



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANA BİLİM DALI

**DÜZENLİ EGZERSİZE KATILAN OTİZM SPEKTRUM
BOZUKLUĞU OLAN ADÖLESANLARIN BAĞIRSAK
MİKROBİYOTASININ İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Merve GEZEN BÖLÜKBAŞ
0000-0002-6681-2867

BURSA – 2023



T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANA BİLİM DALI

DÜZENLİ EGZERSİZE KATILAN OTİZM SPEKTRUM
BOZUKLUĞU OLAN ADÖLESANLARIN BAĞIRSAK
MİKROBİYOTASININ İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ

Merve GEZEN BÖLÜKBAŞ

0000-0002-6681--2867

BURSA – 2023

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim.

Merve GEZEN BÖLÜKBAŞ

Tarih: 29/09/2023

TEZ YAZIM KILAVUZU'NA UYGUNLUK ONAYI

“Düzenli Egzersize Katılan Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Adölesanların Bağırsak Mikrobiyotasının İncelenmesi” adlı Doktora tezi, Bursa Uludağ Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Merve GEZEN BÖLÜKBAŞ

Danışman

Prof. Dr. Şerife VATANSEVER

Beden Eğitimi ve Spor Ana Bilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Nimet HAŞIL KORKMAZ



EĞİTİM BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOKTORA BENZERLİK YAZILIM RAPORU

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANA BİLİM DALI BAŞKANLIĞI'NA

Tarih: 29/09/2023

Tez Başlığı:

Düzenli Egzersize Katılan Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Adölesanların Bağırsak Mikrobiyotasının İncelenmesi

Yukarıda başlığı gösterilen tez çalışmamın a) Kapak sayfası, b) Giriş, c) Ana bölümler ve d) Sonuç, Tartışma ve Öneriler kısımlarından oluşan toplam 336 sayfalık kısmına ilişkin, 29/09/2023 tarihinde şahsım tarafından TURNITIN adlı benzerlik tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan özgünlük raporuna göre, tezimin benzerlik oranı %2'dir.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kaynakça hariç
- 2- Alıntılar hariç/dahil
- 3- 5 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Bursa Uludağ Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü Tez Çalışması Özgünlük Raporu Alınması ve Kullanılması Uygulama Esasları'nı inceledim ve bu Uygulama Esasları'nda belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir benzerlik içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini saygılarımla arz ederim.

29/09/2023
İmza

Adı Soyadı: Merve GEZEN BÖLÜKBAŞ

Öğrenci No: 811910006

Anabilim Dalı: Beden Eğitimi ve Spor

Programı:

Statüsü: ☐ Y.Lisans ☒ Doktora

Danışman

Prof. Dr. Şerife VATANSEVER

29.09.2023

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE,

Beden Eğitimi ve Spor Ana Bilim Dalı'nda 811910006 numara ile kayıtlı Merve GEZEN BÖLÜKBAŞ'ın hazırladığı “Düzenli Egzersize Katılan Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Adölesanların Bağırsak Mikrobiyotasının İncelenmesi” konulu Doktora çalışması ile ilgili tez savunma sınavı, 29/09/2023 günü 14:00-16:00 saatleri arasında yapılmış, sorulan sorulara alınan cevaplar sonunda adayın tezinin **başarılı** olduğuna **oybirliği** ile karar verilmiştir.

Sınav Komisyonu Başkanı

Prof. Dr. Nimet HAŞIL KORKMAZ

Bursa Uludağ Üniversitesi

Üye

Prof. Dr. Şenay ŞAHİN

Bursa Uludağ Üniversitesi

Üye

Prof. Dr. Hürmüz KOÇ

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

Üye

Prof. Dr. Şerife VATANSEVER

Bursa Uludağ Üniversitesi

Üye

Doç. Dr. Raif ZİLELİ

Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi

ÖZET

Yazar Adı ve Soyadı	Merve GEZEN BÖLÜKBAŞ
Üniversite	Bursa Uludağ Üniversitesi
Enstitü	Eğitim Bilimler Enstitüsü
Ana Bilim Dalı	Beden Eğitimi ve Spor Ana Bilim Dalı
Bilim Dalı	
Tezin Niteliği	Doktora Tezi
Sayfa Sayısı	XVIII + 312
Mezuniyet Tarihi	29 / 09 / 2023
Tez Danışman(lar)ı	Prof. Dr. Şerife VATANSEVER

DÜZENLİ EGZERSİZE KATILAN OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ADÖLESANLARIN BAĞIRSAK MİKROBİYOTASININ İNCELENMESİ¹

Bu çalışmanın amacı, düzenli egzersize katılım sağlayan ve sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar ile düzenli egzersize katılım sağlayan ve sağlamayan normal sağlıklı adölesanların bağırsak mikrobiyotası çeşitliliğini ve mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninde rol oynayan bazı parametrelerini karşılaştırmaktır.

Çalışmaya, otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar (n=14), sporcu otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar (n=14), sağlıklı adölesanlar (n=14), sporcu sağlıklı adölesanlar (n=14) olmak üzere dört gruptan toplamda 56 erkek gönüllü katılmıştır. Katılımcılara, Kişisel Bilgi Formu, Fiziksel Uygunluk Ölçümleri (Vücut Kompozisyonu, dikey sıçrama testi, durarak uzun atlama testi, mekik testi, sağlık topu fırlatma testi, denge testi, el kavrama kuvveti testi, otur-uzan-eriş testi, 6 dakikalık (dk) yürüme testi (6DYT)), Bouchard Three–Day Physical Activity Ölçeği, Gastrointestinal Semptomları Değerlendirme Ölçeği (GSDÖ) uygulanmıştır. Ayrıca otizm spektrum bozukluğu olan katılımcılara Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği-Revize-Türkçe Versiyonu/TEDÖ-R-TV uygulanmıştır. Çalışmaya katılan tüm adölesanlardan, spot idrar ve gaita numunesi alınmıştır. Katılımcıların, spot idrar numunelerinde katekolominler ve bazı aminoasitler ELISA yöntemi ile değerlendirilirken, gaita numunelerinde 16S rRNA (V3-V4) Next Generation Sekanslama analizi yapılmıştır.

Çalışmanın sonuçları incelendiğinde, düzenli egzersize katılım sağlayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda; *Leptotrichiaceae*, *Neisseriaceae*, *Megasphaera*, *Veillonella*, *Megamonas*, *Neisseria*, *Lactobacillus iners*, *Megasphaera_s*, *Megamonas_s*, *Prevotella melaninogenica*, *Veillonella_s* ve *Neisseria_s* göreceli bolluğunun daha baskın olduğu tespit edilirken ($p<0,05$), düzenli egzersize katılım sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda ise; *Ruminococcaceae_Clostridium*, *Bifidobacterium_s*, *Lactobacillus ruminis* ve *Clostridiaceae_Clostridium_s* daha baskın olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninde rol oynayan parametreler incelendiğinde düzenli egzersize katılım sağlayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda noradrenalin ve adrenalin katekolaminlerinin daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Sonuç olarak bu çalışmada, egzersize katılımın otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda bağırsak mikrobiyal topluluk yapısının değişmesine katkıda bulunduğu söylenebilir. Egzersizin otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini üzerindeki etkisinin anlaşılabilmesi için daha birçok araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Otizm spektrum bozukluğu, bağırsak mikrobiyotası, bağırsak-beyin eksenini, egzersiz, fiziksel uygunluk

¹Bu çalışma, TGA-2022-1199 kodlu Genel Araştırma Projesi kapsamında Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Birimi (BAP) tarafından desteklenmektedir.

ABSTRACT

Name and Surname	Merve GEZEN BÖLÜKBAŞ
University	Bursa Uludag University
Institution	Institute of Educational Sciences
Field	Physical Education and Sports
Branch	
Degree Awarded	PhD Degree
Page Number	XVIII + 312
Degree Date	29 / 09 / 2023
Supervisor (s)	Prof. Dr. Şerife VATANSEVER

EXAMINATION OF GUT MICROBIOTA IN ADOLESCENTS WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER PARTICIPATING IN REGULAR EXERCISE¹

The aim of this study is to compare the intestinal microbiota diversity and some parameters that play a role in the microbiota-gut-brain axis in adolescents with autism spectrum disorder who do or do not participate in regular exercise, and normal healthy adolescents who do or do not participate in regular exercise.

The study included adolescents with autism spectrum disorder (n=14), adolescents with autism spectrum disorder who were athletes (n=14), healthy adolescents (n=14), healthy adolescents who were athletes (n=14). A total of 56 male volunteers from four groups participated. Participants were given a Personal Information Form, Physical Fitness Measurements (Body Composition, vertical jump test, standing long jump test, shuttle test, medicine ball throwing test, balance test, hand grip strength test, sit-reach-reach test, 6-minute (min) walking test (6MWT), Bouchard Three-Day Physical Activity Scale, Gastrointestinal Symptoms Assessment Scale (GSDS) were applied. In addition, Repetitive Behavior Scale-Revised-Turkish Version/TEDÖ-R-TV was administered to participants with autism spectrum disorder. Spot urine and stool samples were taken from all adolescents participating in the study. While catecholamines and some amino acids were evaluated by ELISA method in the spot urine samples of the participants, 16S rRNA (V3-V4) Next Generation Sequencing analysis was performed in the stool samples.

When the results of the study were examined, it was seen that in adolescents with autism spectrum disorder who participated in regular exercise; *Leptotrichiaceae*, *Neisseriaceae*, *Megasphaera*, *Veillonella*, *Megamonas*, *Neisseria*, *Lactobacillus iners*, *Megasphaera_s_s*, *Megamonas_s_s*, *Prevotella melaninogenica*, *Veillonella_s_s* and *Neisseria_s_s* were found to be more dominant ($p<0.05$), whereas in adolescents with autism spectrum disorder who do not participate in regular exercise; *Ruminococcaceae_Clostridium*, *Bifidobacterium_s_s*, *Lactobacillus ruminis* and *Clostridiaceae_Clostridium_s* were found to be more dominant ($p<0.05$). When the parameters that play a role in the microbiota-gut-brain axis were examined, it was determined that noradrenaline and adrenaline catecholamines were at higher levels in adolescents with autism spectrum disorder who participated in regular exercise ($p<0.05$).

As a result of, this study, it can be said that participation in exercise contributes to the change in the intestinal microbial community structure in adolescents with autism spectrum disorder. More research is needed to understand the effect of exercise on the microbiota-gut-brain axis in adolescents with autism spectrum disorder.

Keywords: *Autism spectrum disorder, gut microbiota, gut-brain axis, exercise, physical fitness*

¹This study is supported by Bursa Uludağ University Scientific Research Project Unit (BAP) within the scope of General Research Project coded TGA-2022-1199.

ÖN SÖZ

Lisansüstü eğitimimi tamamlamaya yaklaşırken, bu yolculuk boyunca bana her zaman destek ve mentor olan, engin bilgi ve kapsamlı deneyimi ile sürekli ilham aldığım, yalnızca akademik bilgelik kazandırmakla kalmayıp hayallerimin peşinden giderken her zaman yanımda olan ve beni motive eden, öğrencisi olmakla gurur duyduğum tez danışmanım ve çok kıymetli hocam, Sayın Prof. Dr. Şerife VATANSEVER'e en derin şükranlarımı sunarım.

Tez izleme komitesinde desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Nimet HAŞIL KORMAZ ve Prof. Dr. Şenay ŞAHİN'e, tez savunması için desteklerini esirgemeyen ve vaktini ayıran Prof. Dr. Hürmüz KOÇ ve Doç. Dr. Raif ZİLELİ'ye, tez projesinin planlanması ve değerlendirilmesinde katkıları olan Prof. Dr. Emre SARANDÖL'e teşekkür ederim.

Tez sürecinde verilerin toplanmasında ve değerlendirilmesinde her zaman güler yüzüyle beni karşılayan ve yardımlarını esirgemeyen Dr. Aylin BEYAZ ve Hemşire Gülay GÜNEŞ'e teşekkür ederim.

Tez çalışmasında Metagenome Analizinin yürütülmesinde değerli katkıları olan Samet ECE, Ahmet VARİS ve Diagen Biyoteknolojik Sistemler A.Ş. ekibine teşekkür ederim.

TGA-2022-1199 kodlu Genel Araştırma Projesi kapsamında tezimi destekleyen Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Birimine (BAP) teşekkür ederim.

Tez çalışmasının yürütülmesinde ev sahipliği yapan; Bursa BTSO Baha Cemal Zağra Özel Eğitim Uygulama Okulu müdürü İlyas BUBUŞ, müdür yardımcısı Melike Gözde NUR AKTAŞ ve memur Burcu YAVUZ'a; Bursa Öğretmen Hasan Güney Ortaokulu müdürü Baki DAĞHAN, müdür yardımcısı İbrahim BAYRAK'a teşekkür ederim.

Tez sürecinde gönüllü katılımcıların tespit edilmesinde yardımlarını esirgemeyen Türkiye Özel Sporcular Spor Federasyonu Yüksek Performans Direktör Yardımcısı ve Atletizm Teknik Kurul Başkanı Leman ELMAS'a; Gökçe Spor Kulübü Antrenörü ve Beden Eğitimi öğretmeni Gözde YENİDÜNYA BULUT ve Ayşe GÖKÇE'ye; Bursa Ali Rızabey İmam Hatip Ortaokulu Beden Eğitimi Öğretmeni Mesut ÖZTÜRK'e; Yıldırım Belediyesi Jimnastik Spor Kulübü Özel Eğitim Antrenörü Mehmet ÖZMEN'e teşekkür ederim.

Tez çalışmasına gönüllü katılan her biri benzersiz yeteneklere, bakış açlarına sahip olan geleceğe ışık tutacak olan çocuklarımıza ve her daim çocukları için fedakar olan annelerimize teşekkür ederim.

Tez sürecimde moral ve motivasyon desteği veren, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen, tecrübelerini ve desteklerinden her zaman yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Raziye Gl TİRYAKİ SÖNMEZ, Öğr. Gör. Bengül AYDIN ve Öğr. Gör. Burtay Orkun N’e teğekkr ederim.

Eğitim ğretim sürecinde meslek hayatım boyunca kullanacağım birçok bilgiyle ve spor bilimleri alanında kendimi geliştirmeme vesile olan Afyon Kocatepe niversitesi ve Bursa Uludağ niversitesi’ndeki değerli hocalarıma teğekkr ederim.

Birlikte çalışmaktan büyük keyif duyduğum asistan arkadaşlarıma ve her ihtiyaç duyduğumda yardımlarını esirgemeyen bölüm sekreterimiz Yaşar ZER’e teğekkr ederim.

Hayatıma girdiği günden itibaren bana her daim destek olan, ne zaman ihtiyacım olsa her daim yanımda olan, biricik dostum Betül ÖZTÜRK’e teğekkr ederim.

Hayatım boyunca aldıgım her kararda ve attığım adımda yanımda olan en kıymetli hazinem anneme, babama ve ağabeyime sonsuza dek minnettarım.

Varlığıyla bana g veren, her anımda desteği ve sevgisiyle yanımda olan, hayat arkadaşım canım eşim Erkan BöLüKBAş’a, tez çalışmamı tamamlarken bu yolculuk boyunca beni cesaretlendirdiği, inandığı ve motive ettiği için içtenlikle teğekkr ederim.

Merve GEZEN BöLüKBAş

Eylül, 2023

İÇİNDEKİLER

TEZ YAZIM KILAVUZU'NA UYGUNLUK ONAYI	ii
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
ÖN SÖZ.....	ix
İÇİNDEKİLER.....	xi
TABLolar LİSTESİ	xv
ŞEKİLLER/ GRAFİKLER LİSTESİ.....	xvi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	xviii
1. BÖLÜM	1
GİRİŞ	1
1.1. Problem Durumu	6
1.2. Araştırma Soruları	7
1.3. Amaç.....	10
1.4. Önem.....	10
1.5. Varsayımlar.....	10
1.6. Sınırlılıklar.....	11
2. BÖLÜM	12
KAVRAMSAL ÇERÇEVE	12
2.1. Otizm Spektrum Bozukluğu	12
2.1.1. Otizm Spektrum Bozukluğu Tanımı ve Teşhisi.....	15
2.1.2. Otizm Spektrum Bozukluğu Etiyolojisi.....	21
2.1.3. Otizm Spektrum Bozukluğu Prevalansı ve Risk Faktörleri.....	23
2.1.4. Otizm Spektrum Bozukluğu Nörobiyolojisi	26
2.1.5. Otizm Spektrum Bozukluğu Nörokimyası.....	27
2.1.6. Otizm Spektrum Bozukluğunda Gastrointestinal Semptomlar.....	30

2.1.7. Otizm Spektrum Bozukluğunda Egzersiz	40
2.2. Mikrobiyota	49
2.2.1. Sağlıklı Bir Mikrobiyotanın İşlevleri.....	52
2.3. Bağırsak Mikrobiyotası	56
2.3.1. Gastrointestinal Sistem	59
2.3.2. Gastrointestinal Yolunda Bulunan Bakteri Türleri	62
2.3.3. Bağırsak Mikrobiyotası ve Hastalık Korelasyonu	65
2.3.4. Bağırsak Mikrobiyotası Metabolitleri.....	74
2.3.5. Beyin Fonksiyonunu Etkileyen Bağırsak Mikrobiyota Metabolitleri.....	77
2.3.6. Mikrobiyota-Bağırsak-Beyin Eksenini	92
2.3.7. Egzersizin Mikrobiyota-Bağırsak-Beyin Eksenini Üzerindeki Etkisi	110
2.3.8. Bağırsak Mikrobiyotasını İncelemek için Kullanılan Teknikler.....	124
3. BÖLÜM	126
YÖNTEM.....	126
3.1. Araştırmanın Modeli (Araştırmanın Yaklaşım ve Deseni).....	126
3.1.1. Etik Kurul Onayı ve Çalışma İzinleri	126
3.2. Evren ve Örneklem	126
3.2.1. Araştırmanın Tasarımı	129
3.3. Veri Toplama Araçları.....	131
3.3.1. Kişisel Bilgi Formu.....	132
3.3.2. Fiziksel Uygunluk Parametreleri Ölçümü	132
3.3.3. Bouchard Three–Day Physical Activity Ölçeği.....	134
3.3.4. Gastrointestinal Semptomları Değerlendirme Ölçeği (GSDÖ)	134
3.3.5. Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği-Revize-Türkçe Versiyonu/TEDÖ-R-TV (Repetitive Behavior Scale-Revised/RBS-R)	134
3.3.6. Çocukluk Otizmi Değerlendirme Ölçeği (CARS)	135
3.3.7. DSM-V (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı veya Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı)	136

3.3.8. Metabolik Ölçümler	136
3.3.9. Mikrobiyoloji Ölçümleri	136
3.4. İstatiksel Yöntem	138
4. BÖLÜM	139
BULGULAR VE YORUM	139
4.1. Katılımcıların Genel Özelliklerinin Değerlendirmesi	139
4.2. Katılımcıların Annelerine Ait Tanımlayıcı Bilgiler	143
4.3. Katılımcıların Babalarına Ait Tanımlayıcı Bilgiler	145
4.4. Katılımcıların Ailesine Ait Tanımlayıcı Bilgiler	147
4.5. Katılımcıların Fiziksel Uygunluk Parametrelerine İlişkin Bilgiler	148
4.6. Katılımcıların Gastrointestinal Semptomlarına Ait Bilgiler	152
4.7. Otizm Spektrum Bozukluğu olan Katılımcıların Tekrarlayıcı Davranışları Karşılaştırması	154
4.8. Katılımcıların Mikrobiyota-Bağırsak-Beyin Ekseninde Rol Oynayan Parametrelerin Karşılaştırılması	155
4.9. Katılımcıların Bağırsak Mikrobiyota Profilleri Karşılaştırması	158
4.9.1. Alfa Çeşitlilik (α –çeşitliliği)	158
4.9.2. Beta Çeşitlilik İndeksi (β –çeşitliliği)	159
4.9.3. Operasyonel Taksonomik Birimlerin (OTU) Taksonomik Dağılımı ve Göreceli Oranları	162
4.9.4. LefSe/LDA Analiz Sonuçları	169
4.9.5. <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> Oranı	174
5. BÖLÜM	175
SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER	175
5.1. Sonuç	184
5.2. Öneriler	185
KAYNAKÇA	187
EKLER	284

EK 1. Etik Kurul Raporu	284
EK.2. TÖSSF İzin Yazısı.....	286
EK.3. GSB İzin Yazısı.....	287
EK.4. MEB İzin Yazısı.....	288
EK.5. Kişisel Bilgi Formu	290
EK.6. Bouchard Three–Day Physical Activity Ölçeği	298
EK.7. Gastrointestinal Semptom Değerlendirme Ölçeği.....	299
EK.8. Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği-Revize-Türkçe Versiyonu (TEDÖ-R-TV)	301
ÖZ GEÇMİŞ.....	305

TABLÖLER LİSTESİ

<i>Tablo</i>	<i>Sayfa</i>
Tablo 1. Otizm Spektrum Bozukluğunun Davranışsal Özellikleri	17
Tablo 2. Otizm Spektrum Bozukluğu Tarama ve Tanı Araçları	18
Tablo 3. Otizm Spektrum Bozukluğunda Gastrointestinal Semptomlar ile İlgili Sistematik Derleme Çalışması Özeti	33
Tablo 4. OSB’li Adölesanlarda Fiziksel Aktivitenin Klinik Etkileri	48
Tablo 5. Mikrobiyotanın Sınıflandırılması.....	49
Tablo 6. Mikrobiyota Kompozisyonunu Etkileyen Faktörler.....	51
Tablo 7. Bağırsak Mikrobiyota Metabolitleri, İşlevleri ve İlişkili Hastalıklar	82
Tablo 8. Katılımcıların Genel Özellikleri.....	141
Tablo 9. Katılımcıların Annelerine Ait Tanımlayıcı Bilgiler	144
Tablo 10. Katılımcıların Babalarına Ait Tanımlayıcı Bilgiler	146
Tablo 11. Katılımcıların Ailelerine Ait Tanımlayıcı Bilgiler.....	147
Tablo 12. Katılımcıların Fiziksel Uygunluk Parametreleri Karşılaştırması	149
Tablo 13. Katılımcıların Gastrointestinal Semptomlarının Karşılaştırılması	153
Tablo 14. Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Katılımcıların Tekrarlayıcı Davranışları Karşılaştırması	154
Tablo 15. Katılımcıların Mikrobiyota-Bağırsak-Beyin Ekseninde Rol Oynayan Parametreler Karşılaştırması .	156

ŞEKİLLER/ GRAFİKLER LİSTESİ

Şekil/Grafik

Sayfa

Şekil 1. Bağırsak mikrobiyotasının çevresel modülasyon şeması ve nörodejenerasyon ve biliş üzerindeki ilgili etkiler.....	3
Şekil 2. Otizm spektrum bozukluğu ile ilgili dönüm noktası olayların kronolojik sıralaması	12
Şekil 3. Otizm spektrum bozukluğu ile ilişkili doğum öncesi ve sonrası faktörler	23
Şekil 4. 2012'den 2021'e kadar 10.000 kişide otizm yaygınlığı	26
Şekil 5. Otizm spektrum bozukluğunda bulunan eşlik eden patojenler	40
Şekil 6. Son beş yıldaki otizm spektrum bozukluğu ile ilgili fiziksel aktivite araştırmasının konu eğilimleri	42
Şekil 7. OSB'li çocuk ve adolesanlar 24 saatlik hareket kılavuzlarının (fiziksel aktivite, ekran süresi ve uyku süresi önerileri) dağılımı	47
Şekil 8. Farklı vücut bölgelerine göre toplam bakteri bolluğu	52
Şekil 9. Bağırsak mikrobiyomu, çeşitli sağlıklı ve yararlı işlevlere katılan, çeşitli bolluklarda bulunan çeşitli kommensal organizmalar topluluğu görseli.....	53
Şekil 10. Bağırsak mikrobiyotasına katılan bakteriler	60
Şekil 11. Bağırsak bakterisi filumlarının ve türlerinin CAS içerik koleksiyonunda temsili	62
Şekil 12. Bağırsak mikrobiyomu ile ilişkili hastalıklarla ilgili CAS içerik koleksiyonundaki yayınların dağılımı	66
Şekil 13. 2016-2021 yılları arasında bağırsak mikrobiyomu ile ilişkili hastalıklarla ilgili yayın sayısındaki eğilimler	67
Şekil 14. Bağırsak mikrobiyotasındaki bozuklukların ve merkezi sinir sistemi hastalıklarının şematik açıklaması	71
Şekil 15. Bağırsaklar ve merkezi sinir sistemi arasındaki yollar	75
Şekil 16. Bağırsak mikrobiyotası tarafından besinlere veya metabolik kaynağa göre üretilen moleküler ve metabolitler ve bunlardan türetilmiş bileşikler	76
Şekil 17. CAS içerik koleksiyonunda temsil edilen örnek bağırsak mikrobiyota metabolitleri.....	77
Şekil 18. Örnek bağırsak mikrobiyom metabolitleri ve bunların bağırsak-beyin iletişimindeki etki mekanizmaları	81
Şekil 19. Mikrobiyom-bağırsak-beyin eksen sinyalinin kritik bir düzenleyicisi olarak serotonin (5-HT).....	85
Şekil 20. Mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenine genel bakış.....	94
Şekil 21. Bağırsak-beyin eksenindeki temel iletişim yollarının şematik gösterimi	96
Şekil 22. Mikrobiyota ve beyin arasındaki iletişim yolları	98
Şekil 23. Bağırsak-beyin eksen mekanizmaları, mikrobiyal ürünleri ve iltihaplı yolu vurgulayan fizyolojik koşullar altında	101
Şekil 24. Mikrobiyal ürünleri ve iltihaplı yolu vurgulayan patolojik koşullar altında bağırsak-beyin eksen mekanizmaları	102
Şekil 25. Vagus siniri, mide-bağırsak sistemini merkezi sinir sistemi ile birleştirir fakat aynı zamanda diğer çeşitli organlarla da bağlantılıdır.....	103
Şekil 26. Vagus siniri ve enterik sinir sistemi iletişim yolu.....	104
Şekil 27. Bağırsak mikrobiyotası, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen ve biliş arasındaki ilişkinin şematik gösterimi.....	107
Şekil 28. Mikrobiyom-bağırsak-beyin ekseninde egzersizin rolü.....	111
Şekil 29. Yüksek yoğunluklu egzersiz sırasında gastrointestinal bozulma	119
Şekil 30. Bağırsak disbiyozisi, metabolitleri ve otizm spektrum bozukluğu arasındaki potansiyel ilişki.....	123
Şekil 31. Araştırma tasarımı	131
Şekil 32. OSBG ile SOSBG alfa çeşitlilik değerleri	158
Şekil 33. SG ile SSG alfa çeşitlilik değerleri	158
Şekil 34. SOSBG ile SSG alfa çeşitlilik değerleri	159
Şekil 35. Katılımcıların alfa çeşitlilik değerleri	159
Şekil 36. Katılımcıların beta çeşitlilik weighted unifracc (kantitatif), unweighted unifracc (kalitatif), bray curtis ve jaccard değerleri	161
Şekil 37. Otizm spektrum bozukluğu olan adolesanların 16s rRNA dizileri ile temsil edilen bakterilerin krona şeması.....	162
Şekil 38. Sporcu otizm spektrum bozukluğu olan adolesanların 16s rRNA dizileri ile temsil edilen bakterilerin krona şeması.....	163
Şekil 39. Sağlıklı adolesanların 16s rRNA dizileri ile temsil edilen bakterilerin krona şeması.....	163
Şekil 40. Sporcu sağlıklı adolesanların 16s rRNA dizileri ile temsil edilen bakterilerin krona şeması	164
Şekil 41. Katılımcıların filum düzeyinde elde edilen sekans analiz sonuçları taksonomik bileşimleri.....	165

