Çocukların BKİ sınıflamasına göre oral mikrobiyota bileşiminin LEfSe analizi sonuçları (A) ve LDA skorları (B)

4.23. Çocukların Antioksidan Alımlarına Göre Oral Mikrobiyota Bileşimi

Çocukların antioksidan besin tüketim sıklığı (BTS antioksidanı) ve 3 günlük besin tüketim kaydından (BTK antioksidanı) elde edilen antioksidan alımları sağlıklı grubun medyan değerine göre gruplandırılmıştır. Çocukların antioksidan alımlarına göre oral mikrobiyota bileşimi alfa çeşitliliğinde anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Beta çeşitlilikte Adonis testine göre BTK antioksidanında gruplar arasında anlamlı farklılık vardır ($p>0,05$) (Şekil 4.25).



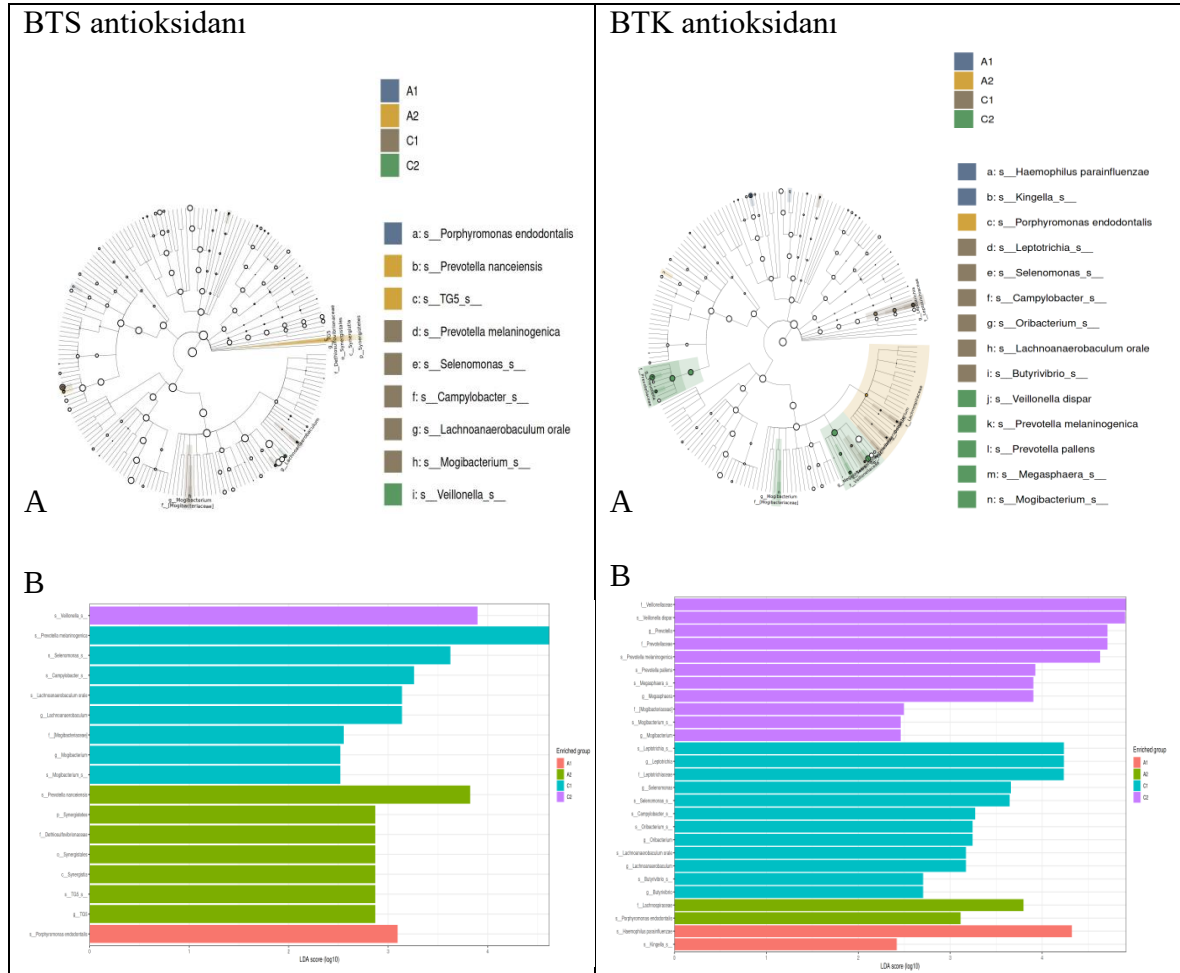
A1: Meydan değerinin üstünde antioksidan alan otizmlı grup, A2: Meydan değerinin altında antioksidan alan otizmlı grup, C1: Meydan değerinin üstünde antioksidan alan sağlıklı grup, C2: Meydan değerinin altında antioksidan alan sağlıklı grup, PCoA: Ana koordinat analizi, *p<0,05.

Şekil 4.25. Çocukların antioksidan alımlarına göre oral mikrobiyota bileşimi alfa ve beta çeşitliliği

Çocukların antioksidan alımlarına göre oral mikrobiyota bileşiminin LEfSe analizi sonuçları ve LDA skorları Çizelge 4.26'da verilmiştir. BTS antioksidan alımı medyan değerinin üzerinde olan otizmlı çocuklarda, *Bacteroidetes* filumu *Porphyromonas endodontalis* türü göreceli bolluğu daha fazladır (p<0,05). BTS antioksidan alımı medyan değerinin altında kalan otizmlı çocuklarda, *Bacteroidetes* filumu *Prevotella nanceiensis* türünde ve *Synergistetes* filumu *TG5* cinsinde göreceli bolluklar daha fazladır (p<0,05). BTS antioksidan alımı medyan değerinin üzerinde olan sağlıklı çocuklarda, *Bacteroidetes* filumu *Prevotella melaninogenica* türünde, *Firmicutes* filumu *Selenomonas*, *Mogibacterium* cinsleri ve *Lachnoanaerobaculum orale* türünde, *Proteobacteria* filumu *Campylobacter* cinsinde göreceli bolluklar daha fazladır. BTS antioksidan alımı medyan

değerin altında kalan sağlıklı çocuklarda, *Firmicutes* filumu *Veillonella* cinsi göreceli bolluğu daha fazladır ($p<0,05$).

BTK antioksidanına göre değerlendirildiğinde: medyan değer üstünde antioksidan alan otizmlı çocuklarda, *Proteobacteria* filumu *Haemophilus parainfluenzae* türü ve *Kingella* cinsinde göreceli bolluklar daha fazladır ($p<0,05$). BTK antioksidanı medyan değer altında olan otizmlı çocuklarda, *Firmicutes* filumu *Lachnospiraceae* ailesinde ve *Bacteroidetes* filumu *Porphyromonas endodontalis* türünde göreceli bolluklara daha fazladır ($p<0,05$). BTK antioksidanı medyan değer üstünde olan sağlıklı çocuklarda, *Fusobacteria* filumu *Leptotrichia* cinsinde, *Firmicutes* filumu *Selenomonas*, *Oribacterium* ve *Butyrivibrio* cinsleri ile *Lachnoanaerobaculum orale* türünde, *Proteobacteria* filumu *Campylobacter* cinsinde göreceli bolluklar daha fazladır ($p<0,05$). BTK antioksidanı medyan değer altında olan sağlıklı çocuklarda, *Firmicutes* filumu *Megasphaera* ve *Mogibacterium* cinsleri ile *Veillonella dispar* türünde, *Bacteroidetes* filumu *Prevotella melaninogenica* ve *Prevotella pallens* türlerinde göreceli bolluklar daha fazladır ($p<0,05$).

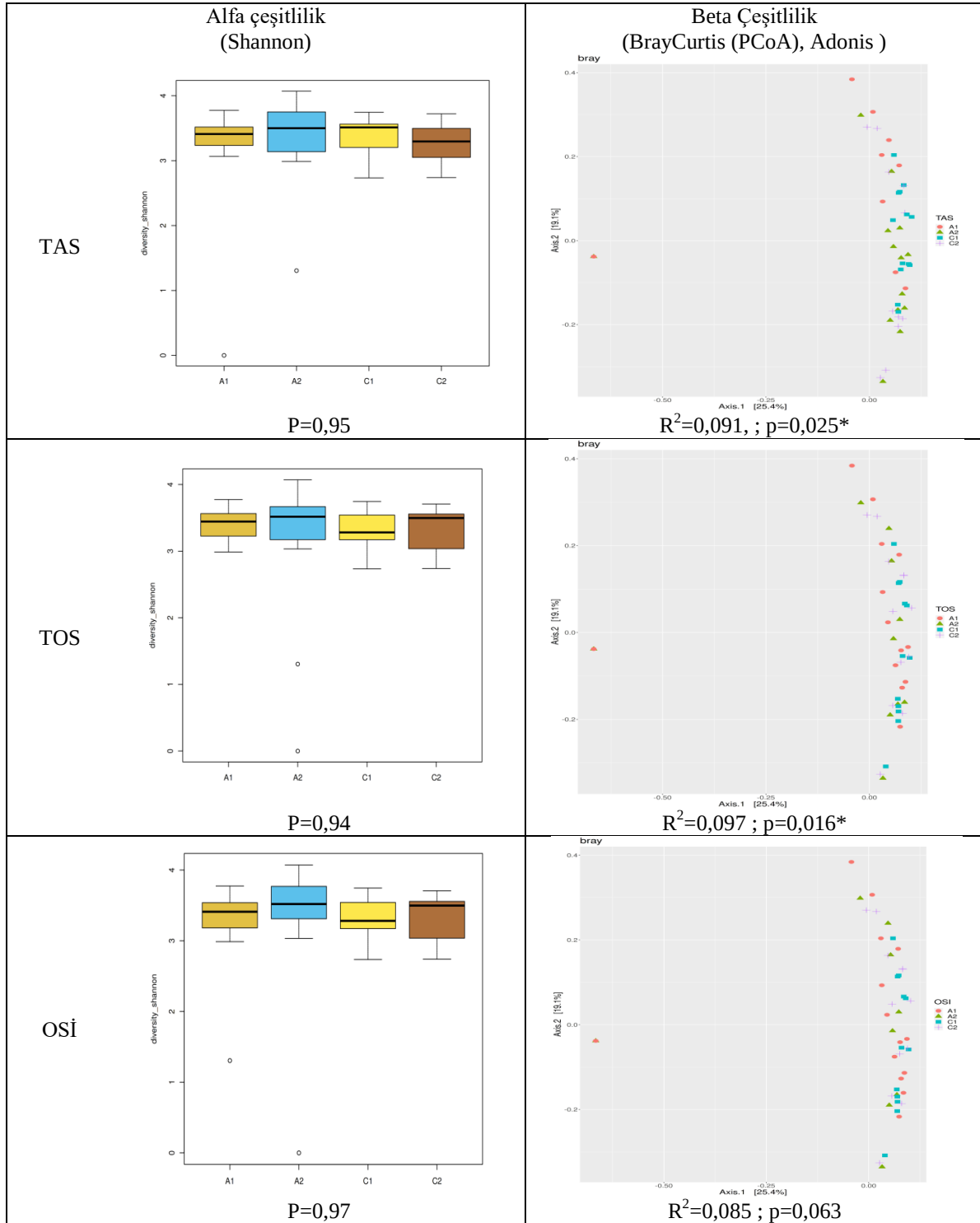


A1: Meydan değerin üstünde antioksidan alan otizmlı grup, A2: Meydan değerin altında antioksidan alan otizmlı grup, C1: Meydan değerin üstünde antioksidan alan sağlıklı grup, C2: Meydan değerin altında antioksidan alan sağlıklı grup.

Şekil 4.26. Çocukların antioksidan alımlarına göre oral mikrobiyota bileşiminin LEfSe analizi sonuçları (A) ve LDA skorları (B)

4.24. Çocukların TAS, TOS ve OSİ Değerlerine Göre Oral Mikrobiyota Bileşimi

Çocukların TAS, TOS ve OSİ değerleri sağlıklı grubun meydanına göre gruplandırılmış ve oral mikrobiyota bileşimi alfa çeşitliliğinde anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Beta çeşitlilikte Adonis testine göre TAS ve TOS değerinde anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$) (Şekil 4.27).

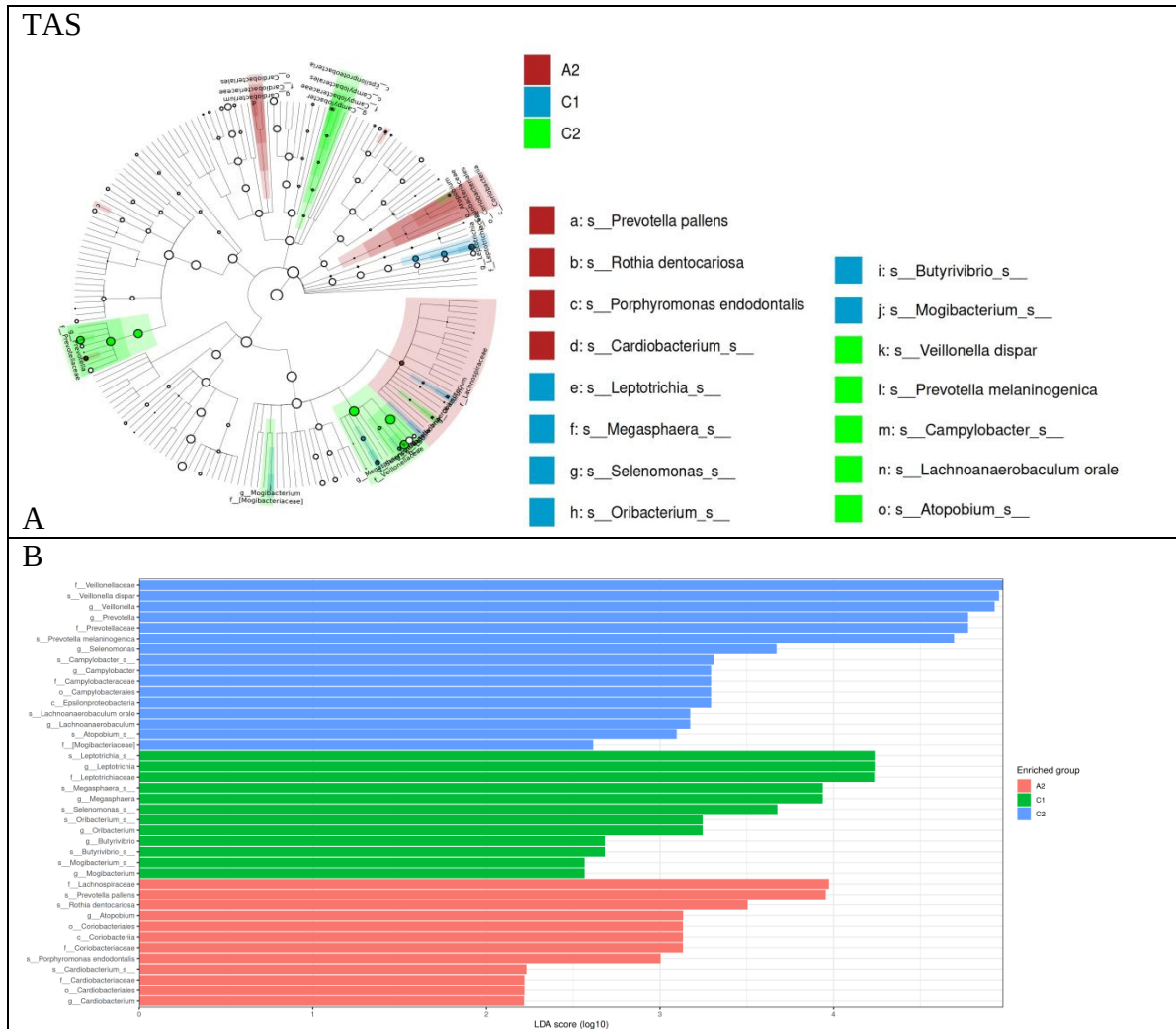


A1: Meydan değerin üstünde olan otizmlı grup, A2: Meydan değerin altında olan otizmlı grup, C1: Meydan değerin üstünde olan sağlıklı grup, C2: Meydan değerin altında olan sağlıklı grup, TAS: total antioksidan, TOS: total oksidan, OSİ: Oksidatif stres indeksi, PCoA: Ana koordinat analizi, *p<0,05.

Şekil 4.27. Çocukların TAS, TOS, OSİ değerlerine göre oral mikrobiyota bileşimi alfa ve beta çeşitliliği

Çocukların TAS değerine göre oral mikrobiyota bileşimi LEfSe analizi sonuçları ve LDA skorları Şekil 4.28’de verilmiştir. Çocukların TAS değerine göre oral mikrobiyota bileşimi

değerlendirildiğinde: TAS değeri medyanın altında olan otizmlı çocuklarda, *Firmicutes* filumu *Lachnospiraceae* ailesinde, *Bacteroidetes* filumu *Prevotella pallens* ve *Porphyromonas endodontalis* türlerinde, *Actinobacteria* filumu *Rothia dentocariosa* türü ve *Atopobium* cinsinde, *Proteobacteria* filumu *Cardiobacterium* cinsinde göreceli bolluklar daha fazladır ($p<0,05$). TAS değeri medyanın üstünde olan sağlıklı çocuklarda, *Fusobacteria* filumu *Leptotrichia* cinsinde, *Firmicutes* filumu *Megasphaera*, *Selenomonas*, *Oribacterium*, *Butyrivibrio* ve *Mogibacterium* cinslerinde göreceli bolluklar daha fazladır ($p<0,05$). TAS değeri medyanın altında olan sağlıklı çocuklarda *Firmicutes* filumu *Veillonella dispar* ve *Lachnoanaerobaculum orale* türlerinde, *Proteobacteria* filumu *Campylobacter* cinsinde, *Actinobacteria* filumu *Atopobium* cinsinde göreceli bolluklar daha fazladır ($p<0,05$).

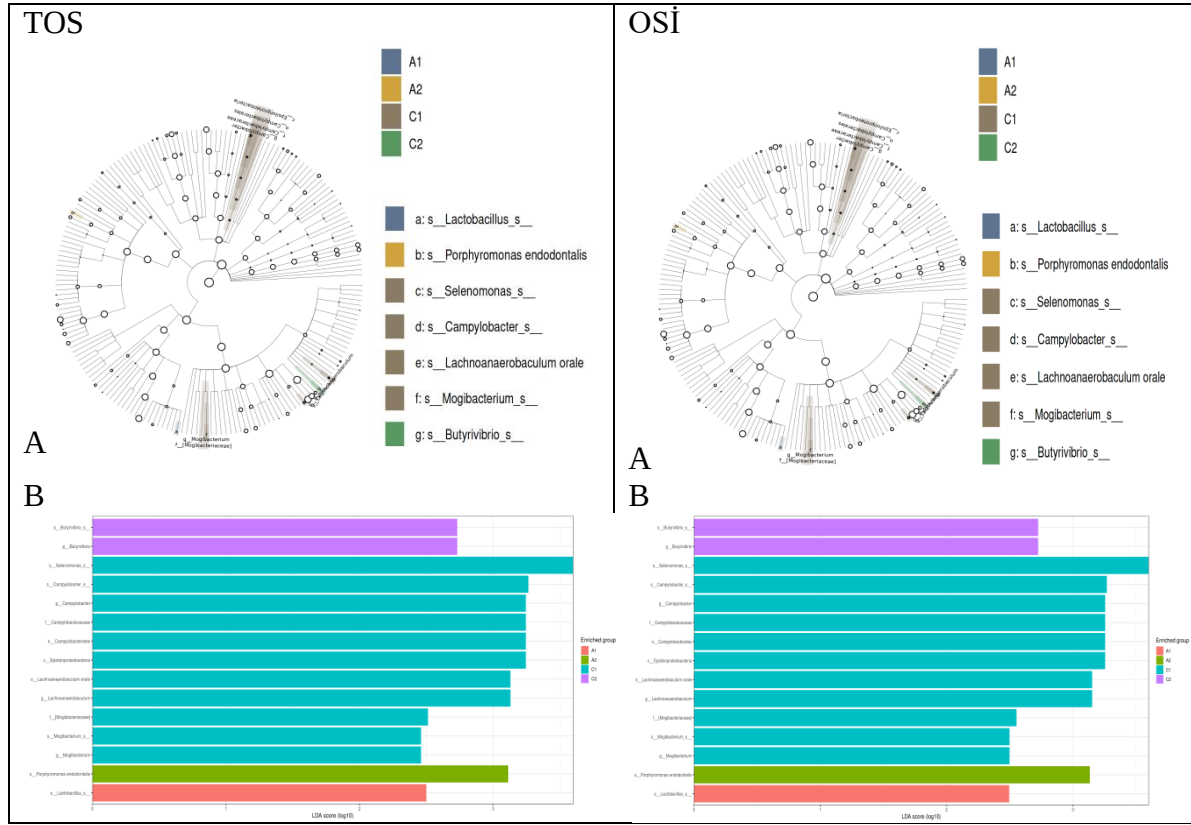


A1: Meydan değerin üstünde olan otizmlı grup, A2: Meydan değerin altında olan otizmlı grup, C1: Meydan değerin üstünde olan sağlıklı grup, C2: Meydan değerin altında olan sağlıklı grup, TAS: total antioksidan.