Şekil 42. Katılımcıların sınıf düzeyinde elde edilen sekans analiz sonuçları taksonomik bileşimleri	166
Şekil 43. Katılımcıların takım düzeyinde elde edilen sekans analiz sonuçları taksonomik bileşimleri	167
Şekil 44. Katılımcıların aile düzeyinde elde edilen sekans analiz sonuçları taksonomik bileşimleri	168
Şekil 45. OSBG ile SOSBG LefSe/LDA analiz grafikleri	170
Şekil 46. SG ile SSG LefSe/LDA analiz grafikleri	171
Şekil 47. SOSBG ile SSG LefSe/LDA analiz grafikleri	173
Şekil 48. Katılımcıların <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> oranı	174

KISALTMALAR LİSTESİ

3Di	: Developmental, dimensional and diagnostic interview (Gelişimsel, boyutsal ve tanısal görüşme)
3Di	: The developmental, dimensional, and diagnostic interview
4-EPS	: 4-metilfenilsülfatın
5-AVA	: 5-aminovaleirik asit
5-AVAB	: 5-AVA betain
5-HT	: 5-hidroksitriptamin (Serotonin)
5-HIAA	: 5-hidroksiindolasetik asit
%	: Yüzde değer
µg/g Kreatinin	: Mikrogram/gram Kreatinin
ADI-R	: Autism diagnostic interview- revised (Gözden geçirilmiş otizm tanılama görüşmesi)
ADOS	: Autism diagnostic monitoring program, first edition (Otizm teşhis gözlem programı, birinci baskısı)
ADOS-2	: Autism diagnostic monitoring program, second edition (Otizm teşhis gözlem programı, ikinci baskısı)
AMPAR	: a-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit reseptörleri
AQ	: The autism spectrum quotient (Otizm spektrum katsayısı)
ASD	: Autism spectrum disorder (Otizm spektrum bozukluğu)
ASSQ	: Autism spectrum screening questionnaire (Otizm spektrum tarama anketi)
BDNF	: Brain-derived neurotrophic factor (Beyin türevli nörotrofik faktör)
BMP-2	: Kemik morfogenetik protein 2
Ca²⁺	: Kalsiyum
CARS	: Childhood autism rating scale, first edition (Çocukluk otizm derecelendirme ölçeği, birinci baskısı)
CARS-2	: Childhood autism rating scale, second edition
CAS	: Son 150 yıldaki kimya ve ilgili bilimlerdeki gelişmeleri kapsayan içerik koleksiyonu
CAST	: Childhood autism screening test
CCK	: Kolesistokinin
CHAT	: Checklist for autism in toddlers (Yeni yürümeye başlayan çocuklarda otizm için kontrol listesi)

Cl⁻	: Klorür
CSF1	: Makrofaj koloni uyarıcı faktör 1
DAT	: Dopamin taşıyıcı protein
DISCO	: Diagnostic interview for social and communication disorder (Sosyal ve iletişim bozuklukları için teşhis görüşmesi)
DSM-5	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, 5. Baskısı)
DSM-III	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3th edition (Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, 3. Baskısı)
DSM-IV	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, 4. Baskısı)
EEG	: Electroencephalography (elektroensefalografi)
ESAT	: Early screening for autistic traits (Otistik özelliklerin erken taranması)
Fmrp	: Fragile X mental retardation protein (Fragil X zeka geriliği proteini)
Fmrp	: Fragile X sendromu
GABA	: Gama aminobütirik asit
GABAerjik	: Gama aminobütirik asit aracılığı ile etkileyen
GABAA	: Gama aminobütirik asit tip A
GABAB	: Gama aminobütirik asit B reseptörü
GLP-1	: Glucagon-like peptide-1 (Glukagon benzeri peptit-1)
GLU	: Glutamat
GLY	: Glisin
GF	: Germ-free mice (mikropsuz fare)
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HDL	: High density lipoprotein (Yüksek yoğunluklu lipoprotein)
HIS	: Histamin
ICD-10	: 10th edition of the World Health Organization's International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Dünya Sağlık Örgütü Hastalıkların ve İlgili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflandırması, 10. Baskısı)
ICD-10	: 10th edition of the World Health Organization's International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IDO1	: Indoleamine 2,3-dioxygenase (İndoleamin 2,3-dioksijenaz)
IFNa	: İnterferon alfa

IGF-1	: İnsulin growth factor-1 (İnsülin benzeri büyüme faktörü-1)
IL	: İnterlökin
IL-10	: İnterlökin 10
IL-12	: İnterlökin 12
INFγ	: İnterferon-gama
ITC	: Baby toddler checklist (Bebek yürümeye başlayan çocuk kontrol listesi)
K⁺	: Potasyum
kg	: Kilogram
L-DOPA	: L-dihidroksifenilalanine
m	: Metre
maxVO₂	: Maksimum oksijen tüketimi
M-CHAT	: Modified checklist for autism in toddlers (Yeni yürümeye başlayan çocuklarda otizm için değiştirilmiş kontrol listesi)
Mecp2 sendromu)	: Methyl-CpG binding protein 2 (metil-CpG bağlayıcı protein 2)(Rett
MET	: Metabolic equivalent of task (Yapılan fiziksel aktivitenin enerji değeri)
mg/g Kreatinin	: Miligram/gram Kreatinin
mGluR	: Metabolik glutamat reseptörü
mTOR	:Mammalian Target of Rapamycin (Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi)
N	: Kişi sayısı
Na⁺	: Sodyum
NAd	: Noradrenalin
NE	: Norepinefrin
nmol/ml	: Nanomol/mililitre
NMDAR	: N-metil-D-aspartat reseptörleri
O₂	: Oxygen (Oksijen)
Ort	: Ortalama
OSB	: Otizm spektrum bozukluğu
OSBG	: Otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu
PCoA	: Principal Component Analysis (Temel Bileşenler Analizi)
PDD	: Pervasive developmental disorder (Yaygın gelişimsel bozukluk)
PDD-NOS	: PDD-not otherwise specified (Başka türde aslandırılamayan yaygın gelişimsel bozukluk)

pH	: Power of hydrogen (Bir maddenin asitlik veya bazlılığının ölçüsü)
Pten ve Shank3	: Phelan-McDermid sendromu
PYY	: Peptit YY
Q-CHAT	: Quantitative checklist for autism in toddlers (Yeni yürümeye başlayan çocuklarda otizm için nicel kontrol listesi)
RAADS-R	: Revised Ritvo autism Asperger diagnostic measures (Revize edilmiş Ritvo otizm Asperger tanı ölçeği)
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SCFA	: Short-chain fatty acid (Kısa zincirli yağ asidi)
SCFAs	: Short-chain fatty acids (Kısa zincirli yağ asitleri)
SCQ	: Social communication quotient (Sosyal iletişim anketi)
SG	: Sağlıklı adölesanlar grubu
SOSBG	: Sporcu otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu
SRS	: Social sensitivity scale (Sosyal duyarlılık ölçeği, birinci baskısı)
SRS-2	: Social sensitivity scale-2 (Sosyal duyarlılık ölçeği, ikinci baskısı)
Ss	: Standart sapma
SSG	: Sporcu sağlıklı adölesanlar grubu
STAT	: Screening tool for autism in children aged 2 years
TNF	: Tümör nekroz faktörü
TNFα	: Tümör nekroz faktörü alfa
TPH1	: Triptofan hidroksilaz-1
TPH2	: Triptofan hidroksilaz-2
TRP	: Triptofan
Tsc1/2	: Tuberous sclerosis protein (tüberoz skleroz proteini) (tüberoz skleroz)
UniFrac	: Biyolojik kominiteler arasındaki uzaklığı karşılaştıran istatistiksel bir yöntem
VMA	: Vanilmandelik asit
WES	: Whole-exome sequencing (Tam egzom dizilimi)
WGS	: Whole-genome sequencing

1. BÖLÜM

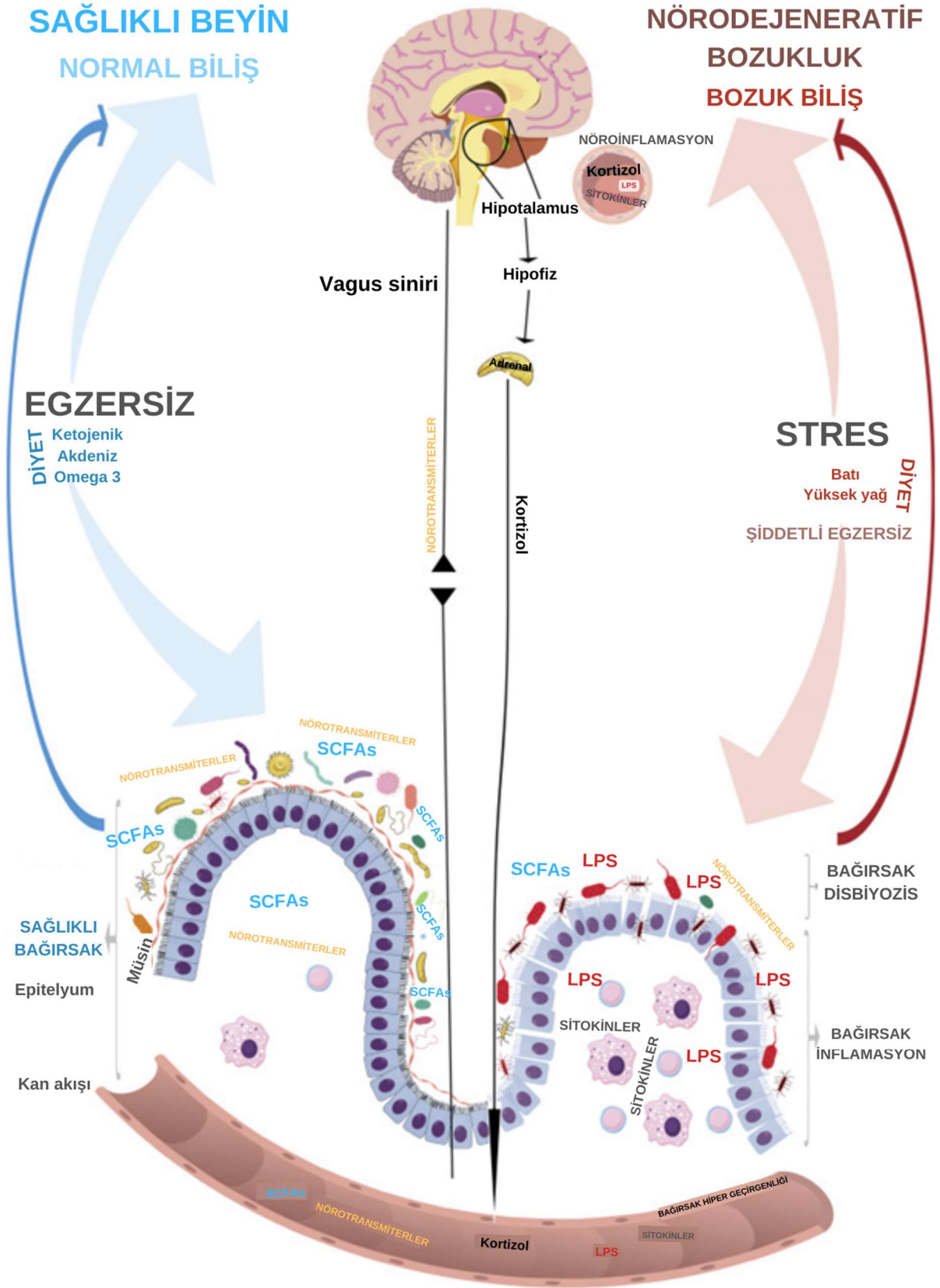
GİRİŞ

Bağırsaktaki mikrobiyom, bakteriyel mikroplarımızın çoğunu barındıran bir ortamdır. Bağırsak mikrobiyomu yalnızca bakterilerden oluşmaz, aynı zamanda virüsler ve mantarlarla birlikte diğer prokaryotları (yani, Archaea) barındırır. Bu mikro ekosistem, onu çevreleyen çok hücreli organizma ile simbiyotik bir ilişkiye (ortak yaşam) sahiptir. Ayrıca belirli bakteri filumlarının dengesi ve çeşitliliği genel sağlığı desteklemektedir. Bağırsak bakteri çeşitliliği azaldığında, gastrointestinal ve psikolojik sıkıntı gibi sistemik sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Beyin, bölgesel bağırsak hareketliliğini, bağırsak geçişini ve salgılanmasını ve bağırsak geçirgenliğini modüle ederek ve potansiyel olarak mikrobiyal gen ekspresyonunu doğrudan modüle eden hormonların luminal salgılanması yoluyla otonom sinir sistemi yoluyla bağırsak mikrobiyotasının topluluk yapısını ve işlevini etkileyebilir (Martin ve diğerleri, 2018).

Son yıllarda yapılan çalışmalar incelendiğinde, bağırsak mikrobiyotasının merkezi sinir sistemi ile nöral, endokrin ve bağışıklık sistemleri yoluyla çift yönlü iletişim kurduğunu ve böylece beyin fonksiyonlarını ve davranışlarını etkilediğini göstermektedir (Lucidi ve diğerleri, 2021; Sinagra ve diğerleri, 2020). Bu iletişim yolu, mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini olarak bilinmektedir (Dalton ve diğerleri, 2019). Klinik öncesi çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre; çift yönlü mikrobiyota-bağırsak-beyin etkileşimindeki değişikliklerin irritabl bağırsak sendromu (huzursuz bağırsak sendromu), bağırsak iltihabı, kronik karın ağrıları ve yeme bozuklukları ile ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır (Cryan ve Dinan, 2012; Sanger ve Lee, 2008). Ayrıca bu eksen üzerindeki değişikliklerin parkinson hastalığı, alzheimer hastalığı, multipl skleroz ve otizm spektrum bozuklukları dahil olmak üzere birçok psikiyatrik ve nörolojik patolojilerde de rol oynadığı belirtilmektedir (Berer ve diğerleri, 2011; Kowalski ve Mulak, 2019; Sampson ve diğerleri, 2016; Vuong & Hsiao, 2017). Bu son keşiflerden ortaya çıkan bir hipotez, "sağlıksız bir bağırsak"ın "sağlıksız bir beyne" yol açabileceğidir, ancak bu sistematik olarak test edilmeye devam etmektedir (Spielman ve diğerleri, 2018). Bu bağlamda, bazı yeni nörolojik ve psikiyatrik araştırmalar, özellikle patojenik dengesizliğe odaklanarak bağırsak mikrobiyal popülasyon dengesizliğini araştırmıştır (Keightley ve diğerleri, 2015; Skolnick ve Greig, 2019). Daha çeşitli bir bağırsak mikrobiyomunun genellikle sağlıklı olduğu kabul edilir ve gelişmiş öğrenme/hafıza ve davranışsal esnekliğe sahip olmayla ilişkilendirilirken, düşük mikrobiyal çeşitlilik ise bilişsel yeteneklerdeki bozulma ile bağlantılı olabileceği belirtilmektedir (Davidson ve diğerleri, 2018).

Mikrobiyal kolonizasyon doğumda başlar ve doğum şekli (vajinal veya sezaryen) ile bebeğin beslenme şeklinden (anne sütü veya formül mama) önemli ölçüde etkilenir (Penders ve diğerleri, 2016). Artan sanitasyon, aşılama nedeni ile enfeksiyonların azalması, enteropatojenlerin ortadan kaldırılması ve antibiyotiklere ve antibiyotik olmayan ilaçlara maruz kalma gibi diğer faktörler de ortak veya doğal mikrobiyotayı değiştirebilirler (Maier ve diğerleri, 2018). Bunlara ek olarak son yıllarda yapılan çalışmalar bazı genetik ve nörogelişimsel hastalıklar ile beslenme ve egzersizin de mikrobiyal kompozisyon üzerinde önemli bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir (Aragon-Vela ve diğerleri, 2021; Chen ve diğerleri, 2021; Clark ve Mach, 2016; Dalton ve diğerleri, 2019; Fattorusso ve diğerleri, 2019; David ve diğerleri, 2014). Hayvanlar üzerinde yapılan birçok kontrollü çalışma, egzersizin bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu ve fonksiyonel kapasitesini değiştirdiğini göstermektedir (Kang ve diğerleri, 2014; Lamoureux ve diğerleri, 2017; Yang ve diğerleri, 2021).

Egzersizin metabolik hastalıkların ve bazı nörolojik hastalıkların patolojisinde mikrobiyom-bağırsak-beyin eksenini etkileyebileceği güncel çalışmalar ile gösterilmiştir (Cryan ve diğerleri, 2020; Dalton ve diğerleri, 2019; Gubert ve diğerleri, 2020; Sohail ve diğerleri, 2019) (bkz. Şekil 1). Çeşitli hayvan ve insan çalışmalarında (Berer ve diğerleri, 2011; Machado ve diğerleri, 2015; Sowa ve diğerleri, 2012) egzersizin gastrointestinal alandaki mikrobiyom biyoçeşitliliğini olumlu etkilediği rapor edilmektedir. Bazı yazarlar mikrobiyom çeşitliliğindeki bu değişikliklerin kardiyorespiratuar uygunluk ve gastrointestinal alandaki mikrobiyal metabolik profili ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedirler (Edwards ve diğerleri, 2017; Mohamadkhani ve diğerleri, 2018; Tomava ve diğerleri, 2015). Daha iyi kardiyorespiratuar uygunluğu olan kişiler, azalmış lipopolisakkarit biyosentezi ile daha iyi mikrobiyal çeşitliliğe ve kemotaksis aktivitesine sahiptir (Mohamadkhani ve diğerleri, 2018). Egzersiz yapan deneklerdeki mikrobiyal çeşitlilik ve kardiyorespiratuar uygunluk düzeyindeki artış, *Clostridiales*, *Erysipelotrichaceae*, *Lachnospiraceae* ve *Roseburia* aileleri tarafından bütirat üreten bakteri bolluğuna bağlanmaktadır (Sohail ve diğerleri, 2019). Son çalışmalar, aerobik egzersizin, egzersizin bağırsak ve beyin eksenini üzerindeki olumlu etkileri arasındaki bağlantı olabilecek *Firmicutes* filumundan türlerin çeşitliliğini ve bolluğunu geliştirdiğini göstermektedir (Dalton ve diğerleri, 2019).



Şekil 1. Bağırsak mikrobiyotasının çevresel modülasyon şeması ve nörodejenerasyon ve biliş üzerindeki ilgili etkiler (Gubert ve diğerleri, 2020)

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), çeşitli etiyolojilerle ilişkili ve sosyal etkileşim, duygusal karşılıklık, iletişim, motor beceriler ve bilişsel işlevlerdeki eksiklikler ile karakterize; hayal gücünde bozulma, sınırlı ve tekrarlayan ilgilerin eşlik ettiği karmaşık bir nörogelişimsel bozukluktur (APA, 2013; Klin ve diğerleri, 2000). 1960'larda İngiltere'de ilk çocukluk otizm araştırması yapıldığında, bildirilen yaygınlık oranı %0,04 idi ve bu 20. yüzyılın sonuna kadar devam etmiştir (Lotter, 1966). Otizm insidansı yıllar içinde keskin bir artış göstererek dünyadaki her 160 çocuktan yaklaşık 1 OSB'li çocuğa ulaşmış ve kesin etiyolojisi ve patolojisi hala bilinmemektedir (WHO, 2013). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinin Otizm ve Gelişimsel Bozuklukları İzleme Ağı, 21. yüzyılda otizm spektrum bozukluğu olan çocuklara yakından ilgi göstermeye başlamıştır. İzleme verilerinin ilk olarak 2000 yılında yayınlanmasından bu yana, otizm spektrum bozukluğu olan çocukların yaygınlık oranı artmıştır. 2021 yılında en son veriler yayınlanmış ve 2018'deki veri analizine dayanarak 8 yaşındaki her 44 çocuktan 1'inde otizm spektrum bozukluğu olduğu doğrulanmıştır (CDS, 2021). Bu veriler ışığında, 2020'de yayınlanan 54/1'i yenileyerek yıllık %0,42'lik bir büyüme oranı göstermiştir (Maenner ve diğerleri, 2020).

Son yıllarda otizm spektrum bozukluğu ile gastrointestinal mikrobiyom arasında muhtemel bir ilişki olabileceği düşüncesi ile bu alanda birçok araştırma yapılmıştır (Huang ve diğerleri, 2021; Peralta-Marzal ve diğerleri, 2021). Bu alanda yapılan deneysel ve klinik çalışmaların çoğu, OSB teşhisi konan hastaların bağırsak mikrobiyotasında farklılıklar olduğunu göstermektedir (Adams ve diğerleri, 2011; Fattorusso ve diğerleri, 2019). Bu farklılıklar sadece bağırsak mikrobiyota bileşimine değil, aynı zamanda konakçı ile çift yönlü etkileşiminin bir sonucu olarak ürettikleri metabolitlere de uzanmaktadır. Metabolitlerin ve nörotransmitterlerin üretimi, bağışıklık sistemi ve bağırsak-beyin eksenini yolu ile vagal siniri uyararak merkezi sinir sistemini etkilemektedir (Garcia-Gutierrez ve diğerleri, 2020).

Otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde genellikle hafif sistemik inflamasyon ve gastrointestinal bozukluklar gözlenmektedir (Bauman, 2010; Onore ve diğerleri, 2012). Mevcut epidemiyolojik veriler sınırlı olsa da, yakın tarihli bir meta-analizde otizm spektrum bozukluğu olan çocukların kontrol gruplarına göre dört kat daha fazla gastrointestinal semptomlar yaşadığını göstermektedir (McElhanon ve diğerleri, 2014). En sık bildirilen semptomlar arasında kronik kabızlık, ishal ve karın ağrısı yer almaktadır (Buie ve diğerleri, 2010; McElhanon ve diğerleri, 2014; Wang ve diğerleri, 2011). Bu alanda yapılan çalışma sonuçları bağırsakta bulunan mikrobiyotanın beyin gelişimini de modüle edebileceğini ve mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini yoluyla davranışsal fenotipler üretebileceğini göstermektedir (Diaz ve diğerleri, 2011). Bu bulgular nörogelişimsel bozukluklarda mikrobiyota-bağırsak-beyin

eksenini ilişkisine odaklanan çalışmaların sayısının hızla artmasına ve bu alanda önemli bilgilerin ortaya konulmasına neden olmuştur (Mayer ve diğerleri, 2015; Peralta-Marzal ve diğerleri, 2021). Şu anki bilgilerimize göre bağırsak mikrobiyotasının beyin gelişiminde rol oynadığı ve endokrin, bağışıklık ve sinir sistemleri aracılığıyla işlev gördüğü varsayılmaktadır (Martin ve diğerleri, 2018). Bu bilgilerden yola çıkarak, otizm spektrum bozukluğu olan çocuklardaki bağırsak mikrobiyotası değişikliklerinin, sadece gastrointestinal problemleri değil aynı zamanda bazı nöropsikiyatrik semptomları da tetikleyebileceği düşünülmektedir (Martin ve diğerleri, 2018; Rinninella ve diğerleri, 2019).

Egzersiz zihinsel ve nörolojik sağlık için faydaları olduğu iyi bilinmekte (Stevens ve diğerleri, 2018) ve egzersizin beyin üzerindeki bazı yararlı etkilere bağırsak mikrobiyotasının aracılık edebileceği düşünülmektedir (Mailing ve diğerleri, 2019). Son yıllarda egzersiz, fiziksel aktivite, fiziksel uygunluk ve bağırsak mikrobiyotası ilişkisi merak konusu olduğundan bu alanda yapılan araştırmaların sayısı hızla artmaktadır (Aragon-Vela ve diğerleri, 2021; Cella ve diğerleri, 2021; Clemente ve diğerleri, 2021; Sanborn ve Gunstad, 2020). Clarke ve diğerlerinin (2014)'te yapmış oldukları çalışmada profesyonel ragbi oyuncularının bağırsak mikrobiyotasının egzersiz yapmayan bireylerden daha çeşitli olduğunu göstermişlerdir. Benzer şekilde Estaki ve diğerlerinin (2016)'da sağlıklı bireylerde kardiyorespiratuar dayanıklılık düzeyi ile bağırsak mikrobiyota çeşitliliği arasında pozitif bir ilişkinin bulunduğunu rapor etmişlerdir. Egzersiz, özellikle de aerobik türü (dayanıklılık) egzersizler bakteri profillerini değiştirerek ve bağırsak bakterilerinden üretilen yan ürünleri etkileyerek, obezite, metabolik hastalıklar, kötü beslenme ve sinirsel ve davranışsal bozukluklar ile ilişkili sağlık problemlerini iyileştirilebilmektedir (Aragon-Vela ve diğerleri, 2021; Clarke ve diğerleri, 2014; Dupuit ve diğerleri, 2021; Monda ve diğerleri, 2017; Welly ve diğerleri, 2016). Tüm bu bulgulardan yola çıkarak fiziksel egzersizin insan bağırsak mikrobiyotası oluşumunda önemli bir role sahip olduğu düşünülebilir.

Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar ve adolesanların fiziksel aktivite düzeyleri ve motor becerilerinin düşük olduğu ve bunlara sosyal, duygusal ve zihinsel eksikliklerin de eşlik ettiği bilinmektedir. Otizm spektrum bozukluğu olan bireylerin fiziksel aktivite düzeyinin düşük olması benzer yaşlılarına kıyasla aşırı şişmanlık, obezite vb. birçok sağlık problemi riskini arttırmaktadır (Curtin ve diğerleri, 2014; Xia ve diğerleri, 2010). Egzersiz son yıllarda birçok hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde kullanılmaya başlanan farmakolojik olmayan bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Otizm spektrum bozukluğu olan bireyler üzerinde yapılan çalışmalarda egzersizin motor becerileri ve bilişsel işlevleri artırdığı ve aynı zamanda tekrarlayan davranışları azalttığı görülmektedir (Edwards ve diğerleri, 2017; Golden ve

Getchell, 2017; Sowa ve Meulenbroek, 2012). Egzersiz yoluyla sağlanan bilişsel işlevlerdeki gelişmelerden sorumlu nörofizyolojik mekanizma henüz tam olarak anlaşılamamış olsa da muhtemel neden olarak serebral kan akışındaki artış gösterilmektedir. Serebral kan akışındaki bu artış da beyne daha fazla oksijen ve besin sağlanmasını arttırırken beyin yan ürünlerinin daha çabuk uzaklaştırılmasına yol açmaktadır (Machado ve diğerleri, 2015).