Şekil 4.28. Çocukların TAS değerine göre oral mikrobiyota bileşimi LefSe analizi sonuçları (A) ve LDA skorları (B)

Çocukların TOS ve OSİ değerlerine göre oral mikrobiyota bileşimi LEfSe analizi sonuçları ve LDA skorları Şekil 4.29’da verilmiştir. Çocukların TOS değerine göre oral mikrobiyota bileşimi değerlendirildiğinde: TOS değeri medyanın üstünde olan otizmlı çocuklarda, *Firmicutes* filumu *Lactobacillus* cinsi göreceli bolluğu daha fazladır ($p<0,05$). TOS değeri medyanın altında olan otizmlı çocuklarda, *Bacteroidetes* filumu *Porphyromonas endodontalis* türü göreceli bolluğu daha fazladır ($p<0,05$). TOS değeri medyanın üstünde olan sağlıklı çocuklarda, *Firmicutes* filumu *Selenomonas* ve *Mogibacterium* cinsleri ile *Lachnoanaerobaculum orale* türünde, *Proteobacteria* filumu *Campylobacter* cinsinde göreceli bolluklar daha fazladır ($p<0,05$). TOS değeri medyanın altında olan sağlıklı çocuklarda, *Firmicutes* filumu *Butyrivibrio* cinsi göreceli bolluğu daha fazladır ($p<0,05$).

Çocukların OSİ değerine göre oral mikrobiyota bileşimi değerlendirildiğinde: OSİ değeri medyanın üstünde olan otizmlı çocuklarda, *Firmicutes* filumu *Lactobacillus* cinsi göreceli bolluğu daha fazladır ($p<0,05$). OSİ değeri medyanın altında olan otizmlı çocuklarda, *Bacteroidetes* filumu *Porphyromonas endodontalis* türü göreceli bolluğu daha fazladır ($p<0,05$). OSİ değeri medyanın üstünde olan sağlıklı çocuklarda, *Firmicutes* filumu *Selenomonas* ve *Mogibacterium* cinsleri ile *Lachnoanaerobaculum orale* türünde, *Proteobacteria* filumu *Campylobacter* cinsinde göreceli bolluklar daha fazladır ($p<0,05$). OSİ değeri medyanın altında olan sağlıklı çocuklarda, *Firmicutes* filumu *Butyrivibrio* cinsi göreceli bolluğu daha fazladır ($p<0,05$). TOS ve OSİ değerlerine göre gruplarda göreceli bolluklara göre anlamlı farklılık gözlenen bakteri cins ve türleri aynıdır.



A1: Meydan değerin üstünde olan otizmlı grup, A2: Meydan değerin altında olan otizmlı grup, C1: Meydan değerin üstünde olan sağlıklı grup, C2: Meydan değerin altında olan sağlıklı grup. TOS: total oksidan, OSİ: Oksidatif stres indeksi.

Şekil 4.29. Çocukların TOS ve OSİ değerlerine göre oral mikrobiyota bileşimi LEfSe analizi sonuçları (A) ve LDA skorları (B)

5. TARTIŞMA

Otizm sosyal, duygusal fiziksel ve psikolojik yönden bireyin gelişimini etkileyen çok yönlü bir hastalıktır. Otizmlı çocukların etkilenme düzeyine bağlı olarak öğrenme ve davranış bozukluklarının seviyesi değişmektedir [109]. Otizmlı bireylerde çeşitli beslenme problemleri ve beslenme davranışını etkileyen gastrointestinal problemler görülmektedir [54]. Ayrıca, metabolik değişiklikler nedeniyle otizmde oksidatif stresin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur [14, 39]. Bu nedenle otizmin çok yönlü ele alınarak beslenme, oksidatif stres ve mikrobiyotanın birlikte değerlendirilmesi ve birbiri ile ilişkisinin ortaya konulması önemli görülmüştür. Mevcut tez çalışması, OSB olan çocuklarda beslenme alışkanlıkları, besin tüketimi, antropometrik ölçümler, oksidatif stres parametreleri ve oral mikrobiyotanın incelenmesi ve değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır. Çalışmadan elde edilen bulgular konu başlıklarına uygun olarak literatürdeki verilerle karşılaştırılmış ve tartışılmıştır.

5.1. Çocukların Genel Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Otizm spektrum bozukluğunun, CDC raporlarına göre erkek çocuklarda kızlara oranla dört kat daha fazla görüldüğü bildirilmektedir [34]. Ülkemizde de otizmlı erkeklerin oranı 4,3 kat daha fazladır [36]. Cinsiyete göre ayırım olmadan rastgele örnekleme yapılan çalışmalarda erkek çocukların oranı daha fazladır. Otizmlı çocuklarla yapılan bir çalışmada çocuklardan %85'i erkek, %15'i kızdır [205]. Özel eğitim merkezlerinde yapılan 88 otizmlı çocuğun katıldığı çalışmada da katılımcıların %80,2'si erkektir[206]. Çalışmamıza otizmlı çocuklarda cinsiyet eşitlemesi yapılmadan, gönüllü olan ve çalışmaya katılmasına engel bir durum olmayan çocuklar dâhil edilmiş olup, çocukların %76'sı erkek, %24'ü kızdır (Çizelge 4.1). Çalışmamızda toplumdaki genel dağılıma benzer bir cinsiyet dağılımı mevcuttur.

Otizm şiddetinin belirlenmesi ve değerlendirilmesi, semptomların seyri ve prognoz hakkında bilgi verdiği, çeşitli işlevsel becerilerle ilişkili olduğu için önemlidir [207]. Otizm DSM-5 kriterlerinde yer alan kısıtlı ve tekrar eden davranış biçimleri ve sosyal iletişimdeki eksikliklerdeki destek gereksinimi düzeyine göre hafif, orta ve ağır olmak üzere derecelendirilmektedir [27]. Ayrıca, ülkemizde çocukların otizmden etkilenme düzeyini belirlemek için sıklıkla CARS skoru kullanılmaktadır. CARS, otizmin ayrıntılı

değerlendirilmesinde ilk tanımlanan ölçekler arasında olup halen çok sık kullanılmaktadır [32]. CARS skoru puanına göre de otizmlı çocuklar hafif-orta ve ağır olmak üzere iki grupta incelenmektedir [208]. Bu çalışmada da çocukların otizm dereceleri tanı dosyalarından elde edilmiş ve çocuklar iki gruba ayrılmıştır. Çocuklardan %84'ü hafif-orta düzey, %16'sı ağır otizm grubundadır (Çizelge 4.1). Ağır otizmlı çocuklar koopere olmakta güçlük çektiğinden çalışmaya katılan çocukların büyük bölümünü hafif-orta düzey çocuklar oluşturmaktadır. Bu durum sonuçların otizm derecesine göre değerlendirilmesine engel olmuştur.

Otizmlı çocuklarda yapılan çalışmalarda yaş ortalamaları çalışma türüne ve yapıldığı merkeze göre değişkenlik göstermektedir. Ülkemizde otizmlı çocukların büyük bölümünü 5-9 yaş çocukların oluşturduğu bildirilmiştir [36]. Özel bir psikiyatri kliniğinde yapılan çalışmada otizmlı çocukların yaş ortalamaları 9.15 ± 2.34 yıldır, tanı yaşı ortalaması 3.28 ± 1.10 yaş olarak belirlenmiştir [51]. Çalışmamıza katılan otizmlı çocukların yaş ortalaması erkek çocuklarda 9.42 ± 2.59 yıl, kız çocuklarda 10.67 ± 3.62 yıldır (Çizelge 4.3). Otizm tanı yaşı erkek çocuklarda ortalama 3.71 ± 1.55 yıl, kız çocuklarda ortalama 2.58 ± 1.28 yıldır (Çizelge 4.4). Otizm tanı yaşları ülkemizde yapılan benzer çalışmalarla uyumludur. Tanı yaşının değerlendirilmesi erken tanı ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi bakımından önemlidir.

Ailenin eğitim düzeyi, çocuğun gelişimini doğrudan etkileyen unsurlar arasındadır. Özellikle otizmlı çocuklarda ailenin çocuğa yaklaşımı ve sürecin yönetilmesinde aile eğitim düzeyi büyük önem taşımaktadır. Yapılan çalışmada otizm ve zihinsel yetersizliği olan çocukların ebeveynlerinden %50'sinin üniversite ve üzeri eğitim seviyesinde olduğu gözlenmiştir [209]. Çalışmamıza katılan otizmlı çocukların ebeveynlerinde eğitim düzeyi üniversite ve üzeri olanların oranı sağlıklı çocuklara göre daha fazladır, babaların eğitim düzeyinde anlamlı farklılık vardır. ($p=0,007$) (Çizelge 4.2). Bu sonucun, çalışmamıza katılmaya gönüllü olan otizmlı çocuk ebeveynlerinin eğitim düzeyi yüksek, daha ilgili ve bilinçli bireyler olmasından kaynaklanmaktadır. Eğitim düzeyi yüksek ailelerin bilimsel çalışmalar hakkında bilgi sahibi olması ve daha çok gönüllü olmaları nedeniyle literatürdeki ile benzer bir sonuçtur.

Ebeveynlerin yaşı ile çocuklarında otizm görülme durumu arasında ilişki bulunmaktadır. Yaş ilerledikçe artan genetik mutasyonlar otizm etiolojisinde risk faktörü olmaktadır.

Yapılan çalışmada anne ve baba yaşı ile çocuklarda otizm görülme durumu arasında ilişki saptanmış, kadınlarda 40-45 yaşta 30 yaş altına kıyasla otizm riskinin 1.75 kat arttığı, erkek çocuklarda ise yaş arttıkça otizm riskinin doğrusal olarak arttığı bildirilmiştir [44]. Otizmlili çocuklarda yapılan tez çalışmasında baba yaşı sağlıklı çocuklara göre daha yüksektir [210]. Bu çalışmada da otizmlili çocukların tanı sırasındaki ebeveynlerin yaşları değerlendirildiğinde kız çocuklarda baba yaşının erkek çocuklara göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p=0,025$) (Çizelge 4.3). Bu durum kız çocuklarında otizm görülme durumu ile baba yaşı arasında ilişki olduğunu göstermektedir.

Dünya Sağlık Örgütü çocuklarda ilk 6 ay yalnız anne sütüyle beslenmeyi, 2 yaşa kadar da emzirmenin devam ettirilmesini önermektedir [211]. Anne sütü ile beslenmenin çocuklarda çeşitli kronik hastalıkların yanında otizm riskini de azalttığına yönelik veriler bulunmaktadır[42]. Fragile X sendromu olan çocuklarda otizm semptomları ile anne sütü alma süreleri arasındaki ilişki incelendiğinde, 12 aydan fazla anne sütü alan çocuklarda otizm prevalansının 1,7 kat azaldığı, anne sütü alma süresi ile otizm nöbetleri arasında ters ilişki olduğu gözlenmiştir [212]. Bu çalışmaya katılan çocukların toplam anne sütü alma süresi otizmlili erkek çocuklarda ortalama $14,00 \pm 8,70$ ay, sağlıklı erkek çocuklarda $22,53 \pm 7,87$ aydır. Otizmlili erkek çocukların sağlıklı erkeklere kıyasla daha kısa süre anne sütü aldıkları saptanmıştır ($p=0,006$). Kız çocuklarda toplam anne sütü alma süresinde gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir (Çizelge 4.3). Anne sütünün otizm patofizyolojisindeki etkisine yönelik çeşitli mekanizmalar bulunmaktadır, ancak ilişkinin anlaşılması için toplum bazında daha geniş incelemelere gerek duyulmaktadır.

5.2. Çocukların GİS Problemleri ve Beslenme Problemlerinin Değerlendirilmesi

Otizmlili çocuklarda beslenme problemleri yaygın olup, besin seçiciliği, çiğneme ve yutma güçlüğü, takıntılı yeme davranışı gibi durumlar sıklıkla görülmektedir [213]. Beslenme problemleri gruplandığında tür ve dokuya göre besin seçiciliği, besin reddi veya öğün esnasında rahatsız edici davranışlar olarak değerlendirilmektedir [214]. Otizmlili çocuklarda beslenme davranışının sorgulandığı çalışmada çocukların %66,3'ünde besin seçiciliği olduğu ve yalnızca %27,5'inin yeni tatlarla açık olduğu belirtilmiştir [51]. Benzer bir çalışmada otizmlili çocuklardan %46,4'ünde besin seçiciliği, %14,3'ünde yeni besin reddi, %37,8'inde birden fazla beslenme probleminin bir arada olduğu bildirilmiştir [206]. Beslenme durumunun değerlendirildiği başka bir çalışmada otizmlili çocukların

%55,2'sinde beslenme problemi olduğu, en sık görülen problemin %46,4 oranında yeni besin reddi olduğu saptanmıştır [215]. Yapılan tez çalışmasında da otizmlı çocuklarda besin seçiciliğinin fazla olduğu, çocuklardan %54'ünün hiç süt tüketmediği bildirilmiştir [216]. Bu çalışmaya katılan otizmlı erkeklerin %84'ünde, otizmlı kızların ise tamamında beslenme problemi olduğu belirtilmiştir. Sağlıklı çocuklarda ise bu oran yalnızca %8'dir. Otizmlı çocuklarda en çok görülen beslenme problemi türe göre besin seçiciliğidir. Dokuya göre seçicilik ve yeni besin reddi de otizmlı erkek çocuklarda %31 oranındadır. Otizmlı çocuklarda dokuya göre genellikle pütürlü besinlerin tüketilmediği, türe göre ise en çok sebze grubu besinlerin sevilmediği kaydedilmiştir. Otizmlı çocuklarda en çok tercih edilen besinler ise ekmek ve tahıl grubudur (Çizelge 4.7). Çocuklarda besin seçiciliğinin yüksek olması tek tür besinlere yönelmelerine ve besin yetersizliklerine sebep olmaktadır. Ancak bu çalışmada çocukların besin tüketim kayıtlarına göre enerji, makro besin ögesi ve mikro besin ögesi alımları sağlıklı çocuklarla benzer bulunmuştur. Daha sonraki çalışmalarda beslenme yetersizliklerinin biyokimyasal olarak değerlendirilmesinin de yapılması önerilmektedir.

Otizmde genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak konstipasyon, diyare, karın ağrısı gibi çeşitli gastrointestinal problemler gözlenmektedir[217]. GİS problemi prevalansının otizmlı çocuklarda %47 oranında olduğu bildirilmektedir [218]. GİS problemleri çocukların yaşam kalitesini düşürmekte ve iletişimi az olan çocuklar ağrıyı ifade etmekte güçlük çekmektedir. Ayrıca çocuklarda davranış problemleri, sinirlilik, hiperaktivite GİS problemi yaşayan çocuklarda daha fazladır [219]. Otizmlı çocuklarla yapılan tez çalışmasında, çocuklarda en sık görülen GİS problemlerinin yemek sonrası şişkinlik (%40), karın ağrısı (%38) ve yumuşak ya da sulu dışkılama (%32) olduğu kaydedilmiştir [216]. Yapılan çalışmada otizmlı çocuklarda GİS semptomları sorgulandığında, çocukların %61,3'ünde nadiren, %2,4'ünde sık konstipasyon yaşandığı, %58,8'inde nadiren, %3,8'inde sık diyare şikayeti olduğu. %20 nadiren, %50 sık GİS şikayeti (ağrı, şişkinlik vb.) olduğu bildirilmiştir [51]. Yapılan çalışmada otizmlı çocuklarda en sık görülen GİS semptomlarının diyare (%64,3), gaz şikayeti (%57,1), abdominal ağrı (%50,0) ve konstipasyon (%35,7) olduğu belirlenmiştir [220]. Bu çalışmaya katılan otizmlı çocukların %28'inde GİS problemi yaşandığı, en çok görülen GİS probleminin konstipasyon (%20) olduğu saptanmıştır (Çizelge 4.6). Otizmlı çocuklarda GİS problemlerinin nedenleri araştırılmalı, bireysel olarak değerlendirilerek gerektiğinde diyet müdahalesiyle yaşanan problemler azaltılmaya çalışılmalıdır.

5.3. Çocukların Öğün Tüketimleri, Diyet Uygulamaları, Pekiştireç ve Besin Takviyesi Kullanım Durumlarının Değerlendirilmesi

Çocuklarda yeterli ve dengeli beslenmenin sağlanması için düzenli öğün tüketimi ve öğünlerde farklı besin gruplarına yer verilmesi gerekmektedir [189]. Genellikle üç ana en az iki ara öğün yapılması önerilmektedir ancak öğün sayısı yaş grubuna göre değişkenlik gösterebilir [221]. Yapılan çalışmada otizmlili çocuklardan %58,8'inin üç ana öğün tükettiği, en çok atlanan ana öğünün öğle öğünü olduğu gözlenmiştir [206]. Benzer bir çalışmada otizmlili çocukların %84'ünün 3 ana öğün, %32'sinin 1 ara öğün tükettiği belirtilmiştir [216]. Bu çalışmaya katılan otizmlili ve sağlıklı çocukların ana öğün tüketimleri benzerdir ve genellikle 3 ana öğün tüketilmektedir. Ara öğün tüketiminde erkek çocuklarda otizmlili grupta gece ara öğününün daha fazla atlandığı belirtilmiştir ($p=0,047$) (Çizelge 4.5). Çocuklarda öğün atlanması günlük gereksinimlerin karşılanmasını ve bilişsel performansı etkilemekte, kan glukozunun iniş çıkışları çocuklarda sinirlilik, titreme, baş dönmesi gibi durumların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Ayrıca öğün atlama davranışı obezite ve şekerli besinlere yönelimin de artmasına sebep olmaktadır [221]. Beslenme alışkanlıklarının olduğu okul çağı döneminde çocukların doğru beslenme davranışını kazanması için düzenli öğün tüketimine dikkat edilmelidir.

Beslenmenin otizm etyolojisinde rol oynadığı ve semptomları hafifletmek için tedavide çeşitli diyet yaklaşımlarının kullanılabileceği bildirilmektedir [55, 213]. Yapılan çalışmada otizmlili çocuklardan %22,4'ünün özel bir diyet uyguladığı, en çok uygulanan diyet türünün glutensiz-kazeinsiz diyet olduğu bildirilmiştir [215]. Benzer bir çalışmada, otizmlili çocuklarda özel bir diyet programı uygulayanların %45 oranında olduğu, diyet türü olarak %55 glutensiz diyet, %33,7 ketojenik diyetin tercih edildiği kaydedilmiştir [51]. Bu çalışmaya katılan otizmlili çocukların sadece %16'sı daha önce özel bir diyet programı uygulamıştır. Diyet türü olarak da genellikle glutensiz-kazeinsiz diyet tercih edilmiştir. Diyet uygulama nedeninin davranış problemlerini azaltmak olduğu, olumlu etki gözlenirken herhangi bir olumsuz etki yaşanmadığı belirtilmiştir (Çizelge 4.5). Uygulanan diyetler genellikle ailenin talebi doğrultusunda uygulanmış ve çocuklarda gluten veya kazeine yönelik hassasiyet tanımlanmamıştır. Ayrıca diyet uygulanırken çocukların beslenme tercihleri ve ailenin sosyoekonomik durumu etkili olduğundan tam anlamıyla kısıtlama yapılamadığı ve belirli bir süre uygulanıp sonrasında diyetin bırakıldığı görülmüştür. Terapötik diyetlerin etkisinin otizme eşlik eden epilepsi, doğuştan

metabolizma hastalıkları, alerji veya intoleranslar gibi hastalıkların göz önünde bulundurularak incelenmesi önerilmektedir [4].

Pekiştireçler, küçük çocuklar ve zihinsel engelli bireylerde eğitim ortamında öğrenmeyi desteklemek amacıyla kullanılmaktadır. Otizmlı çocuklarda da eğitimciler tarafından çok küçük yaşta çocuklarda kullanılmasına rağmen daha sonra genellikle bırakılmaktadır. Ancak aileler olumlu bir davranışın gerçekleşmesi için çocukların sevdiği besin veya etkinlikleri pekiştireç olarak kullanmaya devam etmektedir [56]. Yapılan bir çalışmada otizmlı çocukların ebeveynlerinden %65,8'inin çocuğunu ödüllendirmek amacıyla besinleri kullandığı belirtilmiştir [206]. Otizmlı çocuklarda yapılan çalışmada yiyecek-içecek pekiştireci kullanımının çocukların %63,2'sinde olduğu ve en çok kraker (%38,7) ile çikolatanın (%32,2) tercih edildiği bildirilmiştir [222]. Bu çalışmaya katılan otizmlı erkek çocuklarda pekiştireç kullanımının sağlıklı erkeklere göre daha fazla olduğu belirlenmiştir ($p=0,009$) (Çizelge 4.6). Anket formu uygulanırken pekiştireç olarak kullanılan besinlerin genellikle yağ içeriği yüksek hazır ürünlerden oluştuğu saptanmıştır. Bu durum otizmlı çocukların yanlış beslenme davranışı kazanmalarına sebep olabilir. Ayrıca temel ihtiyaç olan beslenmenin pekiştireç olarak kullanılması uzun vadede davranışın etkinliğini kaybetmesine neden olabilir. Pekiştireç kullanılması gerektiği durumlarda, sağlıklı besin alternatifleri tercih edilmelidir.

Otizmlı çocuklarda görülen beslenme yetersizliklerinin önlenmesi veya semptomların azaltılmasına yönelik omega-3 yağ asitleri, probiyotikler, multivitamin ve minerallerin kullanılabileceği bildirilmektedir [45]. Bu çalışmaya katılan otizmlı erkeklerin %36,8'i, otizmlı kızların %50'si besin takviyesi kullanmaktadır. Takviye türü olarak en çok omega-3, probiyotik ve multivitaminler tercih edilmektedir (Çizelge 4.6). Çalışma yapılırken, besin takviyelerinin genellikle ailelerin istekleri doğrultusunda kullanıldığı gözlenmiştir. Kullanılan takviyelerin çocuklarda metabolik etkilerinin değerlendirilmemesi otizm semptomlarını şiddetlendirebilecekleri için risk oluşturmaktadır. Otizme özgü bir besin takviyesi bulunmadığından çocukların ihtiyaçları değerlendirilerek ve takviyelerin etkileri izlenerek uzman kontrolünde kullanılması gerekmektedir.

5.4. Çocukların Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Antropometrik ölçümler, çocuklarda büyümenin takip edilmesinde dünya genelinde geçerliliği olan beslenme durumu saptama yöntemidir [180]. Otizmlı çocuklarda obezite sıklığının sağlıklı çocuklara göre daha fazla olduğu bildirilmektedir [223]. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında otizmlı çocuklarda sağlıklı çocuklara kıyasla obezite gelişme riskinin %41,1 daha fazla olduğu bulunmuştur [224]. Healy ve ark. (2019) da obezite prevelansının OSB'li gençlerde sağlıklı gençlere göre daha yüksek olduğunu belirtmiştir [225]. Bu çalışmaya katılan çocukların vücut ağırlığında gruplar arasında fark gözlenmezken, kız çocuklarda otizmlı grupta ortalama olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p>0,05$). Benzer şekilde, vücut yağ yüzdesi, bel çevresi ve ÜOKÇ de otizmlı kız çocuklarda ortalama olarak daha yüksektir ancak fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.8). Kız çocuklarda bu durum çalışmamızdaki örneklem sayısından kaynaklanmaktadır. Daha büyük örneklemli çalışmalarda otizmlı çocukların vücut bileşimleri değerlendirilmelidir.

Otizmlı bireylerde besin seçiciliği, fiziksel aktivite azlığı, davranışın ödüllendirilmesi amacıyla besin pekiştireçlerinin kullanılması gibi nedenlerden dolayı obezite riski artmaktadır [51, 226]. Otizmlı çocuklar üzerinde yapılan bir araştırmada çocukların %58,5'inin hafif şişman, başka bir çalışmada ise % 40'ının obez, %18'inin hafif şişman olduğu saptanmıştır [227, 228]. Kaynar (2019) çalışmasında 58 otizmlı çocuktan %32,7'sinin hafif şişman ve %22,4'ünün şişman olduğu bulunmuştur [215]. Otizmlı çocuklarla yapılan çalışmada çocuklardan %42,5'inin BKİ z skoruna göre obez olduğu kaydedilmiştir [51]. Benzer bir çalışmada BKİ persentil değerine göre otizmlı çocuklardan %56,9'unun şişman, %25,9'unun hafif şişman olduğu saptanmıştır [215]. Bu çalışmaya göre BKİ ve vücut yağ yüzdesi otizmlı çocuklarda daha yüksektir. BAZ sınıflamasına göre otizmlı erkeklerin %47,4'ü, otizmlı kızların %66,7'si şişmandır (Çizelge 4.9). Çocuklarda obezitenin azaltılmasına yönelik fiziksel aktivitenin artırılmasına yönelik teşvik edilmeleri gerekmektedir. Özellikle otizmlı çocukların ailelerinin uygun sosyal çevre bulamamaları nedeniyle çocukların sürekli evde olmaları obezite için risk faktörü oluşturmaktadır.

5.5. Çocukların Besin Alımlarının Değerlendirilmesi

Okul çağı çocuklarda fiziksel olarak büyüme ve gelişme hızlanmakta, enerji ve besin ögesi gereksinimleri artmaktadır. Çocukların günlük diyetle yeterli oranda enerji, makro besin ögesi ve mikro besin ögesi alımlarının değerlendirilmesi optimal büyüme ve bilişsel performans için gereklidir [189]. Çocukların beslenme durumunun değerlendirildiği çalışmada otizmlili ve sağlıklı çocukların enerji ve makro besin ögesi alımlarının benzer olduğu gözlenmiştir [16]. Besin tüketim kaydı (3 gün) alınarak çocukların besin ögesi alımlarının incelendiği çalışmada otizmlili çocuklarda kalsiyum ve folik asit alımlarının sağlıklı çocuklara göre daha düşük olduğu belirtilmiştir [229]. Otizmlili (n=46) ve tipik gelişim gösteren (n=31) çocukların üç günlük besin tüketim kaydı alınarak yapılan çalışmada; E vitamini, B6 vitamini ve protein tüketiminin otizmlili çocuklarda daha fazla, süt tüketiminin ise daha az olduğu gözlenmiştir [49]. Bu çalışmaya katılan çocukların enerji ve besin ögesi alımları değerlendirildiğinde; enerji alımlarının erkek çocuklarda benzer olduğu, kız çocuklarda otizmlili grupta daha fazla olmasına rağmen anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ($p<0,05$). Benzer şekilde protein yüzdesi de otizmlili kız çocuklarda ortalama olarak daha fazla bulunmuştur ($p=0,065$). Genel olarak makro besin öğelerinin toplam enerjideki oranı önerilen aralıklardadır (Çizelge 4.10). Mikro besin öğelerinde ise; B2 vitamini alımı erkek çocuklarda sağlıklı grupta yüksektir ($p=0,045$). Kız çocuklarda otizmlili grupta mikro besin ögesi alımları genel olarak daha fazladır ancak, yalnızca folik asit alımında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,041$) (Çizelge 4.11). Bu çalışmaya katılan her iki gruptaki çocukların selenyum dışında tüm makro ve mikro besin ögesi gereksinimlerini karşıladıkları gözlenmiştir (Çizelge 4.12). Selenyum gereksinmesinin karşılanamaması her iki grupta da balık tüketiminin az olmasından kaynaklanmış olabilir. Otizmlili kız çocuklarda enerji alımlarının da daha fazla olmasına bağlı olarak mikro besin ögesi alımları artmıştır. Besin ögesi alımları değerlendirilirken yalnız diyetle alım hesaplanmış besin takviyeleri dâhil edilmemiştir.

Besin gruplarına göre çocukların günlük tüketim miktarları değerlendirildiğinde, erkek çocuklarda otizmlili grupta yumurta ($p=0,013$) ve peynir ($p=0,034$) tüketiminin daha fazla olduğu saptanmıştır. Kız çocuklarda da yine otizmlili grupta yumurta tüketim miktarı daha fazladır ancak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,093$). Otizmlili kız çocuklarda toplam et grubu tüketim miktarı da daha fazladır (otizmlili kız çocuklarda ortalama $149,5\pm57,61$ g, sağlıklı kız çocuklarda ortalama $84,66\pm64,12$ g). Şekerli besin tüketimi ise sağlıklı kız çocuklarda

diğer gruplara göre daha fazladır (Çizelge 4.13). Besin tüketim kayıtları alınırken otizmlili çocukların ailelerinin çocuklarını daha fazla sağlıklı besinlere yönlendirmeye çalıştığı, paketli ürünlerden daha çok uzak durmayı tercih ettiği ancak takıntılı davranış olarak bazı çocukların sürekli belirli bir besini tükettiği görülmüştür. Sağlıklı çocuklarda ise aileler paketli ürün tüketiminde daha az hassasiyet göstermektedir.

5.6. Çocukların Antioksidan Alımları ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Antioksidanlar, besinlerde yer alan ve reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin neden olduğu oksidatif hasara karşı vücudu koruyan doğal bileşiklerdir. Sebze, meyve ve yağlı tohumlarda bulunan fenolik bileşikler ve antioksidan vitaminler diyet antioksidan kapasitesini doğrudan etkilemektedir [230]. Besin tüketim kaydı alınarak yapılan çalışmada α - tokoferol, β -karoten, C vitamini ve flavonoidlerden zengin diyetin antioksidan kapasitesinin yüksek olduğu gösterilmiştir [231]. Otizmlili bireyler sindirim emilim problemleri besin seçiciliği gibi bazı nedenlerden dolayı antioksidan kapasitesi yüksek sebze ve meyveleri daha az tüketme eğilimindedir [53]. Diyet antioksidanlarının hesaplandığı çalışmada besin tüketim kaydı ve antioksidan besin tüketim sıklığı ile elde edilen antioksidan kapasite, otizmlili grupta (3,2 mmol, 3,5 mmol), kontrol grubuna göre (4,3 mmol, 4,8 mmol) düşük bulunmuştur ($p<0,05$) [16]. Bu çalışmaya katılan çocukların besin tüketim sıklığı ile hesaplanan antioksidan alımları her iki cinsiyette de sağlıklı grupta ortalama olarak daha yüksektir ancak fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Çocukların üç günlük besin tüketim kaydından hesaplanan antioksidan alımları ise benzerdir (Çizelge 4.14). Besin tüketim kaydı yalnızca üç günün ortalamasını yansıttığı için diyetle alınan antioksidan miktarı da daha düşük bulunmuştur. Antioksidan besin tüketim sıklığı ise son bir aya göre ve besinler tek tek sorgulandığından daha genel bir sonuç vermektedir. Sağlıklı çocuklarda antioksidan alımının daha fazla olması otizmlili çocukların sebze ve meyve tüketimlerinde seçici davranmalarından kaynaklanmaktadır. Özellikle çiğ sebze veya meyve tüketiminin otizmlili çocuklarda daha az olduğu, ailelerin sebze tüketimini artırmak için genellikle çocukların pilav, çorba vb besinlerine sebze ekledikleri bildirilmiştir.

Oksidatif stres, ROS oluşumu ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengenin serbest radikaller tarafına kayması sonucu ortaya çıkmaktadır [232]. Oksidatif stres, hücre

hasarına neden olarak nörolojik psikiyatrik bozukluklara sebep olmaktadır [210]. Otizmlilerde de oksidatif stresin arttığına yönelik veriler bulunmaktadır. Duyusal ve psikolojik stres gibi fizyolojik ve patolojik süreçler ROS üretimi ve vücuttaki antioksidan düzeylerinin azalmasına neden olmaktadır [233]. Yapılan çalışmada, otizmlilerde plazma malondialdehit düzeylerinin arttığı, E vitamini, C vitamini, β -karoten, GPx ve SOD düzeylerinin azaldığı saptanmıştır. Otizmlilerde oksidatif stresin incelendiği çalışmada, güçlü bir oksidan olan serum peroksinitrit düzeyinin otizmlilerde sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,01$) [205]. OSB olan 2-17 yaş arası 33 çocukta serumda TAS ve TOS değerleri incelenmiş ve sağlıklı çocuklara kıyasla TAS değerinin anlamlı olarak düşük, OSİ değerinin ise yüksek olduğu saptanmıştır [234]. Benzer bir çalışmada, TAS, native tiyol ve total tiyol düzeylerinin otizmlilerde düşük olduğu, TOS ve OSİ değerlerinde sağlıklı çocuklarla fark gözlenmediği bildirilmiştir [106]. Oksidatif stres parametrelerinin incelendiği çalışmada, otizmlilerde TOS ve OSİ değerlerinin daha yüksek olduğu, ayrıca çocukların CARS skoru ile TAS değeri arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır [235]. Yapılan çalışmada 6-12 yaş arası 101 otizmlilerde tükürük total antioksidan konsantrasyonu sağlıklı kardeşlerine göre düşük bulunmuştur [109]. Bu çalışmaya katılan çocukların oksidatif stres parametreleri incelendiğinde, TAS değerinin kız çocuklarda otizmlilerde daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0,048$). TOS değeri otizmlilerde ortalama olarak daha yüksektir ancak fark anlamlı bulunmamıştır. ($p>0,05$) (Çizelge 4.14). TAS değerinin düşmesi ve OSİ değerinin yükselmesi literatürde otizmlilerde oksidatif strese yatkınlığını gösteren sonuçları desteklemektedir. Artan oksidatif stres, nöronal hasarın artmasına neden olabilir. TAS değeri vücutta bulunan antioksidan enzim ve moleküllerin toplamını yansıttığından daha sonraki çalışmalarda enzim aktiviteleri ile birlikte değerlendirilmesi otizm semptomları ile ilişkisinin açıklanmasında yardımcı olacaktır. Ayrıca çalışmaya katılan otizmlilerde çocukların bir kısmında besin takviyesi kullanılıyor olması oksidatif stres parametrelerini etkilemiş olabilir.

Diyet antioksidanları serbest radikal sürücü etki gösteren polifenoller veya antioksidan vitamin öncüllerinden oluşmaktadır [236]. Genç bireylerde yapılan çalışmada besin tüketim kaydı ile hesaplanan diyet antioksidan kapasitesinin vücuttaki antioksidan kapasiteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir [231]. Çocukların antioksidan alımları ile oksidatif stres parametreleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, BTK antioksidanı ile TAS değeri arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir ($r=0,519$, $p=0,008$) (Çizelge 4.15). Cinsiyete göre

ayrıldığında ise, otizmlilerde erkek çocuklarda BTS antioksidanı ile TAS değeri arasında pozitif ($r=0,544$, $p=0,016$), kız çocuklarda BTK antioksidanı ile OSI değeri arasında negatif ($r=-0,886$, $p=0,019$) ilişki saptanmıştır (Çizelge 4.16). Sonuçlar diyetle antioksidan alımının toplam antioksidan kapasite ve oksidatif stresle ilişkili olduğunu göstermektedir. Otizmlilerde çocukların serum antioksidan kapasitesini inceleyen çalışmalar olmasına rağmen diyetle toplam antioksidan kapasitesini araştıran sınırlı sayıda çalışmaya ulaşılmıştır. Otizmlilerde çocuklarda diyet antioksidan kapasitesi artırılarak vücuttaki antioksidan kapasitedeki değişim incelenmelidir. Antioksidan kapasitenin artırılması çocuklarda oksidatif hasara bağlı gelişebilecek kronik hastalıkların önlenmesini sağlayabilir.

5.7. Çocukların Oksidatif Stres Parametrelerinin Antropometrik Ölçümler ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Obez bireylerde fazla alınan enerji adipositlerde depolanarak hipertrofi ve hiperplaziye neden olur. Adiposit fonksiyonunda dengesizlikler, özellikle mitokondriyal stres ve bozulmuş endoplazmik retikulum fonksiyonu ile ilişkilidir. Oksidatif stres, adipositlerle ilişkili inflamatuvar makrofajlar tarafından uyarılabilir. Obezite ve oksidatif stres ilişkisinin obezitenin neden olduğu düşük dereceli inflamasyondan kaynaklandığı belirtilmektedir. [237]. Yapılan çalışmada plazma TAS değeri ergenlik dönemindeki obez çocuklarda normal vücut ağırlığındaki çocuklara göre daha yüksek bulunmuştur [238]. Obezitenin antioksidan düzeyi ve inflamasyona etkisinin incelendiği çalışmada 3-17 yaş 1444 çocuktan %47,1'i obezdir. Plazma TAS değerinin obez olan adolesan dönemdeki çocuklarda normal vücut ağırlığındakilere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ancak, obezite aynı zamanda inflamatuvar belirteçlerin de artmasına neden olmuştur. Ayrıca BKİ'den bağımsız olarak TAS değerinin adolesan dönemde daha küçük yaşta çocuklara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır [238]. Bu çalışmada, erkek çocuklarda otizmlilerde grupta TAS değeri ile vücut ağırlığı, boy uzunluğu, BKİ, bel çevresi arasında ($p<0,05$), sağlıklı grupta ise, vücut yağ yüzdesi ile TOS ve OSI arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon gözlenmiştir. Vücut yağı arttıkça toplam oksidan ve OSI değeri artmaktadır (Çizelge 4.19). Otizmlilerde kız çocuklarda da genel olarak antropometrik ölçümler arttıkça TAS, TOS ve OSI değerleri artmıştır. Sağlıklı kız çocuklarda BKİ ve vücut yağı ile OSI değeri arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r=0,086$, $p=0,019$) (Çizelge 4.20). Antropometrik ölçümlerde, otizmlilerde çocuklarda vücut hacmi arttıkça TAS, TOS ve OSI değerlerinin arttığı, sağlıklı çocuklarda ise vücut yağı arttıkça oksidatif stresin arttığı

gözlenmiştir. Sonuçlar genel olarak daha büyük çocuklarda TAS değerinin de arttığını, ancak vücut yağının yükselmesinin oksidatif stresi tetiklediğini göstermektedir.

5.8. Çocukların Antioksidan Alımları ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Besin Grupları Tüketim Miktarları ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Meyve ve sebzeler içerdikleri birçok vitamin, mineral ve besin maddeleri nedeniyle oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkilidir. C vitamini, beta karoten, flavonoidler sebzelerde bulunan güçlü antioksidan molekülüdür [239]. Antioksidan diyetinde taze sebze ve meyveler, kurubaklagiller, tam tahıllar ve yağlı tohumların artırılması, yağ içeriği yüksek hayvansal kaynaklı besinlerin sınırlandırılması önerilmektedir [240].

Besin grupları ile antioksidan alımı korelasyonları incelendiğinde, otizmlili çocuklarda meyve ve sebze tüketim miktarı arttıkça antioksidan alımlarının arttığı (BTS antioksidanı $r=0,460$, $p=0,021$), BTK antioksidanı ($r=0,660$, $p<0,001$), yağlar ve yağlı tohumların tüketimi arttıkça BTK antioksidanının arttığı ($r=0,599$, $p=0,002$) gözlenmiştir. Dahası, otizmlili çocuklarda yağlar ve yağlı tohumlar ile TAS değeri arasında ($r=0,432$, $p=0,031$), tahıllar ile TOS değeri arasında ($0,471,0,018$) pozitif korelasyon bulunmaktadır. Sağlıklı çocuklarda BTK antioksidanı ile meyve ve sebze tüketimi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,484$, $p=0,014$) (Çizelge 4.21ve 4.22). Sebze ve meyveler antioksidan içeriği en yüksek olan besin grubudur. Yağlarda bulunan E vitamini ve yağlı tohumlarda bol miktarda bulunan ve bir flavonoid türü olan antosiyaninler güçlü antioksidan bileşikler olup, diyet antioksidan alımını artırmaktadır [241]. Bu nedenle sebze, meyve ve yağlı tohum tüketimi yüksek olan çocukların antioksidan kapasitesinin artması beklenen bir sonuçtur. Genel olarak çocuklar rafine tahılları daha fazla tüketmektedir. Rafine tahılların işlenme süreçleri ve glisemik indeksinin yüksek olması nedeniyle oksidasyonla ilişkili olduğu belirtilmektedir [242]. Beslenmede antioksidan içeriği rafine tahıllara göre daha yüksek olan tam tahılların tercih edilmesi gerekmektedir.

5.9. Çocukların Oral Mikrobiyota Bileşiminin Değerlendirilmesi

Ağız boşluğu gastrointestinal sistemin başlangıcı olup ağızda bulunan bakterilerin bağırsak bakterileri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Oral mikrobiyota, çeşitli sinyal yolları ile düzenlenmekte ve bireyin mikrobiyotası veya çevresel faktörlere bağlı olarak değişkenlik

göstermektedir [172]. Oral mikrobiyotada yer alan bakterilerin çeşitli mekanizmalarla beyini etkilediği savunulmaktadır. Otizmlı çocuklarda kan beyin bariyeri geçirgenliğinin artmasına bağlı olarak bakteriyel metabolitlerin beyine ulaştığı bildirilmektedir. Bu durum inflamasyonu tetiklemekte ve merkezi sinir sistemi metabolik aktivitesini değiştirmektedir [175]. Otizmlı çocuklarda oral mikrobiyota değerlendirmesi güncel konular arasında olup henüz yeterli çalışma bulunmadığından etki mekanizmaları kesin olarak açıklanamamıştır.

Otizmlı çocuklarda yapılan bir çalışmada sağlıklı çocuklara göre bakteri çeşitliliğinin daha az olduğu gözlenmiştir [22]. Diğer bir çalışmada da otizmlı çocuklarda oral mikrobiyotadaki bakteri bolluğunda ve alfa çeşitliliğinde azalma olduğu saptanmıştır [179]. Yapılan çalışmada otizmlı (n=180) ve tipik gelişim gösteren (n=106) çocukların oral mikrobiyotası kıyaslandığında Shannon indeksi alfa çeşitliliğinde fark yokken, beta çeşitlilikte anlamlı farklılık gözlenmiştir ($F = 3.25$, $p = 0.04$) [25]. Bu çalışmada da otizmlı ve sağlıklı çocukların oral mikrobiyotasında alfa çeşitlilikte anlamlı fark gözlenmezken, beta çeşitlilikte anlamlı farklılık vardır ($R^2=0,045$, $p=0,01$) (Şekil 4.1). Bu durum oral mikrobiyotada bulunan bakteri çeşitliliğinin sayısal olarak benzer olduğu, ancak bakteri türlerinde farklılık olduğunu göstermektedir.

Patojen bakterilerin otizmde daha fazla olduğu, *Prevotella*, *Selenomonas*, *Actinomyces*, *Porphyromonas* ve *Fusobacterium* gibi kommensal bakterilerin azaldığı belirtilmektedir [22]. Ayrıca otizmlı çocuklarda *Bacteroides* cinsi yoğunluğunun arttığı, *Veillonella* ve *Prevotella* cinslerinin azaldığı gözlenmiştir [155, 167]. OSB'li çocuklarda oral mikrobiyotanın incelendiği çalışmada otizmlı grubun *Bacteroidetes/Firmicutes* oranının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur [243]. Bu çalışmaya katılan otizmlı çocuklarda *Bacteroidetes* (otizmlı %34, sağlıklı %21,3) yoğunluğu sağlıklı çocuklardan daha fazla, *Firmicutes*(otizmlı %42, sağlıklı %51,9) yoğunluğu sağlıklı çocuklardan daha azdır. Otizmlı çocuklarda oral mikrobiyotada baskın olan cinslerden *Veillonella* ve *Prevotella* sağlıklı çocuklara göre daha düşük yoğunlukta, *Bacteroides* cinsi sağlıklı çocuklara göre daha yüksek yoğunlukta bulunmaktadır (Şekil 4.2). Otizmlı çocuklarda sağlıklı çocuklara göre *Bacteroidetes/ Firmicutes* oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* mikrobiyotada en çok bakteri türü içeren filumlar olduğundan *Bacteroidetes/ Firmicutes* oranının bozulması disbiyozis göstergesidir ve çeşitli kronik hastalıklarla ilişkilendirilmektedir [244]. Mikrobiyotada farklı bir topluluk

geliştikçe bakterilerin metabolik etkileri ve bağışıklık yanıtının artmasına bağlı olarak disbiyotik ortam oluşmaktadır [172].