Boş zaman aktiviteleri, planlı egzersiz ve sporu içeren fiziksel aktivitenin sağlıklı bir yaşam tarzının önemli bir bileşeni olduğu ve çeşitli kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde temel bir araç olduğu kanıtlanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, fiziksel aktivitenin bağırsak mikrobiyota bileşimi üzerindeki olası etkisini ortaya koymuştur. Bu nedenle, bağırsak mikrobiyotası üzerindeki olası etkilerinin, fiziksel aktivitenin diyetle etkileşime giren veya diyetten bağımsız olarak insan sağlığı üzerinde etki ettiği başka mekanizmaları ortaya çıkarabileceği belirtilmektedir. Ayrıca, egzersizle ilişkili olduğu tespit edilen bazı mikrobiyal filum ve cinslerin bolluğu, özellikle bağırsak epitelyal homeostazını sürdürmede ve mukus kalınlığını artırmada, konakçı metabolik bağışıklık durumunu iyileştirmede ve mikrobiyota-bağırsak-beyni modüle etmede rol oynayabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, bu konuya odaklanan mevcut çalışmaların çoğu, hayvan modellerine dayanmaktadır veya sağlıklı bireyler arasında gerçekleştirilmiştir. Ek olarak, şu ana kadar insanlarda yapılan çalışmalar heterojen bir tasarıma sahiptir ve farklı egzersiz türü, şiddeti, süresi ve diyet formları dikkate alınsa da, bu alandaki araştırmalar hızla büyüdüğü için bu konudaki bulguların güncellenmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca literatürdeki çalışmaları incelediğimizde otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda bağırsak mikrobiyota çeşitliliği diyet müdahalesi yapılarak/yapılmayarak kontrollerle veya sağlıklı kardeşleri ile karşılaştırılmıştır. Fakat düzenli egzersize katılımın diyetten bağımsız olarak otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu etkileyip etkilemediğini, bağırsak mikrobiyota çeşitliliği ve mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini üzerinde rol oynayan bazı parametreler arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk araştırma olacaktır.

1.1. Problem Durumu

Bağırsak mikrobiyotasının önemi son yıllarda artmış olmasına rağmen egzersiz-mikrobiyota alanında çalışmalar kısıtlıdır. Literatür incelendiğinde, düzenli olarak egzersize katılımın yetişkin bireylerin bağırsak mikrobiyotasının incelenmesi açısından yapılan çalışmaların eksikliği göze çarparken, egzersizin otizm spektrum bozukluğu tanısı olan adölesanlarda bağırsak mikrobiyotasını ve mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini üzerinde rol oynayan parametreler üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmaya henüz rastlanmamıştır.

1.2. Araştırma Soruları

Araştırma sorusu 1: Düzenli olarak egzersize katılım sağlayan ve sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda bağırsak mikrobiyota türleri arasında fark var mıdır?

H0: Düzenli olarak egzersize katılım sağlayan ve sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda bağırsak mikrobiyota türleri arasında fark yoktur.

H1: Düzenli olarak egzersize katılım sağlayan ve sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda bağırsak mikrobiyota türleri arasında fark vardır.

Araştırma sorusu 2: Düzenli olarak egzersize katılım sağlayan ve sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda mikrobiyota-beyin-bağırsak ekseninde rol oynayan parametreler arasında fark var mıdır?

H0: Düzenli olarak egzersize katılım sağlayan ve sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda mikrobiyota-beyin-bağırsak ekseninde rol oynayan parametreler arasında fark yoktur.

H1: Düzenli olarak egzersize katılım sağlayan ve sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda mikrobiyota-beyin-bağırsak ekseninde rol oynayan parametreler arasında fark vardır.

Araştırma sorusu 3: Düzenli olarak egzersize katılım sağlayan ve sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda fiziksel uygunluk parametleri arasında fark var mıdır?

H0: Düzenli olarak egzersize katılım sağlayan ve sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda fiziksel uygunluk parametleri arasında fark yoktur.

H1: Düzenli olarak egzersize katılım sağlayan ve sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda fiziksel uygunluk parametleri arasında fark vardır.

Araştırma sorusu 4: Düzenli olarak egzersize katılım sağlayan ve sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda gastrointestinal semptomlar arasında fark var mıdır?

H0: Düzenli olarak egzersize katılım sağlayan ve sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda gastrointestinal semptomlar arasında fark yoktur.

H1: Düzenli olarak egzersize katılım sağlayan ve sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda gastrointestinal semptomlar arasında fark vardır.

Araştırma sorusu 5: Düzenli olarak egzersize katılım sağlayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar ile düzenli olarak egzersize katılım sağlayan normal sağlıklı

adölesanlarda bağırsak mikrobiyota türleri arasında fark var mıdır?

H0: Düzenli olarak egzersize katılım sağlayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar ile düzenli olarak egzersize katılım sağlayan normal sağlıklı adölesanlarda bağırsak mikrobiyota türleri arasında fark yoktur.

H1: Düzenli olarak egzersize katılım sağlayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar ile düzenli olarak egzersize katılım sağlayan normal sağlıklı adölesanlarda bağırsak mikrobiyota türleri arasında fark vardır.

Araştırma sorusu 6: Düzenli olarak egzersize katılım sağlayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar ile düzenli olarak egzersize katılım sağlayan normal sağlıklı adölesanlarda mikrobiyota-beyin-bağırsak ekseninde rol oynayan parametreler arasında fark var mıdır?

H0: Düzenli olarak egzersize katılım sağlayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar ile düzenli olarak egzersize katılım sağlayan normal sağlıklı adölesanlarda mikrobiyota-beyin-bağırsak ekseninde rol oynayan parametreler arasında fark yoktur.

H1: Düzenli olarak egzersize katılım sağlayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar ile düzenli olarak egzersize katılım sağlayan normal sağlıklı adölesanlarda mikrobiyota-beyin-bağırsak ekseninde rol oynayan parametreler arasında fark vardır.

Araştırma sorusu 7: Düzenli olarak egzersize katılım sağlayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar ile düzenli olarak egzersize katılım sağlayan normal sağlıklı adölesanlarda fiziksel uygunluk parametleri arasında fark var mıdır?

H0: Düzenli olarak egzersize katılım sağlayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar ile sağlıklı adölesanlarda fiziksel uygunluk parametleri arasında fark yoktur.

H1: Düzenli olarak egzersize katılım sağlayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar ile düzenli olarak egzersize katılım sağlayan normal sağlıklı adölesanlarda fiziksel uygunluk parametleri arasında fark vardır.

Araştırma sorusu 8: Düzenli olarak egzersize katılım sağlayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar ile düzenli olarak egzersize katılım sağlayan normal sağlıklı adölesanlarda gastrointestinal semptomlar arasında fark var mıdır?

H0: Düzenli olarak egzersize katılım sağlayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar ile sağlıklı adölesanlarda gastrointestinal semptomlar arasında fark yoktur.

H1: Düzenli olarak egzersize katılım sağlayan otizm spektrum bozukluğu olan

adölesanlar ile düzenli olarak egzersize katılım sağlayan normal sağlıklı adölesanlarda gastrointestinal semptomlar arasında fark vardır.

Araştırma sorusu 9: Düzenli olarak egzersize katılım sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar ile düzenli olarak egzersize katılım sağlamayan normal sağlıklı adölesanlarda bağırsak mikrobiyota türleri arasında fark var mıdır?

H0: Düzenli olarak egzersize katılım sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar ile düzenli olarak egzersize katılım sağlamayan normal sağlıklı adölesanlarda bağırsak mikrobiyota türleri arasında fark yoktur.

H1: Düzenli olarak egzersize katılım sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar ile düzenli olarak egzersize katılım sağlamayan normal sağlıklı adölesanlarda bağırsak mikrobiyota türleri arasında fark vardır.

Araştırma sorusu 10: Düzenli olarak egzersize katılım sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar ile düzenli olarak egzersize katılım sağlamayan normal sağlıklı adölesanlarda mikrobiyota-beyin-bağırsak ekseninde rol oynayan parametreler arasında fark var mıdır?

H0: Düzenli olarak egzersize katılım sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar ile düzenli olarak egzersize katılım sağlamayan normal sağlıklı adölesanlarda mikrobiyota-beyin-bağırsak ekseninde rol oynayan parametreler arasında fark yoktur.

H1: Düzenli olarak egzersize katılım sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar ile düzenli olarak egzersize katılım sağlamayan normal sağlıklı adölesanlarda mikrobiyota-beyin-bağırsak ekseninde rol oynayan parametreler arasında fark vardır.

Araştırma sorusu 11: Düzenli olarak egzersize katılım sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar ile düzenli olarak egzersize katılım sağlamayan normal sağlıklı adölesanlarda fiziksel uygunluk parametleri arasında fark var mıdır?

H0: Düzenli olarak egzersize katılım sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar ile düzenli olarak egzersize katılım sağlamayan normal sağlıklı adölesanlarda fiziksel uygunluk parametleri arasında fark yoktur.

H1: Düzenli olarak egzersize katılım sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar ile düzenli olarak egzersize katılım sağlamayan normal sağlıklı adölesanlarda fiziksel uygunluk parametleri arasında fark vardır.

Araştırma sorusu 12: Düzenli olarak egzersize katılım sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar ile düzenli olarak egzersize katılım sağlamayan normal sağlıklı adölesanlarda gastrointestinal semptomlar arasında fark var mıdır?

H0: Düzenli olarak egzersize katılım sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar ile düzenli olarak egzersize katılım sağlamayan normal sağlıklı adölesanlarda gastrointestinal semptomlar arasında fark yoktur.

H1: Düzenli olarak egzersize katılım sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar ile düzenli olarak egzersize katılım sağlamayan normal sağlıklı adölesanlarda gastrointestinal semptomlar arasında fark vardır.

1.3. Amaç

Bu çalışmanın birincil amacı, düzenli egzersize katılım sağlayan ve sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar ile düzenli egzersize katılım sağlayan ve sağlamayan normal sağlıklı adölesanların fiziksel uygunluk ve gastrointestinal semptomlarını karşılaştırmaktır. Çalışmanın ikincil amacı ise, düzenli egzersize katılım sağlayan ve sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar ile düzenli egzersize katılım sağlayan ve sağlamayan normal sağlıklı adölesanların bağırsak mikrobiyotası çeşitliliğini ve mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini üzerinde rol oynayan bazı parametrelerini karşılaştırmaktır.

1.4. Önem

Bu araştırmada, otizm spektrum bozukluğunun bağırsak mikrobiyotası ve mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar olmasına rağmen otizm spektrum bozukluğu tanısı konmuş kişilerde egzersizin, otizm spektrum bozukluğu olan fiziksel uygunluk ve gastrointestinal semptomlar ile bağırsak mikrobiyotası ve mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninde rol alan parametreler üzerindeki etkisini inceleyen bir araştırma bilgilerimize göre henüz yapılmamıştır. Bu nedenle bu araştırma, düzenli egzersize katılım sağlayan ve sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde fiziksel uygunluk ve gastrointestinal semptom durumu ile bağırsak mikrobiyotası ve mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini arasındaki muhtemel ilişkiyi ortaya çıkaracak özgün bir çalışmadır.

1.5. Varsayımlar

Araştırmanın varsayımları aşağıda maddeler halinde belirtilmiştir.

- Araştırmaya katılan adölesanların ebeveynleri/antrenörleri tarafından doldurulan kişisel

bilgi formunu, gastrointestinal semptomlar ölçeğini, fiziksel aktivite ölçeğini ve besin tüketim sıklığı formunu içten, samimi ve doğru şekilde ifade edebilecek şekilde cevapladıkları varsayılmıştır.

- Katılımcıların gaita ve idrar numunesi alınmadan önce beslenme alışkanlıklarına aynen devam ettikleri varsayılmıştır.
- Katılımcıların gaita ve idrar numunesi alınmadan önce herhangi bir antibiyotik veya tıbbi bir ilaç kullanmadıkları varsayılmıştır.

1.6. Sınırlılıklar

Tez çalışması süreci ile ilgili olarak veya araştırmacı tarafından bu araştırma için tahmin edilen başlıca sınırlılıklar şunlardır:

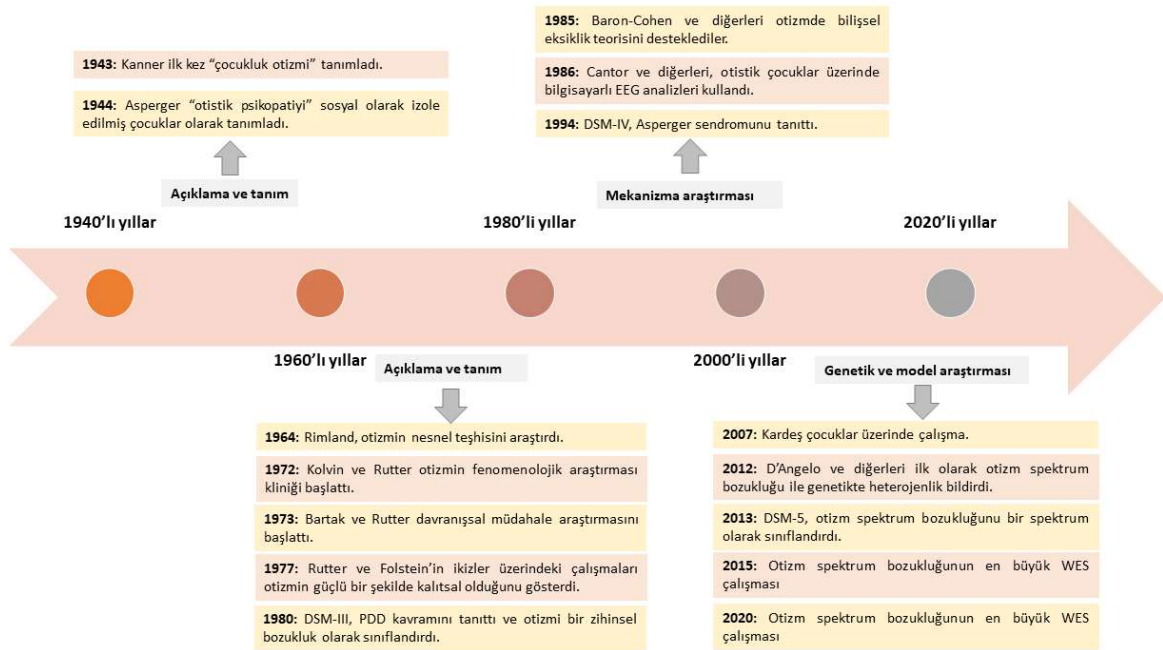
- Araştırmanın örneklemi sadece Bursa ve Ankara ilinde ikametgah eden 10-14 yaş arasında erkek adölesanlar ile sınırlandırılmıştır.
- Araştırmanın örneklemi oluşturan sporcuların egzersiz türleri atletizm ve yüzme branşları ile sınırlandırılmıştır.
- Otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar, daha önce uzman psikiyatrist tarafından Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeğinden (CARS) 37-60 (orta-ağır düzeyde otistik) arasında puan alması (CARS= 37-60) ile sınırlandırılmıştır.
- Araştırma kapsamında incelenen idrar biyobelirteçleri katekoleminler (Noradrenalin, adrenalin, Dopamin, 5-HIAA (5-Hidroksiindolasetik asit), VMA (Vanil mandelik asit)) ile bazı aminoasitler (GABA (Gama-Aminobütirik asit), GLU (Glutamat), GLY (Glisin), HIS (Histamin), TRP (Tryptofan)) ile sınırlandırılmıştır.

2. BÖLÜM

KAVRAMSAL ÇERÇEVE

2.1. Otizm Spektrum Bozukluğu

Erken gelişimsel bozuklukların bir grubu olan otizm spektrum bozukluğu (OSB) (Autism spectrum disorder-ASD), sosyal iletişimdeki eksiklikler ve tekrarlayan basmakalıp davranışlarla karakterizedir. Son 80 yılda OSB'nin risk faktörleri, tanı kriterleri, klinik tedavi seçenekleri ve toplumsal sonuçları, sinirbilimcilerin ve klinisyenlerin ilgisini çekmiştir (Jiang ve diğerleri, 2022) (bkz. Şekil 2).



Şekil 2. Otizm spektrum bozukluğu ile ilgili dönüm noktası olayların kronolojik sıralaması (Jiang ve diğerleri, 2022)

1943'te Johns Hopkins Üniversitesi'nden Leo Kanner, 11 otizm vakasını sistematik olarak inceleyen ve buna "erken çocukluk otizmi (early infantile autism)" adını veren The Nervous Child dergisinin özel sayısında "otistik duygulanım bozuklukları"nı yayınlamıştır (Kanner, 1943). Kanner, "çocukluk otizmi (infantile autism)" terimini, sosyal izolasyon belirtileri ve dil bozuklukları olan çocukları tanımlamak için kullanmıştır (Volkmar ve McPartland, 2014). 1944'te Hans Asperger, ciddi sosyal anormallikleri ve motor bozuklukları olan ancak çok yüksek zihinsel işlevselliğe sahip bir grup çocuk belirlemiştir (Asperger, 1944). Bu durum, Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, 4. baskısına (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition-DSM-IV) ve Dünya Sağlık

Örgütü'nün Hastalıkların ve İlgili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflandırmasının 10. Baskısına (10th edition of the World Health Organization's International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - ICD-10) dahil edilen yüksek işlevli otizm teşhisi olan “Asperger Sendromu (Asperger's Syndrome)” olarak adlandırılmıştır (APA, 1994; Hippler ve Klicpera, 2003; WHO 1990).

1960'lı ve 1970'li yıllarda otizmin teşhis ve tedavisine yönelik erken öncü çalışmalar başlatılmıştır. 1964 yılında, Bernard Rimland otizmin nesnel teşhisine yönelik yeni yaklaşımları araştırmaya başlamıştır (Rimland, 1964). 1972'de Rutter, klinik fenomenoloji çalışmalarına dayanarak, otizmin başlangıç, klinik belirtiler ve aile öyküsü açısından şizofreniden önemli farklılıkları olduğunu açıkça ortaya koymuştur (Rutter, 1972). Rutter'ın araştırması ayrıca, otistik davranışların doğumdan erken çocukluk dönemine kadar olan gelişimsel bozukluklara atfedilmesinin daha makul olacağını ileri sürmüştür. 1970'lerin sonlarında, otizmi şizofreniden bağımsız olarak incelemenin önemi konusunda bir fikir birliği ortaya çıkmış ve bu da teşhis kriterlerinin güncellenmesini desteklemiştir (Ritvo ve Freeman, 1978; Rutter, 1978). 1978'de Rutter, Kanner'ın kriterlerinden “özel beceriler ve çekici görünüm (special skills and attractive appearance)”ü terk ederek, otizm için sosyal beceri işlev bozukluğunu, dil ve iletişim bozukluğunu ve tekrarlayan davranışları temel kriterlerin üç yönü olarak vurgulayan yeni tanı kriterlerini önermiştir (Rutter, 1978). Rutter tarafından sağlanan teşhis yaklaşımı, DSM-III'ün revizyonunu doğrudan etkilemiştir. 1980 yılında, DSM-III ilk olarak çocukluk otizmini “yaygın bir gelişimsel bozukluk (pervasive developmental disorder-PDD)” olarak kabul etmiş ve erken gelişime odaklanmıştır. Aynı dönemde, müdahale ve tedavi konusundaki çalışmalar da büyük ölçüde gelişmiştir. 1973'te Bartak ve Rutter, yapılandırılmış, davranışsal iyileştirme odaklı bir tedavi planının önemini önermiştir (Bartak ve Rutter, 1973). Ardından, artan sayıda davranışsal müdahale çalışması, otizm terapisini bilgilendirmek için davranış psikolojisi ve özel eğitimin uygulanabileceği fikrini desteklemiştir.

1980'lerde otizm araştırmaları, özellikle mekanizmalar açısından yeni bir döneme girmiştir. Otizm yavaş yavaş ebeveynlik stilleriyle ilgisi olmayan somatik bir gelişimsel bozukluk olarak görülmeye başlanmıştır. Araştırmacılar, otizmin etiyolojisini biyolojik bir bakış açısıyla keşfetmeye başladılar ve otizmi, klinik semptomların tanınması ve klinik tanı nedeniyle şizofreniden tamamen ayırmışlardır. 1977'de Folstein ve Rutter'ın ikizler üzerine yaptığı ilk çalışma, otizmin yüksek kalıtım derecesini ortaya çıkarmıştır (Folstein ve Rutter, 1977). Daha sonra, otizmin derinlemesine anlaşılmasıyla birlikte, insanlar yavaş yavaş otizmin belirli genetik faktörlerin etkisi altındaki gelişimsel bir bozukluk olduğunu fark etmişlerdir (Baron-Cohen ve diğerleri 1985; Zwaigenbaum ve diğerleri, 2007). Bu temelde, moleküler

genetik, nöroimmünite, fonksiyonel görüntüleme, nöroanatomi ve nörokimya araştırmaları dahil olmak üzere otizmin oluşumuna ilişkin önemli araştırmalar yürütülmüştür.

OSB'nin genetik, çevresel ve immünolojik faktörler arasındaki karmaşık etkileşimlerin sonucu olduğu düşünülmektedir (de la Torre-Ubieta ve diğerleri, 2016; Mandy ve Lai, 2016; Onore ve diğerleri, 2012). Son yirmi yılda monoklonal gen çalışmalarından tam genom dizileme (whole-genome sequencing-WGS) kullanan çağdaş büyük ölçekli çalışmalara kadar, otizm ile genetik korelasyonların araştırılmasında önemli gelişmeler olmuştur (European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis, 1993; Werling ve diğerleri, 2018). Çok sayıda güvenilir ve tekrarlayan risk geni keşfedilmiştir (Doan ve diğerleri, 2019; Sanders ve diğerleri, 2012). Genetiği değiştirilmiş fareler üzerinde yapılan çalışmalara dayanarak birkaç monogenetik hastalıkta; *Mecp2* (Rett sendromu), *Tsc1/2* (tüberoz skleroz), *Fmrp* (fragile X sendromu), *Pten* ve *Shank3* (Phelan-McDermid sendromu) gibi genlerin işlevlerini göstermede önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Hastalık mekanizması araştırmalarındaki bu ilerlemeler, rapamisin (mTOR) inhibitörleri (tüberoskleroz ve fragil X sendromu), metabolik glutamat reseptörü (mGluR) antagonistleri (fragile X sendromu ve 16p11.2 deletion) ve insülin büyüme faktörü (insulin growth factor-IGF-1) gibi ilaçların tasarımı için temel sağlamıştır (Bhattacharya ve diğerleri, 2012; Bozdagi ve diğerleri, 2013; Castro ve diğerleri, 2014; Michalon ve diğerleri, 2012; Shcheglovitov ve diğerleri, 2013; Tian ve diğerleri, 2015; Troca-Marin ve diğerleri, 2012; Tsai ve Sahin, 2011).

Otistik hastaların beyinlerinde sinapsla ilgili genlerin aşağı regülasyonuna ek olarak, mikrogliya ve bağışıklıkla ilgili genler de artmıştır (Gupta ve diğerleri, 2014; Parikshak ve diğerleri, 2016; Voineagu ve diğerleri, 2011). OSB hastalarında astrositler, mikrogliyal aktivasyon, bağırsak mikrobiyotasının neden olduğu nöroinflamasyon ve immün düzensizlik arasındaki korelasyonlar da patolojik mekanizmada rol oynamaktadır (Chernikova ve diğerleri, 2021; Estes ve McAllister, 2015; Onore ve diğerleri, 2012; Takano, 2015; Zantomio ve diğerleri, 2015). Özellikle hamilelik sırasında enfeksiyonun, bebeğin sinir sistemini etkileyen annenin bağışıklık aktivasyonunu tetiklediği tespit edilmiştir (Malkova ve diğerleri, 2012; Patel ve diğerleri, 2018).

OSB'nin çok dikkat çeken diğer bir patolojik mekanizması, beyin bölgelerinin ve nöral devrelerin fonksiyonel bozukluğudur. OSB'li hastaların otopsileri, değişen gri/beyaz madde oranları, artan nöronal sayılar, azalan nöronal vücut hacmi, artan glia sayıları ve dendritik dikenler ve serebral kan damarlarındaki değişiklikler dahil olmak üzere beyinlerinde önemli yapısal değişiklikler ortaya çıkarmıştır. (Casanova, 2006). Ek olarak, OSB hastalarında glutamat devrelerinde ve GABAerjik devrelerde, artan sayıda uyarıcı sinaps ve omurga

yoğunlukları, önemli ölçüde azalmış glutamik asit dekarboksilaz seviyeleri ve ölüm sonrası beyinlerinde GABAA ve GABAB reseptör değişiklikleri ile kendini gösteren değişiklikler olduğuna dair yerleşik kanıtlar vardır (Gao ve Penzes, 2015; Volk ve diğerleri, 2015).

2.1.1. Otizm Spektrum Bozukluğu Tanımı ve Teşhisi: Otizmin 80 yıl önce keşfedilmesinden bu yana, klinik tanımı ve tanı ölçütleri birkaç kez tekrarlanmıştır. 1980'de DSM-III, "çocukluk otizmi" "yaygın gelişimsel bozukluk"tan biri olarak sınıflandırmıştır (APA, 1980). 1994 yılında DSM-IV'e beş yaygın gelişimsel bozukluk dahil edildi: Otizm bozukluğu, Asperger sendromu, başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk (PDD-not otherwise specified-PDD-NOS), Rett sendromu ve çocuklukta parçalanma bozukluğu (APA, 1994). Hastalık grupları arasında semptom şiddetinin büyük değişkenliği göz önüne alındığında, hastalıkları etkili bir şekilde ayırt etmek zordur. Bununla birlikte, bu beş kategori Mental Bozuklukların Teşhis ve İstatistik El Kitabı 5'te (DSM-5) Otizm Spektrum Bozukluğu teşhisi altında birleştirilmiştir. DSM-5 otizmi, Asperger sendromunu ve PDD-NOS'u otizm spektrum bozukluğu olarak sınıflandırmıştır (APA, 2013). Bu revizyon ile tanı kriterleri de değişmiştir. DSM-5, OSB'yi sosyal iletişimdeki eksikliklere, kısıtlı ve tekrarlayıcı davranışlara dayalı şiddet derecelerine göre tanımlamıştır. Önem düzeyleri şunlardan oluşmaktadır (Rahman ve diğerleri, 2020):

- *Düzey 1-Destek Gerektiren:* Bu şiddet düzeyindeki çocuklar, sosyal etkileşim etkinliklerini başlatma, sürdürme ve bunlara katılma konusunda zorluklar sergilerler. Ayrıca katı davranış sergilerler ve aktivite değiştirmede zorluk yaşarlar. Yine de uygun destekle sosyal iletişim becerilerinde ve davranışlarında gelişme göstereceklerdir (Rahman ve diğerleri, 2020).
- *Düzey 2-Önemli Destek Gerektiren:* Bu şiddet seviyesindeki çocukların hem sözlü hem de sözlü olmayan sosyal iletişim becerilerinde eksiklikleri vardır. Sosyal etkileşimleri başlatmada zorluklarla karşılaşır ve konuşma veya sosyal faaliyetlerde diğerlerine garip tepkiler gösterirler. Ayrıca, esnek olmayan davranışlara sahiptirler ve rutin faaliyetlerinde, odaklarında veya eylemlerinde herhangi bir değişikliği yönetmekte zorlanırlar. Çocuklara uygun destek sağlanmış olsa bile bu eksiklikler hala göze çarpmaktadır (Rahman ve diğerleri, 2020).
- *Düzey 3-Çok Önemli Destek Gerektiren:* Bu şiddet seviyesindeki çocuklar hem sözlü hem de sözlü olmayan iletişim becerilerinde ciddi eksiklikler gösterir. Bu eksiklikler nedeniyle, sosyal etkileşimi başlatmada zayıf bir çaba gösterirler ve sosyal etkileşim faaliyetlerinde diğerlerine minimum tepki gösterirler. Bunun yanı sıra, aynı zamanda

esnek olmayan davranışlar sergilerler. Rutin faaliyetlerdeki, odaklanmadaki veya eylemlerdeki değişikliklerle başa çıkmakta aşırı güçlük çekerler (Rahman ve diğerleri, 2020).

Otizm spektrum bozukluğunun iki ana semptomu vardır: Sosyal etkileşim/iletişimdeki eksiklikler ve ilk olarak erken gelişim evrelerinde ortaya çıkan ve klinik olarak önemli bozulmalara neden olan tekrarlayıcı basmakalıp davranışlar (Ajram ve diğerleri, 2017) (bkz. Tablo 1). Yukarıdaki temel özelliklerin yanı sıra, otizm spektrum bozukluğu olan bireyler, okul öncesi çocuklarda en sık görülen semptomlar olan diskinezi (hipotoni, bradikinezi), konuşma gecikmesi, uyku bozukluğu, gastrointestinal problemler, anksiyete ve epilepsi gibi semptomlarla sıklıkla ilişkilidir. Ayrıca adölesanlarda ve yetişkinlerde ise depresif belirtilerin oranı daha yüksektir (Lai ve diğerleri, 2019; Pezzimenti ve diğerleri, 2019; Soke ve diğerleri, 2010). Bu komorbiditeler, hayvan modellerinde otizm spektrum bozukluğu temel davranışlarının değerlendirilmesini karmaşıktırabileceklerinden, otizm spektrum bozukluğunun hastalık modellemesi için de zorluklar oluşturmaktadır.

Otizm tanısı, tıbbi öykü, fizik ve nörolojik muayene, psikiyatrik muayene ve yardımcı muayenelerin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesine dayanmaktadır (Constantino ve Charman, 2016). Otizm spektrum bozukluğu veya diğer nörolojik bozuklukların aile öyküsünün kapsamlı bir incelemesi de dahil edilmelidir. Okul öncesi dönemden orta çocukluk dönemine kadar otizm tanıları oldukça kararlıdır (Lord ve diğerleri, 2006). Otizm spektrum bozukluğu özelliklerinin karmaşıklığı, ciddiyeti ve örtüşmesi nedeniyle, otizm spektrum bozukluğunun aletler ve ölçeklerle doğru teşhisi hastaların klinik yönetiminin iyileştirilmesi için esastır. Otizm spektrum bozukluğunu tanımlamada yardımcı olabilecek çeşitli ölçekler önerilmiştir (Sharma ve diğerleri, 2018) (bkz. Tablo 1).

Tablo 1*Otizm spektrum bozukluğunun davranışsal özellikleri (APA, 2013)*

Otizm Spektrum Bozukluğunun Davranışsal Özellikleri	
DSM-5 kriterlerindeki temel özellikler	
Birden fazla bağlamda sosyal iletişim ve sosyal etkileşimde kalıcı eksiklikler	-Sosyal-duygusal karşılıklılıktaki eksiklikler -Sosyal etkileşim için kullanılan sözlü olmayan iletişimsel davranışlardaki eksiklikler -İlişkileri geliştirme, sürdürme ve anlamadaki eksiklikler
Kısıtlı, tekrarlayan davranış kalıpları, ilgi alanları veya faaliyetler	-Basmakalıp veya tekrarlayan motor hareketler, nesnelerin kullanımı veya konuşma -Aynılık konusunda ısrar, rutinlere katı bağlılık veya ritüelleşmiş sözel veya sözel olmayan davranış kalıpları yoğunluk veya odak açısından -Anormal olan aşırı derecede kısıtlı, sabitlenmiş ilgiler -Çevrenin duysal yönlerine girdi veya olağandışı ilgi
DSM-5 kriterlerinde olmayan ilişkili özellikler	
Atipik dil gelişimi ve yetenekleri	<6 yaş: Sıklıkla sapkın ve kavramada gecikme; üçte ikisi ifade edici fonoloji ve gramerde zorluklar Yaş ≥6: Sapkın pragmatik, semantik ve morfoloji, nispeten bozulmamış eklemlleme ve sözdizimi ile (yani, erken zorluklar çözülür)
Motor anormallikler	Motor gecikmesi; hipotoni; katatoni; koordinasyon, hareket hazırlama ve planlama, praksi, yürüyüş ve dengede eksiklikler
Detaylı mükemmel dikkat	-

Erken teşhis erken müdahale sağlamaktadır. Önceden, otizmlili çocuklar genellikle 3-4 yaşından büyükken teşhis edilirken, artık günümüzde atipik gelişim erken fark edildiğinden yeni yürümeye başlayan çocuklarda sıklıkla teşhis konulmaktadır. Erken göstergelerden bazıları şunlardır; ortak dikkatin ortaya çıkmasındaki eksiklikler veya gecikmeler (yani, bir nesneye ortak odaklanma), atipik örtük bakış açısı alma, karşılıklı duygusal davranıştaki

eksiklikler, kendi adına azalan tepki, azalan taklit, gecikmiş sözel ve olmayan iletişim, motor gecikme, alışılmadık derecede tekrarlayan davranışlar, atipik görsel-motor keşif, görsel dikkati devre dışı bırakmada esneklik ve mizaçta aşırı değişkenlik (Elsabbagh ve Johnson, 2010; Zwaigenbaum ve diğerleri, 2009). Bu göstergeler yeni yürümeye başlayan çocuklar için tarama ve teşhis araçlarına katkıda bulunmaktadır (Zwaigenbaum ve diğerleri, 2009). Bununla birlikte, yüksek işlevli bireylerin tanımlanması, özellikle kadınlar için, genellikle olması gerekenden daha geç olmaktadır (Begeer ve diğerleri, 2013; Giarelli ve diğerleri, 2010; Mandell ve diğerleri, 2005).

Yaş, bilişsel yetenek ve cinsiyetteki değişkenlik, farklı sunumlara ve uygun tarama araçlarına duyulan ihtiyaca yol açmaktadır (bkz. Tablo 2). Hedef numune ve taramanın amacı değişken olduğundan, tarama araçlarının seçimi (ve daha fazla eylem için eşik) sırasında dikkatli olunmalıdır (Charman ve Gotham, 2013). 18 ve 24 aylıkken rutin erken tarama önerilmiştir. Pozitif bir sonuçtan sonra eylemin avantajları ve dezavantajları yanlış pozitif sonuçlara sahip bireylerin belirlenmesi ve yönetilmesi gerektiği gibi dikkatlice değerlendirilmelidir (Al-Qabandi ve diğerleri, 2011).

Tablo 2

Otizm spektrum bozukluğu tarama ve tanı araçları (Lai ve diğerleri, 2014)

	Yaş	Tanım
Tarama: Küçük çocuklar		
Yeni yürümeye başlayan çocuklarda otizm için kontrol listesi (CHAT)	18 ay	14 maddelik anket: Dokuzu ebeveyn veya bakıcı tarafından, beşi birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcısı tarafından doldurulur; 5–10 dakika sürer
Otistik özelliklerin erken tanınması (ESAT)	14 ay	14 maddelik anket: Sağlıklı bebek ziyaretinde ebeveyn veya bakıcıyla görüşükten sonra sağlık uzmanları tarafından doldurulur; 5–10 dakika sürer
Yeni yürümeye başlayan çocuklarda otizm için değiştirilmiş kontrol listesi (M-CHAT)	16–30 ay	23 maddelik anket: Ebeveyn veya bakıcı tarafından doldurulur; 5–10 dakika sürer
Bebek yürümeye başlayan çocuk kontrol listesi (ITC)	6–24 ay	24 maddelik anket: Ebeveyn veya bakıcı tarafından doldurulur; 5–10 dakika sürer
Yeni yürümeye başlayan çocuklarda otizm için nicel kontrol listesi (Q-CHAT)	18–24 ay	25 maddelik anket: Ebeveyn veya bakıcı tarafından doldurulur; 5–10 dakika sürer; on maddelik kısa versiyon mevcuttur
2 yaşındaki çocuklarda otizm için tarama aracı (STAT)	24–36 ay	12 madde ve aktivite: Klinisyen veya araştırmacı tarafından çocukla etkileşime geçildikten sonra değerlendirilir; 20 dakika sürer; yoğun eğitim gereklidir; ikinci seviye tarama önlemi

Tarama: Daha büyük çocuklar ve adölesanlar		
Sosyal iletişim anketi (SCQ)	>4 yıl (ve zeka yaşı >2 yıl)	40 maddelik anket: Ebeveyn veya bakıcı tarafından doldurulur; 10–15 dakika sürer
Sosyal duyarlılık ölçeği, birinci veya ikinci baskı (SRS, SRS-2)	>2-5 yıl	65 maddelik anket: Ebeveyn, bakıcı, öğretmen, akraba veya arkadaşlar tarafından doldurulur (SRS-2'de yetişkinler için kişisel bildirim formu mevcuttur); 15–20 dakika sürer
Çocukluk otizm tarama testi (CAST)	4–11 yaş	37 maddelik anket: Ebeveyn veya bakıcı tarafından doldurulur; 10–15 dakika sürer
Otizm spektrum tarama anketi (ASSQ) *	7–16 yaş	27 maddelik anket: Ebeveyn, bakıcı veya öğretmen tarafından doldurulur; 10 dakika sürer
Otizm spektrum bölümü (AQ), çocuk ve ergen versiyonları *	Çocuk: 4–11 yaş; ergen: 10–16 yaş	50 maddelik anket: Ebeveyn veya bakıcı tarafından doldurulur; 10–15 dakika sürer; on maddelik kısa versiyonlar mevcuttur
Tarama: Yetişkinler		
Otizm spektrum bölümü (AQ), yetişkin versiyonu *	> 16 yıl (ortalama veya ortalamanın üzerinde zeka ile)	50 maddelik anket: Kişisel bildirim; 10–15 dakika sürer; on maddelik kısa versiyon mevcut
Revize edilmiş Ritvo otizm Asperger tanı ölçeği (RAADS-R)	>18 yaş (ortalama veya ortalamanın üzerinde zeka ile)	80 maddelik anket: Kişisel bildirim; bir klinisyen ile yapılır; 60 dakika sürer
Teşhis: Yapılandırılmış görüşme		
Gözden geçirilmiş otizm tanılama görüşmesi (ADI-R)	Zeka yaşı >2 yıl	93 maddelik ebeveyn veya bakıcı görüşmesi 1.5–3 saat sürer; yoğun eğitim gereklidir
Sosyal ve iletişim bozuklukları için teşhis görüşmesi (DISCO)	Tüm kronolojik ve zihinsel yaşlar	362 maddelik ebeveyn veya bakıcı görüşmesi; 2–4 saat sürer; yoğun eğitim gereklidir
Gelişimsel, boyutsal ve tanısal görüşme (3Di)	>2 yıl	Ebeveyn veya bakıcı ile 266 maddelik bilgisayar destekli görüşme; 2 saat sürer; 45 dakika süren 53 maddelik kısa form mevcuttur; yoğun eğitim gereklidir
Teşhis: Gözlemsel ölçü		
Otizm teşhis gözlem programı, birinci veya ikinci baskı (ADOS, ADOS-2)	>12 ay	Etkileşim yoluyla klinik gözlem: İfade edici dil düzeyine ve kronolojik yaşa göre mevcuttur beş modülden biri seçilir; 40–60 dakika sürer; yoğun eğitim gereklidir
Çocukluk otizm derecelendirme ölçeği, birinci veya ikinci baskı (CARS, CARS-2)	>2 yıl	15 maddelik derecelendirme ölçeği: Klinisyen veya araştırmacı tarafından doldurulur; 20–30 dakika sürer; ebeveyn veya bakıcı tarafından yapılan bir anket eşliğinde; ılımlı eğitim gereklidir
<i>*Yüksek işlevli bireyler için özellikle hassastır.</i>		

Erken yaşlardan itibaren probandların (genetik bir hastalığın bir ailede incelenmesine neden olan kişi) kardeşleri üzerinde yapılan çalışmalar, ortaya çıkan otizmin erken davranışsal ve sinirsel belirleyicilerini potansiyel olarak belirleyebilmektedir (Elsabbagh ve Johnson, 2010). Otizm belirtileri doğumda güvenilir bir şekilde mevcut değildir, ancak 6 ile 12 aylıkken başlayan sosyal iletişim davranışlarının azalması, gecikmesi veya atipik gelişimi sürecinde ortaya çıkmaktadır (Ozonoff ve diğerleri, 2010). Sonraki bir otizm teşhisinin potansiyel

öngörücülerine örnek olarak 6 aylık yaşındaki sosyal sahneler veya insan yüzlerine yeterince dikkat edilmemesi (Chawarska ve diğerleri, 2013), 12 aylık yaşında bebek-ebeveyn etkileşimi (paylaşılan ilgi, bebeğin ebeveyn katılımını kabul etmesi, birlikte oynama, etkileşimli akış ve paylaşılan vücut oryantasyonu; bebekte olumlu duygulanım ve ebeveyn dikkat dahil olmak üzere azaltılmış ikili karşılıklık), 7-14 aylıkken görsel dikkatin veya yönelimin kontrolü (ayrılma) gösterilebilir (Elison ve diğerleri, 2012; Elsabbagh ve diğerleri, 2013; Wan ve diğerleri, 2013). 6 yaşından 24 aya kadar ak madde-trakt organizasyonunun gelişimsel yörüngesi 24. aydaki tanıyı öngörür (Wolff ve diğerleri, 2012). 3 yaşına kadar otizm tanısı almayan bazı yüksek riskli kardeşlerde bile, düşük riskli kardeşlere göre hala gecikmiş gelişim belirtileri ve daha fazla otistik belirtiler vardır, bu da gelişimsel gözetim ve erken müdahalenin bu bireyler için de önemli olmaktadır (Messinger ve diğerleri, 2013).

Teşhis değerlendirmesi çok disiplinli olmalı ve ebeveyn veya bakıcı ile görüşme, bireyle etkileşim, topluluk ortamlarındaki davranışlar hakkında bilgi toplama (örneğin, okul raporları ve iş performansı), bilişsel değerlendirmeler ve tıbbi muayeneden oluşan gelişimsel bir çerçeve kullanılmalıdır. Birlikte ortaya çıkan koşullar dikkatle taranmalıdır (Ozonoff ve diğerleri, 2015).

Ebeveyn veya bakıcının görüşmesi gebelik, doğum, gelişim ve sağlık öyküsünü, aile tıbbi ve psikiyatrik geçmişini kapsamalıdır. Belirli odak noktaları olmalıdır: Sosyal, duygusal, dil ve iletişim, bilişsel, motor ve kendi kendine yardım becerilerinin gelişimi; duyuşsal profil ve olağandışı davranışlar ve ilgi alanları. Farklı bağlamlardaki davranışsal sunum araştırılmalıdır. İdeal olarak, değerlendirme sürecine standartlaştırılmış, yapılandırılmış bir görüşme dahil edilmelidir (bkz. Tablo 2). Uyarlanabilir beceriler, standartlaştırılmış araçlarla (örneğin, Vineland uyarlanabilir davranış ölçekleri) kontrol edilmelidir. Çocuklarda, ebeveyn-çocuk etkileşimi ve ebeveyn başa çıkma stratejileri, müdahalelerin planlanmasıyla ilgili oldukları için özel olarak araştırılmalıdır (Jiang ve diğerleri, 2022).

Bireyle yapılan görüşmeler, hem yapılandırılmış hem de yapılandırılmamış bağlamlarda sosyal iletişim özelliklerinin değerlendirilmesini sağlamak için etkileşimli ve ilgi çekici olmalıdır. Yine, bilgiler ideal olarak standart araçlarla toplanmalıdır (bkz. Tablo 2). Kendi içsel durumlarını ifade edebilen adölesanlar ve yetişkinler için öz-bildirim anketleri yararlıdır (bkz. Tablo 2), ancak bunların geçerliliği, bireyin içgörü düzeyine göre değerlendirilmelidir. Bireylerin akran ortamında nasıl başa çıktıkları da değerlendirilmelidir (Jiang ve diğerleri, 2022).

Okul karneleri ve iş performansı kayıtları, bir bireyin gerçek yaşam ortamlarındaki güçlü yanlarını ve zorluklarını gösteren değerli verilerdir. Ayrıca eğitim ve mesleki planlamanın birleştirilmesine de yardımcı olmaktadır. Zeka ve dilin bilişsel değerlendirmeleri

esastır; hem sözel hem de sözsüz yeteneği ölçmek için standardize, yaşa uygun ve gelişime uygun araçlar kullanılmalıdır. Nöropsikolojik değerlendirmeler, bireyselleştirilmiş teşhis ve hizmet planlaması için faydalıdır (Ozonoff ve diğerleri, 2015).

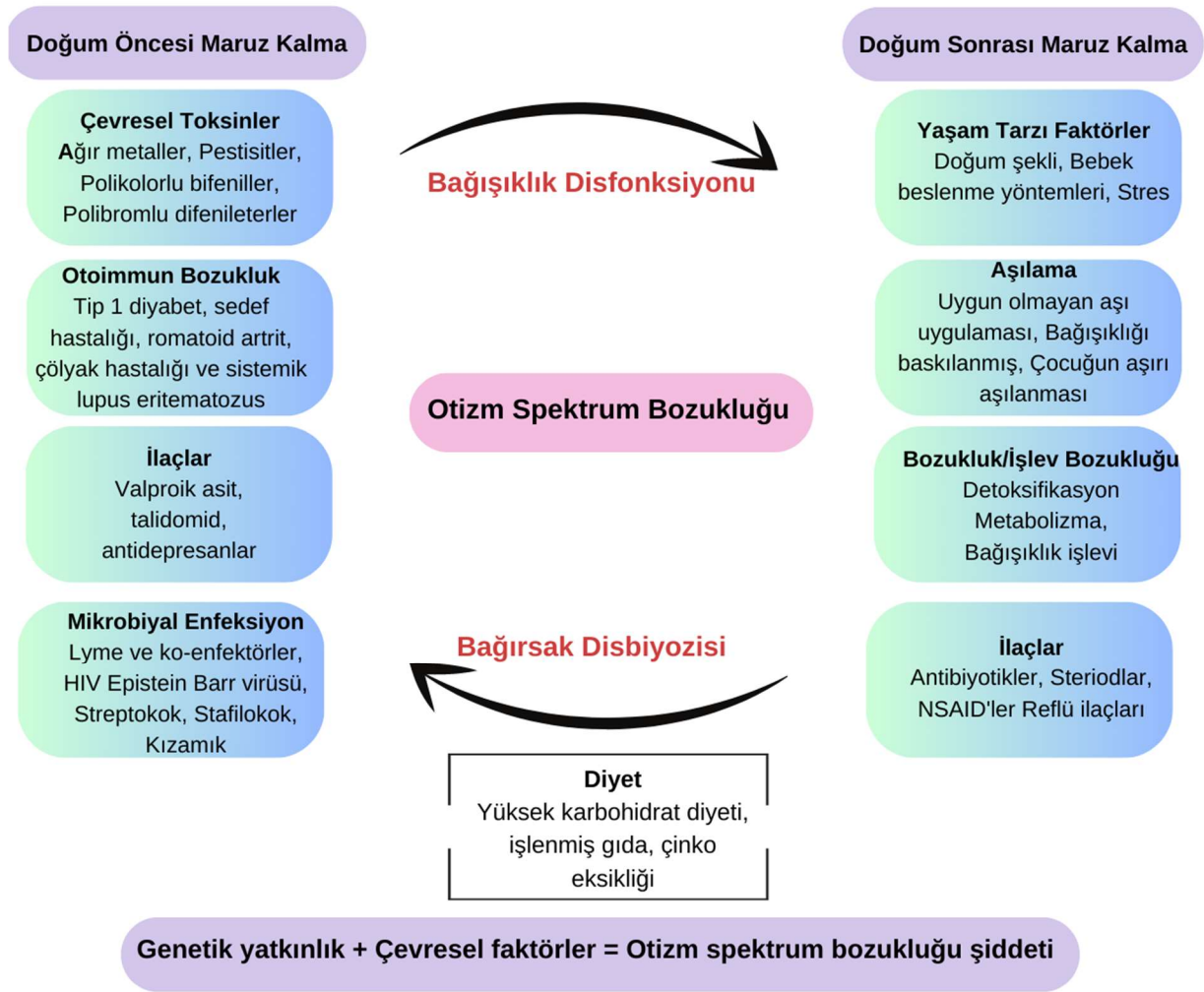
Tıbbi muayene, yüksek komorbidite sıklığı açısından önemlidir. Fiziksel ve nörolojik muayeneler (örneğin; baş çevresi, küçük fiziksel anomaliler, cilt lezyonları ve motor fonksiyon) ve genetik analizler (örneğin; G-bantlı karyotip analizi, *FMRI* testi ve özellikle kromozomal mikroyarray analizi) yapılmalıdır. Diğer laboratuvar testleri örneğin, nöbetlerden şüpheleniyorsa uyanıkken ve uyurken elektroensefalografi; intrakraniyal lezyonlardan şüphelenildiğinde nörogörüntüleme; nörometabolik bozukluklardan şüphelenildiğinde metabolik profil çıkarma yapılabilir (Coleman ve Gillberg, 2012; Heil ve Schaaf, 2013; Miller ve diğerleri, 2010).

2.1.2. Otizm Spektrum Bozukluğu Etiyolojisi: Otizm spektrum bozukluğu, şiddet ve zihinsel yeteneğe bağlı olarak hem çocukları hem de yetişkinleri etkiler; ya normal bir yaşam sürdürebilirler ya da kurumsal bakım gerektiren yıkıcı bir sakatlıktan muzdarip olabilirler (Fakhoury, 2015). Otizm spektrum bozukluğunun belirgin semptomları; yaşamın ilk üç yılında göz temasından kaçınma, duyguları kontrol edememe veya başkalarının duygularını anlamama, yüz ifadesi ve vücut hareketleri gibi sosyal davranışlarda ve sözel olmayan etkileşimlerde eksikliklerdir. Paul Eugen Bleuler, şizofreni ile ilgili bir grup semptom için "otizm" (Yunanca "autos" "benlik" anlamına gelir) terimini adlandıran İsviçreli bir psikiyatridir, Hans Asperger ve Leo Kanner ise modern otizm çalışmasını tasarlamıştır. Bir epidemiyolojik araştırma, otizm spektrum bozukluğunun sekiz yaşındaki 500 çocukta 1 otizm spektrum bozukluğu insidans oranıyla en yaygın immün aracılı merkezi sinir sistemi bozukluğu olduğunu ve kızlarla karşılaştırıldığında (1000'de 5.3) erkeklerde daha yüksek insidans (1000'de 23.6) olduğunu ortaya koymuştur. Otizm spektrum bozukluğundan etkilenen bireyler, olağandışı öğrenme yolları ve duyumlara tepkiler sergilerler. Otizm spektrum bozukluğu hem genetik hem de genetik olmayan risk faktörlerinin etkileşiminden kaynaklanan çok faktörlü nörogelişimsel bir bozukluktur (Baio ve diğerleri, 2018).

Artan kanıtlar, de novo mutasyonların, kopya sayısı varyasyonlarının, nadir ve yaygın varyantların otizm spektrum bozukluğuna yol açan başlıca genetik faktörler olduğunu ortaya koymuştur. Otizm spektrum bozukluğunun yaklaşık %50'si kalıtsaldır ve nöronal bağlantıda, beyin büyümesinde ve sinaptik morfolojide bozulmaya yol açan gendeki kusurlar ve kromozomal anormalliklerden kaynaklanır (An ve diğerleri, 2018; De la Torre-Ubieta ve diğerleri, 2016; Gandal ve diğerleri 2018; Sanders ve diğerleri, 2015). Otizm spektrum

bozukluğuna sahip ailelerde doğan kardeşler, %5-8'lik bir tekraralama oranıyla %50 daha yüksek otizm spektrum bozukluğu riskine sahiptir. Monozigotik ikizlerde konkordans oranı %90 iken dizigotik ikizlerde görülme oranı %10'dur (Hallmayer ve diğerleri, 2011). Genetik alışmalar, sinaptogenezde yer alan tek gendeki bir mutasyonun, nöronal ve aksonal yapıların gelişimsel yollarını değiştirdiğini ortaya koymuştur. Frajil X sendromu, tüberoz skleroz, neokortikal devrelerin aşırı uyarılabilirliği ve anormal nöral senkronizasyon, otizm spektrum bozukluğuna yol açan olası bozukluklar olarak kabul edilmiştir (Rais ve diğerleri, 2018; Takano, 2015). Derinlemesine genomik çalışmalar, 2q, 7q, 15q ve 16p kromozomlarının henüz tam olarak çalışılmamış olan otizm spektrum bozukluğuna duyarlı genlere sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır (Wişniowiecka-Kowalnik ve Nowakowska, 2019). Fenilketonüri, kreatin eksikliği sendromları, adenilosksinat liyaz eksikliği ve metabolik prin bozuklukları gibi doğuştan gelen metabolik hatalar otizm spektrum bozukluğu insidansının %5'ini oluşturmaktadır. Son raporlar, esas olarak serebellar gelişimsel modelde yer alan ENGRAILED 2 geninin, GABA sistem genlerinin ve serotonin taşıyıcı genlerin otizm spektrum bozukluğu ile ilişkili olduğunun düşünüldüğünü ortaya koymuştur (Campistol ve diğerleri, 2016).

Doğum ncesi ve doğum sonrası dönemlerde çevresel faktörlere ve farmasötik ilaçlara maruz kalma, otoimmün bozukluk, mikrobiyal enfeksiyon ve diyet gibi predispozan olmayan faktörler, birlikte bağırsak disbiyozuna ve bağışıklık düzensizliğine neden olarak otizm spektrum bozukluğuna katkıda bulunur (bkz. şekil 3). Son yıllardaki araştırmalar, otizm spektrum bozukluğu şiddetinin genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimine bağlı olduğunu ortaya koymuştur, bu nedenle bu ilişkinin çözülmesi otizm spektrum bozukluğu için bir tedavi stratejisinin belirlenmesine yardımcı olacaktır (Mazina ve diğerleri, 2015; Schaafsma ve diğerleri, 2017).