Otizmli çocuklardan tükürük örneği alınarak yapılan oral mikrobiyota çalışmasında *Rothia* spp. otizmli çocuklarda tipik gelişim gösteren çocuklara göre daha fazla, *Megasphaera*, *Moraxella*, *Neisseria*, and *Gemella* spp. daha az olduğu kaydedilmiştir [168]. *Rothia* spp.'nin çeşitli patolojik durumlarla ilişkili olduğu, *Rothia dentocariosa*'nın ağız mukozasındaki herhangi bir bozulma durumunda kana geçerek bakteriyemiye neden olduğu bildirilmiştir [245]. Otizmli çocuklarda görülen *Treponema* spp ise patojenik türler olup *Treponema amylovorum* periodontit ile ilişkili bulunmuştur [246]. Otizmli çocukların oral mikrobiyotasının farelere aktarıldığı çalışmada otizm benzeri davranışlarda ve serotonin gen ekspresyonunda artış gözlenmiş ve *Bacteroidetes*, *Porphyromonas* ve *Tannerella* türleri göreceli bolluğu ile ilişkili bulunmuştur [23]. Bu çalışmada, LEfSe analizi sonucuna göre otizmli ve sağlıklı çocukların oral mikrobiyota bileşiminde göreceli bollukları anlamlı olarak fazla bulunan bakteriler Şekil 4.4'de verilmiştir. Otizmli çocuklarda, filum düzeyinde *Tenericutes* ve *Synergistetes*; sınıf düzeyinde *Mollicutes* ve *Synergistia*; takım düzeyinde *Cardiobacteriales*, *Mycoplasmatales* ve *Synergistales*; aile düzeyinde *Cardiobacteriaceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Mycoplasmataceae* ve *Dethiosulfovibrionaceae*; cins düzeyinde *Cardiobacterium*, *Scardovia*, *Mycoplasma* ve *TG5*; tür düzeyinde *Porphyromonas endodontalis*, *Rothia dentocariosa* ve *Treponema amylovorum* göreceli bollukları sağlıklı çocuklara göre daha fazla olan bakterilerdir. Belirtilen bakterilerin otizmde gelecekte biyobelirteç olarak kullanıma aday oral mikrobiyota bakterileri olabilir.

Otizm derecesine göre oral mikrobiyota bileşimi alfa çeşitliliğinde fark yokken, beta çeşitliliğinde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($R^2=0,084$, $p=0,023$) (Şekil 4.5). Otizm derecesine göre oral mikrobiyotada baskın olan bakteri yüzdeleri değerlendirildiğinde, ağır otizmli grupta hafif-orta otizmli çocuklara göre *Firmicutes* ve *Proteobacteria* yoğunluğunun daha fazla, *Bacteroidetes* yoğunluğunun daha az olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, ağır otizmli çocuklarda *Bacteroides* cinsi daha az, *Streptococcus*, *Neisseria* ve *Fusobacterium* cinsleri daha fazladır (Şekil 4.6). Ağır otizmli grupta çocuk sayısı az olduğundan LEfSe analizi yapılamamıştır. Bu durum otizm derecesine göre oral mikrobiyota bileşimini yorumlamamıza engel olmuştur.

Cinsiyete göre oral mikrobiyotada baskın olan bakteriler değerlendirildiğinde, otizmlı kız çocuklarda *Bacteroidetes* filumu yoğunluğu daha fazla, *Firmicutes* ve *Proteobacteria* filumları yoğunluğu daha azdır. Otizmlı erkek çocuklarda sağlıklı erkeklere kıyasla *Streptococcus* cinsi yoğunluğu fazla, *Veillonella* ve *Prevotella* cinslerinde yoğunluk daha azdır. Otizmlı kız çocuklarda sağlıklı kızlara kıyasla *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Alistipes* cinlerinde yoğunluk fazla, *Veillonella* ve *Prevotella* cinslerinde yoğunluk daha azdır. Otizmlı erkek çocuklarda sağlıklı erkek çocuklardan yalnızca bakteri yoğunluklarında farklılıklar vardır. Ancak, otizmlı kız çocuklarda baskın olan bakteri cinsleri hem otizmlı erkek çocuklardan hem de sağlıklı kız çocuklardan farklıdır (Şekil 4.8). Otizmlı ve sağlıklı grubun oral mikrobiyota kıyaslamasında yoğun olduğu tanımlanan bakterilere ek olarak cinsiyete göre de otizmlı erkek çocuklarda *Actinobacillus* cinsi, otizmlı kız çocuklarda ise *GMB53*, *Dorea*, *Megamona* cinsleri ve *Porphyromonas endodontalis* türü diğer gruplara göre daha baskındır. Bu bakterilerin otizmlı çocuklarda biyobelirteç olma potansiyeline yönelik çalışmalar yapılmalıdır. Mevcut literatürde otizmlı çocuklarda cinsiyete göre oral mikrobiyota kıyaslamasının yapıldığı çalışmalara rastlanmamıştır. Ancak literatürde otizmlı çocuklarda oral mikrobiyotada azaldığı belirtilen *Veillonella* ve *Prevotella* cinslerinin [155] otizmlı erkek ve kız çocuklarda azaldığı gözlenmiştir.

Bacteroides ve *Parabacteroides* türleri anaerobik gram negatif kommensal bakterilerdir. *Bacteroides* türleri gastrointestinal kanalın korunması, bağışıklık sistemi yanıtının düzenlenmesinde rol oynarken, aynı zamanda enfeksiyonlar, bakteriyemi ve İBS ile ilişkili patojenik etkiler gösterebilir [247]. Metabolik sendrom, obezite, İBS, hipertansiyon gibi pek çok hastalık bazı *Parabacteroides* türlerinin artması veya azalmasıyla ilişkilendirilmiştir [248]. *Bacteroides* türlerinden olan *Porphyromonas endodontalis* oral mukozada ve periodontal ceplerde bulunur. Enfekte diş kök kanallarında ve endodontal kökenli submukoz apselerde akut enfeksiyon semptomlarıyla ilişkilendirilmiştir [249]. Otizmlı çocuklarda bu bakterilerin göreceli bolluğunun daha fazla olması çocuklarda kronik hastalıklar ve akut enfeksiyon riskini etkileyebilir.

5.10. Çocukların GİS Problemi ve Beslenme Problemi Durumuna Göre Oral Mikrobiyota Bileşiminin Değerlendirilmesi

Otizmli çocuklarda beslenme ve gastrointestinal problemler sağlıklı çocuklara göre daha fazla görülmektedir [18]. Beslenme problemleri besin seçiciliği, duyusal hassasiyet gibi semptomların yanında sindirim problemleri, gastrointestinal sorunlar nedeniyle oluşmaktadır [218]. GİS problemleri ile bağırsak mikrobiyotası veya oral mikrobiyota arasında bağlantı olabileceği bildirilmektedir [250]. Kong ve ark. (2019) çalışmasında, 7-25 yaş otizmli ve tipik gelişim gösteren bireylerde oral mikrobiyota ve bağırsak mikrobiyotası incelenmiştir. GİS problemlerinden konstipasyon ile mikrobiyota arasında ilişki gözlenmemiştir, ancak karın ağrısı olan OSB hastalarında *Actinomyces* yoğunluğunun daha fazla olduğu saptanmıştır [24]. Bu çalışmada, GİS problemi yaşama durumuna göre alfa çeşitlilikte gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmezken ($p>0,05$), beta çeşitlilikte anlamlı farklılık saptanmıştır ($R^2=0,082$, $p=0,011$) (Şekil 4.10). GİS problemi olan otizmli çocuklarda *Firmicutes* filumu yoğunluğu daha fazla, *Bacteroidetes* filumu yoğunluğu daha azdır. GİS problemi olan otizmli çocuklarda *Veillonella* ve *Prevotella* cinsleri yoğunluğu daha fazla, *Bacteroides* yoğunluğu daha azdır (Şekil 4.11). Bu çalışmada, en çok yaşanan gis problemi kabızlık olup, GİS problemi olan otizmli çocukların bir kısmı (%43) probiyotik takviyesi kullandığı için sonuçlar birden fazla faktörden etkilenmiş olabilir. Beslenme problemi olan otizmli çocuklarda *Firmicutes* filumu yoğunluğu daha az, *Bacteroidetes* filumu yoğunluğu daha fazladır (Şekil 4.13). *Bacteroidetes* yoğunluğunun beslenme problemi olan otizmli çocuklarda daha fazla olması otizmde beslenme problemlerinin fazla olmasında mikrobiyotanın da etkili olabileceğini göstermektedir. Mikrobiyal farklılıkların nedeninin tam olarak açıklanması için karıştırıcı faktörlerin olmadığı gruplarda ve daha büyük örneklemelerde oral mikrobiyotanın incelenmesi gerekmektedir.

5.11. Çocukların Besin Takviyesi ve Pekiştireç Kullanım Durumuna Göre Oral Mikrobiyota Bileşiminin Değerlendirilmesi

Otizmli çocuklarda omega-3 yağ asitleri, probiyotikler ve multivitaminler en çok kullanılan besin takviyeleridir. Bu çalışmada besin takviyesi kullanan otizmli çocuklarda *Bacteroidetes* filumu ve *Bacteroides* cinsi yoğunluğu daha fazla, *Firmicutes* filumu ile *Veillonella* ve *Prevotella* cinsleri yoğunluğu daha azdır (Şekil 4.15). Otizmli çocukların

genel oral mikrobiyota bileşimine benzer sonuç elde edildiğinden besin takviyesi kullanımının oral mikrobiyotaya etkisine yönelik bir bulgu elde edilememiştir.

Probiyotikler, uygun dozlarda kullanıldığında sağlık açısından fayda sağlayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır. Probiyotikler patojenik mikroorganizmaların gelişimini inhibe etmekte ve mukozal bağışıklık sistemini düzenlemektedir [251]. Probiyotiklerin oral mikrobiyotaya etkisi henüz tam kanıtlanmamış olsa da oral hastalıklarla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [252, 253]. Bu çalışmada, probiyotik kullanan otizmlı çocuklarda *Firmicutes* filumu yoğunluğu daha fazla, *Bacteroidetes* filumu yoğunluğu daha azdır. Probiyotik kullanan otizmlı çocuklarda, *Bacteroides* cinsi yoğunluğu daha az, *Streptococcus* cinsi yoğunluğu daha fazladır (Şekil 4.17). Probiyotikler çocuklara karışım ürün olarak verildiğinden kullanılan türlerin mikrobiyotaya etkisi değerlendirilememiştir. Ancak probiyotik kullanan otizmlı çocuklarda *Firmicutes* filumu ve *Streptococcus* cinsi yoğunluğunun daha fazla olması probiyotik kullanımı ile oral mikrobiyotanın değişebileceğini göstermektedir.

Bu çalışmada pekiştireç kullanılan otizmlı çocuklarda kullanılmayanlara göre, *Firmicutes* filumu yoğunluğu daha fazla, *Bacteroidetes* filumu yoğunluğu daha azdır. Sağlıklı çocuklarda pekiştireç kullanımına göre filum düzeyinde yoğunluklar benzerdir. Pekiştireç kullanılan otizmlı çocuklarda kullanılmayanlara göre, *Veillonella*, *Prevotella* ve *Streptococcus* cinlerinde yoğunluk daha fazla, *Bacteroides* cinsi yoğunluğu daha azdır. Pekiştireç kullanılan sağlıklı çocuklarda da kullanılmayanlara göre *Veillonella* ve *Prevotella* cinslerinde yoğunluk daha fazla, *Streptococcus* cinsinde yoğunluk daha azdır (Şekil 4.19). Pekiştireç kullanımına göre bakteri yüzdelerinde değişim olmasına rağmen oral mikrobiyotaya etkisini gösteren anlamlı sonuçlara ulaşılamamıştır. Otizmlı çocuklarda pekiştireç olarak verilen besinlerin sağlıklı çocuklarda da günlük hayatta tüketiliyor olması etkili bir faktördür. Literatürde besin pekiştireçleri kullanımının oral mikrobiyotaya etkisinin gösterildiği çalışmaya rastlanmamıştır. Bakteri yoğunluklarındaki değişimler diğer faktörlerden de etkilenmiş olabilir.

5.11. Çocukların Anne Sütü Alma Sürelerine Göre Oral Mikrobiyota Bileşiminin Değerlendirilmesi

Anne sütü ile beslenmek yenidoğanlarda mikrobiyota gelişimini önemli ölçüde etkilemektedir. Bağırsak mikrobiyoyası kompozisyonunun anne sütüyle beslenen bireylerde daha dengeli olduğu bildirilmektedir [212]. Ancak anne sütü ile beslenmenin oral mikrobiyotaya uzun süreli etkisini gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmada yaşamın ilk 6 ayında anne sütü almanın oral mikrobiyotaya etkisi adölesanlarda değerlendirilmiş ve anne sütü alan çocukların oral mikrobiyotasında *Eubacteria* ve *Veillonella* cinslerinin folmül sütle beslenenlere göre daha fazla olduğu gözlenmiştir [254]. Bu çalışmada, 12 aydan fazla anne sütü alan otizmlı çocuklarda *Bacteroidetes* filumu yoğunluğu diğer gruplara göre daha fazladır. Otizmlı grupta anne sütü alma süresi fazla olanlarda *Proteobacteria* filumu yoğunluğu daha azdır. 7-12 ay anne sütü alan sağlıklı çocuklarda *Bacteroidetes* filumu yoğunluğu diğer gruplara göre daha fazladır. 12 aydan fazla anne sütü alan otizmlı çocuklarda *Bacteroides* cinsi yoğunluğu diğer gruplara göre daha fazladır. Otizmlı çocuklarda anne sütü alma süresi fazla olanlarda *Neisseria* cinsi yoğunluğu daha azdır. Sağlıklı çocuklarda anne sütü alma süresi fazla olanlarda *Veillonella* cinsi yoğunluğu daha fazladır (Şekil 4.21). Sağlıklı çocuklarda elde edilen sonuçlar daha önce yapılan çalışmalarla benzerdir. Otizmlı çocuklarda ise anne sütü alma süresinin oral mikrobiyotaya etkisine yönelik bir sonuca rastlanmamıştır. Ayrıca, çocukların oral mikrobiyotası mevcut beslenme alışkanlıkları ve kullanılan antibiyotik ilaçlar gibi faktörlenden etkilendiğinden anne sütünün oral mikrobiyotaya uzun dönem etkileri toplum temelli araştırmalarda incelenmelidir.

5.12. Çocukların BKİ sınıflamasına Göre Oral Mikrobiyota Bileşiminin Değerlendirilmesi

Obezite; enerji alımının artması, fiziksel aktivitenin azalması, bireyin genetik yapısı ve mikrobiyotasına bağlı gelişebilen çok faktörlü bir durumdur [255]. Bağırsak mikrobiyotasının yağ deposu, vücut ağırlığı kontrolü ve insülin direnci ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Obez bireylerde mikrobiyotada bakteri çeşitliliğinde azalma ve *Bacteroidetes/Firmicutes* oranında değişim gözlenmektedir [256].

Otizimli erkek çocukların tükürük örneğinde oral bakterilerin incelendiği çalışmada OSB'li grupta *Firmicutes* filumu, *Bacilli* sınıfı ve *Lactobacillales* takımı ile BKİ arasında pozitif yönlü güçlü bir ilişki bulunmuştur [243]. Bu çalışmada, çocukların BKİ sınıflamasına göre oral mikrobiyota bileşimi alfa çeşitliliğinde anlamlı farklılık gözlenmezken ($p>0,05$), beta çeşitlilikte anlamlı farklılık saptanmıştır ($R^2=0,144$; $p=0,035$) (Şekil 4.22). Obez olan otizimli çocuklarda *Bacteroidetes* filumu ve *Bacteroides* cinsi yoğunluğu diğer gruplara göre daha fazladır. Sağlıklı gruptaki çocuklarda BKİ sınıflamasına göre filum düzeyinde yoğunluklar benzerdir. Zayıf ve normal BKİ'ye sahip sağlıklı çocuklarda *Haemophilus* cinsi yoğunluğu daha fazladır. Obez sınıfındaki sağlıklı çocuklarda *Veillonella* cinsi yoğunluğu daha fazladır (Şekil 4.23). BKİ'ye göre zayıf veya normal olan otizimli çocuklarda, *Proteobacteria* filumu *Haemophilus* cinsi göreceli bolluğu daha fazladır ($p<0,05$). Hafif şişman sınıfındaki otizimli çocuklarda, *Fusobacteria* filumu *Leptotrichia* cinsinde, *Bacteroidetes* filumu *Prevotella* cinsi ve *Porphyromonas endodontalis* türünde, *Firmicutes* filumu *Megasphaera* cinsi ve *Streptococcus anginosus* türünde, *Spirochaetes* filumu *Treponema amylovorum* türünde, *Synergistetes* filumu *TG5* cinsinde, *Tenericutes* filumu *Mycoplasma* cinsinde göreceli bolluklar daha fazladır ($p<0,05$). Obez sınıfındaki otizimli çocuklarda, *Firmicutes* filumu *Ruminococcaceae* ailesi göreceli bolluğu daha fazladır ($p<0,05$) (Şekil 4.23). Mikrobiyotada *Bacteroidetes/Firmicutes* oranının bozulması obezite ile ilişkilendirilmektedir [244]. Bu çalışmada otizimli çocuklarda *Bacteroidetes* yoğunluğu sağlıklı çocuklardan daha fazla iken, otizimli obez çocuklarda da diğer otizimli çocuklara göre baskın bulunmuştur. Obezitenin bağırsak mikrobiyotasında olduğu gibi oral mikrobiyotada da etkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Otizmde oral mikrobiyota ve obezitenin birlikte değerlendirildiği yeterli çalışma bulunmamaktadır.

5.14. Çocukların Antioksidan Alımları ve Oksidatif Stres Parametrelerine Göre Oral Mikrobiyota Bileşiminin Değerlendirilmesi

Çocukların antioksidan alımları ve oksidatif stres parametrelerine göre oral mikrobiyota bileşimi alfa çeşitliliğinde anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Beta çeşitlilikte BTK antioksidanı, TAS ve TOS değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık vardır ($p>0,05$) (Şekil 4.25). Çocukların antioksidan alımları ve oksidatif stres parametrelerine göre oral mikrobiyotada baskın olan bakteriler incelendiğinde; gruplar arasında anlamlı farklılık saptanan bakteri türleri antioksidan alımı ve oksidatif stres parametrelerinde benzerdir. Ancak, antioksidan alımı veya antioksidan kapasitesi yüksek olanlarda baskın bulunan bazı

bakterilerin oksidanları yüksek olanlarda da baskın olduğu gözlenmiştir (Şekil 4.26, 4.28 ve 4.29). Mevcut literatürde antioksidan alımı ve oksidatif stres parametrelerinin otizmli çocuklarda oral mikrobiyotaya etkisinin incelendiği benzer bir çalışma bulunmadığından sonuçlar karşılaştırılamamıştır. Ancak, genel olarak otizmli çocuklarda baskın olan türlerin sağlıklı çocuklardan farklı olması oral disbiyozise göstergesi olabilir. Gelecek çalışmalarda otizmli çocuklarda diyet antioksidan kapasitesi ve oksidatif stres parametrelerinin oral mikrobiyotaya etkisi değerlendirilmelidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Otizmli çocuklarda beslenme alışkanlıkları, besin tüketimi, antropometrik ölçümler, oksidatif stres parametreleri ve oral mikrobiyotanın değerlendirilmesi amacıyla yapılan bu çalışmadan elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

1. Çalışmaya yaşları 5-15 arasında değişen 25 otizmli ve 25 sağlıklı olmak üzere toplam 50 çocuk ve ailesi katılmıştır. Her iki grupta da 19 erkek 6 kız çocuk bulunmaktadır.
2. Otizmli çocuklardan %84'ü hafif-orta düzey, %16'sı ağır otizm grubundadır. Otizm tanı yaşı erkek çocuklarda ortalama $3,71 \pm 1,55$ yıl, kız çocuklarda ortalama $2,58 \pm 1,28$ yıldır.
3. Çocukların toplam anne sütü alma süresi otizmli erkek çocuklarda (ortalama $14,00 \pm 8,70$ ay) sağlıklı erkeklere ($22,53 \pm 7,87$ ay) göre daha kısadır ($p < 0,05$). Kız çocuklarda toplam anne sütü alma süresinde farklılık gözlenmemiştir.
4. Otizmli erkeklerin %84'ünde, otizmli kızların ise tamamında beslenme problemi vardır. Sağlıklı çocuklarda ise bu oran yalnızca %8'dir. En çok görülen beslenme problemi türe göre besin seçiciliğidir ve genellikle sebze grubu tüketilmemektedir.
5. Otizmli çocukların %28'i GİS problemi yaşamaktadır ve en çok görülen GİS problemi konstipasyon (%20)'dur.
6. Çocukların ana öğün tüketimleri benzerdir ve genellikle 3 ana öğün tüketilmektedir. Ara öğün tüketiminde erkek çocuklarda otizmli grupta gece ara öğünü daha fazla atlanmaktadır ($p < 0,05$).
7. Otizmli çocukların %16'sı daha önce özel bir diyet programı uygulamıştır. Diyet türü olarak en çok glutensiz-kazeinsiz diyet tercih edilmiştir.
8. Otizmli erkeklerin %36,8'i, otizmli kızların %50'si besin takviyesi kullanmaktadır. Takviye türü olarak en çok omega-3, probiyotik ve multivitaminler tercih edilmektedir.
9. BKİ ve vücut yağ yüzdesi otizmli çocuklarda daha yüksektir. BAZ sınıflamasına göre otizmli erkeklerin %47,4'ü, otizmli kızların %66,7'si şişmandır.
10. Çocukların enerji alımlarının erkek çocuklarda benzer olduğu, kız çocuklarda otizmli grupta kısmen daha fazladır ($p > 0,05$). Genel olarak makro besin öğelerinin toplam enerjideki oranı önerilen aralıklardadır. Çocuklar selenyum dışında tüm makro ve mikro besin ögesi gereksinimlerini karşılamaktadır.