Şekil 3. Otizm spektrum bozukluğu ile ilişkili doğum öncesi ve sonrası faktörler (Sivamaruthi ve diğerleri, 2020)

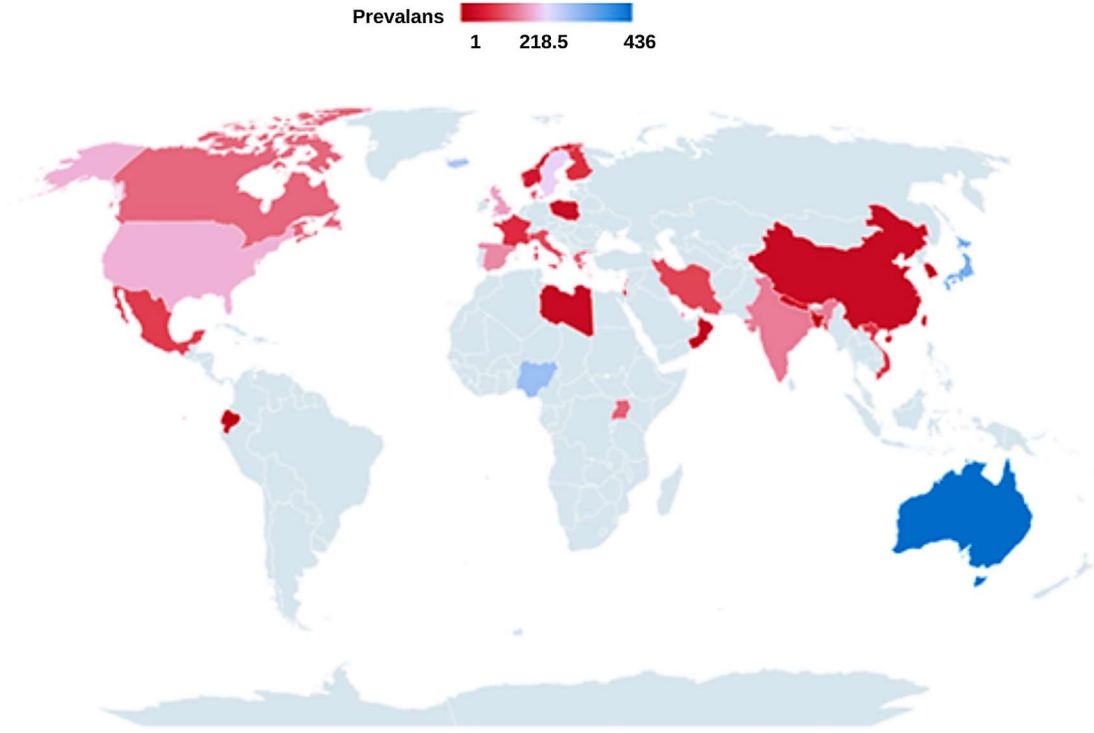
2.1.3. Otizm Spektrum Bozukluğu Prevalansı ve Risk Faktörleri: Otizm spektrum bozukluğu prevalansı son yirmi yılda istikrarlı bir şekilde artmaktadır (bkz. Şekil 4). 2000 yılında, Hastalık Kontrol Merkezi'nin Otizm ve Gelişimsel Yetersizlikleri İzleme Ağı, otizm spektrum bozukluğu insidansının 150 çocukta 1 olduğunu tahmin etmiştir. 2006'da otizm spektrum bozukluğu insidansı 110 çocukta 1'e yükselmiş ve 2008'de tekrar 88 çocukta 1'e yükselmiştir. 2012'de Hastalık Kontrol Merkezi'nin Otizm ve Gelişimsel Yetersizlikleri İzleme Ağı, otizm spektrum bozukluğu tahminlerini 68 çocukta 1 olarak revize etmiştir (Christensen ve diğerleri, 2016). 2016'da Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi en son yaygınlık oranını yayınladı ve otizm spektrum bozukluğunun 36 çocuktan 1'inde bulunabileceğini öne sürerek yeni bir rekor yüksek oran bildirmiştir (Zablotsky ve diğerleri, 2017). Bu oranın tüm ırksal, etnik veya sosyoekonomik geçmişlerde aynı olduğu düşünülmektedir; ancak cinsiyet farklılıkları mevcuttur. Otizm spektrum bozukluğu prevalansı erkeklerde kızlara göre dört ile

beş kat daha yüksek görünmektedir. Çocuklarda ve yetişkinlerde artan otizm spektrum bozukluğu tarama sıklığı; daha iyi teşhis kriterleri ve daha doğru davranışsal ve nöropsikolojik ölçekler de otizm spektrum bozukluğu prevalansındaki sürekli artışa katkıda bulunacağı öngörülmektedir (Christensen ve diğerleri, 2016).

Genetik, otizm spektrum bozukluğunda önemli bir rol oynamaktadır. Otizm spektrum bozukluğu prevalansını değerlendiren araştırmalar, tek yumurta ikizlerinde, bir ikizde otizm spektrum bozukluğu varsa diğerinde de %36-95 oranında otizm spektrum bozukluğu olma şansının olacağını bildirmişlerdir. Tek yumurta ikizlerinde, bir çocukta otizm spektrum bozukluğu varsa, diğer ikizde de aynı bozukluğa sahip olma şansı %0-30'a düşmektedir (Hallmayer ve diğerleri, 2011; Rosenberg ve diğerleri, 2009). Otizm spektrum bozukluğu olan çocukların kardeşlerinde de %2-8 oranında bu bozukluğa yakalanma riski vardır ve bu risk, etkilenen çocuk otizmde bozulmuş üç alandan bir ile ikisinde eksiklikler gösteriyorsa %12-20'ye yükselmektedir (Bolton ve diğerleri, 1994). Otizm spektrum bozukluğu semptomları, genetik veya kromozomal rahatsızlıkları olan hastalarda daha sık ifade edilme eğilimindedir. Otizm spektrum bozukluğu olan çocukların yaklaşık %10'unda ayrıca Down sendromu veya kırılğan X sendromu olabilmektedir (DiGuseppi ve diğerleri, 2010; Hall ve diğerleri, 2008). Ebeveynin psikiyatrik bozukluk geçmişi, özellikle şizofreni ve afektif bozukluklar, otizm spektrum bozukluğu riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (Jokiranta ve diğerleri, 2013). Ayrıca ebeveyn yaşı başka bir risk faktörü olabilmektedir. Araştırmalar, yaşlı ebeveynlerden doğan çocukların otizm spektrum bozukluğu geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir (Durkin ve diğerleri, 2008). Prematüre (<33 haftalık gebelik) veya düşük doğum ağırlıklı (>2500 g) doğan çocuklar otizm spektrum bozukluğu riskini 2 kat artırmaktadır (Schendel ve Bhasin, 2008).

Klorpirifos gibi insektisitlere fetüsün maruz kalması, bebeğin vücut ağırlığında ve boyunda azalma, gecikmiş psikomotor gelişim ve daha yüksek otizm spektrum bozukluğu riski ile ilişkilendirilmiştir (Landrigan, 2010; Rauh ve diğerleri, 2006). Ek olarak, son epidemiyoloji çalışmaları, hamile annelerin özellikle 1. veya 2. trimesterde viral veya bakteriyel enfeksiyonlara maruz kalmasının, maternal immün aktivasyonu desteklediğine ve çocuklarında otizm spektrum bozukluğu dahil olmak üzere nöropsikiyatrik hastalık riskini artırdığına (%13 oranında) dair kanıtlar sunmaktadır (Estes ve McAllister, 2016; Patterson, 2009). Maternal immün aktivasyonu, nöroinflamatuvar sitokinlerdeki artışların yanı sıra sinaptik protein ekspresyonundaki anormallikler ve sinaptik bağlantıdaki anormal gelişmelerle ilişkilendirilmiştir ve bunların tümü otizm spektrum bozukluğunun patofizyolojisinin temelini oluşturabilir (Pendyala ve diğerleri, 2017).

Gebe annelerin özellikle ilk trimesterde psikotrop ilaçlara maruz kalması, otizm spektrum bozukluğu için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Rahimde valproata maruz kalan çocukların otizm spektrum bozukluğu geliştirme riski 8 kat fazladır (Resale ve diğerleri, 2005). Ek olarak, hamile kadınlara antidepresan reçete edilmesinin otizm spektrum bozukluğu riskini orta düzeyde artırdığını göstermektedir (Andrade ve diğerleri, 2008; Croen ve diğerleri, 2011; Gidaya ve diğerleri, 2014); ancak bu bulgular henüz kanıtlanmamıştır. Annenin psikiyatrik hastalık öyküsü için dikkatli ayarlamaların olmaması, otizm spektrum bozukluğuna genetik yatkınlıkları ve farklı antidepresanların değişken moleküler ve klinik etkilerini hesaba katılmaması dahil olmak üzere, çeşitli sınırlamalar tekrarlanan çalışmalar arasında mevcut tutarsızlıklara yol açabilmektedir. Bununla birlikte, gebelikleri sırasında antidepresan alan annelerden doğan 145.000'den fazla bebeği içeren 12 yıllık, kayıtlara dayalı yakın tarihli bir çalışma, gebelik sırasında antidepresanların, özellikle seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin kullanımının olduğu sonucuna varmıştır. İkinci ve/veya üçüncü trimester, anne depresyonu ve diğer karıştırıcı faktörler için düzeltme yapıldıktan sonra bile, çocuklarda otizm spektrum bozukluğu riskini artırmaktadır. Bununla birlikte, hamilelik sırasında herhangi bir tedavi veya antidepresan tedavisi almayan depresyon teşhisi konan kadınlardan doğan çocuklarda otizm spektrum bozukluğu riskinde kesin bir artış olup olmadığını doğrulamak ve ayrıca bu riski ilaç etkisi, antidepresan türleri ile ilişkilendirmek için hala ek klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (Boukhris ve diğerleri, 2016).



Şekil 4. 2012'den 2021'e kadar 10.000 kişide otizm yaygınlığı (Zeidan ve diğerleri, 2022)

2.1.4. Otizm Spektrum Bozukluğu Nörobiyolojisi: Otizm spektrum bozukluğunda davranışsal işleyişin son nörobiyolojik bulguları, patofizyolojisinin temel bir özelliği olarak değişen beyin bağlantısına işaret etmektedir; ancak belirli fonksiyonel yollardaki sapmaları belirleyen bulgular tutarlı bir şekilde gözden geçirilmeye devam etmektedir. Otizm spektrum bozukluğu genellikle uzun mesafeli kortikal ve subkortikal yetersiz bağlantı ile telafi edici zayıf oluşturulmuş daha kısa devre aşırı bağlantısı olan bir bozukluk olarak kavramsallaştırılmıştır. Başarılı bir şekilde duysal iletişimde aynı anda sona eren bozukluğu olan otizm spektrum bozukluğu olan bireyler arasında basit uyaranlara karşı sıklıkla görülen gelişmiş ayrımcılığa veya bunlara dikkat edilmesine yol açar (Kana ve diğerleri, 2009).

İyi bilinen bir klinik öykü, otizm spektrum bozukluğu olan çocukların Gömülü Şekil testindeki üçgenlerin sayısını belirlemede yaşıt olan akranlarından daha iyi performans gösterdiğini, ancak üçgenlerin temsil ettiği daha büyük şekli belirlemeleri istendiğinde zorlandığını göstermektedir (Baum ve diğerleri, 2015). Bu ikilik, görsel uyaranlara özgü değildir: Mutlak perde veya "mükemmel perde", kişinin herhangi bir dış referans olmadan tek bir tonu kopyalamasına veya adlandırmasına olanak tanıyan işitsel bir fenomendir ve otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde, akran eşleştirilmiş kontrollerden önemli ölçüde daha fazla sayıda bulunur (Bonnell ve diğerleri, 2003; Dohn ve diğerleri, 2012). Bununla birlikte, bu

tekil perdeler bir melodi oluşturmak için birbirine bağlandığında, otizm spektrum bozukluğu olan bireyleri otizm spektrum bozukluğu olmayan kontrollere kıyasla daha zayıf ölçü kültürü ve ritmik sürüklenme gösterir. Ritim farkındalığı daha karmaşık bir işitsel algısal beceridir ve prozodik ayırım için gerekli olan bir beceridir (DePape ve diğerleri, 2012).

Daha yakın zamanlarda, Cerliani ve diğerleri (2015) duyuşal korteksler, talamus ve bazal ganglionlar arasında artan bağlantı keşfetmiştir. Subkortikal bağlantı disfonksiyonunun, zayıf telafi edici yukarıdan aşağıya kortikal kontrol ile aşağıdan yukarıya davranışsal serbestleştirmede bir rolü olduğunu öne sürmüştür. Fishman ve diğerleri (2014) otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda zihin kuramı kortikal ağları ve ayna nöron sistemi içinde ve arasında aşırı bağlantı, ancak düşük aktivasyon ve iletişim etkinliği bulmuştur. Bu sinyal gürültü oranı sapmaları, başkalarını anlama, yorumlama, empati kurma ve onlara tepki verme yeteneğinin altını çizen önemli sosyal biliş ağlarında meydana gelir ve bağlantı girdisini etkin bir şekilde işaretleyemediğinde sosyal ipuçlarını farklı yollardan yorumlamak için beynin telafi edici bir etkisini temsil edebilir (Fishman ve diğerleri, 2014).

Baum ve diğerleri (2015), duyuşal bilgilerin üst düzey sosyal ve bilişsel işlevler için yapı taşlarını oluşturması nedeniyle, çoklu duyuşal entegrasyondaki eksikliklerin otizm spektrum bozukluğunu karakterize etmek ve anlamak için kritik bir köşe taşı olduğunu öne sürdüler ve bu da, çoklu duyuşal işlemeyi başarılı bir şekilde entegre etmedeki sapmaların yalnızca biri olarak kavramsallaştırılmaması gerektiğini öne sürmüştür. Çeşitli duyuşal girdileri sentezleyememe, dili etkili bir şekilde soyutlamak, kavramak ve sosyal ipuçlarına yanıt vermek için gerekli olan metaforlar ve karmaşık bilişsel temsiller oluşturma yeteneğini değiştirir; bunlar toplu olarak otizm spektrum bozukluğunun temel semptomlarını temsil etmektedir (Baum ve diğerleri, 2015).

2.1.5. Otizm Spektrum Bozukluğu Nörokimyası: Nörokimyasal bir bakış açısından, beyin yapıları ve nöral devre aktivitesi, nörotransmitterlerin bir kombinasyonu tarafından düzenlenir. Nörotransmitter konsantrasyonları ve dinamiklerindeki değişiklikler, nöronla ilişkili işlevleri etkileyebilir. Artan kanıtlar, nörotransmitter sistemindeki bozuklukların, diğer ajanların yanı sıra başlıca GABA, glutamat, serotonin, dopamin ve N-asetil aspartat dahil olmak üzere otizm spektrum bozukluğu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Fernandez ve diğerleri, 2018).

Glutamik asit dekarboksilazın etkisiyle glutamattan türetilen gama aminobütirik asit (GABA), gelişmekte olan beyinde en sık görülen uyarıcı nörotransmitterdir ve nöronal uyarılabilirlikle karmaşık bir bağlantısı vardır (Butterfield ve diğerleri, 2022; Fontaine ve

diğerleri, 2019; Horder ve diğerleri, 2018; Stojanovic ve diğerleri, 2016). Gabaminerjik ve glutaminerjik sistemlerdeki değişiklikler, otistik gelişimde olası bir neden olan uyarıcı/inhibitör dengeyi bozabilir. Artan uyarıcı/inhibitör denge, bilgi işlemeyi bozar ve sosyal-davranışsal işlev bozukluğuna neden olur. SHANK3 ve glial-nöropilin kompleksinde mutasyonlara sahip fare modellerinde, striatumdaki glutamat konsantrasyonlarının azaldığı gösterilmiştir (Horder ve diğerleri, 2018). Ayrıca, manyetik rezonans spektroskopi testlerinde, katılımcılarda motor, görsel, işitsel ve somatosensoriyel bölgelerde ve ayrıca sol hemisfer lateral fissür bölgesinde azalmış GABA gözlemlenmiş ve bu da anormal bilgi işlemeye neden olmuştur (Puts ve diğerleri, 2017). Kontrollerle karşılaştırıldığında, otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar belirgin şekilde yüksek plazma GABA ve glutamat/glutamin oranlarına sahip olduğu, ancak plazma glutamin seviyeleri ve glutamat/GABA oranları önemli ölçüde düştüğü gözlemlenmiştir (Al-Otaish ve diğerleri, 2018). MECP2 mutant fareler, glutamik asit dekarboksilaz-1 ve -2 seviyelerini ve GABA immünoreaktivitesini azaltarak sinaptik fizyolojiyi değiştirmekte, bu da GABA işlev bozukluğuna ve çeşitli otizm benzeri Rett sendromu özelliklerine neden olmaktadır. Ayrıca yapılan birkaç çalışmada, GABA reseptörü tek nükleotid polimorfizmleri ile bağlantıları vurgulamıştır (Mahdavi ve diğerleri, 2018; Wangve diğerleri, 2018).

Glutamat, memeli serebral korteksindeki ana uyarıcı nörotransmitterdir. N-metil-D-aspartat reseptörleri (NMDAR'lar), a-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit reseptörleri (AMPA'lar) ve metabotropik glutamat reseptörleri (mGluR'ler), glutamat reseptörlerinin üç ana kategorisidir (Reis de Assis ve diğerleri, 2021). NMDAR'lar ve AMPAR'ların otizm spektrum bozukluğu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Eltokhi ve diğerleri, 2020). Kemirgen otizm modellerinde NMDA reseptör alt birimlerini aşırı ifade etmenin, NMDA reseptörlerinin aracılık ettiği sinaptik akımları arttırdığı ve böylece postsinaptik plastisiteyi arttırdığı gösterilmiştir (Rinaldi ve diğerleri, 2007). Ek olarak, AMPA Reseptörü 2 (GluA2) alt birimindeki modifikasyonlar, zeka geriliği ve Rett sendromu dahil olmak üzere nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkili nöronal uyarılabilirliği derinden etkileyebilmektedir. Siklin bağımlı kinaz like-5 eksikliği içeren otizmin fare modelleri, hipokampusta GluA2'de önemli azalmalar göstermiştir (Yennawar ve diğerleri, 2019). Son çalışmalar, serebellumun otizm spektrum bozuklukları ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (Gibson ve diğerleri, 2022). Ayrıca, adacık beyin-2 (IB2) KO fare modelinde serebellar granül tabakasının değiştirildiği ve otistik semptomları ve ciddi gecikmiş motor kusurları tetiklediği ilk kez gösterilmiştir. IB2 KO fare modeli, artan bir eksitator/inhibe edici dengeyi ve yosunlu lifler ve granül hücrelerin gelişmiş uzun vadeli güçlenmesini belirleyen NMDA reseptörlerinin

yüksek aktivitesine ve plastisitesine sahiptir (Soda ve diğerleri, 2019). Ayrıca, bir fare modelinde NMDAR disfonksiyonunun erken düzeltilmesi, otistik benzeri davranışta dramatik gelişmeler göstermiştir (Chung ve diğerleri, 2019). Sinaps oluşturma ve sürdürme genlerinin yanı sıra protein hedefleme genlerindeki mutasyonlar, otistik özelliklerin ve glutamaterjik işlev bozukluğunun gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Marro ve diğerleri, 2019).

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), hafıza ve öğrenme kapasitesi dahil olmak üzere çeşitli beyin aktivitelerini etkileyen bir monoamin nörotransmitterdir (Jennings ve diğerleri, 2022). Ayrıca, bir uyku ve ruh hali düzenleyicisi olarak görev yapmak (Goncalves ve diğerleri, 2022). Serotonin taşıyıcı protein veya serotonin seviyeleri otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda ve hayvan modellerinde kontrollere göre daha yüksektir. Çalışmalar, tüm beyin 5-HT sentezinin otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda çocukluk döneminde azaldığını, ancak 2 ile 15 yaşları arasında kademeli olarak arttığını ve normal yetişkin değerinin 1,5 katına ulaştığını göstermiştir (Liu ve diğerleri, 2021; Tan ve diğerleri, 2022). 5-HT'nin trombosit ve nöronal taşınmasını kodlayan serotonin taşıyıcı protein genindeki (SLC6A4) polimorfizmler otizm ile ilişkilendirilmiştir. Otizm spektrum bozukluğunda bulunan daha yüksek 5-HT seviyeleri, SLC6A4 polimorfizmi olan çocuklarda bol miktarda bulunur (Zhao ve diğerleri, 2022). Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, SLC6A4^{+/-} annelerde gelişen embriyoların doğum öncesi strese karşı daha az dirençli olduğunu, bunun da yavruların otizm spektrum bozukluğu benzeri özellikler geliştirme riskini artırdığını göstermektedir (Sjaarda ve diğerleri, 2017).

Dopamin, hareketi kontrol etmeye ek olarak, merkezi kortikal devre yoluyla sosyal bilişsel ve davranışsal özellikleri etkilemektedir (Sun ve diğerleri, 2021). Birkaç araştırma otizm spektrum bozukluğunun dopamin disfonksiyonuyla bağlantılı olduğunu keşfetmiştir (Suárez-Pereira ve diğerleri, 2022; Su ve Pei, 2021). Araştırmaya göre, mezokortikolimbik devrenin işlev bozukluğu otizm spektrum bozukluğunda sosyal bozulmaya neden olurken, nigrostriatal devrenin işlev bozukluğu basmakalıp davranışlarla sonuçlanmaktadır (Vinithakumari ve diğerleri, 2022). İlaça bağlı nigrostriatal yol disfonksiyonu ise, farelerde basmakalıp davranış üretmiştir (Mandic-Maravic ve diğerleri, 2021). Nitekim D1 dopaminerjik reseptör antagonistleri verilmiş ve bu davranışlar azalmıştır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, mezokortikal beyin devresinin, ventral tegmental alandan nükleus akumbense dopaminerjik projeksiyonların çift yönlü kontrolü yoluyla sosyal davranışı etkileyebileceği fikrini desteklemektedir. Dopaminerjik ventral tegmental bölgedeki nöronların optogenetik stimülasyonu, D1 reseptörlerini aktive ederek, hayvanın sosyal etkileşimler için harcadığı süreyi artırmıştır (Gunaydin ve diğerleri, 2014). Genetik araştırmalar, otizm spektrum

bozukluğunun dopamin reseptörleri DR3 ve DR4 veya dopamin taşıyıcı protein (DAT) gibi dopaminerjik yolakla ilgili çeşitli genlerdeki polimorfizmlerle bağlantılı olduğunu göstermiştir (Islam ve diğerleri, 2021). Bir fare modeliyle ilgili yeni bir çalışmada, DAT'ta anormal dopamin akışını tetikleyen ve otizm benzeri davranışsal bir fenotipe yol açan mutasyonu vurgulamıştır (DiCarlo ve diğerleri, 2019).

Asetilkolin, motor nöronların ve nöromusküler kavşaktaki parasempatik sinir sisteminin ana nörotransmitteri olan merkezi sinir sisteminde bir nörotransmitter ve nöromodülatördür (Dhuguru ve diğerleri, 2022). Kolinerjik sistemdeki anormallikler otizm spektrum bozukluğunu indüklemektedir (Dhulkifle ve diğerleri, 2021). Mevcut otizm spektrum bozukluğu otopsis, parietal ve frontal korteksten gelen beyin dokularında nikotinik alt tip asetilkolin reseptörlerinde (nAChR'ler) önemli düşüşler ortaya koymuştur (Li ve diğerleri, 2021). Başka bir araştırmada, Purkinje hücrelerinin kaybı ve $\alpha 7$ nAChR'lerde telafi edici bir artış ile ilişkili olabileceği düşünüldüğünde, serebellumda $\alpha 4$ nAChR'lerde bir azalma bulmuştur. Otizm spektrum bozukluğu olan hayvan modelleri üzerine yapılan çeşitli araştırmalarda, nAChR'lerin sosyal ve tekrarlayıcı davranışları kontrol etmede bir rolü olduğunu ortaya çıkarmıştır (Bleuze ve diğerleri, 2021). $\alpha 4$ nAChR alt birimi devre dışı bırakılmış ve $\beta 2$ nAChR alt birimi devre dışı bırakılmış fareler, artan kaygı ve anormal uyku düzenleri sergilemiştir. $\alpha 7$ nAChR reseptörleri, hipokampusta ve frontal kortekste bol miktarda eksprese edilmektedir (Li ve diğerleri, 2021). Bu reseptörün aktivasyonu, hayvan modellerinde bilişsel destekleyici bir etkiye sahiptir (Yang ve diğerleri, 2017). Ayrıca, hamilelik sırasında kolin takviyesi, annenin immünolojik stimülasyonuna fetal beyin tepkisini artırır ve yavrularda neden olunan belirli davranışsal anormallikleri önler (Wang ve diğerleri, 2023).

2.1.6. Otizm Spektrum Bozukluğunda Gastrointestinal Semptomlar: Otizm spektrum bozukluğu, tipik olarak yaşamın ilk üç yılında ortaya çıkan, kısıtlayıcı, tekrarlayıcı davranış kalıpları, ilgi alanları ve faaliyetler ve/veya iletişim ve sosyal etkileşimlerde eksikliklerle kendini gösteren nörogelişimsel bir bozukluktur (APA, 2013). Otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde sıklıkla komorbiditeler vardır (Matson ve Goldin, 2013). Kabızlık, diyare ve karın ağrısı dahil olmak üzere gastrointestinal semptomlarla birlikte ortaya çıkma riski daha yüksektir (Wasilewska ve Klukowski, 2013). Gastrointestinal semptomlar otizm spektrum bozukluğu olan çocukların %9 ile %91'i tarafından yaşanmaktadır ve gastrointestinal semptomları olan bireylerin yaşam kalitesi, gastrointestinal semptomları olmayanlara kıyasla daha düşüktür (Mannion ve Leader, 2014; Jyonouchi, 2010). Karın ağrısı, ishal ve kabızlık da yaşayan otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda zorlayıcı davranışlar daha sık görülür (Buie

ve diğerleri, 2010). Ek olarak, gastrointestinal semptomlara sahip otizm spektrum bozukluğu olan bireyler, gastrointestinal semptomları olmayanlara kıyasla daha sinirli, içine kapanık veya hiperaktif olabilmektedir (Chaidez ve diğerleri, 2014; Madra ve diğerleri, 2020). Karın ağrısı ve kabızlığın da zorlayıcı davranışı, ishalin varlığının öfke nöbeti davranışını ve mide bulantısının endişe/depresyon ve kaçınma davranışını öngördüğü bulunmuştur (Mannion ve Leader, 2013). Ek olarak, uyku anormallikleri olan çocukların, iyi uyku kalitesine sahip olanlara göre gastrointestinal problemlerine sahip olma olasılığı daha yüksektir (Williams ve diğerleri, 2010). Ayrıca, kronik gastrointestinal sorunları daha yüksek seviyelerde duyuşal aşırı tepki ile ilişkilendirilmiştir (Mazurek, 2014).

Otizm spektrum bozukluğu için genetik ve çevresel risk faktörlerine bağılı olarak gastrointestinal bozuklukların ortaya çıkabileceğine dair artan kanıtlar vardır (Hsiao, 2014; Troisi ve diğerleri, 2020). Bununla birlikte, otizm spektrum bozukluğunda gastrointestinal semptomların etiyojisi tam olarak anlaşılamamıştır (Ferguson ve diğerleri, 2019). Otizm spektrum bozukluğu tanısını ve gastrointestinal semptomların tedavisini kolaylaştırmak için gastrointestinal semptomların doğasının ve bunların birlikte ortaya çıkan durumlarla nasıl ilişkili olduğunun ayrıntılı bir şekilde anlaşılması gerekmektedir (Crane ve diğerleri, 2018).

Mannion ve Leader (2014) tarafından yapılan bir literatür taraması, gastrointestinal semptomlar ile gelişimsel gerileme, dil, otizm spektrum bozukluğu şiddeti, zorlayıcı davranış, eşlik eden psikopatoloji, uyku sorunları ve duyuşal sorunlar arasındaki ilişkiye odaklanan yirmi sekiz çalışmayı incelemiştir (Mannion ve Leader, 2014) (bkz. Tablo 3). Mannion ve Leader (2014), 2014'te dil gerilemesi, iletişim ve otizm spektrum bozukluğu şiddeti ile ilişkili olarak gastrointestinal semptomların yaygınlığı hakkında çelişkili kanıtların var olduğunu belirlemişlerdir. Örneğin, dil gerilemesi olan otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar, dil gerilemesi olmayanlara göre daha fazla gastrointestinal semptomlar yaşamaktadır (Chandler ve diğerleri, 2013; Molloy ve Manning-Courtney, 2013; Srikantha ve Mohajeri, 2019; Valicenti-McDermott ve diğerleri, 2008) (bkz. Şekil 5). İletişim ile ilgili olarak, Gorrindo ve diğerleri (2012), daha genç, daha sosyal olarak bozulmuş ve sözel olmayan çocukların kabızlık olasılığının arttığını bulmuşlardır. Buna karşılık, Chandler ve diğerleri (2013) ve Williams ve diğerleri (2012), gastrointestinal semptomlu ve gastrointestinal semptomsuz çocukların sözel becerileri arasında bir fark bulamamıştır. Gastrointestinal semptomlar varlığı ve sıklığının otizm spektrum bozukluğu belirti şiddeti ile ilişkili olup olmadığı konusunda da benzer çelişkiler mevcuttur. Bazı çalışmalar gastrointestinal semptomları ile otizm spektrum bozukluğu şiddeti arasında ilişkili olduğunu bulmuştur (Wang ve diğerleri, 2011). Bazı araştırmalarda ise gastrointestinal semptomsuz ile otizm spektrum bozukluğu şiddeti ile anlamlı

bir ilişkisi olmadığını bulmuştur (Chandler ve diğerleri, 2013). Bu çelişkileri ele almak için, Mannion ve Leader (2014), gastrointestinal bozuklukların risk faktörlerini, otizm spektrum bozukluğunda gastrointestinal bozuklukların atipik sunumlarını ve otizm spektrum bozukluğu içinde gastrointestinal semptomlar yaşayan alt popülasyonları belirlemek için daha titizlikle tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç olduğunu öne sürmüşlerdir.

Tablo 3

Otizm spektrum bozukluğunda gastrointestinal semptomlar ile ilgili sistematik derleme çalışması özeti (Mannion ve Leader, 2014)

Çalışma Kimliği	Çalışma tasarımı	Çalışma amaçları	Örnek-boyut ve yaş	Gastrointestinal Belirtilerinin Ölçülmesi	Sonuçlar
Babinska ve diğerleri (2020)	Vaka kontrol çalışması	Gastrointestinal semptom yaygınlığı ve türleri, besin seçiciliği sıklığı, yemek zamanı güçlükleri araştırılmıştır.	$n = 247$ (Otizm spektrum bozukluğu) $n = 267$ (Sağlıklı kontrol) 2–18 yaş	Gastrointestinal şiddet indeksi anketi	Otistik kızlarda erkeklere göre daha yüksek Gastrointestinal semptom prevalansı görülmüştür. Yüksek oranda gıda seçiciliği %69,1 ve yemek zamanı zorlukları %64,3'tür. Davranış özelliklerinin gastrointestinal semptom frekansı ile zayıf ama anlamlı korelasyonu vardır.
Bresnahan ve diğerleri (2015)	Kohort Çalışması	Norveç Anne ve Çocuk çalışmasına kayıtlı çocuklarda ve yaşamın ilk 3 yılında ortaya çıkan gastrointestinal semptom sıklığı araştırılmıştır.	$n = 195$ (Otizm spektrum bozukluğu) $n = 4636$ (Gelişimsel yetersizler) $n = 4095$ (Sağlıklı kontrol) 6–36 ay	Anne raporu anketi	Otizm spektrum bozukluğu olan çocukların annelerinin 6-18 aylık dönemlerde kabızlık, gıda alerjisi/intoleransı ve 18-36 aylık dönemlerde ishal, kabızlık ve gıda alerjisi/intoleransı bildirme olasılıkları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.
Chaidez ve diğerleri (2014)	Nüfusa dayalı vaka kontrol çalışması	Gastrointestinal semptom ile uyumsuz davranışlar arasındaki ilişkiyi inceleyen CHARGE çalışmasına kayıtlı çocuklarda gastrointestinal sorunları karşılaştırılmıştır.	$n = 499$ (Otizm spektrum bozukluğu) $n = 137$ (Gelişimsel yetersizler) $n = 324$ (Sağlıklı kontrol) 24–60 ay	CHARGE Gastrointestinal anketi	Daha şiddetli otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda, daha az şiddetli otizm spektrum bozukluğu olanlara göre %10 daha sık ishal görülmüştür. Otizm spektrum bozukluğu olan çocukların en azından sık gastrointestinal semptom kullanma olasılığı sağlıklı kontrollerden daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Uyumsuz davranışlar gastrointestinal semptom ile ilişkili olduğu bulunmuştur.
Esposito ve diğerleri (2019)	Vaka kontrol çalışması	Gıda seçiciliği ile ilgili temel faktörler araştırılmıştır.	$n = 41$ (Otizm spektrum bozukluğu) $n = 48$ (Sağlıklı kontrol) 25–98 ay	Anket görüşmeleri	Ebeveynlik tarzı, duyuşsal anomaliler ve gastrointestinal semptom, çocukların yemek reddi ile ilişkilendirilmiştir. Gastrointestinal semptom varlığı, otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda kokuya karşı aşırı duyarlılık ve hareketli görsel uyaranlarla ilişkilendirilmiştir.
Ferguson ve diğerleri (2019)	Kohort çalışması	Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar ve adolesanlarda	$n = 340$ (Otizm spektrum bozukluğu)	Bakıcılar tarafından klinik ziyaretlerinde doldurulan anketler	Saldırganlık, küçük çocuklarda mide bulantısının bir göstergesi olduğu tespit edilmiştir. Anksiyetesi olan daha büyük çocukların kabız olma olasılığı %11 daha

		gastrointestinal semptom, problem davranışlar ve içselleştirme belirtileri arasındaki ilişki incelenmiştir.	2–18 yaş		fazla, karın ağrısı olma olasılığı %9 daha az olduğu belirlenmiştir.
Fields ve diğerleri (2021)	Vaka kontrol çalışması	Pica, Gastrointestinal semptom ve otizm spektrum bozukluğu arasındaki ilişkiyi incelenmiştir.	$n = 1244$ (Otizm spektrum bozukluğu) $n = 1593$ (Gelişimsel yetersizler) $n = 1487$ (Sağlıklı kontrol) 2–5 yıl	Sağlık geçmişi hakkında ebeveyn bilgisi	Pika, tüm gruplarda kusma, ishal ve gevşek dışkı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Pika olmadan, otizm spektrum bozukluğunda artan gastrointestinal semptomların belirgin olduğu belirlenmiştir.
Fulceri ve diğerleri (2016)	Nüfusa dayalı vaka kontrol çalışması	Otizm spektrum bozukluğu, sağlıklı kontrollerinde gastrointestinal semptomun tipini ve yaygınlığı ve bunların davranışsal problemlerle ilişkisi araştırılmıştır.	$n = 115$ (Otizm spektrum bozukluğu) ortalama (standart sapma) yaş = 3,8 (1,1) yıl $n = 115$ (Sağlıklı kontrol)	Çocuk Davranış Kontrol Listesinin Somatik Ölçeği 1.5–5	Gastrointestinal semptomlu otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar, gastrointestinal semptomu olmayanlara göre daha fazla anksiyete sorunu, somatik yakınma, dışa vurma ve total sorun yaşamaktadır.
Ghalichi ve diğerleri (2016)	Randomize kontrollü açık tasarım	Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda glutensiz diyetin gastrointestinal semptom ve davranış üzerine etkisi araştırılmıştır.	$n = 80$ (Otizm spektrum bozukluğu) 4–16 yaş	ROMA III anketi	%53,9'unda gastrointestinal anormallikler tespit edilmiştir. Glutensiz diyet grubunda gastrointestinal semptom prevalansı anlamlı olarak %17,10'a gerilemiştir. Glutensiz diyet, davranış bozukluklarında önemli bir düşüşle sonuçlanmıştır.
Grimaldi ve diğerleri (2017)	Randomize kontrollü çift kör	Dışlama diyeti ve prebiyotik bağırsak mikrobiyotası, metabolizması ve davranışı üzerindeki etkisi araştırılmıştır.	$n = 30$ (Otizm spektrum bozukluğu) 4–11 yaş	Gastrointestinal Semptom Günlükleri Bristol Dışkı Çizelgesi	Prebiyotik, metabolizma ve antisosyallik skorlarında azalma nedeniyle Gastrointestinal semptomda önemli değişiklikler gözlemlenmiştir.
Jiang ve diğerleri (2017)	Vaka kontrol çalışması	Gastrointestinal semptom ve otizm spektrum bozukluğu belirtileri şiddeti ve gelişimsel işlevsellik arasındaki ilişkiyi araştırılmıştır.	$n = 28$ (Otizm spektrum bozukluğu + gastrointestinal semptom) $n = 28$	Klinik bilgi anketi	Otizm spektrum bozukluğu olan katılımcılarda olmayanlara göre gastrointestinal semptom prevalansı daha yüksek olmasına rağmen, bu fark anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Gastrointestinal semptom, otizm spektrum bozukluğu semptom şiddeti veya gelişimsel işlevsellik ile ilişkisi anlamlı olmadığı tespit

			(Otizm spektrum bozukluğu) $n = 28$ (Gelişimsel yetersizler) $n = -28$ (Gelişimsel yetersizler + gastrointestinal semptom) 17–37 ay		edilmiştir.
Kang ve diğerleri (2017), Kang ve diğerleri (2019)	Açık etiketli klinik çalışma	Mikrobiyota transfer tedavisinin güvenliğini ve tolere edilebilirliğini ve bunun mikrobiyota, gastrointestinal semptom ve diğer otizm spektrum bozukluğu ile ilgili semptomlar üzerindeki etkileri araştırılmıştır.	$n = 18$ (Otizm spektrum bozukluğu) 7–17 yaş	Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği	Tedavi sonrası gastrointestinal semptom ve otizm spektrum bozukluğu şiddetinde sırasıyla %80 ve %23 azalma meydana gelmiştir. Kabızlık, ishal, hazımsızlık ve karın ağrısında önemli gelişmeler gözlemlenmiştir.
Khalil ve diğerleri (2021)	Vaka kontrol çalışması	Dışkıda <i>Clostridium difficile</i> ve bunun gastrointestinal komorbiditeleri, otizm spektrum bozukluğu şiddeti ve duyuşal bozulma ile ilişkisi değerlendirilmiştir.	$n = 58$ (Otizm spektrum bozukluğu) $n = 45$ (Sağlıklı kontrollerin kardeşleri) $n = 45$ (Sağlıklı kontroller) 3–10 yaş	Gastrointestinal Şiddet İndeksinin Kısa Versiyonu; 6-Gastrointestinal Semptom Anketi	<i>Clostridium difficile</i> , kantitatif ve toksin üretimi sonuçlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Duyusal semptomlar ve gastrointestinal semptom, otizm spektrum bozukluğunda sık görülen komorbiditelerdir.
Leader ve diğerleri (2021)	Kohort çalışması	Beslenme problemlerinin sıklığı ve gastrointestinal semptom, zorlayıcı davranış, duyuşal problemler ve komorbid psikopatoloji ile ilişkisi araştırılmıştır.	$n = 136$ (Otizm spektrum bozukluğu) 3–17 yaş	Gastrointestinal Belirti Envanteri	Besin seçiciliği, katılımcıların %84,6'sında mevcuttur. Beslenme sorunu olan katılımcılar daha yüksek oranda gastrointestinal semptoma ve zorlayıcı davranış ve duyuşal sorunlara sahip olduğu tespit edilmiştir.
Mannion ve diğerleri (2016)	Kohort çalışması	İki yıl boyunca otizm spektrum bozukluğuna eşlik eden semptomlarındaki değişim ve semptomlar arasındaki	$n = 56$ (Otizm spektrum bozukluğu) 5–19 yaş	Gastrointestinal Semptom Envanteri	Katılımcıların %84,4'ünde gastrointestinal semptom devam ettiği ve %92,9'unda ailede otoimmün hastalık öyküsü olduğu tespit edilmiştir.

		ilişki, otoimmün hastalıkları da içeren aile tıbbi öyküsü incelenmiştir.			
Mazefsky ve diğerleri (2014)	Kohort çalışması	Zihinsel engeli olmayan otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda gastrointestinal semptom ile duygusal davranış kaygıları arasındaki ilişki araştırılmıştır.	$n = 95$ (Otizm spektrum bozukluğu) 7–19 yaş	Gastrointestinal Belirti Envanteri	Gastrointestinal semptomu sahip olan ve olmayan katılımcılar, uyumsal davranış veya toplam içselleştirme veya dışsallaştırma problem puanları açısından farklılık göstermediği; ancak gastrointestinal semptomu sahip olanların önemli ölçüde daha yüksek düzeyde duygusal problemleri olduğu tespit edilmiştir.
McCue ve diğerleri (2017)	Retrospektif kohort çalışması	İdiyopatik otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda gastrointestinal işlev bozukluklarının uyku bozuklukları olasılığını artırıp artırmadığı araştırılmıştır.	$n = 610$ (Otizm spektrum bozukluğu) 2–18 yaş	Otizm Genetik Kaynak Değişimi Veri Kaynağı, 2013	Gastrointestinal sorunu olan çocuklarda (%64,1; 150/234) gastrointestinal sorunu olmayanlara (%50,8; 156/307) göre daha fazla uyku bozukluğu belirtileri olduğu gözlemlenmiştir.
Neuhaus ve diğerleri (2018)	Kohort çalışması	Otizm spektrum bozukluğu olan çocuk ve adolesanlarda gastrointestinal endişeleri ile psikiyatrik belirtiler arasındaki ilişki araştırılmıştır.	$n = 2756$ (Otizm spektrum bozukluğu) 4–18 yaş	Gastrointestinal endişeleriyle ilgili ebeveyn görüşmeleri.	Daha yüksek psikiyatrik semptom seviyeleri, daha fazla otizm spektrum bozukluğu semptomu, daha yüksek sözel IQ, daha düşük aile geliri ve daha düşük uyumsal davranış becerileri ile ilişkilendirilmiştir. Gastrointestinal semptom, bu faktörlerin üzerinde psikiyatrik sonuçlarda ilişki olduğu tespit edilmiştir.
Neumeyer ve diğerleri (2019)	Kohort çalışması	Otizm spektrum bozuklukları olan çocuklarda birlikte ortaya çıkan tıbbi durumlar arasında ilişki araştırılmıştır.	$n = 2114$ (17 ay–5 yıl) $n = 1221$ (6–17 yıl)	Çocuk Davranış Kontrol Listesinin Somatik Ölçeği	Daha büyük çocuklarda uyku bozuklukları ile anksiyete belirtileri arasında doğrulanmış ilişki; Beslenme ile uyku bozuklukları (yalnızca küçük çocuklar) ve konuşma bozuklukları arasındaki ilişki; uyku bozuklukları ve konuşma bozuklukları ile kabızlık arasında ilişki tespit edilmiştir.
Prosperi ve diğerleri (2017)	Kohort çalışması	Gastrointestinal semptom ve gıda seçiciliği problemlerinin yaygınlığı ve türü araştırılmıştır. Ayrıca Otizm spektrum bozukluğu şiddeti, bilişsel yetenek, davranış sorunları ile ilişkisi incelenmiştir.	$n = 163$ (Otizm spektrum bozukluğu) 20–71 ay	Çocuk Davranış Kontrol Listesinin Somatik Ölçeği	Katılımcıların %40,5'inde en az bir şiddetli Gastrointestinal semptomu veya gıda seçiciliği tespit edilmiştir. Gastrointestinal semptom ve gıda seçiciliği olan/olmayan katılımcılar için davranış sorunlarının düzeyleri anlamlı olarak farklı olduğu tespit edilmiştir. IQ ve otistik şiddet performansında anlamlı bir farkın olmadığı tespit edilmiştir.
Prosperi ve	Gözlemsel	İlişkili sözel ve motor	$n = 85$	Gastrointestinal Şiddet	Gastrointestinal semptom grubu davranışlarda

diğerleri (2019)	vaka kontrol çalışması	davranışların varlığı ve türü incelenmiş ve gastrointestinal semptom ile korelasyonları belirlemek amaçlanmıştır.	(Otizm spektrum bozukluğu) 2,18–6,11 yıl	İndeksi	gastrointestinal olmayan gruba göre %35 daha yüksek puanlara sahip olduğu tespit edilmiştir.
Restrepo ve diğerleri (2020)	Kohort çalışması	Gastrointestinal semptomun cinsiyet, gelişimsel ve davranışsal ölçümlerle ilişkisi incelenmiştir.	$n = 255$ (Otizm spektrum bozukluğu) $n = 129$ (Sağlıklı kontrol) 2–3,5 yıl	Gastrointestinal Geçmişi (CHARGE GH) Anketi.	Gastrointestinal semptom sayısı arttıkça somatik yakınmalar artmıştır. Otizm spektrum bozukluğu olan ve birlikte ortaya çıkan Gastrointestinal semptomlu çocuklar, gastrointestinal endişeleri olmayan Otizm spektrum bozukluğu olan bireylere göre daha fazla davranış sorunu yaşadığı tespit edilmiştir.
Reynolds ve diğerleri (2021)	Vaka kontrol çalışması	Gastrointestinal semptom ve nörogelişimsel fenotipler arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir.	$n = 672$ (Otizm spektrum bozukluğu) $n = 938$ (Gelişimsel yetersizler) $n = 851$ (Sağlıklı kontrol) 2–5 yıl	Gastrointestinal Anketi Çalışması	Gerileme gösteren Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar, gerileme göstermeyen Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklara göre birden fazla gastrointestinal semptom ihtimalini artırmış olduğu tespit edilmiştir.
Rose ve diğerleri (2018)	Kohort çalışması	Gastrointestinal semptomlu Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda immün disfonksiyon ve mikrobiyota kompozisyonuna etkisi araştırılmıştır.	$n = 103$ (Otizm spektrum bozukluğu) 3–12 yaş	ŞARJ Gastrointestinal Geçmişi	Otizm spektrum bozukluğu olan gastrointestinal grubu, gastrointestinal içermeyen otizm spektrum bozukluğu grubuna kıyasla daha yüksek mukoza ile ilgili sitokinler ürettiği tespit edilmiştir.
Sanctuary ve diğerleri (2019)	RCT çift kör	Kombine probiyotik takviyesinin tolere edilebilirliği değerlendirilmiştir.	$n = 8$ Otizm spektrum bozukluğu 2–11 yaş	CHARGE Gastrointestinal Geçmişi	Beş haftalık tedavi iyi tolere edildiği tespit edilmiştir. Her iki tedavideki çocuklar belirli Gastrointestinal semptomların sıklığında azalma görülmüştür.
Shaaban ve diğerleri	Prospektif, açık etiketli	Probiyotik takviyesinin etkinliğini ve tolere	$n = 30$ (Otizm spektrum	Gastrointestinal Şiddet İndeksi anketi	İyi tolere edilen 3 aylık tedaviden sonra azalmış gastrointestinal semptom tespit edilmiştir.

(2018)	çalışma	edilebilirliği değerlendirilmiştir.	bozukluğu)		
Thulasi ve diğerleri (2019)	Vaka kontrol çalışması	Pediyatrik poliklinik hastalarında gastrointestinal semptomların incelenmiştir.	5-9 yaş $n = 135$ (Otizm spektrum bozukluğu) $n = 146$ (Gastrointestinal semptomlu ve Gastrointestinal semptomu olmayan).	Gastrointestinal Şiddet İndeksi anketi	Gastrointestinal Şiddet İndeksi, karşılaştırıldığında gastrointestinal bozuklukların taranmasında yararlı olabileceğini göstermiştir.
Tomova ve diğerleri (2015)	Pilot çalışma	Dışkı mikrobiyotasındaki değişiklikler incelemiştir ve Gastrointestinal bozukluklarının gelişimindeki rolü belirlenmek amaçlanmıştır.	$n = 10$ (Otizm spektrum bozukluğu) $n = 9$ (Sağlıklı kontrol kardeşler) $n = 10$ (kontroller) 2-9 yaş (Otizm spektrum bozukluğu) 2-11 yaş (kontroller).	Ebeveyn Anketi	Katılımcılar, otizm spektrum bozukluğu şiddeti ile gastrointestinal işlev bozukluğunun şiddeti arasında güçlü bir pozitif korelasyon göstermiştir.
Vargason ve diğerleri (2019)	Retrospektif kohort çalışması	Erken antibiyotik kullanımı ile daha sonra Gastrointestinal semptom oluşumu arasındaki ilişki incelenmiştir.	$n = 3253$ (Otizm spektrum bozukluğu) $n = 278.370$ (Kontroller)	Antibiyotik kullanımı ve Gastrointestinal teşhisi için ABD sağlık sigortasının iddiaları analiz edilmiştir.	Yaşamın erken dönemlerinde daha fazla antibiyotik reçete edilmesi, otizm spektrum bozukluğu olan ve olmayan çocuklar için daha geç Gastrointestinal tanı oranı (düzeltilmiş tehlike oranı 1.48; %95 güven aralığı 1.34, 1.63) ile ilişkilendirilmiştir.
Williams ve diğerleri (2015)	Kohort çalışması	Anksiyete ile gastrointestinal semptom, uyku sorunları ve zorlayıcı davranışlar arasındaki ilişki incelenmiştir.	$n = 109$ (Otizm spektrum bozukluğu) 6-17 yaş $n = 169$ (Otizm spektrum bozukluğu) $n = 170$	Gastrointestinal Belirti Envanteri	Demografik faktörler, gastrointestinal semptom, uyku sorunları ve zorlayıcı davranışlar kaygıdaki varyansın %34'ünü açıklamaktadır. Uyku, kendine zarar verme davranışının şiddeti, yaş tanısı önemli belirleyicilerdir.
Yang ve diğerleri (2018)	Vaka kontrol çalışması	Gastrointestinal ile uyku sorunları, otizm spektrum bozukluğunun şiddeti ve davranışsal semptomlar		Çalışma Klinik Bilgi Anketi	Otizm spektrum bozukluğu + Gastrointestinal semptom, Gastrointestinal semptom olmayanlara göre daha şiddetli Otizm spektrum bozukluğu çekirdek semptomlarıyla ilişkili olduğu tespit

		arasındaki ilişkileri inceledi.	(Sağlıklı kontrol) 3–12 yıl $n = 1112$ (Otizm spektrum bozukluğu) 1–17 yaş		edilmiştir. Gastrointestinal semptom, gebelikte anne uyku sorunları, 0-6 ay emzirme/mama ve seçici yeme ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.
Zickgraf ve Mayes (2019)	Kohort çalışması	Atipik yemenin psikolojik, sağlık ve demografik bağıntıları incelenmiştir.		Pediyatrik Davranış Ölçeği	Katılımcıların %70,5'inde atipik yeme davranışları bulunmuştur. Bunlar, yaşla (en yaygın olarak 1-3 yaşlarında), artan otizm spektrum bozukluğu şiddeti, iştahsızlık ve kabızlık ile pozitif olarak ilişkili olduğu tespit edilmiştir.



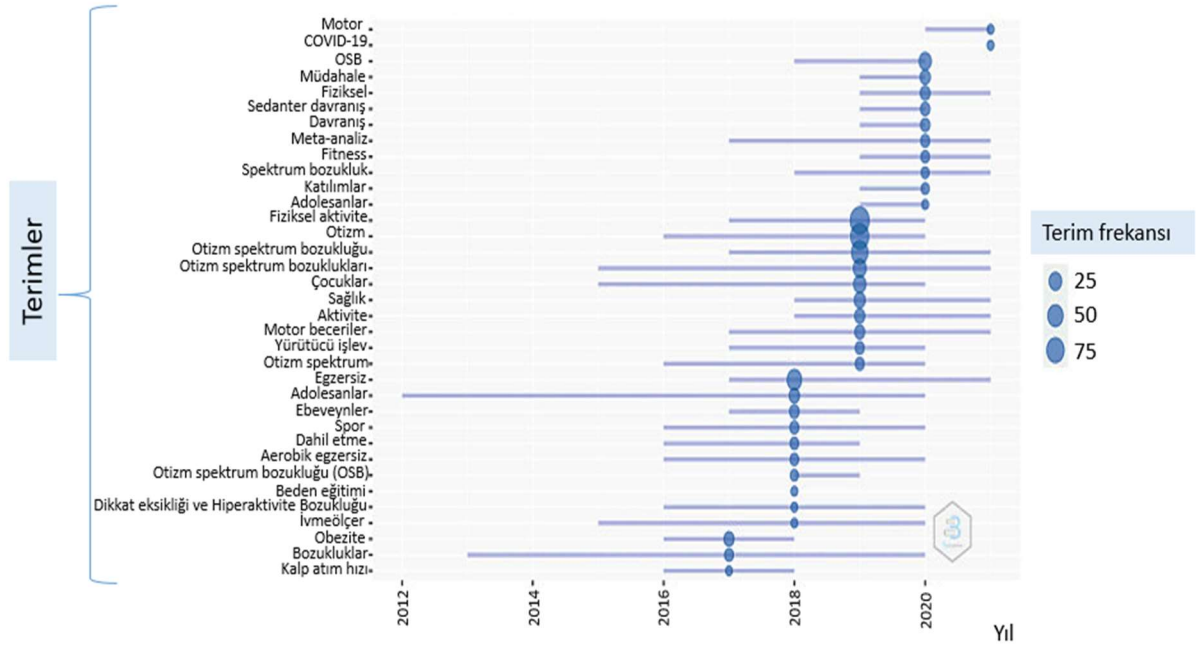
Şekil 5. Otizm spektrum bozukluğunda bulunan eşlik eden patojenler (Srikantha ve diğerleri, 2019)

2.1.7. Otizm Spektrum Bozukluğunda Egzersiz: Sosyal etkileşim, iletişim ve basmakalıp davranışların temel semptomlarına ek olarak, otizm spektrum bozukluğu olan bireylerin motor becerileri genellikle gelişmemiş durumdadır (Fournier ve diğerleri, 2010). Günümüzde otizm spektrum bozukluğu olan çocuk ve adölesanlarda fiziksel aktivitenin uygulanmasına yönelik birçok araştırma yapılmıştır. Fiziksel aktivite, fiziksel egzersiz, iş, ev işi, eğlence ve diğer aktiviteler dahil olmak üzere iskelet kası kasılması nedeniyle enerji tüketen her türlü fiziksel eylemi ifade etmektedir (Caspersen ve diğerleri, 1985). Bununla birlikte, sosyal ve davranışsal kusurlar nedeniyle, otizm spektrum bozukluğu olan bireyler genellikle

fiziksel aktivite düzeyinde bir düşüş gösterirler. Fiziksel aktivite için daha az fırsatın davranışlarını etkileme olasılığı daha yüksektir (Pan ve Frey, 2006) ve otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde çok yaygın olan obezite gibi bazı kronik hastalıklara neden olabilmektedir (Tyler ve diğerleri, 2007). Fiziksel aktivitenin otizm spektrum bozukluğu olan birey üzerinde iyi bir müdahale etkisine sahip olduğu (Sorensen ve Zarrett, 2014) ve otizm spektrum bozukluğu olan bireylerin fiziksel ve zihinsel sağlığının temel semptomların iyileşmesini içerdiği bildirilmiştir (Zhang ve diğerleri, 2017). Bazı araştırmalar, fiziksel aktivite müdahalesinden sonra, tüm sosyal etkileşim yeteneği (Gabriels ve diğerleri, 2015; Movahedi ve diğerleri, 2013; Zachor ve diğerleri, 2017), iletişim yeteneği (Bahrami ve diğerleri, 2016; Gabriels ve diğerleri, 2015; Wu, 2017), basmakalıp davranış (Bahrami ve diğerleri, 2012; Gabriels ve diğerleri, 2015) ve spor becerilerinin (Gabriels ve diğerleri, 2015; Lourenço, 2015; Pan ve diğerleri, 2016; Sarabzadeh ve diğerleri, 2019) otizm spektrum bozukluğu olan çocuk ve adölesanlarda iyileştirdiği ve bu da otizmin şiddetini azaltabileceği belirtilmiştir (Jiang ve Xu, 2018; Wu, 2017).