11. Erkek çocuklarda otizmlı grupta yumurta ve peynir tüketimi daha fazladır ($p<0,05$). Kız çocuklarda da otizmlı grupta yumurta tüketim miktarı kısmen daha fazladır ($p>0,05$).
12. Çocukların antioksidan besin tüketim sıklığı ile hesaplanan antioksidan alımları her iki cinsiyette de sağlıklı grupta ortalama olarak daha yüksektir ancak fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Çocukların 3 günlük besin tüketim kaydından hesaplanan antioksidan alımları ise benzerdir.
13. TAS değeri kız çocuklarda sağlıklı grupta daha yüksektir ($p<0,05$). TOS değeri otizmlı çocuklarda ortalama olarak daha yüksektir ancak fark anlamlı bulunmamıştır. ($p>0,05$).
14. Otizmlı çocuklarda BTK antioksidanı ile TAS değeri arasında anlamlı ilişki vardır ($p<0,05$). Otizmlı erkek çocuklarda BTS antioksidanı ile TAS değeri arasında pozitif, kız çocuklarda BTK antioksidanı ile OSİ değeri arasında negatif ilişki vardır ($p<0,05$).
15. Otizmlı çocuklarda antropometrik ölçümler ile TAS, TOS, OSİ değerleri arasında ilişki vardır ($p<0,05$). Sağlıklı çocuklarda vücut yağı ile OSİ değeri arasında ilişki vardır ($p<0,05$).
16. Meyveler, sebzeler, yağlar ve yağlı tohumların tüketimi ile diyetle antioksidan alımları arasında ilişki vardır ($p<0,05$). Otizmlı çocuklarda yağlar ve yağlı tohumların tüketimi ile TAS değeri arasında, tahılların tüketimi ile TOS değeri arasında ilişki vardır ($p<0,05$).
17. Otizmlı ve sağlıklı çocukların oral mikrobiyotasında alfa çeşitlilikte fark yoktur, beta çeşitlilikte anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$).
18. Oral mikrobiyotada otizmlı çocuklarda filum düzeyinde *Bacteroidetes* (otizmlı %34, sağlıklı %21,3) yoğunluğu daha fazla, *Firmicutes* (otizmlı %42, sağlıklı %51,9) yoğunluğu daha azdır. Otizmlı çocuklarda cins düzeyinde *Veillonella* ve *Prevotella* daha düşük yoğunlukta, *Bacteroides* daha yüksek yoğunlukta bulunmaktadır. Otizmlı ve sağlıklı çocuklarda baskın olan türler farklıdır.
19. Otizm derecesine göre oral mikrobiyota beta çeşitliliğinde anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$). Ağır otizmlı çocuklarda *Firmicutes* ve *Proteobacteria* yoğunluğunun daha fazla, *Bacteroidetes* yoğunluğu daha azdır. Ayrıca, ağır otizmlı çocuklarda *Bacteroides* cinsi daha az, *Streptococcus*, *Neisseria* ve *Fusobacterium* cinsleri daha fazladır.
20. Otizmlı erkek çocuklarda oral mikrobiyotada *Streptococcus* cinsi yoğunluğu fazla, *Veillonella* ve *Prevotella* cinslerinde yoğunluk daha azdır. Otizmlı kız çocuklarda

Bacteroidetes filumu yoğunluğu daha fazla, *Firmicutes* ve *Proteobacteria* filumları yoğunluğu daha azdır. Otizmlı kız çocuklarda *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Alistipes* cinslerinde yoğunluk fazla, *Veillonella* ve *Prevotella* cinslerinde yoğunluk daha azdır.

21. Otizmlı çocuklarda beslenme problemi ve GİS problemi varlığı, probiyotik takviyesi ve pekiştireç kullanım durumuna göre oral mikrobiyota bileşimi farklıdır.
22. Çocukların anne sütü alma süresine göre oral mikrobiyota profili değişmektedir. 12 aydan fazla anne sütü alan otizmlı çocuklarda *Bacteroidetes* filumu ve *Bacteroides* cinsi yoğunluğu diğer gruplara göre daha fazladır.
23. Çocuklarda BKİ 'ye göre oral mikrobiyota beta çeşitliliğinde fark vardır ($p<0,05$). Obez olan otizmlı çocuklarda *Bacteroidetes* filumu ve *Bacteroides* cinsi yoğunluğu diğer gruplara göre daha fazladır. Zayıf ve normal BKİ'ye sahip sağlıklı çocuklarda *Haemophilus* cinsi yoğunluğu daha fazladır. Obez sınıfındaki sağlıklı çocuklarda *Veillonella* cinsi yoğunluğu daha fazladır.
24. Çocukların diyetle antioksidan alımları ve oksidatif stres parametrelerine göre oral mikrobiyotada bazı türler değişmektedir.

Otizmlı çocuklarda kullanılan belirli bir tedavi yöntemi bulunmamakta, yalnızca hastalık semptomlarını azaltmaya yönelik müdahaleler yapılmaktadır. Çocuklarda gözlenen gelişimsel yetersizliklerin azaltılmasında özel eğitim ön plana çıkmaktadır. Bunun yanı sıra, otizme bağlı gelişen semptomların azaltılmasında da beslenme önemli role sahiptir. GİS problemi olan, beslenme sorunları yaşayan, beslenme yetersizlikleri ve çeşitli metabolik değişimler gözlenen bir çocukta eğitimin etkinliği de azalmaktadır.

Çalışmadan elde edilen sonuçlar doğrultusunda, OSB olan bireylerde beslenme problemleri ve GİS sorunlarının önemli semptomlar arasında olduğu gözlenmiştir. GİS problemleri arasında en çok görülen konstipasyon problemi çocuklarda karın ağrısının da artmasına ve yaşam kalitesinin azalmasına neden olmaktadır. Beslenme problemleri ise hem duyuşal hassasiyete hem de GİS sorunlarına bağlı olarak artmaktadır. Otizmlı çocuklarda görülen besin seçiciliğinin azaltılmasına yönelik tüketilmeyen besinler teşvik edilmeli, önyargılar azaltılmalıdır. Bunun için çocukların sevebileceği görsel tabaklar hazırlanabilir.

Çalışmamıza katılan otizmlı çocukların besin tüketimlerinin genel olarak sağlıklı çocuklarla benzer olduğu gözlenmiştir. Ancak özellikle küçük yaştaki otizmlı çocuklarda beslenme problemlerine bağlı yetersiz besin alımları meydana gelmektedir. Adölesan

dönemde ise genellikle iştah artışı, besin alımında artış ve obezite görülmektedir. Otizmlilerde çocuklarda görülen tek tür besinin sürekli tüketilmesi davranışı, özellikle de hayvansal kaynaklı besinlerin fazla tüketimi obeziteye neden olabilir. Bu nedenle çocukların besin tüketimleri bireysel olarak takip edilmeli, varsa beslenme yetersizlikleri saptanmalı, yaş ve cinsiyetlerine göre uygun beslenme planı oluşturulmalıdır.

Antropometrik ölçümler çocuklarda büyümenin değerlendirilmesinde önemli bir beslenme durumu saptama yöntemidir. Çalışmamıza katılan otizmlilerde çocuklarda obezite oranının yüksek olduğu ve vücut bileşimlerinde de yağ yüzdesinin sağlıklı çocuklara göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu durum otizmlilerde çocukların gelecekte kronik hastalıklar bakımından daha fazla risk altında olduğunu göstermektedir. Çocukların BKİ ve vücut yağının düzenli olarak takip edilmesi, obezitenin önlenmesi için fiziksel aktivitenin artırılması önemlidir. Ayrıca fiziksel aktivite çocuklarda metabolizmanın düzenlenmesinde de katkı sağlayabilir.

Otizmlilerde çocukların oksidatif strese yatkınlığı daha fazladır. Çevresel faktörler, genetik etmenler, beslenme türü, mikrobiyotada çocuklardaki oksidatif stresi etkilemektedir. Diyetle alınan antioksidan moleküller ise oksidatif stresin azalmasında etkili olmaktadır. Otizmlilerde çocuklarda antioksidan içeriği zengin olan sebze ve meyvelerin çiğ olarak tüketimi düşüktür. Otizmlilerde çocuklarda diyet antioksidan kapasitesinin artırılmasına yönelik beslenme yaklaşımları geliştirilmelidir. Diyet antioksidanları vücuttaki antioksidan enzim aktiviteleri ile birlikte değerlendirilerek otizmlilerde çocuklarda davranışsal semptomlara etkisi incelenmelidir.

Beslenme durumu değerlendirilirken bireye özgü tedavilerin planlanmasında mikrobiyotanın da değerlendirilmesi önemli bir basamaktır. Beslenme ve mikrobiyotadaki ilişkinin açıklanmasıyla mikrobiyotada profilinin düzenlenerek hastalık semptomlarının azaltılmasına yönelik diyetler ön plana çıkmaktadır. Mikrobiyotada değerlendirmesinde oral örnekler herhangi bir girişime ihtiyaç duyulmadan elde edilebildiği için çocukların değerlendirilmesinde kullanıma uygundur. Bu çalışmada, oral mikrobiyotada bileşiminin otizmlilerde ve sağlıklı çocuklarda farklı olduğu gözlenmiştir. Otizmlilerde çocukların oral mikrobiyotasında filum, cins ve tür düzeyinde farklılıklar saptanmıştır. Ayrıca, oral mikrobiyotada bileşiminin bireyin beslenme alışkanlıkları, BKİ, oksidatif stres parametrelerine göre değiştiği gözlenmiştir. Literatürde yer alan oral mikrobiyotada

alışmalarının sınırlı sayıda olması sebebiyle otizme özgü bir tür tanımlaması yapmak için daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır. Ülkemizde otizmlı çocuklarda oral mikrobiyotada yer alan bakterilerin tamamının incelendiğı ve beslenme ile birlikte değeriendirildiğı benzer bir çalışmanın bulunmaması nedeniyle elde ettiğimiz sonuçlar gelecek çalışmalar için yön gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Lord, C., Brugha, T. S., Charman, T., Cusack, J., Dumas, G., Frazier, T., Jones, E. J., Jones, R. M., Pickles, A., and State, M. W. (2020). Autism spectrum disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 1-23.
2. Dietert, R. R., Dietert, J. M., and DeWitt, J. C. (2011). Environmental risk factors for autism. *Emerging Health Threats Journal*, 4(1), 7111.
3. Fujiwara, T., Morisaki, N., Honda, Y., Sampei, M., and Tani, Y. (2016). Chemicals, nutrition, and autism spectrum disorder: a mini-review. *Frontiers in Neuroscience*, 10, 174.
4. Gogou, M., and Kolios, G. (2018). Are therapeutic diets an emerging additional choice in autism spectrum disorder management? *World Journal of Pediatrics*, 14, 215-223.
5. Melini, V., and Melini, F. (2019). Gluten-free diet: Gaps and needs for a healthier diet. *Nutrients*, 11(1), 170.
6. Alam, S., Westmark, C. J., and McCullagh, E. A. (2022). Diet in treatment of autism spectrum disorders. *Frontiers in Neuroscience*, 16 (1031016), 1-13.
7. Pennesi, C. M., and Klein, L. C. (2012). Effectiveness of the gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism spectrum disorder: based on parental report. *Nutritional Neuroscience*, 15(2), 85-91.
8. Özer, Ş. D., and Celep, G. S. (2019). Autism spectrum disorder, microbiota and nutritional therapy approaches. *Journal of Gazi University Health Sciences Institute*, 1(1), 32-38.
9. Ruskin, D. N., Svedova, J., Cote, J. L., Sandau, U., Rho, J. M., Kawamura Jr, M., Boison, D., and Masino, S. A. (2013). Ketogenic diet improves core symptoms of autism in BTBR mice. *PLoS One*, 8(6), 65021.
10. Baspinar, B., and Yardimci, H. (2020). Gluten-free casein-free diet for autism spectrum disorders: can it be effective in solving behavioural and gastrointestinal problems? *The Eurasian Journal of Medicine*, 52(3), 292.
11. Gogou, M., and Kolios, G. (2017). The effect of dietary supplements on clinical aspects of autism spectrum disorder: A systematic review of the literature. *Brain and Development*, 39(8), 656-664.
12. Kern, J. K., Geier, D. A., Adams, J. B., Garver, C. R., Audhya, T., and Geier, M. R. (2011). A clinical trial of glutathione supplementation in autism spectrum disorders. *Medical science monitor: international Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 17(12), CR677.
13. Kittana, M., Ahmadani, A., Stojanovska, L., and Attlee, A. (2021). The role of vitamin D supplementation in children with autism spectrum disorder: A narrative review. *Nutrients*, 14(1), 26.

14. Gu, F., Chauhan, V., and Chauhan, A. (2014). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in ASDs. *Frontiers in Autism Research: New Horizons for Diagnosis and Treatment*, Chapter 16, 407-427.
15. Pham-Huy, L. A., He, H., and Pham-Huy, C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *International Journal of Biomedical Science*, 4(2), 89.
16. Çıtar Dazıroğlu, M. E., and Sağdıçoğlu Celep, A. G. (2023). Determination of nutrient intake and dietary antioxidant capacity in autism spectrum disorder: A case-control study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 1-11.
17. Söğüt, S., Zoroğlu, S. S., Özyurt, H., Yılmaz, H. R., Özügürlü, F., Sivash, E., Yetkin, Ö., Yanık, M., Tutkun, H., and Savaş, H. A. (2003). Changes in nitric oxide levels and antioxidant enzyme activities may have a role in the pathophysiological mechanisms involved in autism. *Clinica Chimica Acta*, 331(1-2), 111-117.
18. Hou, K., Wu, Z.-X., Chen, X.-Y., Wang, J.-Q., Zhang, D., Xiao, C., Zhu, D., Koya, J. B., and Wei, L., Li, J. (2022). Microbiota in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 135.
19. Zou, R., Xu, F., Wang, Y., Duan, M., Guo, M., Zhang, Q., Zhao, H., and Zheng, H. (2020). Changes in the gut microbiota of children with autism spectrum disorder. *Autism Research*, 13(9), 1614-1625.
20. Thursby, E., and Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*, 474(11), 1823-1836.
21. Rooks, M. G., and Garrett, W. S. (2016). Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nature Reviews Immunology*, 16(6), 341-352.
22. Qiao, Y., Wu, M., Feng, Y., Zhou, Z., Chen, L., and Chen, F. (2018). Alterations of oral microbiota distinguish children with autism spectrum disorders from healthy controls. *Scientific Reports*, 8(1), 1597.
23. Qiao, Y., Gong, W., Li, B., Xu, R., Wang, M., Shen, L., Shi, H., and Li, Y. (2022). Oral microbiota changes contribute to autism spectrum disorder in mice. *Journal of Dental Research*, 101(7), 821-831.
24. Kong, X., Liu, J., Cetinbas, M., Sadreyev, R., Koh, M., Huang, H., Adeseye, A., He, P., Zhu, J., and Russell, H. (2019). New and preliminary evidence on altered oral and gut microbiota in individuals with autism spectrum disorder (ASD): implications for ASD diagnosis and subtyping based on microbial biomarkers. *Nutrients*, 11(9), 2128.
25. Hicks, S. D., Uhlig, R., Afshari, P., Williams, J., Chroneos, M., Tierney-Aves, C., Wagner, K., and Middleton, F. A. (2018). Oral microbiome activity in children with autism spectrum disorder. *Autism Research*, 11(9), 1286-1299.
26. Lord, C., Elsabbagh, M., Baird, G., and Veenstra-Vanderweele, J. (2018). Autism spectrum disorder. *The lancet*, 392(10146), 508-520.

27. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-5*. (Fifth Edition). London: American Psychiatric Publishing, 50-59.
28. Vuong, H. E., and Hsiao, E. Y. (2017). Emerging roles for the gut microbiome in autism spectrum disorder. *Biological Psychiatry*, 81(5), 411-423.
29. Murphy, C. M., Wilson, C. E., Robertson, D. M., Ecker, C., Daly, E. M., Hammond, N., Galanopoulos, A., Dud, I., Murphy, D. G., and McAlonan, G. M. (2016). Autism spectrum disorder in adults: diagnosis, management, and health services development. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12, 1669-1686.
30. Sert, O. (2020). *Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklara iletişim becerilerinin kazandırılmasına ilişkin özel eğitim öğretmenlerinin görüş ve önerilerinin belirlenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Eskişehir, 9-14.
31. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. (2022). *Otizm spektrum bozukluğu uzman rehberi*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı, 1-18.
32. Susuz, Ç. ve Doğan, B. G. (2020). Halk sağlığı bakışıyla otizm spektrum bozukluğu/autism spectrum disorder with public health perspective. *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Halk Sağlığı Dergisi*, 5(2), 297-310.
33. Gassaloğlu, S. İ., Baykara, B., Avcil, S. ve Demiral, Y. (2016). Çocukluk otizmi derecelendirme ölçeği Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 27(4), 266-274.
34. Baio, J., Wiggins, L., Christensen, D. L., Maenner, M. J., Daniels, J., Warren, Z., Kurzius-Spencer, M., Zahorodny, W., Rosenberg, C. R., and White, T. (2018). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report Surveillance Summaries*, 67(6), 1.
35. Maenner, M. J., Warren, Z., Williams, A. R., Amoakohene, E., Bakian, A. V., Bilder, D. A., Durkin, M. S., Fitzgerald, R. T., Fournier, S. M., and Hughes, M. M. (2023). Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 sites, United States, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report Surveillance Summaries*, 72(2), 1.
36. Türkiye Büyük Millet Meclisi. (2020). Down sendromu, otizm ve diğer gelişim bozukluklarının yaygınlığının tespiti ile ilgili bireylerin ve ailelerinin sorunlarının çözümü için alınması gereken tedbirlerin belirlenmesi amacıyla kurulan meclis araştırması komisyonu raporu, *TBMM*, Ankara, 115-120.
37. Chiarotti, F., and Venerosi, A. (2020). Epidemiology of autism spectrum disorders: a review of worldwide prevalence estimates since 2014. *Brain Sciences*, 10(5), 274.
38. Dietert, R., Dietert, J., and Dewitt, J. (2011). Environmental risk factors for autism. *Emerging Health Threats Journal*, 4(1), 7111.

39. Chauhan, A., and Chauhan, V. (2006). Oxidative stress in autism. *Pathophysiology*, 13(3), 171-181.
40. Chomiak, T., Turner, N., and Hu, B. (2013). What we have learned about autism spectrum disorder from valproic acid. *Pathology Research International*, 2013, 1-9.
41. Mercan, N., Köse, S. B. E., Yirün, A., and Erkekoğlu, P. (2021). Otizm Spektrum Bozukluklarında Endokrin Bozucu Kimyasal Maddelerin Olası Rollerini: Sistematik Derleme. *Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi*, 10(3), 308-321.
42. Tseng, P.-T., Chen, Y. W., Stubbs, B., Carvalho, A. F., Whiteley, P., Tang, C. H., Yang, W. C., Chen, T. Y., Li, D. J., and Chu, C. S. (2019). Maternal breastfeeding and autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis. *Nutritional Neuroscience*, 22(5), 354-362.
43. Sivamaruthi, B. S., Suganthi, N., Kesika, P., and Chaiyasut, C. (2020). The role of microbiome, dietary supplements, and probiotics in autism spectrum disorder. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(8), 2647.
44. Idring, S., Magnusson, C., Lundberg, M., Ek, M., Rai, D., Svensson, A. C., Dalman, C., Karlsson, H., and Lee, B. K. (2014). Parental age and the risk of autism spectrum disorders: findings from a Swedish population-based cohort. *International Journal of Epidemiology*, 43(1), 107-115.
45. Kawicka, A., and Regulska-Ilow, B. (2013). How nutritional status, diet and dietary supplements can affect autism. A review. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, 64(1), 1-12.
46. Bakthavachalu, P., Kannan, S. M., and Qoronfleh, M. W. (2020). Food color and autism: A meta-analysis. *Personalized Food Intervention and Therapy for Autism Spectrum Disorder Management*, 24, 481-504.
47. Nigg, J. T., Lewis, K., Edinger, T., and Falk, M. (2012). Meta-analysis of attention-deficit/hyperactivity disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms, restriction diet, and synthetic food color additives. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 51(1), 86-97.
48. Sharma, A. R., Batra, G., Saini, L., Sharma, S., Mishra, A., Singla, R., Singh, A., Singh, R. S., Jain, A., and Bansal, S. (2022). Valproic acid and propionic acid modulated mechanical pathways associated with autism spectrum disorder at prenatal and neonatal exposure. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, 21(5), 399-408.
49. Herndon, A. C., DiGuseppi, C., Johnson, S. L., Leiferman, J., and Reynolds, A. (2009). Does nutritional intake differ between children with autism spectrum disorders and children with typical development? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39, 212-222.
50. Wasilewska, J., and Klukowski, M. (2015). Gastrointestinal symptoms and autism spectrum disorder: links and risks—a possible new overlap syndrome. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*, 6, 153-166.