Otizm spektrum bozukluğu ile ilgili araştırmaların derinleşmesiyle birlikte, fiziksel aktivitenin otizm spektrum bozukluğu olan bireyler için olası faydalarına giderek daha fazla ilgi göstermektedir (Aniszewski ve diğerleri, 2021; Astorino ve diğerleri, 2012; Menear ve Neumeier, 2015; Scharoun ve diğerleri, 2017; Sorensen ve Zarrett, 2014; Tiner ve diğerleri, 2021; Yarımkaya ve Esentürk, 2020). Ayrıca Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Standartlar Programı fiziksel egzersizi otizm spektrum bozukluğu olan birey için ortaya çıkan 22 tedaviden biri olarak sıralamıştır (NAC, 2009).

Dünya çapındaki 1980-2021'e kadar yayınlanan otizm spektrum bozukluğunda fiziksel aktivite araştırması ile ilgili akademik literatürdeki eğilimi analiz etmek için bibliyometrik analiz araştırma yapılmıştır. Yayınlanan belge sayısının 2017'den 2021'e en hızlı şekilde arttığı tespit edilmiştir ve bunun nedeninin Fiziksel Aktivite 2018-2030 Küresel Eylem Planı ve COVID-19'un dünya üzerindeki etkisi olabileceği düşünülmektedir. Özellikle, yazarların anahtar kelimelerinin son beş yıldaki konu eğilimine göre (bkz. Şekil 6) 2020 yılı "OSB", "müdahale", "fiziksel", "hareketsiz davranış", "davranış", "fitness", "katılım" vb. ile karakterize edilmiştir. 2021'deki konu trendleri "COVID-19" ve "motor" ve bu iki yılın anahtar kelimelerinin önemi, dünya çapında COVID-19'un devam eden olumsuz etkisiyle doğrudan ilişkili olabileceği düşünülmektedir. İlginç bir şekilde, "egzersiz", "motor beceriler", "aktivite", "sağlık", "fiziksel" ve "fitness" da salgın yılından 2021'e kadar sürdüğü, bu da araştırmacıların fiziksel aktivite ve egzersize katılarak motor becerileri geliştirdiğini fark ettiğini göstermektedir (Feng ve diğerleri, 2022).



Şekil 6. Son beş yıldaki otizm spektrum bozukluğu ile ilgili fiziksel aktivite araştırmasının konu eğilimleri (Feng ve diğerleri, 2022)

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çocukların çoğu, fiziksel aktivite için mevcut ulusal hedefleri karşılamadığı belirtilmektedir (U.S. Department of Health and Human Services, 2020). Fiziksel aktivitenin önünde, hem yapılandırılmış hem de yapılandırılmamış egzersiz fırsatlarını sınırlayabilecek birçok engel mevcuttur. Sınırlı erişim, fiziksel aktivite kaynaklarının kalitesi ve konumu, okulda oyun ve spor fırsatları, ebeveyn teşvikinin olmaması, aile/ okuldan sonra ve hafta sonları boş zaman için rekabet eden talepler en yaygın engeller arasında yer almaktadır (Trost ve diğerleri, 2008; Whitt-Glover ve diğerleri, 2009).

Gelişimsel yetersizliği olan çocuklar arasında, fiziksel aktivitenin önündeki engeller daha fazladır ve normal gelişim gösteren çocukların karşılaştığı engellerden daha karmaşık görünmektedir. Özellikle, otizm spektrum bozukluğu olan çocukların yaşadığı sosyal ve davranışsal bozukluklar, yapılandırılmış ve yapılandırılmamış fiziksel aktivite biçimlerine katılımı zorlaştırıyor gibi görünmektedir. İvmeölçer kullanan önceki araştırmalar, otizm spektrum bozukluğu olan çocukların, özellikle daha büyük çocuklarda, önerilen sürekli orta ve şiddetli fiziksel aktivite miktarını karşılayamadığını göstermiştir (Pan CY, Frey, 2006; MacDonald ve diğerleri, 2011). Bazı araştırmacılar, otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar ve normal gelişim gösteren akranları arasında nesnel olarak ölçülen fiziksel aktivite düzeylerinde önemli farklılıklar bulmuş olsa da (Pan, 2008), otizm spektrum bozukluğu ve normal gelişim gösteren çocuklar arasında ivmeölçer temelinde günlük genel fiziksel aktivite

seviyelerine ilişkin benzer tahminler tespit edilmiştir (Bandini ve diğerleri, 2013). Bununla birlikte, ankete dayalı fiziksel aktivite ölçümlerini kullanan ebeveynler, otizm spektrum bozukluğu olan çocukların tipik gelişen akranlarına göre daha az faaliyet türüne katıldığını bildirmiştir (Bandini ve diğerleri, 2013; LaVesser ve Berg, 2011).

Fiziksel aktivitenin önündeki engellerin değerlendirilmesi karmaşık, çok yönlü bir süreçtir. Sosyo-ekolojik modelin rehberliğinde fiziksel aktivitenin önündeki engeller; çocuk düzeyindeki faktörler (örneğin; davranış sorunları, zayıf motor becerileri vb.), akran ve aile seviyesindeki faktörler (örneğin; zaman kısıtlamaları, ulaşım vb.), topluluk düzeyindeki faktörler (örneğin; tesislere ve programlara erişim, aynı yaştaki bir egzersiz partnerinin olmaması vb.) ve fiziksel aktivite katılımını etkileyen kamu politikası ve diğer toplumsal düzeydeki faktörler etkilidir (Obrusnikova ve Cavalier, 2011; Obrusnikova ve Miccinello, 2012).

Araştırmalar, otizm spektrum bozukluğu olan çocukların tipik gelişen akranlarına kıyasla hareketsiz uğraşlarda önemli ölçüde daha fazla zaman geçirdiklerini belgelemiştir (Chonchaiya ve diğerleri, 2011; May ve diğerleri, 2010; Mazurek ve diğerleri, 2013; Must ve diğerleri, 2014). Hareketsiz davranışın önemli bir bileşeni, genellikle 'ekran süresi' olarak adlandırılan televizyon, film izlemek ve video oyunları oynamak için harcanan zamandır. Okuldan sonra elektronik ekran medyası ve teknolojisiyle meşgul olmak, otizm spektrum bozukluğu olan çocukların kendileri tarafından orta ve şiddetli fiziksel aktivite katılmamak için ifade edilen en yaygın çocuk düzeyinde nedendir (Obrusnikova ve Cavalier, 2011). Bu bulgu otizm spektrum bozukluğu olan çocukların ebeveynleri arasında yapılan bir görüşme çalışmasında da doğrulanmıştır (Obrusnikova ve Miccinello, 2012). Elektronik medyanın artan mevcudiyeti ve kullanımı, azalan fiziksel aktivite seviyeleri ve obezite prevalansındaki artışın birleşimi, çocuklarda hareketsiz davranışların fiziksel olarak daha aktif olanların yerini alabileceği endişelerine yol açmıştır (Must ve diğerleri, 2015).

Tipik gelişim gösteren gençlerle karşılaştırıldığında, otizm spektrum bozukluğu olan gençlerde fazla kilolu (%19,4'e karşı %14,9) ve obezite (%23,05'e karşı %15,91) oranları önemli ölçüde daha yüksekken (Healy ve diğerleri, 2018); Tip II diyabet (%1,1'e karşı %04), hipertansiyon (%1'e karşı %0,5) ve hiperlipidemi (%3,3'e karşılık %1,7) gibi orantısız şekilde daha yüksek obezite ile ilişkili durumlara sahiptir (Shedlock ve diğerleri, 2016). Bu popülasyonda obeziteye katkıda bulunduğu öne sürülen değiştirilebilir risk faktörleri arasında daha düşük fiziksel aktivite seviyeleri (Ayvazoglu ve diğerleri, 2015; Dreyer Gillette ve diğerleri, 2015; McCoy ve diğerleri, 2016; Pan ve diğerleri, 2016; Tyler ve diğerleri, 2014), yüksek ekran süresi (Macmullin ve diğerleri, 2016; Must ve diğerleri, 2015; Orsmond ve Kuo,

2011) ve kötü uyku sağlığı (Liu ve diğerleri, 2006; Reynolds ve Malow, 2011) bulunmaktadır.

Fiziksel aktivite, çocuklar arasında (otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar dahil) sağlığın geliştirilmesinde kilit bir faktör olarak tanımlanmıştır (CDC, 2014; Healy ve diğerleri, 2018; Poitras ve diğerleri, 2016; Sam ve diğerleri, 2015; Sowa ve Meulenbroek, 2012). Healy ve diğerleri (2018) tarafından yapılan bir meta-analizde, manipülatif becerilerin, lokomotor becerilerin, beceriyle ilgili zindeliğin, sosyal işleyişin ve kas gücü ve dayanıklılığının gelişimini hedefleyen fiziksel aktivite müdahalelerine maruz kalan otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar için orta ile büyük pozitif etkilerin mevcut olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte endişe verici olan, otizm spektrum bozukluğu olan gençlerin tipik gelişen akranlarına kıyasla daha az aktif olma eğiliminde olduklarına ve fiziksel aktivite yönergelerini karşılama olasılıklarının daha düşük olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (Srinivasan ve diğerleri, 2014). Pan (2008), otizm spektrum bozukluğu (n=35) ve tipik gelişen akran (n=35) olan 70 erkek çocuktan elde edilen nesnel verileri kullanmış, otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların yalnızca %37'sinin, tipik gelişen katılımcıların %60'ına kıyasla, günlük 60 dakika veya daha fazla orta-şiddetli fiziksel aktivite kılavuzunu karşıladığını belirtmiştir. Diğer çalışmalar, özellikle daha büyük çocuklar arasında bu farklılığa güvenmektedir (Healy ve diğerleri, 2017; Stanish ve diğerleri, 2017). Tersine, bazı veriler bu eğilimden sapmaktadır ve otizm spektrum bozukluğu olan ve olmayan daha küçük çocuklar arasında fiziksel aktivite düzeylerinin karşılaştırılabilir olduğunu göstermektedir (Bandini ve diğerleri, 2013; Sandt ve Frey, 2005). Bandini ve diğerlerinin (2013) yapmış olduğu aynı çalışmada hafta sonları otizm spektrum bozukluğu olan çocukların fiziksel aktivite düzeyleri anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Genellikle sedanter davranışın, olumsuz vücut kompozisyonu, azalan zindelik, düşük benlik saygısı ve toplum yanlısı davranış ve azalan akademik başarı dahil olmak üzere çok sayıda olumsuz sonuç için bağımsız bir risk faktörü olduğu da gösterilmiştir (Tremblay ve diğerleri, 2011; van Ekris ve diğerleri, 2016). Ekran tabanlı etkinlikleri daha aktif uğraşlara tercih ettiği kanıtlanmış olan otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar için yüksek düzeyde sedanter davranış yaygın ve problemlidir (Eversole ve diğerleri, 2016; Russell ve diğerleri, 2019; Stanish ve diğerleri, 2015). Önemli kanıtlar, otizm spektrum bozukluğu olan gençlerin, özellikle küçük çocukların, tipik gelişen akranlarına göre daha hareketsiz olduğunu göstermektedir (Chonchaiya ve diğerleri, 2011; Macmullin ve diğerleri, 2016; Mazurek ve Sohl, 2016; Must ve diğerleri, 2014; Stiller ve Möble, 2018). Must ve diğerleri (2014), otizm spektrum bozukluğu olan çocukların, tipik gelişen çocuklara kıyasla (5,2'ye karşılık 4,2 saat) hafta içi günlerde, hareketsiz davranışlarda, özellikle ekran tabanlı etkinliklerde bir saat daha fazla zaman geçirdiklerini bildirmiştir. Ancak bunun aksine, özellikle adölesanlar olmak üzere

otizm spektrum bozukluğu olan ve olmayan gençler arasında sedanterlik düzeylerinin karşılaştırılabilir olduğunu gösteren veriler vardır (Dreyer Gillette ve diğerleri, 2015; McCoy ve diğerleri, 2016; Montes, 2016). Macmullin ve diğerleri (2016)'nin yapmış olduğu anket çalışmasında, elektronik ortamın otizm spektrum bozukluğu olan çocukların ebeveynleri, otizm spektrum bozukluğu olmayan çocukların ebeveynlerine kıyasla çocuklarının hayatını olumsuz etkilediği belirtmiştir. Ayrıca, yüksek düzeyde sedanter düzeye sahip otizm spektrum bozukluğu olan çocukların sosyal ve akademik becerileri geliştirmek için daha az fırsata sahip olduklarını vurgulamaktadırlar (Macmullin ve diğerleri, 2016). Tersine, ekran tabanlı teknolojilerin otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar için yararlı kullanımları, fazladan hareketsizliğe katkıda bulunsalar bile göz ardı edilmemelidir. Örneğin teknoloji, bozukluğun temel sosyal iletişim eksikliklerini hedef alan müdahalelerin sağlanması için (Wainer ve Ingersoll, 2011) ve video modelleme ve bilgisayar tabanlı öğretim gibi stratejiler yoluyla öğretme ve öğrenmeyi kolaylaştırmak için etkili bir şekilde kullanılabilir (Burton ve diğerleri, 2013; McCoy ve diğerleri, 2016).

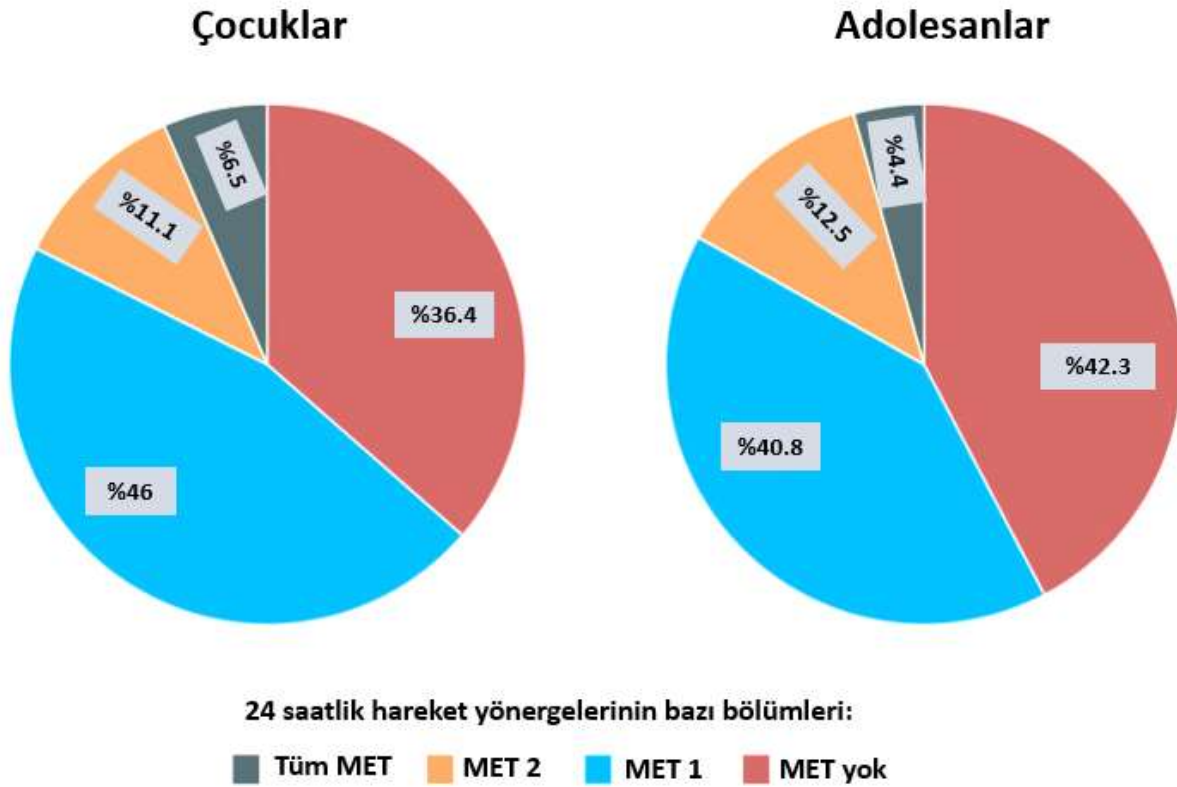
Gençler arasında sağlığın geliştirilmesi için uykunun önemi, daha uzun uyku süresi ile daha düşük yağlanma, daha iyi duygusal düzenleme, daha iyi akademik başarı ve daha iyi yaşam kalitesi/mutluluk hali arasında pozitif ilişkiler olduğunu gösteren çoklu meta-analizlerle desteklenmektedir (Chaput ve diğerleri, 2016; Wu ve diğerleri, 2017). Ek olarak, otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar arasında daha kötü uyku sağlığı, fiziksel saldırganlık, sinirlilik, dikkatsizlik ve hiperaktivite gibi gündüz zorlayıcı davranışlarda ve artan aile stresi artışıyla ilişkilidir (Cortesi ve diğerleri, 2010; Mazurek ve Sohl, 2016; Johnson ve diğerleri, 2018). Literatürde otizm spektrum bozukluğu olan çocukların uyku sağlığının (daha kısa uyku süresi dahil) tipik gelişen akranlarına kıyasla daha kötü olduğu konusunda genel bir fikir birliği vardır (Krakowiak ve diğerleri, 2008; Richdale ve Schreck, 2009; van der Heijden ve diğerleri, 2018). Bazı kanıtlar uyku süresinin otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar ve tipik gelişen adölesanlar arasında karşılaştırılabilir olduğunu öne sürse de (Baker ve diğerleri, 2013; Dreyer ve diğerleri, 2015), diğer araştırmalar çelişkili bulgular bildirerek otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar arasında uyku sorunlarının ergenliğe kadar devam etme eğiliminde olduğunu göstermiştir (Hodge ve diğerleri, 2014; Sivertsen ve diğerleri, 2012).

Amerika Birleşik Devletleri Sağlık ve İnsani Hizmetler Departmanı'nın Sağlıklı İnsanlar 2020 girişiminde çocuklar ve adölesanlar için fiziksel aktiviteye katılımın sağladığı sağlık yararları vurgulanmıştır ve gelişmiş kardiyorespiratuar, kas uygunluğu, gelişmiş kemik sağlığı, azalan vücut yağı ve azalan depresif durumlarını içermektedir (HHS, 2008a). Amerikalılar için Fiziksel Aktivite Yönergeleri, 6-17 yaş arası çocukların ve adölesanların bu

sağlık faydalarını elde etmek için her gün en az 60 dakika orta-yüksek yoğunlukta fiziksel aktivite yapmalarını önermektedir (HHS, 2008b). Sağlık ve yaşam kalitesi için fiziksel aktivitenin önemini destekleyen güçlü kanıtlara rağmen, ulusal düzeyde temsili bir örneklemden elde edilen veriler, 6-11 yaş arası çocukların yalnızca %42'sinin ve 12-19 yaş arası adölesanların %8'inin Kılavuz İlkeleri karşıladığını göstermektedir (Troiano ve diğerleri, 2008). Ayrıca daha yeni veriler, Amerika'da gençlerinin yalnızca %25'inin günde 60 dakika orta-yüksek yoğunlukta fiziksel aktivite ile meşgul olduğunu desteklemektedir (Fakhouri ve diğerleri, 2014).

Otizm spektrum bozukluğu olan gençlerin fiziksel aktivite alışkanlıklarına artan ilgi kısmen otizm spektrum bozukluğunun artan prevalansına, yüksek aşırı kilo ve obezite oranlarına bağlanabilir (Borremans ve diğerleri, 2010; Broder-Fingert ve diğerleri, 2014; Curtin ve diğerleri, 2010; Egan ve diğerleri, 2013; Hill ve diğerleri, 2015; Kern ve diğerleri, 2013; Must ve diğerleri, 2016; Pan ve diğerleri 2016; Tyler ve diğerleri, 2014). En güncel kanıtlar, otizm spektrum bozukluğu olan çocuk ve adölesanların yeterince aktif olmadıklarını ve Hastalık Kontrol Merkezi'nin Fiziksel Aktivite Yönergelerini karşılamada yetersiz kaldıklarını göstermektedir (Bandini ve diğerleri, 2013; Obrusnikova ve Cavalier, 2011; Memari ve diğerleri, 2015; McDonald ve diğerleri, 2011). Çeşitli araştırmalar, otizm spektrum bozukluğu olan gençlerin tipik olarak gelişen akranlarına göre fiziksel olarak daha az aktif olduklarını bulmuştur (McCoy ve diğerleri, 2016; Pan ve diğerleri, 2016; Tyler ve diğerleri, 2014). Bu durum tüm yaş gruplarında tutarlı bir şekilde gözlemlenmiştir (Bandini ve diğerleri, 2013; Rosser Sandt ve Frey, 2005). Otizm spektrum bozukluğu olan çocukların, tipik gelişen çocuklara göre daha az sıklıkta ve daha az çeşitlilikte etkinliklere katıldıkları bildirilmektedir (Bandini ve diğerleri, 2013). Bu durum gruplar arasındaki bazı farklılıkları açıklayabilir. Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar ve adölesanlar arasında yapılan kesitsel çalışmalarda düzenli olarak gözlemlenen daha büyük çocuklar ve e adölesanlarda daha düşük fiziksel aktivite seviyeleri özellikle endişe vericidir (MacDonald ve diğerleri, 2011; Pan ve Frey, 2006).

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Çocuk Sağlığı Araştırmasından alınan otizm spektrum bozukluğu olan genç yetişkinler arasındaki fiziksel aktivite dağılımı Şekil 7'de özetlenmiştir (bkz. Şekil 7). Açıkça, genel popülasyonda ve özellikle otizm spektrum bozukluğu olanlarda çok sayıda kronik hastalık ve sağlık kaygısı ile ilişkisi göz önüne alındığında, otizm spektrum bozukluğu hastalarında fiziksel hareketsizlik endişe verici bir konudur (Barker ve diğerleri, 2019).



Şekil 7. OSB'li çocuk ve adolesanlar 24 saatlik hareket kılavuzlarının (fiziksel aktivite, ekran süresi ve uyku süresi önerileri) dağılımı (Plaza-Diaz ve diğerleri, 2022)

Bir egzersiz programı, fiziksel uygunluğu geliştirmek veya sürdürmek için tasarlanmış yapılandırılmış, planlanmış bir fiziksel aktivite şeklidir (Aragon-Vela ve diğerleri, 2021; Caspersen ve diğerleri, 1985). Bir dizi ruh sağlığı bozukluğu, fiziksel egzersiz yoluyla yönetilmiş ve hatta başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Önerilen olası mekanizmalar, anti-enflamatuar durumu etkileyen moleküler değişikliklerin yanı sıra periferik ve merkezi sinir sistemini etkileyen diğer mekanizmaları da içermektedir (Ignacio ve diğerleri, 2019; Toscano ve diğerleri, 2021). Fiziksel egzersiz, semptomatoloji ve ilişkili komorbiditeler (Toscano ve diğerleri, 2021) dahil olmak üzere otizm spektrum bozukluğu olan gençlerde (Geslak ve Boudreaux, 2021; Toscano ve diğerleri, 2018) çeşitli sağlık yönlerini iyileştirmek veya semptomları hafifletmek için umut verici, farmakolojik olmayan bir yaklaşımdır. Yapılan meta-analiz ve sistematik incelemelerde, fiziksel egzersiz programlarının, basmakalıp davranışların yanı sıra, çocuklarda sosyal etkileşim ve yürütücü işlevlerdeki (özellikle bilişsel esneklik ve davranışın engellenmesi açısından) eksikliklerin azaltılması üzerinde, motor beceriler veya sosyalleşme beceriler ve kalıplaşmış motor davranışlar üzerinde olumlu etkisini göstermiştir (Bremer ve diğerleri, 2016; Liang ve diğerleri, 2022; Petrus ve diğerleri, 2008; Sowa ve Meulenbroek, 2012; Teh ve diğerleri, 2022; Toscano ve diğerleri, 2021).

8 ile 48 hafta süren 10-90 dakikalık seanslardan oluşan fiziksel egzersiz programlarının tümü değerlendirilmiştir (Ferreira ve diğerleri, 2019; Schmitz ve diğerleri, 2017) (bkz. Tablo 4). Otizm spektrum bozukluğu olan çocuk ve adölesanlarda fiziksel aktivitenin yararlı etkileri görülürken, optimal dozaj (egzersizin yoğunluğu, süresi ve sıklığı) belirlenmemiştir ve kişiden kişiye değişiklik gösterebilir (Toscano ve diğerleri, 2021).

Tablo 4

OSB'li çocuk ve adölesanlarda fiziksel aktivitenin klinik etkileri (Toscano ve diğerleri, 2021)

Fiziksel Aktivite Türleri	Klinik Etki	Referans
Su egzersizleri	Uyku gecikmesi ve süresinde iyileştirmeler	(Oriel ve diğerleri, 2016; Pan, 2010; Yılmaz ve diğerleri, 2004)
Yürüyüş/Koşu	Kilo yönetimi ve akademik katılımı iyileştirmeler	(Oriel ve diğerleri, 2011; Pitetti ve diğerleri, 2007)
Bisikletçilik	Kendini düzenleme ve fiziksel aktivitede iyileştirmeler	(Todd ve diğerleri, 2010)
Yoga ve dans	Sınıf davranışlarında, davranışsal belirtilerde ve depresyonda iyileşmeler	(Koenig ve diğerleri, 2012; Rosenblatt ve diğerleri, 2011)
Dövüş sanatları	Basmakalıp ve iletişim açıklarında iyileştirmeler	(Bahrami ve diğerleri, 2012; Bahrami ve diğerleri, 2016; Movahedi ve diğerleri, 2013)
Ata binme	Yürütme işlevi, sinirlilik ve basmakalıp davranışta iyileşmeler	(Borgi ve diğerleri, 2016; Gabriels ve diğerleri, 2012)
Temel hareket becerileri	Anksiyete belirtilerinde iyileşmeler	(Carey ve diğerleri, 2022)
Basketbol	Uyku kalitesinde iyileştirmeler	(Tse ve diğerleri, 2019)
Futbol temelli eğitim	Yürütme işlevinde iyileştirmeler	(Ji ve diğerleri, 2022)

Egzersiz, otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar ve adölesanlar için çok sayıda fayda sağlıyor gibi görünse de, şu anda bu bireyler için fiziksel egzersiz programlarının özelliklerine ilişkin herhangi bir özel kılavuz veya öneri bulunmamaktadır. Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar için fiziksel egzersiz programlarının tasarlanması ve uygulanması, motor becerileri, sosyal etkileşimi, duyuşal işlemeyi ve çevresel faktörleri hesaba katarak çeşitli zorluklar ortaya çıkarabilir. Çocuğun ilgi ve yetenek düzeyine uygun egzersizi iletmek ve öğretmek için otizm spektrum bozukluğuna hedefli fiziksel egzersiz programının ortamına özel dikkat gösterilmesi önemlidir (Coffey ve diğerleri, 2021). Bu, programı planlarken aydınlatma, ses ve alanın büyüklüğü gibi çevresel faktörlerin dikkate alınmasını içermektedir (Healy ve diğerleri, 2013; Menear ve Smith, 2008). Otizm spektrum bozukluğu olan bireylere öğretmek için etkili

yöntemler arasında görsel destekler (örneğin; görsel programlar, fotoğraflar, video modelleme vb.) yer almaktadır (Geslak ve Boudreaux, 2021; Hume ve diğerleri, 2014; Toscano ve diğerleri, 2021). Ek olarak, bazı egzersizler ister bireysel ister grup halinde yapılsın eşit derecede etkili olabilir (Teh ve diğerleri, 2022). Bazı araştırmacılar ise bireylerin grup temelli egzersize katılmayı zorlayıcı bulduğunu göstermiş (Stanish ve diğerleri, 2015), egzersiz programlarının çocuğun tercihlerine göre uygulanması gerektiğini öne sürmüştür (Geslak ve Boudreaux, 2021; Teh ve diğerleri, 2022).