51. Kırcalı, B. Ö., Demir, F. N., Demir, N., and Üründü, H. (2022). Otizm Spektrum Bozukluğu Tanısı Olan Çocuklarda Yeme Davranışı, Obezite Durumu ve Ailelerin Beslenme Konusunda Yaşadıkları Sorunlar. *Karya Journal of Health Science*, 3(2), 50-55.
52. Knivsberg, A., Reichelt, K., Høien, T., and Nødland, M. (2002). A randomised, controlled study of dietary intervention in autistic syndromes. *Nutritional Neuroscience*, 5(4), 251-261.
53. Sinem, K., Abaoğlu, H. ve Meral, H. (2019). Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda beslenme aktivitesinin incelenmesi. *Hacettepe University Faculty of Health Sciences Journal*, 6(3), 232-242.
54. Sharp, W. G., Jaquess, D. L., and Lukens, C. T. (2013). Multi-method assessment of feeding problems among children with autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 7(1), 56-65.
55. Tekkeli, Ş. (2021). *Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda glutensiz ve kazeinsiz diyetin gastrointestinal semptomlara etkisi*. İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 79-82
56. Kızılkaya, A. E. (2016). *Hafif düzeyde zihin engelli çocuklara günlük yaşam becerilerinin kazandırılmasında ailelerin pekiştirici kullanımı ile ilgili görüşlerinin değerlendirilmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Konya, 50-64
57. Ābele, S., Meija, L., Folkmanis, V., and Tzivian, L. (2021). Specific carbohydrate diet (SCD/GAPS) and dietary supplements for children with autistic spectrum disorder. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences*, 75(6), 417-425.
58. Koçer, S. (2023). *Otizm spektrum bozukluğu tanısı alan çocukların beslenme durumlarının, beslenme sorunlarının ve gastrointestinal fonksiyonlarının araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Edirne, 20-50
59. Mari-Bauset, S., Zazpe, I., Mari-Sanchis, A., Llopis-González, A., and Morales-Suarez-Varela, M. (2014). Evidence of the gluten-free and casein-free diet in autism spectrum disorders: a systematic review. *Journal of Child Neurology*, 29(12), 1718-1727.
60. Varesio, C., Grumi, S., Zanaboni, M. P., Mensi, M. M., Chiappedi, M., Pasca, L., Ferraris, C., Tagliabue, A., Borgatti, R., and De Giorgis, V. (2021). Ketogenic dietary therapies in patients with autism spectrum disorder: facts or fads? A scoping review and a proposal for a shared protocol. *Nutrients*, 13(6), 2057.
61. Ciéslińska, A., Kostyra, E., and Savelkoul, H. F. (2017). Treating autism spectrum disorder with gluten-free and casein-free diet: the underlying microbiota-gut-brain axis mechanisms. *Journal of Clinical Immunology and Immunotherapy*, 3.
62. Janecka, A., Staniszevska, R., Gach, K., and Fichna, J. (2008). Enzymatic degradation of endomorphins. *Peptides*, 29(11), 2066-2073.

63. González-Domenech, P. J., Díaz Atienza, F., García Pablos, C., Fernández Soto, M. L., Martínez-Ortega, J. M., and Gutiérrez-Rojas, L. (2020). Influence of a combined gluten-free and casein-free diet on behavior disorders in children and adolescents diagnosed with autism spectrum disorder: a 12-month follow-up clinical trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 50, 935-948.
64. Keller, A., Rimestad, M. L., Friis Rohde, J., Holm Petersen, B., Bruun Korfitsen, C., Tarp, S., Briciet Lauritsen, M., and Händel, M. N. (2021). The effect of a combined gluten-and casein-free diet on children and adolescents with autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 13(2), 470.
65. Crosby, L., Davis, B., Joshi, S., Jardine, M., Paul, J., Neola, M., and Barnard, N. D. (2021). Ketogenic diets and chronic disease: weighing the benefits against the risks. *Frontiers in Nutrition*, 8, 702802.
66. O'Neill, B., and Raggi, P. (2020). The ketogenic diet: Pros and cons. *Atherosclerosis*, 292, 119-126.
67. Zhu, H., Bi, D., Zhang, Y., Kong, C., Du, J., Wu, X., Wei, Q., and Qin, H. (2022). Ketogenic diet for human diseases: the underlying mechanisms and potential for clinical implementations. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 11.
68. Li, Q., Liang, J., Fu, N., Han, Y., and Qin, J. (2021). A ketogenic diet and the treatment of autism spectrum disorder. *Frontiers in Pediatrics*, 9, 341.
69. Carlin, J., Hill-Smith, T. E., Lucki, I., and Reyes, T. M. (2013). Reversal of dopamine system dysfunction in response to high-fat diet. *Obesity*, 21(12), 2513-2521.
70. Olivito, I., Avolio, E., Minervini, D., Soda, T., Rocca, C., Angelone, T., Iaquina, F. S., Bellizzi, D., De Rango, F., and Bruno, R. (2023). Ketogenic diet ameliorates autism spectrum disorders-like behaviors via reduced inflammatory factors and microbiota remodeling in BTBR T+ Itpr3tf/J mice. *Experimental Neurology*, 366, 114432.
71. Albers, J., Kraja, G., Eller, D., Eck, K., McBrien, D., and Bain, J. M. (2023). Assessing the feasibility of using the ketogenic diet in autism spectrum disorder. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 36(4), 1303-1315.
72. Campbell-McBride, N. (2018). *Gut and psychology syndrome: Natural treatment for autism, dyspraxia, ADD, dyslexia, ADHD, depression, schizophrenia*. Cambridge: Chelsea Green Publishing, 1-10.
73. Karhu, E., Zukerman, R., Eshraghi, R. S., Mittal, J., Deth, R. C., Castejon, A. M., Trivedi, M., Mittal, R., and Eshraghi, A. A. (2020). Nutritional interventions for autism spectrum disorder. *Nutrition Reviews*, 78(7), 515-531.
74. Ābele, S., Meija, L., Folkmanis, V., and Tzivian, L. (2021). Specific carbohydrate diet (SCD/GAPS) and dietary supplements for children with autistic spectrum disorder. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences*, 75(6), 417-425.

75. Barnhill, K., Richardson, W., Rodriguez, L., Moreno, H., Devlin, M., Sachdev, P., and Hewitso, L. (2019). Caregiver perspective on use of the Specific Carbohydrate Diet In children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Nutrition and Health*, 5(1),1-6
76. Barnhill, K., Devlin, M., Moreno, H. T., Potts, A., Richardson, W., Schutte, C., and Hewitson, L. (2020). Brief report: implementation of a specific carbohydrate diet for a child with autism spectrum disorder and Fragile X syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 50, 1800-1808.
77. Rindfleisch, J. A. (2007). Adverse food reactions and the elimination diet. In D. Rakel (Ed.), *Integrative medicine* (2nd edition). Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 941-954.
78. Venter, C., Mazzocchi, A., Maslin, K., and Agostoni, C. (2017). Impact of elimination diets on nutrition and growth in children with multiple food allergies. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 17(3), 220-226.
79. Rakel, D. P., and Minichiello, V. (2022). *Integrative medicine, E-Book*. Elsevier Health Sciences.
80. Sies, H., Berndt, C., and Jones, D. P. (2017). Oxidative stress. *Annual Review of Biochemistry*, 86, 715-748.
81. Preiser, J. C. (2012). Oxidative stress. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 36(2), 147-154.
82. Halliwell, B. B., and Poulsen, H. E. (2006). Oxidative stress. In: Halliwell, B.B., Poulsen, H.E. (Eds.), *Cigarette smoke and oxidative stress*. Berlin: Springer, 1-4.
83. Mates, J. (2000). Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. *Toxicology*, 153(1-3), 83-104.
84. Young, I., and Woodside, J. (2001). Antioxidants in health and disease. *Journal of Clinical Pathology*, 54(3), 176-186.
85. Arteaga, O., Álvarez, A., Revuelta, M., Santaolalla, F., Urtasun, A., and Hilario, E. (2017). Role of antioxidants in neonatal hypoxic–ischemic brain injury: new therapeutic approaches. *International journal of Molecular Sciences*, 18(2), 265.
86. Sinbad, O. O., Folorunsho, A. A., Olabisi, O. L., Ayoola, O. A., and Temitope, E. J. (2019). Vitamins as antioxidants. *Journal of Food Science and Nutrition Research*, 2(3), 214-235.
87. Karabulut, H., and Gülay, M. Ş. (2016). Antioksidanlar. *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University*, 1(1), 65-76.
88. Sen, S., and Chakraborty, R. (2011). The role of antioxidants in human health *Oxidative stress: diagnostics, prevention, and therapy*. Andra Pradesh: ACS Publications, 1-37.

89. Carr, A. C., and Frei, B. (1999). Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 69(6), 1086-1107.
90. Title, L. M., Cummings, P. M., Giddens, K., Genest, J. J., and Nassar, B. A. (2000). Effect of folic acid and antioxidant vitamins on endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 36(3), 758-765.
91. Tapiero, H., Townsend, D., and Tew, K. (2003). The antioxidant role of selenium and seleno-compounds. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 57(3-4), 134-144.
92. Marreiro, D. D. N., Cruz, K. J. C., Morais, J. B. S., Beserra, J. B., Severo, J. S., and De Oliveira, A. R. S. (2017). Zinc and oxidative stress: current mechanisms. *Antioxidants*, 6(2), 24.
93. Frustaci, A., Neri, M., Cesario, A., Adams, J. B., Domenici, E., Dalla Bernardina, B., and Bonassi, S. (2012). Oxidative stress-related biomarkers in autism: Systematic review and meta-analyses. *Free Radical Biology and Medicine*, 52(10), 2128-2141.
94. Halliwell, B. (2006). Proteasomal dysfunction: a common feature of neurodegenerative diseases? Implications for the environmental origins of neurodegeneration. *Antioxidants & Redox Signaling*, 8(11-12), 2007-2019.
95. Abdel-Salam, O. M., Youness, E. R., Mohammed, N. A., and Elhamed, W. A. A. (2015). Nuclear factor-kappa B and other oxidative stress biomarkers in serum of autistic children. *Open Journal of Molecular and Integrative Physiology*, 5(01), 18.
96. Sajdel-Sulkowska, E. M. (2010). Oxidative stress and neurotrophin signaling in autism *Autism: oxidative stress, inflammation and immune abnormalities*. Florida: CRC, 47-60.
97. Spencer, C. M., Alekseyenko, O., Hamilton, S. M., Thomas, A. M., Serysheva, E., Yuva-Paylor, L. A., and Paylor, R. (2011). Modifying behavioral phenotypes in Fmr1KO mice: Genetic background differences reveal autistic-like responses. *Autism Research*, 4(1), 40-56.
98. Sajdel-Sulkowska, E. M., Xu, M., and Koibuchi, N. (2009). Increase in cerebellar neurotrophin-3 and oxidative stress markers in autism. *The Cerebellum*, 8, 366-372.
99. Chauhan, A., Chauhan, V., Brown, W. T., and Cohen, I. (2004). Oxidative stress in autism: Increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin-the antioxidant proteins. *Life sciences*, 75(21), 2539-2549.
100. Chauhan, A., and Chauhan, V. (2006). Oxidative stress in autism. *Pathophysiology*, 13(3), 171-181.
101. Smaga, I., Niedzielska, E., Gawlik, M., Moniczewski, A., Krzek, J., Przeglasiński, E., Pera, J., and Filip, M. (2015). Oxidative stress as an etiological factor and a potential treatment target of psychiatric disorders. Part 2. Depression, anxiety, schizophrenia and autism. *Pharmacological Reports*, 67(3), 569-580.

102. Rossignol, D., and Frye, R. E. (2012). Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 17(3), 290-314.
103. Ghanizadeh, A., Akhondzadeh, S., Hormozi, M., Makarem, A., Abotorabi-Zarchi, M., and Firoozabadi, A. (2012). Glutathione-related factors and oxidative stress in autism, a review. *Current Medicinal Chemistry*, 19(23), 4000-4005.
104. Bjørklund, G., Meguid, N. A., El-Bana, M. A., Tinkov, A. A., Saad, K., Dadar, M., Hemimi, M., Skalny, A. V., Hosnedlová, B., and Kizek, R. (2020). Oxidative stress in autism spectrum disorder. *Molecular Neurobiology*, 57, 2314-2332.
105. Siesjö, B., and Agardh, C.-D., Bengtsson, F. (1989). Free radicals and brain damage. *Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews*, 1(3), 165-211.
106. Uğur, Ç., Tunca, H., Sekmen, E., Üneri, Ö. Ş., Alişık, M., Erel, Ö., and Solmaz, E. (2018). A comparative study of the oxidative stress indices of children with autism and healthy children. *Anatolian Journal of Psychiatry/Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 19(3), 314-322.
107. Meguid, N. A., Dardir, A. A., Abdel-Raouf, E. R., and Hashish, A. (2011). Evaluation of oxidative stress in autism: defective antioxidant enzymes and increased lipid peroxidation. *Biological Trace Element Research*, 143, 58-65.
108. Nadeem, A., Ahmad, S. F., Attia, S. M., Al-Ayadhi, L. Y., Al-Harbi, N. O., and Bakheet, S. A. (2019). Dysregulated enzymatic antioxidant network in peripheral neutrophils and monocytes in children with autism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 88, 352-359.
109. Rai, K., Hegde, A. M., and Jose, N. (2012). Salivary antioxidants and oral health in children with autism. *Archives of Oral Biology*, 57(8), 1116-1120.
110. Emin, O., Hasan, A., Aysegul, D., and Rusen, D. (2012). 5 Total Antioxidant Status and Oxidative Stress and Their Relationship to Total IgE Levels and Eosinophil Counts in Children With Allergic Rhinitis. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 22(3), 188.
111. Min, H., Zhu, S., Safi, L., Alkourdi, M., Nguyen, B. H., Upadhyay, A., and Tran, S. D. (2023). Salivary Diagnostics in Pediatrics and the Status of Saliva-Based Biosensors. *Biosensors*, 13(2), 206.
112. Covington, M. B. (2004). Omega-3 fatty acids. *American Family Physician*, 70(1), 133-140.
113. Mori, T. A., and Beilin, L. J. (2004). Omega-3 fatty acids and inflammation. *Current Atherosclerosis Reports*, 6(6), 461-467.
114. Mazahery, H., Stonehouse, W., Delshad, M., Kruger, M. C., Conlon, C. A., Beck, K. L., and Von Hurst, P. R. (2017). Relationship between long chain n-3 polyunsaturated fatty acids and autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis of case-control and randomised controlled trials. *Nutrients*, 9(2), 155.

115. Abubakari, A. R., Naderali, M. M., and Naderali, E. K. (2014). Omega-3 fatty acid supplementation and cognitive function: Are smaller dosages more beneficial? *International Journal of General Medicine*, 7, 463-473.
116. Alsaqer, N. S., Al-Nouri, D. M., Bhat, R. S., Arzoo, S., Al-Harbi, L. N., Bin Obead, M. A., Almubarak, A. Y., Alkhalidi, H., Almotairi, A., and El-Ansary, A. K. E. D. (2023). Ameliorative Effect of Omega-3-Rich Fish Diet on the Neurotoxic Effects of Propionic Acid in a Rodent Model of Autism. *Applied Sciences*, 13(13), 7392.
117. Jory, J. (2016). Abnormal fatty acids in Canadian children with autism. *Nutrition*, 32(4), 474-477.
118. El-Ansary, A., and Al-Ayadhi, L. (2012). Lipid mediators in plasma of autism spectrum disorders. *Lipids in Health and Disease*, 11(1), 1-9.
119. Ooi, Y., Weng, S., Jang, L., Low, L., Seah, J., Teo, S., Ang, R., Lim, C., Liew, A., and Fung, D. (2015). Omega-3 fatty acids in the management of autism spectrum disorders: findings from an open-label pilot study in Singapore. *European Journal of Clinical Nutrition*, 69(8), 969-971.
120. Mankad, D., Dupuis, A., Smile, S., Roberts, W., Brian, J., Lui, T., Genore, L., Zaghloul, D., Iaboni, A., and Marcon, P. M. A. (2015). A randomized, placebo controlled trial of omega-3 fatty acids in the treatment of young children with autism. *Molecular Autism*, 6, 1-11.
121. Patrick, L., and Salik, R. (2005). The effect of essential fatty acid supplementation on language development and learning skills in autism and Asperger's syndrome. *Autism Asperger's Digest*, 36-37.
122. Wieërs, G., Belkhir, L., Enaud, R., Leclercq, S., Philippart de Foy, J. M., Dequenne, I., de Timary, P., and Cani, P. D. (2020). How probiotics affect the microbiota. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9, 454.
123. Ng, Q. X., Loke, W., Venkatanarayanan, N., Lim, D. Y., Soh, A. Y. S., and Yeo, W. S. (2019). A systematic review of the role of prebiotics and probiotics in autism spectrum disorders. *Medicina*, 55(5), 129.
124. Israelyan, N., and Margolis, K. G. (2019). Reprint of: Serotonin as a link between the gut-brain-microbiome axis in autism spectrum disorders. *Pharmacological Research*, 140, 115-120.
125. Tuohy, K. M., Venuti, P., Cuva, S., Furlanello, C., Gasperotti, M., Mancini, A., Ceppa, F., Cavalieri, D., de Filippo, C., Vrhovsek, U., Mena, P., Del Rio, D., and Fava, F. (2015). Diet and the gut microbiota—how the gut: brain axis impacts on autism. In K. Tuohy, D. Del Rio, (Eds.), *Diet-microbe interactions in the gut*. London: Elsevier, 225-245.
126. Grimaldi, R., Cela, D., Swann, J. R., Vulevic, J., Gibson, G. R., Tzortzis, G., and Costabile, A. (2017). In vitro fermentation of B-GOS: impact on faecal bacterial populations and metabolic activity in autistic and non-autistic children. *Federation of European Microbiological Societies Microbiology Ecology*, 93(2), 233.

127. Hsiao, E. Y., McBride, S. W., Hsien, S., Sharon, G., Hyde, E. R., McCue, T., Codelli, J. A., Chow, J., Reisman, S. E., and Petrosino, J. F. (2013). Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*, 155(7), 1451-1463.
128. Tomova, A., Husarova, V., Lakatosova, S., Bakos, J., Vlkova, B., Babinska, K., and Ostatnikova, D. (2015). Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiology & Behavior*, 138, 179-187.
129. Shaaban, S. Y., El Gendy, Y. G., Mehanna, N. S., El-Senousy, W. M., El-Feki, H. S., Saad, K., and 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.
130. Chidambaram, S. B., Bhat, A., Mahalakshmi, A. M., Ray, B., Tuladhar, S., Sushmitha, B., Saravanan, B., Thamilarasan, M., Thenmozhi, A. J., and Essa, M. M. (2020). Protein nutrition in autism. *Personalized Food Intervention and Therapy for Autism Spectrum Disorder Management*, 24, 573-586.
131. Main, P. A., Angley, M. T., O'Doherty, C. E., Thomas, P., and Fenech, M. (2012). The potential role of the antioxidant and detoxification properties of glutathione in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition & Metabolism*, 9(1), 1-37.
132. Adams, J. B., Audhya, T., McDonough-Means, S., Rubin, R. A., Quig, D., Geis, E., Gehn, E., Loresto, M., Mitchell, J., and Atwood, S. (2011). Effect of a vitamin/mineral supplement on children and adults with autism. *BioMedical Center Pediatrics*, 11, 1-30.
133. Parellada, M., Moreno, C., Mac-Dowell, K., Leza, J. C., Giraldez, M., Bailón, C., Castro, C., Miranda-Azpiaz, P., Fraguas, D., and Arango, C. (2012). Plasma antioxidant capacity is reduced in Asperger syndrome. *Journal of Psychiatric Research*, 46(3), 394-401.
134. Ming, X., Stein, T. P., Barnes, V., Rhodes, N., and Guo, L. (2012). Metabolic perturbation in autism spectrum disorders: a metabolomics study. *Journal of proteome research*, 11(12), 5856-5862.
135. Sharaf, N., Moubarz, G., Awadalla, H., Hegazy, N., Elsaied, A., Abdel Gawad, A., and Said, S. (2022). Antioxidants as a Potential Therapy for Reduction of Oxidative Stress in Autistic Children. *Egyptian Journal of Chemistry*, 65(7), 343-351.
136. Adams, J. B., and Holloway, C. (2004). Pilot study of a moderate dose multivitamin/mineral supplement for children with autistic spectrum disorder. *Journal of Alternative & Complementary Medicine*, 10(6), 1033-1039.
137. Cannell, J. J. (2017). Vitamin D and autism, what's new? *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 18(2), 183-193.
138. Feng, J., Shan, L., Du, L., Wang, B., Li, H., Wang, W., Wang, T., Dong, H., Yue, X., and Xu, Z. (2017). Clinical improvement following vitamin D3 supplementation in autism spectrum disorder. *Nutritional Neuroscience*, 20(5), 284-290.

139. Belardo, A., Gevi, F., and Zolla, L. (2019). The concomitant lower concentrations of vitamins B6, B9 and B12 may cause methylation deficiency in autistic children. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 70, 38-46.
140. Chen, L., Li, J., Liu, X., Zhao, Z., Jin, Y., Fu, Y., Zhou, A., Wang, C., and Zhou, Y. (2023). Vitamin B6 Deficiency Induces Autism-Like Behaviors in Rats by Regulating mTOR-Mediated Autophagy in the Hippocampus. *Behavioural Neurology*, 2023, 12.
141. Zhang, C., Ge, J., Lv, M., Zhang, Q., Talukder, M., and Li, J. L. (2020). Selenium prevent cadmium-induced hepatotoxicity through modulation of endoplasmic reticulum-resident selenoproteins and attenuation of endoplasmic reticulum stress. *Environmental Pollution*, 260, 113873.
142. Wu, H., Zhao, G., Liu, S., Zhang, Q., Wang, P., Cao, Y., and Wu, L. (2022). Supplementation with selenium attenuates autism-like behaviors and improves oxidative stress, inflammation and related gene expression in an autism disease model. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 107, 109034.
143. Frye, R. E., Rossignol, D. A., Scahill, L., McDougle, C. J., Huberman, H., and Quadros, E. V. (2020). *Treatment of folate metabolism abnormalities in autism spectrum disorder*. *Seminars in Pediatric Neurology*, 35, 100835.
144. Kępka, A., Ochocińska, A., Chojnowska, S., Borzym-Kluczyk, M., Skorupa, E., Knaś, M., and Waszkiewicz, N. (2021). Potential role of L-carnitine in autism spectrum disorder. *Journal of Clinical Medicine*, 10(6), 1202.
145. Fahmy, S. F., El-Hamamsy, M. H., Zaki, O. K., and Badary, O. A. (2013). L-Carnitine supplementation improves the behavioral symptoms in autistic children. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 7(1), 159-166.
146. Mousavinejad, E., Ghaffari, M. A., Riahi, F., Hajmohammadi, M., Tiznobeyk, Z., and Mousavinejad, M. (2018). Coenzyme Q10 supplementation reduces oxidative stress and decreases antioxidant enzyme activity in children with autism spectrum disorders. *Psychiatry Research*, 265, 62-69.
147. Ding, H. T., Taur, Y., and Walkup, J. T. (2017). Gut microbiota and autism: key concepts and findings. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 47, 480-489.
148. Palmer, C., Bik, E. M., DiGiulio, D. B., Relman, D. A., and Brown, P. O. (2007). Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biology*, 5(7), e177.
149. Wall, R., Ross, R., Ryan, C., Hussey, S., Murphy, B., Fitzgerald, G., and Stanton, C. (2009). Role of gut microbiota in early infant development. *Clinical Medicine, Pediatrics*, 3, 2008.
150. Kovatcheva-Datchary P., Tremaroli, V., and Bäckhed F. (2013). *The gut microbiota*. Berlin Heidelberg: Springer, 3-24.

151. Coelho, G. D. P., Ayres, L. F. A., Barreto, D. S., Henriques, B. D., Prado, M. R. M. C., and Passos, C. M. D. (2021). Acquisition of microbiota according to the type of birth: An integrative review. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 29, 1-11.
152. Arbolea, S., Suárez, M., Fernández, N., Mantecón, L., Solís, G., Gueimonde, M., and de Los Reyes-Gavilán, C. (2018). C-section and the neonatal gut microbiome acquisition: consequences for future health. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 73(3), 17-23.
153. Healey, G. R., Murphy, R., Brough, L., Butts, C. A., and Coad, J. (2017). Interindividual variability in gut microbiota and host response to dietary interventions. *Nutrition Reviews*, 75(12), 1059-1080.
154. Pap, N., Fidelis, M., Azevedo, L., do Carmo, M. A. V., Wang, D., Mocan, A., Pereira, E. P. R., Xavier-Santos, D., Sant'Ana, A. S., and Yang, B. (2021). Berry polyphenols and human health: Evidence of antioxidant, anti-inflammatory, microbiota modulation, and cell-protecting effects. *Current Opinion in Food Science*, 42, 167-186.
155. Johnson, D., Letchumanan, V., Thuraiarasingam, S., and Lee, L. H. (2020). A revolutionizing approach to autism spectrum disorder using the microbiome. *Nutrients*, 12(7), 1983.
156. Qureshi, F., Adams, J. B., Audhya, T., and Hahn, J. (2022). Multivariate Analysis of Metabolomic and Nutritional Profiles among Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Personalized Medicine*, 12(6), 923.
157. Kang, D.-W., Adams, J. B., Coleman, D. M., Pollard, E. L., Maldonado, J., McDonough-Means, S., Caporaso, J. G., and Krajmalnik-Brown, R. (2019). Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Scientific Reports*, 9(1), 5821.
158. Azari, H., Morovati, A., Gargari, B. P., and Sarbakhsh, P. (2022). An updated systematic review and meta-analysis on the effects of probiotics, prebiotics and synbiotics in autism spectrum disorder. *Review Journal of Autism and Developmental Disorders*, 1-15.
159. Mayer, E. A., Tillisch, K., and Gupta, A. (2015). Gut/brain axis and the microbiota. *The Journal of Clinical Investigation*, 125(3), 926-938.
160. Cowan, C. S., Hoban, A. E., Ventura-Silva, A. P., Dinan, T. G., Clarke, G., and Cryan, J. F. (2018). Gutsy moves: the amygdala as a critical node in microbiota to brain signaling. *BioEssays*, 40(1), 1700172.
161. O'Mahony, S. M., Clarke, G., Borre, Y., Dinan, T. G., and Cryan, J. (2015). Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural Brain Research*, 277, 32-48.
162. Frye, R. E., and Rossignol, D. A. (2014). Treatments for biomedical abnormalities associated with autism spectrum disorder. *Frontiers in Pediatrics*, 2, 66.

163. Rose, S., Bennuri, S. C., Murray, K. F., Buie, T., Winter, H., and Frye, R. E. (2017). Mitochondrial dysfunction in the gastrointestinal mucosa of children with autism: a blinded case-control study. *PloS One*, 12(10), 186377.
164. Li, Q., Han, Y., Dy, A. B. C., and Hagerman, R. J. (2017). The gut microbiota and autism spectrum disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 11, 120.
165. Vasquez, A. (2017). Biological plausibility of the gut–brain axis in autism. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1408(1), 5-6.
166. DiCarlo, G. E., Mabry, S. J., Cao, X., McMillan, C., Woynaroski, T. G., Harrison, F. E., Reddy, I. A., Matthies, H. J., Flynn, C. R., and Wallace, M. T. (2021). Autism-associated variant in the SLC6A3 gene alters the oral microbiome and metabolism in a murine model. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 655451.
167. Zhang, M., Ma, W., Zhang, J., He, Y., and Wang, J. (2018). Analysis of gut microbiota profiles and microbe-disease associations in children with autism spectrum disorders in China. *Scientific Reports*, 8(1), 13981.
168. Forsyth, A., Raslan, K., Lyashenko, C., Bona, S., Snow, M., Khor, B., Herrman, E., Ortiz, S., Choi, D., and Maier, T. (2020). Children with autism spectrum disorder: Pilot studies examining the salivary microbiome and implications for gut metabolism and social behavior. *Human Microbiome Journal*, 15, 100066.
169. Marsh, P. (2018). In sickness and in health—what does the oral microbiome mean to us? An ecological perspective. *Advances in Dental Research*, 29(1), 60-65.
170. Li, S., Su, B., He, Q.-S., Wu, H., and Zhang, T. (2021). Alterations in the oral microbiome in HIV infection: causes, effects and potential interventions. *Chinese Medical Journal*, 134(23), 2788-2798.
171. Bik, E. M., Long, C. D., Armitage, G. C., Loomer, P., Emerson, J., Mongodin, E. F., Nelson, K. E., Gill, S. R., Fraser-Liggett, C. M., and Relman, D. A. (2010). Bacterial diversity in the oral cavity of 10 healthy individuals. *The International Society for Microbial Ecology Journal*, 4(8), 962-974.
172. Lamont, R. J., Koo, H., and Hajishengallis, G. (2018). The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nature Reviews Microbiology*, 16(12), 745-759.
173. He, J., Li, Y., Cao, Y., Xue, J., and Zhou, X. (2015). The oral microbiome diversity and its relation to human diseases. *Folia Microbiologica*, 60, 69-80.
174. Leclercq, S., Mian, F. M., Stanisz, A. M., Bindels, L. B., Cambier, E., Ben-Amram, H., Koren, O., Forsythe, P., and Bienenstock, J. (2017). Low-dose penicillin in early life induces long-term changes in murine gut microbiota, brain cytokines and behavior. *Nature Communications*, 8(1), 15062.
175. Olsen, I., and Hicks, S. D. (2020). Oral microbiota and autism spectrum disorder (ASD). *Journal of Oral Microbiology*, 12(1), 1702806.

176. Srikantha, P., and 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.
177. Iglesias-Vázquez, L., Van Ginkel Riba, G., Arija, V., and Canals, J. (2020). Composition of gut microbiota in children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 12(3), 792.
178. Maitre, Y., Micheneau, P., Delpierre, A., Mahalli, R., Guerin, M., Amador, G., and Denis, F. (2020). Did the brain and oral microbiota talk to each other? A review of the literature. *Journal of Clinical Medicine*, 9(12), 3876.
179. Tong, Z., Zhou, X., Chu, Y., Zhang, T., Zhang, J., Zhao, X., Wang, Z., Ding, R., Meng, Q., and Yu, J. (2022). Implications of oral streptococcal bacteriophages in autism spectrum disorder. *Biofilms and Microbiomes*, 8(1), 91.
180. Pekcan, G. (2008). Beslenme durumunun saptanması. *Diyet El Kitabı*, 726, 67-141.
181. Lohman, T. G. (1989). Assessment of body composition in children. *Pediatric Exercise Science*, 1(1), 19-30.
182. World Health Organization. (2011). Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, WHO, Geneva, 5-7.
183. İnternet: World Health Organization. WHO AnthroPlus for personal computers Manual (2009). WHO, Geneva. Web: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/application-tools> adresinden 4 Haziran 2023'te alınmıştır.
184. World Health Organization. (2008). Training course on child growth assessment WHO Child Growth Standards. Geneva: WHO, 12-32
185. Rakicioğlu, N., Tek, N., Ayaz, A. ve Pekcan, A. (2012). *Yemek ve besin fotoğraf kataloğu ölçü ve miktarlar*. Ankara: Ata Ofset Matbaacılık.
186. Baysal, A. (2003). *Türk Mutfağından Örnekler*. Ankara: Hatipoğlu Yayınları.
187. Merdol, T. (2011). *Standart yemek tarifeleri*. Ankara: Hatipoğlu Yayınları.
188. İnternet: BeBis Nutrition Data Base Software. (2004). *Data base: The German Food Code and Nutrient Data Base (BLS II.3, 1999) with additions from USDA-sr and other sources*. Istanbul. Web: <http://www.sci epub.com/reference/191529> adresinden 11 Haziran 2023'te alınmıştır.
189. İnternet: Türkiye Cumhuriyeti, Sağlık Bakanlığı (2022). *Türkiye Beslenme Rehberi*. Web: [https://hsgmdstek.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Rehberler/Türkiye%20Beslenme%20Rehber%20\(TÜBER\)%202022.pdf](https://hsgmdstek.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Rehberler/Türkiye%20Beslenme%20Rehber%20(TÜBER)%202022.pdf), adresinden 4 Haziran.2022'de alınmıştır.
190. Satia, J. A., Watters, J. L., and Galanko, J. A. (2009). Validation of an antioxidant nutrient questionnaire in whites and African Americans. *Journal of the American Dietetic Association*, 109(3), 502-508. e506.

191. Carlsen, M. H., Halvorsen, B. L., Holte, K., Bohn, S. K., Dragland, S., Sampson, L., Willey, C., Senoo, H., Umezono, Y., and Sanada, C. (2010). The total antioxidant content of more than 3100 foods, beverages, spices, herbs and supplements used worldwide. *Nutrition Journal*, 9(1), 1-11.
192. Erel, O. (2004). A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry*, 37(4), 277-285.
193. Erel, O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry*, 38(12), 1103-1111.
194. Kosecik, M., Erel, O., Sevinc, E., and Selek, S. (2005). Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *International Journal of Cardiology*, 100(1), 61-64.
195. Bolyen, E., Rideout, J. R., Dillon, M. R., Bokulich, N. A., Abnet, C. C., Al-Ghalith, G. A., Alexander, H., Alm, E. J., Arumugam, M., and Asnicar, F. (2019). Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2. *Nature Biotechnology*, 37(8), 852-857.
196. Callahan, B. J., McMurdie, P. J., Rosen, M. J., Han, A. W., Johnson, A. J. A., and Holmes, S. P. (2016). DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nature Methods*, 13(7), 581-583.
197. Schloss, P. D. (2021). Amplicon sequence variants artificially split bacterial genomes into separate clusters. *Msphere*, 6(4), 1-6.
198. Werner, J. J., Koren, O., Hugenholtz, P., DeSantis, T. Z., Walters, W. A., Caporaso, J. G., Angenent, L. T., Knight, R., and Ley, R. E. (2012). Impact of training sets on classification of high-throughput bacterial 16S rRNA gene surveys. *The International Society for Microbial Ecology Journal*, 6(1), 94-103.
199. McMurdie, P. J., and Holmes, S. (2013). phyloseq: an R package for reproducible interactive analysis and graphics of microbiome census data. *PloS One*, 8(4), 61217.
200. R Development Core Team (2013). *R: A language and environment for statistical computing*. Vienna: R Foundation for Statistical Computing,
201. Kruskal, W. H., and Wallis, W. A. (1952). Use of ranks in one-criterion variance analysis. *Journal of the American statistical Association*, 47(260), 583-621.
202. Love, M. I., Huber, W., and Anders, S. (2014). Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biology*, 15(12), 1-21.
203. Segata, N., Izard, J., Waldron, L., Gevers, D., Miropolsky, L., Garrett, W. S., and Huttenhower, C. (2011). Metagenomic biomarker discovery and explanation. *Genome Biology*, 12, 1-18.
204. İnternet: SPSS. (2020). *I. IBM SPSS*. Chicago, IL: SPSS Inc. Web: <https://www.ibm.com/support/pages/spss-statistics-220-available-download>. adresinden 22 Ekim 2022'de alınmıştır.

205. Turgut, F. S., Karadağ, M., Taysi, S., Hangül, Z., and Gökçen, C. (2022). Otizm ve Oksidatif Stres: Bir Vaka Kontrol Çalışması. *Dicle Tıp Dergisi*, 49(4), 645-652.
206. Girli, A., Özgönel, S. Ö., Sari, H. Y., and Ardahan, E. (2016). Otizmi olan çocukların beslenme durumunun değerlendirilmesi. *Çocuk ve Medeniyet*, 1(1), 87-99.
207. Mehling, M. H., and Tassé, M. J. (2016). Severity of autism spectrum disorders: Current conceptualization, and transition to DSM-5. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46, 2000-2016.
208. Schopler, E., Reichler, R. J., DeVellis, R. F., and Daly, K. (1980). Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 10(1), 91-103.
209. Yavuz, M. ve Gümüşkaya, Ö. (2021). Otizm spektrum bozukluğu ve zihinsel yetersizliği olan bireylerin ebeveynlerinin yaşam doyumu ve aile yılmazlık düzeylerinin incelenmesi. *Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi Özel Eğitim Dergisi*, 22(4), 799-825.
210. Teke, H. (2023). *Otizm spektrum bozukluğu olan olgularda dinamik tiyol/disülfid dengesi ve oksidatif parametreler*. Yayınlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, 37-51
211. Butte, N. F., Lopez-Alarcon, M. G., and Garza, C. (2002). *Nutrient adequacy of exclusive breastfeeding for the term infant during the first six months of life*. Geneva: World Health Organization, 8-20.
212. Westmark, C. J. (2021). Consumption of breast milk is associated with decreased prevalence of autism in fragile X syndrome. *Nutrients*, 13(6), 1785.
213. Seda, Ö. ve Aslı, U. (2017). Otizm spektrum bozukluğu tedavisinde beslenme yaklaşımları. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(1), 179-194.
214. Johnson, C. R., Handen, B. L., Mayer-Costa, M., and Sacco, K. (2008). Eating habits and dietary status in young children with autism. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 20, 437-448.
215. Kaynar, A. N. ve Yılmaz, H. Ö. (2020). Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda beslenme durumunun belirlenmesi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9(2), 151-162.
216. Çiftçi, Ç. (2020). *Otizm spektrum bozukluğu olan çocukların beslenme durumunun ve gastrointestinal problemlerinin değerlendirilmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bursa, 15-37.
217. Leader, G., Abberton, C., Cunningham, S., Gilmartin, K., Grudzien, M., Higgins, E., Joshi, L., Whelan, S., and Mannion, A. (2022). Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a systematic review. *Nutrients*, 14(7), 1471.
218. Yang, X. L., Liang, S., Zou, M. Y., Sun, C. H., Han, P.-P., Jiang, X. T., Xia, W., and Wu, L. J. (2018). Are gastrointestinal and sleep problems associated with behavioral symptoms of autism spectrum disorder? *Psychiatry Research*, 259, 229-235.

219. Madra, M., Ringel, R., and Margolis, K. G. (2020). Gastrointestinal issues and autism spectrum disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 29(3), 501-513.
220. Alp, A. G. (2018). *Otistik bozukluğu olan çocukların beslenme durumlarının tanımlanması ve ailelere verilen beslenme eğitiminin etkisinin belirlenmesi*. Yüksek Lisans, Hasan Kalyoncu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep, 22-59.
221. Bülbül, S. F., Ata, A. E., Gökşen, N. K. ve Gülbahçe, A. (2021). Otizm spektrum bozukluğunda beslenme. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi*, 64, 33-41.
222. Çıtar, M. (2019). *Otizm spektrum bozukluğu olan bireylerin beslenme durumu ve diyet antioksidan kapasitelerinin değerlendirilmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 29-62.
223. Şengüzel, S., Cebeci, A. N., Ekici, B., Gönen, İ., and Tatlı, B. (2021). Impact of eating habits and nutritional status on children with autism spectrum disorder. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 16(3), 413-421.
224. Sammels, O., Karjalainen, L., Dahlgren, J., and Wentz, E. (2022). Autism spectrum disorder and obesity in children: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Facts*, 15(3), 305-320.
225. Healy, S., Aigner, C. J., and Haegle, J. A. (2019). Prevalence of overweight and obesity among US youth with autism spectrum disorder. *Autism*, 23(4), 1046-1050.
226. Bandini, L., Curtin, C., Anderson, S., Philips, S., and Must, A. (2013). Food as a reward and weight status in children with autism. *The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, 27(S1), 1063.11-1063.11.
227. Çiftçi, Ç. (2020). Otizm spektrum bozukluğu olan çocukların antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 4(3), 203-209.
228. Bicer, A. H., and Alsaffar, A. A. (2013). Body mass index, dietary intake and feeding problems of Turkish children with autism spectrum disorder (ASD). *Research in Developmental Disabilities*, 34(11), 3978-3987.
229. Graf-Myles, J., Farmer, C., Thurm, A., Royster, C., Kahn, P., Soskey, L., Rothschild, L., and Swedo, S. (2013). Dietary adequacy of children with autism compared to controls and the impact of restricted diet. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 34(7), 1-12.
230. Güleşçi, N., and Aygül, İ. (2016). Beslenmede yer alan antioksidan ve fenolik madde içerenli çerezler. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(1), 109-129.
231. Wang, Y., Yang, M., Lee, S.-G., Davis, C. G., Koo, S. I., and Chun, O. K. (2012). Dietary total antioxidant capacity is associated with diet and plasma antioxidant status in healthy young adults. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 112(10), 1626-1635.

232. Mazlum, B. (2012). Antioksidan vitaminler ve psikiyatride kullanımı. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 4(4), 486-505.
233. Tsaluchidu, S., Cocchi, M., Tonello, L., and Puri, B. K. (2008). Fatty acids and oxidative stress in psychiatric disorders. *BMC Psychiatry*, 8, 1-3.
234. Ozturk, O., Basay, O., Basay, B. K., Alacam, H., Buber, A., Kaptanoglu, B., Enli, Y., Dogan, M., Tuncer, O. F., and Kardesler, A. C. (2016). Oxidative imbalance in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 26(3), 257-264.
235. Saleem, T. H., Shehata, G. A., Toghan, R., Sakhr, H. M., Bakri, A. H., Desoky, T., Hamdan, F. R. A., Mohamed, N. F., and Hassan, M. H. (2020). Assessments of amino acids, ammonia and oxidative stress among cohort of Egyptian autistic children: correlations with electroencephalogram and disease severity. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11-24.
236. Yılmaz, İ. (2010). Antioksidan içeren bazı gıdalar ve oksidatif stres. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, 17(2), 143-154.
237. Codoñer-Franch, P., Valls-Bellés, V., Arilla-Codoñer, A., and Alonso-Iglesias, E. (2011). Oxidant mechanisms in childhood obesity: the link between inflammation and oxidative stress. *Translational Research*, 158(6), 369-384.
238. Rupérez, A. I., Mesa, M. D., Anguita-Ruiz, A., González-Gil, E. M., Vázquez-Cobela, R., Moreno, L. A., Gil, Á., Gil-Campos, M., Leis, R., and Bueno, G. (2020). Antioxidants and oxidative stress in children: Influence of puberty and metabolically unhealthy status. *Antioxidants*, 9(7), 618.
239. Holt, E. M., Steffen, L. M., Moran, A., Basu, S., Steinberger, J., Ross, J. A., Hong, C.-P., and Sinaiko, A. R. (2009). Fruit and vegetable consumption and its relation to markers of inflammation and oxidative stress in adolescents. *Journal of the American Dietetic Association*, 109(3), 414-421.
240. Akbulut, G. (2015). *Psikiyatrik ve mental hastalıklarda tıbbi beslenme tedavisi*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 88-99.
241. Afacan, F. Ö. ve Sönmezdağ, A. S. (2020). Antosiyaninlerin beslenmedeki önemi ve sağlık üzerine etkileri. *Karya Journal of Health Science*, 1(1), 19-24.
242. Hu, Y., Block, G., Norkus, E. P., Morrow, J. D., Dietrich, M., and Hudes, M. (2006). Relations of glycemic index and glycemic load with plasma oxidative stress markers. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 84(1), 70-76.
243. Usta, G. (2020). *Süt dişlenme dönemindeki çocukların ağız mikrobiyotasının otizm spektrum bozuklukları ile ilişkisinin değerlendirilmesi*. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 44-68.
244. Kusnadi, Y., Saleh, M. I., Ali, Z., Hermansyah, H., Murti, K., Hafy, Z., and Yuristo, E. (2023). Firmicutes/Bacteroidetes Ratio of Gut Microbiota and Its Relationships with Clinical Parameters of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 11(F), 67-72.

245. Krajmalnik-Brown, R., Lozupone, C., Kang, D. W., and 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.
246. Borsanelli, A., Ramos, T., Gaetti-Jardim, E., and Schweitzer, C. (2017). Treponema species in the subgingival microflora of ovine periodontitis. *Veterinary Record*, 150, 1-2.
247. Wexler, H. M. (2007). Bacteroides: the good, the bad, and the nitty-gritty. *Clinical Microbiology Reviews*, 20(4), 593-621.
248. Cui, Y., Zhang, L., Wang, X., Yi, Y., Shan, Y., Liu, B., Zhou, Y., and Lü, X. (2022). Roles of intestinal Parabacteroides in human health and diseases. *FEMS Microbiology Letters*, 369(1), 72.
249. van Winkelhoff, A. J., van Steenberghe, T. M., and de Graaff, J. (1992). Porphyromonas (Bacteroides) endodontalis: its role in endodontal infections. *Journal of Endodontics*, 18(9), 431-434.
250. Tsuda, A., Suda, W., Morita, H., Takanashi, K., Takagi, A., Koga, Y., and Hattori, M. (2015). Influence of proton-pump inhibitors on the luminal microbiota in the gastrointestinal tract. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 6(6), e89.
251. Devine, D. A., and Marsh, P. D. (2009). Prospects for the development of probiotics and prebiotics for oral applications. *Journal of Oral Microbiology*, 1(1), 1949.
252. Jørgensen, M. R., Kragelund, C., Jensen, P. Ø., Keller, M. K., and Twetman, S. (2017). Probiotic Lactobacillus reuteri has antifungal effects on oral Candida species in vitro. *Journal of Oral Microbiology*, 9(1), 1274582.
253. Vivekananda, M., Vandana, K., and Bhat, K. (2010). Effect of the probiotic Lactobacilli reuteri (Prodentis) in the management of periodontal disease: a preliminary randomized clinical trial. *Journal of Oral Microbiology*, 2(1), 5344.
254. Eshriqui, I., Viljakainen, H. T., Ferreira, S. R., Raju, S. C., Weiderpass, E., and Figueiredo, R. A. (2020). Breastfeeding may have a long-term effect on oral microbiota: results from the Fin-HIT cohort. *International Breastfeeding Journal*, 15(1), 1-11.
255. Aguirre, M., and Venema, K. (2015). Does the gut microbiota contribute to obesity? Going beyond the gut feeling. *Microorganisms*, 3(2), 213-235.
256. Magne, F., Gotteland, M., Gauthier, L., Zazueta, A., Pesoa, S., Navarrete, P., and Balamurugan, R. (2020). The firmicutes/bacteroidetes ratio: a relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? *Nutrients*, 12(5), 1474.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onay Belgesi

Sayı 16
Konu: Toplantı Kararları

Tarih: 09.07.2021

Sayın Prof. Dr. Gülşen Sağdıçlı Çelep
Proje Yürütücüsü

Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 28 Haziran 2021 tarihinde yapmış olduğu toplantı kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim

EK-1. (devam) Etik Kurul Onay Belgesi

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU							
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu					
	AÇIK ADRES						
	TELEFON						
	FAKS						
	E-POSTA						
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda oksidatif stres, beslenme durumu ve oral mikrobiyotanın değerlendirilmesi					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Gülçin SAĞDIÇOĞLU CELEP					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Sağlık Bilimleri Fakültesi / GÜ					
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)						
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Araş.Gör.Dr. Şehribar Duyar Özer, Araş.Gör.Dr.Ahmet Özaslan					
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Anket çalışmaları- Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar- Antropometrik ölçümlere dayalı olarak yapılan araştırmalar- Yaşam alışkanlıklarının değerlendirilmesi araştırmaları - Doktora Tezi					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐			
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	22.04.2021	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ		☒				
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU		☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 609	Toplantı tarihi: 28.06.2021					
	Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda oksidatif stres, beslenme durumu ve oral mikrobiyotanın değerlendirilmesi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili düzeltilmiş olan belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve "bütçesi dışında" uygun bulunmuş olup araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. Etik Kurulun kararı, projenin bütçesi BAP tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup BAP kararının Kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN ÜNVANI / ADI / SOYADI		Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla ilişkisi	Katılım	İmza	
Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN BAŞKAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Farmakoloji Bilim Dr.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		

EK-1 (devam) Etik Kurul Onay Belgesi

Prof. Dr. Gülten TAÇOY BAŞKAN YARD.	Kardiyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Murat UÇAR BİLDİRİMDEN SORUMLU ÜYE	Radyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Nevzat YÜKSEL ÜYE	Psikiyatri Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☒	H ☐	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Nuriye ÖZDEMİR ÜYE	İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL ÜYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Ebru ARHAN ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Gökçe S. ÖZTÜRK FİNCAN ÜYE	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Elçin ÖZGÜR BÜYÜKATALA ÜYE	Biyofizik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Uzm. Dr. Emine AVCI ÜYE	Halk Sağlığı	Halk Sağlığı Genel Müd.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
İpek GÜVENÇ ÜYE	Hukukçu	Ankara Barosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
İ. Nüket EKŞİ ÜYE	Sivil Temsilci	-	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐

EK-2. Anket Formu

Anket No:

Tarih:

Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocuklarda Oksidatif Stres, Beslenme Durumu ve Oral Mikrobiyotanın Değerlendirilmesi

Sayın Veli,

Bu araştırma, Otizm Spektrum Bozukluğu olan çocuklarda oksidatif stres belirteçleri ve beslenme durumunu değerlendirilmesi, oral mikrobiyotaya ile ilişkisinin incelenmesi amacıyla planlanıp yürütülmektedir. Elde edilen veriler ve analiz edilen sonuçlar sadece bilimsel amaçlı olarak kullanılacaktır. İlginize teşekkür ederiz.

A. GENEL BİLGİLER

1. Çocuğunuzu Adı/ Soyadı:	10. Velinin Adı/Soyadı:
2. Çocuğunuzun Yaşı:	11. Annenin yaşı :
3. Çocuğunuzun Cinsiyeti: a. Erkek b. Kız	12. Babanın yaşı:
4. Çocuğunuz özel bir eğitim alıyor mu? a. Evet b. Hayır	13. Sigara içiyor musunuz? Anne: 1. Evet 2. Hayır Baba: 1. Evet 2. Hayır
5. Çocuğunuzun doğum ayı:	14. Alkol tüketiyor musunuz? Anne: 1. Evet 2. Hayır Baba: 1. Evet 2. Hayır
6. Çocuğunuza otizm tanısı kaç yaşında konuldu?	
7. Çocuğunuzun tanı konulmuş başka bir hastalığı var mı?	15. Eğitim düzeyiniz nedir? Anne: 1. İlkokul 2. Ortaokul 3. Lise 4. Üniversite ve üzeri Baba: 1. İlkokul 2. Ortaokul 3. Lise 4. Üniversite ve üzeri
8. Çocuğunuzun kardeşi var mı? 1.Var (sayı....) 2.Yok	16. Ortalama gelir durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz? 1.Düşük 2.Orta 3.Yüksek 4.Çok yüksek
9. Çocuğunuzun doğum şekli nedir? 1. Vajinal doğum 2. Sezaryen doğum	17. Annenin gebelikteki BKİ'si?
	18. Anne gebelik döneminde antibiyotik kullandı mı? 1. Evet 2.Hayır

B. ÇOCUĞA AİT BESLENME BİLGİLERİ

1. Genellikle günde kaç öğün yemek yer?	Ana öğün (Sabah, Öğlen, Akşam) Ara öğün(Kuşluk, ikindi, gece)
2. Genellikle ana öğün atlar mı?	1. Evet 2. Hayır
3. Cevabınız "evet" ise genelde hangi ana öğünü atlar	1. Sabah 2. Öğle 3. Akşam
4. Genellikle ara öğün atlar mı?	1. Evet 2. Hayır
5. Cevabınız "evet" ise genelde hangi ara öğünü atlar?	1. Kuşluk 2. İkinci 3. Gece
6. Çocuğunuza uyguladığınız bir diyet planı var mı?	1. Evet 2. Hayır
7. Cevabınız "evet" ise hangi diyeti uyguluyorsunuz?	1. Ketojenik diyet 2. Glutensiz diyet 3. Kazeinsiz diyet 4. Glutensiz kazeinsiz diyet 5. Spesifik karbonhidrat diyeti 6. Diğer
8. Ne kadar süredir diyet uyguluyorsunuz?	ay/yıl
9. Diyet uygulama sebebiniz nedir?	1.Sindirim sistemi problemlerinin tedavisi 2.Davranış problemlerinin tedavisi 3.Vücut ağırlığı kaybı 4.Vücut ağırlığı kazanımı 5.Diğer
10.Diyet uygulandığında herhangi bir olumlu değişim gözleniyor mu?	1. Evet (.....) 2. Hayır
11. Diyet uygulandığında herhangi bir olumsuz değişim gözleniyor mu?	1. Evet (.....) 2. Hayır
9. Bebekliğinde tek başına anne sütü alma süresi nedir?	 (ay)
10. Toplam kaç ay anne sütü aldı?	 (ay)

EK-2. (devam) Anket Formu

C. ÇOCUĞA AİT SAĞLIK BİLGİLERİ

1. Çocuğumuzun düzenli olarak kullandığı ilaçlar nelerdir?

2. Çocuğumuz supleman kullanıyor mu? (vitamin, mineral , probiyotik vb.) 1. Evet 2. Hayır

2.1. Cevabınız “evet” ise hangi suplemanı kullanıyor? (birden fazla seçeneği işaretleyebilirsiniz)

- | | |
|------------------------------------|----------------------------------|
| a. Demir (haftada..... kez) | e. Omega 3 (haftada..... kez) |
| b. D vitamini (haftada..... kez) | f. Probiyotik (haftada..... kez) |
| c. Çinko (haftada..... kez) | g. Glutamin (haftada..... kez) |
| d. Multivitamin (haftada..... kez) | h. Diğer |

3. Çocuğumuz mide- bağırsak problemleri yaşıyor mu ? 1. Evet 2. Hayır

3.1. Cevabınız “evet” ise hangi problemleri ne sıklıkta yaşıyor? (birden fazla seçeneği işaretleyebilirsiniz)

- | | | |
|----------------------------------|-----------------------------------|---------------|
| a. Kabızlık (sıklık.....ayda) | d. Reflü (sıklık.....ayda) | g. Diğer..... |
| b. ishal (sıklık.....ayda) | e. Şişkinlik (sıklık.....ayda) | |
| c. Gaz sancısı (sıklık.....ayda) | f. Karın ağrısı (sıklık.....ayda) | |

4. Çocuğunuz için pekiştirici kullanıyor musunuz? 1. Evet 2. Hayır

4.1. Cevabınız “evet” ise pekiştirici olarak ne kullanıyorsunuz?..... (Sıklık.....)

5. Herhangi bir beslenme problemi var mı? 1.Evet 2.Hayır

5.1. Cevabınız “evet” ise hangi beslenme problemi/problemlerini yaşıyor? (Birden fazla seçeneği işaretleyebilirsiniz.)

- | | |
|--|-----------------------------|
| a..Türe göre besin seçiciliği | f. Besin alerjisi |
| b.Besinin dokusuna göre besin seçiciliği | g. Çiğneme güçlüğü |
| c.Besin reddi | h. Yutma güçlüğü |
| d.Yeni besinin reddi | ı. Çiğnemedi yutma problemi |
| e.Pika | i. Diğer (.....) |

5.2. Besinin dokusuna göre besin seçiciliği varsa daha çok hangi kıvamdaki besin/besinleri tüketmeyi tercih eder? (Birden fazla seçeneği işaretleyebilirsiniz.)

- | | | | | | |
|--------|--------|-----------|-----------|------------|-----------------|
| a.Katı | b.Sıvı | c.Yumuşak | d.Pütürlü | e.Pütürsüz | f.Diğer (.....) |
|--------|--------|-----------|-----------|------------|-----------------|

5.3. Besinin türüne göre besin seçiciliği varsa daha çok hangi besin grubunu tüketmeyi tercih eder? (Birden fazla seçeneği işaretleyebilirsiniz.)

- | | | | |
|--------------------|------------------------|----------------|-----------------|
| a.Süt ve türünleri | c.Beyaz et | e. Meyve grubu | g.Diğer (.....) |
| b.Kırmızı et | d.Ekmek ve tahıl grubu | f. Sebze grubu | |

5.4. Besin reddi varsa hangi besin grubunu tüketmez? (Birden fazla seçeneği işaretleyebilirsiniz.)

- | | | | |
|--------------------|------------------------|----------------|-----------------|
| a.Süt ve türünleri | c.Beyaz et | e. Meyve grubu | g.Diğer (.....) |
| b.Kırmızı et | d.Ekmek ve tahıl grubu | f. Sebze grubu | |

5.5. Besin alerjisi varsa hangi besine alerjisi olduğunu belirtiniz. (Birden fazla seçeneği işaretleyebilirsiniz.)

- | | | | | |
|-----------------|----------------|------------|------------|---------------------------|
| a.İnek sütü | e.Yoğurt | ı.Peynir | l. Yumurta | p. Kabuklu deniz ürünleri |
| b. Domates | f. Buğday | i. Kefir | m. Çilek | r. Kakaolu besinler |
| c.Turşu | g. Portakal | j. Şeftali | n.Balık | s. Diğer (.....) |
| d.Kerevizh.Soya | k. Yer fıstığı | o. Fındık | | |

EK-2. (devam) Anket Formu

F. BESİN TÜKETİM KAYDI (1. GÜN)

Öğünler	Tüketilen Besinler, Yiyecekler ve İçecekler	Hazırlanırken Kullanılan Malzemeler Ve Yağ Çeşidi	Miktar	
			Ölçü	Ağırlık
Sabah Saat:				
Kuşluk Saat:				
Öğle Saat:				
İkindi Saat:				
Akşam Saat:				
Gece				

EK-2. (devam) Anket Formu

2. GÜN

Öğünler	Tüketilen Besinler, Yiyecekler ve İçecekler	Hazırlanırken Kullanılan Malzemeler Ve Yağ Çeşidi	Miktar	
			Ölçü	Ağırlık
Sabah Saat:				
Kuşluk Saat:				
Öğle Saat:				
İkindi Saat:				
Akşam Saat:				
Gece				

EK-2. (devam) Anket Formu

3. GÜN

Öğünler	Tüketilen Besinler, Yiyecekler ve İçecekler	Hazırlanırken Kullanılan Malzemeler Ve Yağ Çeşidi	Miktar	
			Ölçü	Ağırlık
Sabah Saat:				
Kuşluk Saat:				
Öğle Saat:				
İkinci Saat:				
Akşam Saat:				
Gece				

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı-Soyadı : Şehriban DUYAR ÖZER
Uyruğu : T.C.

Eğitim	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Derece	Gazi Üniversitesi/ Beslenme ve Diyetetik Gazi	Devam ediyor
Doktora	Üniversitesi/ Beslenme ve Diyetetik Ankara	2017
Yüksek	Üniversitesi Yabancı Diller Yüksekokulu	2014
Lisans Dil	Trakya Üniversitesi/ Beslenme ve Diyetetik	2013
Eğitimi Lisans	Bahçelievler Anadolu Lisesi	2009
Lise		

İş Deneyimi

Yıl

	Yer	Görev
2022- devam ediyor	Hitit Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü	Araştırma Görevlisi
2014-2022	Gazi Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü	Araştırma Görevlisi
2013-2014	Hitit Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü	Araştırma Görevlisi

Yabancı Dil

İngilizce

Kitap Bölümü

1. Çelik, E., Pölent, Ö., Pak, E., Duyar Özer, Ş., Karagöz, M., Sağdıçoğlu Celep, A. G., and Marotta, F. (2022). Food supplements and beneficial effects in obesity. Danik Martirosyan, Francesco Marotta (Editörler). *Food scinces*, Dallas:Food Scinces, 11, 199-215.

Makaleler

2. Ağagündüz, D., Şahin, T. Ö., Yılmaz, B., Ekenci, K. D., Duyar Özer, Ş., and Capasso, R. (2022). Cruciferous vegetables and their bioactive metabolites: from prevention to novel therapies of colorectal cancer. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022, 1-20
3. Koçyiğit, E., Adanur Uzunlar, E., Duyar Özer, Ş., Küçükkaraca Zakkour, H., and Akbulut, G. (2022). The relationship between intuitive eating, eating disorders, and body image perceptions in young adult women. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism*, 15(3), 407-418.
4. Duyar Özer, Ş., and., Gezmen Karadağ, M. (2021). The Association Between Serum Carnitine Level, Glucose Regulation, Body Fat and Nutrient Intake in Diabetic Individuals. *The EuroBiotech Journal*, 5(2), 92-99.
5. Duyar Özer, Ş., and Sağdıçoğlu Celep, G. (2019). Autism Spectrum Disorder, Microbiota and Nutritional Therapy Approaches, *Journal of Gazi University Health Sciences Institute*, 1(1), 32-38.

Bildiriler

1. Duyar Özer, Ş., Beyaz Coşkun, A., and Gezmen Karadağ, M. (2020, 8-9 Aralık). *Relationship Between Sarcopenia Markers and Vitamin D*. In 2nd World Conference on Sustainable Life Sciences (WOCOLS), E- Conference.
2. Duyar Özer, Ş. (2020, 30 Kasım - 5 Aralık). *The effect of caffeine on women fertilization*, 4. In 4th International Symposium on Phytochemicals in Medicine and Food, Northwest University, Xi'an, China.
3. Duyar Özer, Ş. ve Sağdıçoğlu Celep, G. (2019, 15-16 Mart). *Probiotics for sustainable health and the approach of dieticians to probiotic products*. I. Uluslararası Sürdürülebilir Yaşam Kongresi, Ankara.
4. Duyar Özer, Ş. ve Sağdıçoğlu Celep, G. (2017, 3-5 Kasım). *The effect of high fructose corn syrup on health*. 4. Uluslararası Helal ve Sağlıklı Gıda Kongresi, Ankara.
5. Duyar Özer, Ş. ve Sağdıçoğlu Celep, G. (2017, 3-5 Kasım). *The anticancer effect of ganoderma lucidum*. 4. Uluslararası Helal ve Sağlıklı Gıda Kongresi, Ankara.
6. Duyar Özer, Ş. ve Sağdıçoğlu Celep, G. (2017, 3-5 Kasım). *Algae as a functional food*. 4. Uluslararası Helal ve Sağlıklı Gıda Kongresi, Ankara.
7. Duyar Özer, Ş. ve Gezmen Karadağ, M. (2017, 29 Haziran - 01 Temmuz). *Sağlıklı kadınlarda serum karnitin düzeyi ile vücut ölçümleri arasındaki ilişki*. 1. Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresi ADÜ, Aydın.

8. Duyar Özer, Ş. ve Gezmen Karadağ, M. (2017, 29 Haziran - 01 Temmuz). *Diyabet ve antropometrik ölçüm risk faktörlerine göre serum karnitin düzeyinin incelenmesi*. 1.Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresi ADÜ, Aydın.
9. Duyar, Ş., and Gezmen Karadağ, M. (2016, 1-4 June). *Can carnitine effect diabetes complications and insulin sensitivity?* European Obesity Summit (EOS) Göteborg /İsveç.
10. Gezmen Karadağ, M., Duyar, Ş., and Ertaş, Y. (2016, 1-4 June). *Orthorexia risk were higher in female with lower body mass index*. European Obesity Summit (EOS) Göteborg /İsveç.
11. Ertaş, Y., Duyar, Ş., and Gezmen Karadağ, M. (2016, 1-4 June). *Is healthy eating index related with waist circumference in adults?* European Obesity Summit (EOS) Göteborg /İsveç.
12. Duyar, Ş., Ertaş, Y., and Gezmen Karadağ, M. (2016, 1-4 June). *Eating disorder score is associated with orthorexia in female*. European Obesity Summit (EOS) Göteborg /İsveç.
13. Yassıbaş, E., Şahin, G., Elibol, E., Beyaz, A., Duyar, Ş., and Şanlıer, N. (2016, 1-4 June). *Correlation between dietary fat and anthropometric measures on body fat composition in healthy individuals*. European Obesity Summit (EOS) Göteborg /İsveç.
14. Şahin, G., Yassıbaş, E., Beyaz, A., Elibol, E., Duyar, Ş., and Şanlıer, N. (2016, 1-4 June). *An evaluation of the relationship between handgrip strength, bmi and dietary components in healthy adults*. European Obesity Summit (EOS) Göteborg /İsveç.
15. Akbulut, G., Duyar, Ş., and Deniz, B. (2016, 1-4 June). *Obesity and hypertension*. European Obesity Summit (EOS) Göteborg /İsveç.
16. Akbulut, G., Gönder, M., Deniz, B., and Duyar, Ş. (2016, 1-4 June). *Determination of relationship between mediterranean diet score with body composition in overweight and obese women*. European Obesity Summit (EOS) Göteborg /İsveç.
17. Duyar, Ş., Deniz, B., and Akbulut, G. (2016, 1-4 June). *Metabolic syndrome and probiotics – prebiotics*. European Obesity Summit (EOS) Göteborg /İsveç.

Hobiler

Yüzmek, dans etmek, kitap okumak



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..