Genel olarak, her çocuk/ergen, tedavide "herkese uyan tek beden" metodolojisi olmaksızın, egzersize ilgi ve kapasite açısından farklıdır. Engelleri azaltmak (örneğin; esnek olmayan sınıf seçenekleri, sosyal iletişim güçlükleri, aşırı uyarıcı ortamlar vb.) ve kolaylaştırıcıları (örneğin; uyarlanabilir ekipman, akran gönüllüleri, özel eğitilmiş personel vb.) en üst düzeye çıkarmak için fiziksel egzersiz programlarının uyarlanması en uygun yaklaşımı oluşturacaktır (Plaza-Diaz ve diğerleri, 2022).

2.2. Mikrobiyota

Mikrobiyom ekosistemindeki çeşitli organizmalara mikrobiyota denir. Mikrobiyota bakteri, fajları içeren virüs, mantar, ökarya ve arkeadır. Mikrobiyom, türüne, dağılımına ve hayvan/insan sağlığı üzerindeki etkilerine göre sınıflandırılabilir (bkz. Tablo 5). Bugüne kadar yapılan araştırmaların çoğu, diğer mikroplara göre baskınlıkları göz önüne alındığında, bakteriyel mikrobiyota ve bunların mikrobiyom içindeki rollerine odaklanmıştır (Amon ve Sanderson, 2017; Lawley ve Walker, 2013; Thursby ve Juge, 2017).

Tablo 5

Mikrobiyotanın sınıflandırılması (El-Sayed ve diğerleri, 2021)

Mikrobiyotanın Sınıflandırılması		
Tip	Dağıtım	Rol
1. Bakteri	• Dış mikrobiyota (dış deride)	1. Faydalı mikrobiyota (örneğin; SCFA ve vitamin üreten bakteri/probiyotikler)
2. Arkea	• Dahili mikrobiyota ➤ Bağırsak mikrobiyotası ➤ Oral mikrobiyota ➤ Naris mikrobiyotası ➤ Vajinal mikrobiyota ➤ Süt mikrobiyotası	
3. Mantarlar		
4. Tek hücreli		
5. Virüsler (virom) ➤ Bitki kaynaklı virüsler ➤ Dev virüsler ➤ Bakteriyofajlar		
		2. Patojenik mikrobiyota (örneğin; kanser ve metabolik sendroma neden olan bakteriler)

Mikrobiyotanın sağlığımız ve hastalık durumumuz üzerindeki etkisi birçok yönde uygulanmaktadır. Metabolik, otoimmünojenik ve nörodejeneratif hastalıkları indükleyebilir/değiştirebilirler. Ek olarak, konak immün yanıtını düzenlerler ve ilaç etkileşimlerini modüle ederler (Grice ve Segre, 2012). İnsan kaynaklı hücrelerin insan vücudundaki toplam canlı hücre sayısının sadece %10'unu oluşturduğu bilinirse, sağlığımız üzerindeki etkilerini anlayabiliriz. Karşılaştırıldığında, mikrobiyota hücrelerin geri kalan %90'ını temsil eder. Benzer şekilde, vücudumuzdaki benzersiz genlerin yalnızca %1'i insan kökenlidir ve geri kalan %99'u bağırsaklara ve ağız boşluğunun mikrobiyotasına aittir. Bu nedenle, insan mikrobiyomu ikinci genomumuz olarak kabul edilir (Grice ve Segre, 2012; Scarpellini ve diğerleri, 2015; Tremlett ve diğerleri, 2017).

Bağırsakların yanı sıra, mikrobiyota ayrıca ağız boşluğu, burun delikleri, vajina, meme ve deride kolonize olabilir (bkz. Tablo 6). Oral mikrobiyota esas olarak streptokoklardan ve daha az ölçüde *Veillonella*, *Gamella*, *Rothia*, *Fusobacterium* ve *Neisseria* gibi diğer türlerden oluşur. Oral mikrobiyota, ağız sağlığının korunması için gerekli olmasına rağmen, çürük (*Streptococcus mutans*, *Veillonella*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Propionibacterium* tarafından) ve periodontitis (*Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola* ve *Tannerella*) gibi çeşitli hastalıklara neden olabilir (Aas ve diğerleri, 2008; Belda-Ferre ve diğerleri, 2011; Bik ve diğerleri, 2010).

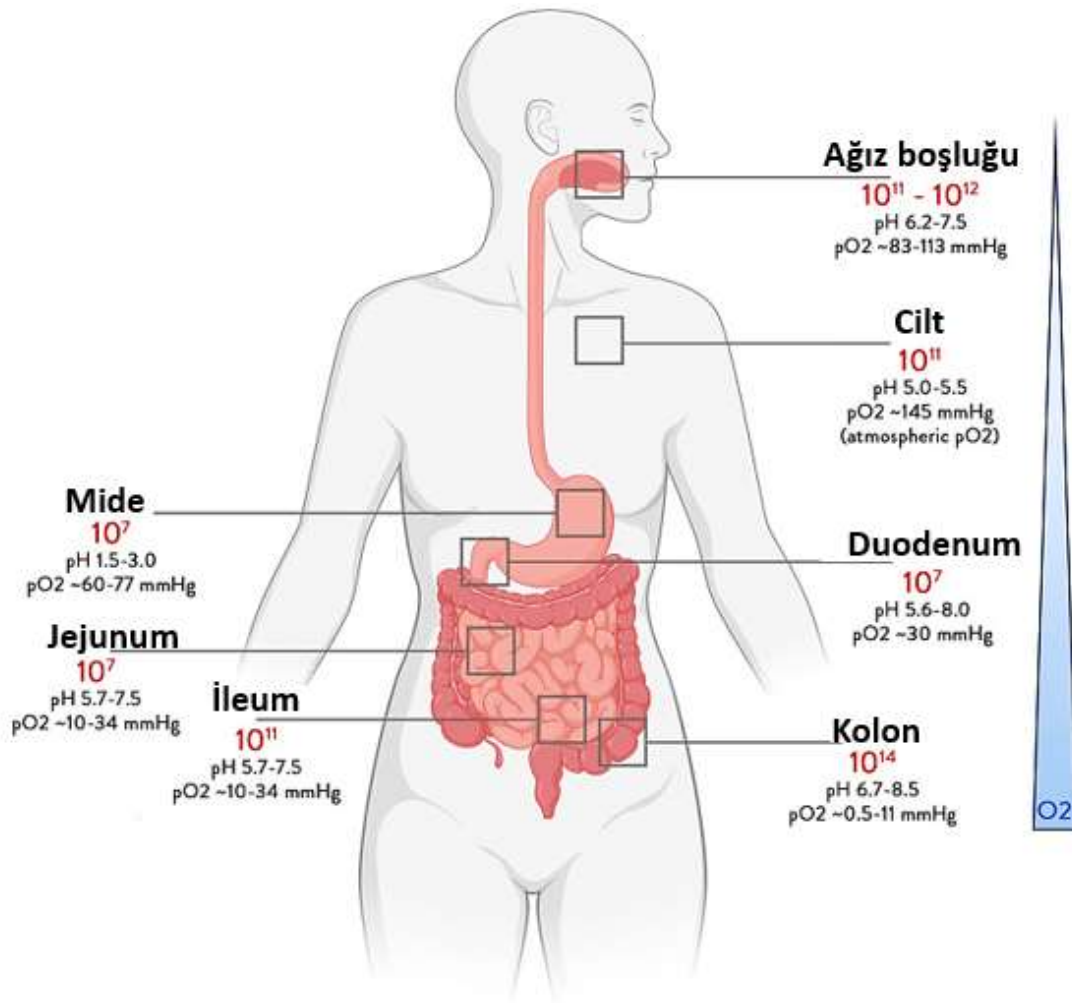
Tablo 6

Mikrobiyota kompozisyonunu etkileyen faktörler (Plaza-Diaz ve diğerleri, 2022)

Mikrobiyota Kompozisyonunu Etkileyen Faktörler	
Beslenme alışkanlıkları	- Hamilelik sırasında - Doğumdan sonra
	Ağırlıklı olarak kırmızı et, lif ve iyi ve kötü katı ve sıvı yağların tüketimi
Çevresel	Doğum şekli (sezaryen veya doğal doğum)
	Vajinal mikrofloranın fetüs tarafından yutulması, yenidoğanın bağırsak mikrobiyomunu zenginleştirir.
Genetik (Miras)	Temel olarak her iki ebeveyninden kalıtsal epigenetik faktörler
	Ebeveyn epigenomunu modüle eden beslenme ve çevresel faktörler nedeniyle
Yaşam tarzı	Sigara, alkol tüketimi ve egzersiz
	Örneğin; gelişmekte olan ülkelerdeki yaşam tarzına karşı batılılaşmış yaşam tarzı
Antibiyotikler	İki ucu keskin bir silah
Bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu	Prebiyotikler, probiyotikler
Enfeksiyonlar	Sadece mikrobiyota viral ve bakteriyel enfeksiyonları etkilemekle kalmaz, aynı zamanda tersi de olur.

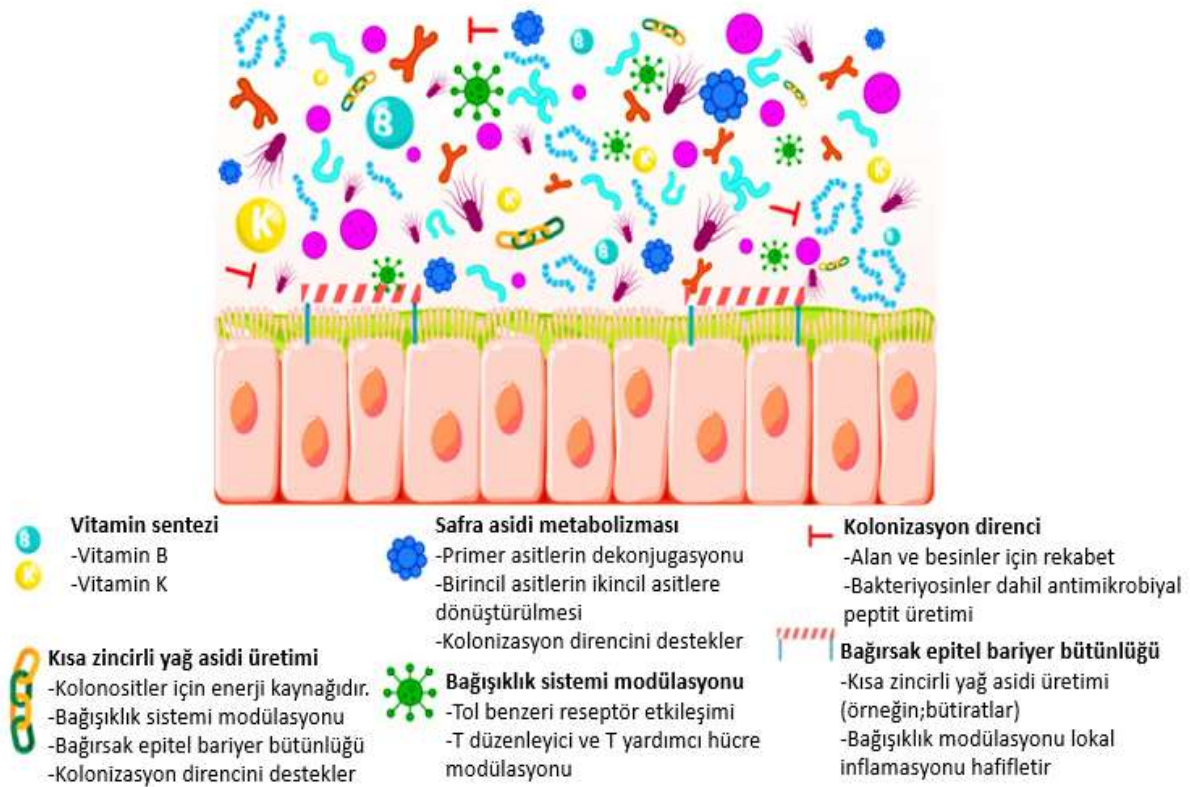
Daha önce listelenen bakteri türlerinin yanı sıra, virüsler (özellikle bakteriyofajlar) ayrıca oral mikrobiyota topluluğunda (tükürük viromları olarak bilinir) temsil edilir ve ağız hastalıklarının tetiklenmesinde önemli bir rol oynayabilir (Pride ve diğerleri, 2012). Oral mikrobiyotanın zararlı etkisinin, sistemik hastalıkları tetiklemek için dış hastalıklarını tetiklemenin ötesine geçtiği belirtilmektedir. En iyi örneklerden biri, periodontitis ile diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların (örneğin; ateroskleroz ve inme) indüksiyonu arasındaki bağlantıdır; burada arteriosklerotik arter duvarlarını daraltan kolesterol kısmı oral mikrobiyota tarafından sentezlenir ve diyet kaynaklı değildir (Koren ve diğerleri 2011; Leishman ve diğerleri, 2010; Patrakka ve diğerleri, 2019).

İnsan mikrobiyomu burada doğumdan itibaren vücudumuzda kolonize olan ve dikey olarak aktarılan mikropların, genlerinin ve ürünlerinin koleksiyonu olarak kabul edilmektedir (Korpela ve de Vos, 2018; Korpela ve diğerleri, 2020). Tüm vücut bölgeleri kolonize olurken en yüksek mikrobiyal sayılar, kapsamlı bir şekilde incelenen bağırsakta bulunur (Lloyd-Price ve diğerleri, 2017) (bkz. Şekil 8).



Şekil 8. Farklı vücut bölgelerine göre toplam bakteri bolluğu (de Vos ve diğerleri, 2022)

2.2.1. Sağlıklı Bir Mikrobiyotanın İşlevleri: Mikrobiyom, çeşitli bolluklarda bulunan çeşitli kommensal organizmalar topluluğundan oluşur. Bu organizmalar, karmaşık ve çok yönlü sayısız yolla etkileşime girer; mikrobiyal ve konak ilişkisi tam olarak anlaşılmamıştır. Ancak araştırmalar, kommensal bağırsak mikrobiyotasının çeşitli sağlıklı ve yararlı işlevlere katıldığını göstermektedir. Bağırsak mikrobiyom ekosistemindeki bakterilerin bağırsak epitel bütünlüğünün korunmasında, sindirimde, metabolizmada ve vitaminler dahil faydalı maddelerin sentezinde önemli roller oynadığı gösterilmiştir (Kho ve Lal, 2018). Mikrobiyom ayrıca bağışıklık sistemlerimizle etkileşime girerek ve bağışıklık sistemlerimizi modüle ederek enfeksiyon ve iltihaplanma ile mücadeleye yardımcı olur (Thursby ve Juge, 2017) (bkz Şekil 9). Bu işlevlerden bazıları, farklı filumlara ait birkaç bakteri tarafından gerçekleştirilebilirken, diğer işlevlerin seçilmiş bakteriler tarafından tamamlayıcı veya simbiyotik bir şekilde gerçekleştirildiği görülmektedir. Anlayışımız gelişmeye devam etse de, bağırsak mikrobiyotası arasında iyi tanımlanmış birkaç kritik fonksiyon aşağıda tartışılmıştır (Bidell ve diğerleri, 2022).



Şekil 9. Bağırsak mikrobiyomu, çeşitli sağlıklı ve yararlı işlevlere katılan, çeşitli bolluklarda bulunan çeşitli kommensal organizmalar topluluğu görseli (Bidell ve diğerleri, 2022)

2.2.1.1. Koruma Fonksiyonları: Kolonizasyon direnci, homeostatik bolluklarda çeşitli bağırsak mikropları konsorsiyumu tarafından sunulan yararlı bir işlev, kolonizasyon direncidir. Kolonizasyon direnci, karmaşık olsa da, genellikle bağırsak mikrobiyotasının potansiyel olarak patojenik bakterilerle yerel kolonizasyon riskini azaltmak için kullandığı stratejileri ifade eder. Ayrıca, mikrobiyom topluluğunda "sağlıklı" homeostatik bakteri bolluğunun korunmasına yardımcı olan stratejilere atıfta bulunur. Örneğin; bağırsak mikropları, çevredeki organizmalarla besin ve alan için rekabet ederek niş popülasyonların aşırı büyümesini önlemeye yardımcı olur (Kho ve Lal, 2018; Lawley ve Walker, 2013). Ayrıca bazı bakteriler aşırı büyümeyi azaltmak ve/veya yabancı kabul edilen hücreleri hedeflemek için kendi antimikrobiyal sistemlerini sergiler. Bazı kommensaller, bakteriyosin adı verilen ve gözenek oluşumunu, nükleik asit bozunmasını ve/veya hücre duvarı sentezine müdahaleyi indükleyerek çevredeki türler ve hatta kaynak türler içindeki farklı suşlar için oldukça toksik olabilen yayılabilir proteinler salgılar. *Bacteroidetes* ve *Proteobacteria*, genetik olarak özdeş olmayan çevredeki hücrelere zarar verebilecek antibakteriyel salgılama sistemleri sergiler. Kolonizasyon

direnci mekanizmaları değişkenlik gösterse de, bu işlevlerin tümü, aynı anda konakçıya lokal ve sistemik enfeksiyon riskini azaltırken bağırsak mikrobiyomu homeostazını korumaya yardımcı olmayı amaçlar (Wexler ve Goodman, 2017).

Bağıışıklık modülasyonu, mikrobiyota, çeşitli karmaşık ve tam olarak anlaşılamayan mekanizmalar yoluyla hem doğuştan hem de adaptif bağıışıklığa yardımcı olmaktadır (Kho ve Lal, 2018). Mikrobiyota, bağırsakta pro- ve anti-inflamatuar yanıtları modüle etmeye yardımcı olmak için çeşitli mekanizmalar yoluyla konakçı bağıışıklık sistemi ile etkileşime girer. Sağlıklı bir durumda, kommensallerin, konakçı bağıışıklık sisteminin mikrobiyal "dost" veya "düşman" arasında ayırım yapmasına yardımcı olduğu ve böylece sırasıyla bir inflamatuvar yanıtı yumuşatmaya veya indüklemeye yardımcı olduğu görülmektedir. Örneğin; bağırsak epitelindeki Toll benzeri reseptörler, vücudun bağıışıklık sisteminin tanıdık kommensalleri patojenik mikroplardan ayırt etmesine yardımcı olmak için yerel bakterilerle etkileşime girer. Ayrıca kommensal bakterilerin bağırsakta immünoglobulin A salgılanmasına yardımcı olduğu öne sürülmüştür (Kho ve Lal, 2018; Lawley ve Walker, 2013). *Firmicutes* (örneğin; *Clostridia* türleri), *Bacteroidetes* (örneğin; *B. fragilis*) ve *Bifidobacterium infantis*'in tümü, düzenleyici T-hücre alımı ile ilişkilendirilmiştir (Kho ve Lal, 2018; Lawley ve Walker, 2013; Wexler ve Goodman, 2017). *Firmicutes* filumunun *Faecalibacterium prausnitzii* gibi diğer bakterilerin proinflamatuvar sitokinlerin (örneğin; IL-12) düzeylerini düşürdüğü ve antiinflamatuvar sitokinlerin (örneğin; IL-10) düzeylerini artırdığı görülmektedir (Kho ve Lal, 2018). Bu nedenle, bağırsak mikrobiyomunun yalnızca uygun bir inflamatuvar bağıışıklık tepkisini (örneğin; enfeksiyon ortamında) indüklemeye yardımcı olmadığı, aynı zamanda sağlıklı bağırsak epitelinin korunmasını desteklemek için "gereksiz" inflamasyonu hafiflettiği görülmektedir (Kho ve Lal, 2018; Lawley ve Walker, 2013).

2.2.1.2. Metabolik Fonksiyonlar: *Safra asidi homeostazı*, karaciğerde üretilen safra asitleri, yağ sindirimine ve yağda çözünen vitaminlerin ince bağırsağa salgılanmasıyla emilmesine yardımcı olur. Primer safra asitleri konjuge formlarında salgılanırken, birkaç kommensal (*Firmicutes*, örneğin, *Clostridium*, *Lactobacillus* ve *Enterococcus* türleri; *Bacteroidetes*, örneğin, *Bacteroides* türleri; ve *Actinobacteria*, örneğin *Bifidobacterium* türleri) bir safra tuzu hidrolaz enzimi ifade eder bu, asitleri tekrar konjuge olmayan bir forma dekonjuge eder (Urdaneta ve Casadesús, 2017; Winston ve Theriot, 2016).

Kalın bağırsağa ulaşan birincil safra asitlerinin küçük bir yüzdesi, kommensaller tarafından ikincil safra asitlerine dönüştürülür. Bu işlem, alfa dehidroksilaz enzimlerini eksprese eden seçilmiş mikrobiyota tarafından gerçekleştirilir (Winston ve Theriot, 2016). Bu

rolde en iyi karakterize edilen tür *Clostridium scindens*'tir (Shen, 2015; Qian ve diğerleri, 2020; Winston ve Theriot, 2016). Hem birincil hem de ikincil safra asitleri glikoz metabolizmasında yer alır ve kolonizasyon direncini destekleyen antimikrobiyal özelliklerine sahiptir (Kho ve Lal, 2018). Sekonder safra asitleri, özellikle *Clostridioides difficile* büyümesinin inhibe edilmesinde büyük rol oynar (Shen, 2015). Mikrobiyotanın safra asidi homeostazında oynadığı temel rol göz önüne alındığında, bu "sağlıklı" (yani, kolondaki birincil safra asitlerine göre ikincil safra asitlerinin baskınlığı) ve "sağlıksız" mikrobiyomu ayırt etmeye yardımcı olmak için gelişmekte olan bir biyobelirteçtir (Qian ve diğerleri, 2020).

Kısa zincirli yağ asidi üretimi, bağırsak mikrobiyotası, konakçının diyetinden emilmemiş nişastaları ve çözünür diyet lifini fermente eder, bu da kısa zincirli yağ asitlerinin oluşmasına neden olur (Kho ve Lal, 2018; Lawley ve Walker, 2013). Lif açısından zengin diyetler (örneğin; bitki bazlı) ve fermente gıdalar bu nedenle kısa zincirli yağ asitleri kaynakları oldukları için "bağırsak sağlığına uygun" kabul edilirler. En baskın kısa zincirli yağ asitleri, bütirat, propiyonat ve asetatır (Lawley ve Walker, 2013). Kısa zincirli yağ asitleri üretimi mikrobiyota arasında yaygındır ve spesifik kısa zincirli yağ asitleri üretimi spesifik bakteri grupları arasında değişiklik gösterir (Sorbara ve Pamer, 2022). Bütirat oluşumu, kolonik epitel hücrelerinin tercih edilen enerji kaynağı olduğu için özellikle önemlidir. Firmicutes filumunun birkaç üyesi (örneğin; *Roseburia* ve *Ruminococcus* suşları) önemli bütirat üreticileridir (Lawley ve Walker, 2013; Sorbara ve Pamer, 2022). Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen bütiratın kolon hücrelerine enerji sağlayarak konakçının kalori ihtiyacının %5-10'unu sağladığı tahmin edilmektedir (Kho ve Lal, 2018; Lawley ve Walker, 2013). Kısa zincirli yağ asitlerinin ayrıca iştah ve glikoz toleransı dahil olmak üzere başka işlevlerde yer aldığı inanılmaktadır (Kho ve Lal, 2018). Ayrıca kısa zincirli yağ asitlerinin, bağırsak epiteli üzerindeki belirli sitokinlerin proinflamatuvar etkilerini antagonize etme ve yerel aktiviteyi uyarmak veya bastırmak için nötrofillerle etkileşime girme yeteneği dahil olmak üzere çeşitli immün modüle edici özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (Lawley ve Walker, 2013). Bu nedenle kısa zincirli yağ asitleri, hem epitel hücrelerine enerji sağlayarak hem de lokal inflamasyonu yumuşatarak bağırsak bariyeri sağlığına önemli katkılarda bulunur (Kho ve Lal, 2018; Lawley ve Walker, 2013). Bu işlevler, yüksek lifli bir diyetin sözde sağlık yararlarını ve tersine, geleneksel bir batı diyetiyle ilişkili potansiyel fayda kaybını destekler (McBurney ve diğerleri, 2019).

Vitamin sentezi, bağırsak mikrobiyotası, seçilmiş vitaminlerin sentezi için gereklidir. Siyanokobalamin gibi endojen B vitaminleri, DNA replikasyonu ve onarımı da dahil olmak üzere bir dizi sağlıklı metabolik süreç için gerekli olan bağırsak mikrobiyotası (örneğin; *Firmicutes*, *Actinobacteria* ve *Proteobacteria* suşları) tarafından özel olarak sentezlenir. Kho

ve Lal, 2018; Wexler ve Goodman, 2017). *Bacteroides fragilis*, *Eubacterium lentum*, *Enterobacter agglomerans*, *Serratia marcescens* ve *Enterococcus faecium* dahil olmak üzere birkaç kommensal bakteri de K vitamini üretir. Bu bakterilerin bolluklarındaki değişiklik bu nedenle bu endojen vitaminlerin mevcudiyetini etkileyebilir (Kho ve Lal, 2018).

2.3. Bağırsak Mikrobiyotası

Dünya mikrobiyomu, gezegenin biyolojik çeşitliliğinin çoğunu temsil eder. Mikrobiyal yaşam, Dünya'da yaşayan ilk canlıydı (Schopf, 1994). Mikroplar, küresel besin döngülerini, sera gazı değişimini ve ayrıca hastalık bulaşmasını ve korunmayı düzenler, böylece gezegene temel yaşam desteği sağlar. Bitkiler, hayvanlar, toprak ve tüm ekosistemler dahil olmak üzere diğer birçok liman arasında, çok çeşitli mikroorganizmalar insan vücudunu kolonize eder ve bunların artık temel fizyolojik işlevleri düzenleyerek insan konakçıda önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (Averill ve diğerleri, 2022).

İnsan vücudunda yaşayan geniş mikroorganizma koleksiyonu ağırlıklı olarak bakterilerdir; fakat aynı zamanda virüsler, protozoalar, mantarlar ve arkelerdir. Topluca insan mikrobiyotası olarak bilinirler. Sindirim sistemlerinde yaşayan bu mikroorganizmalar bağırsak florası veya bağırsak mikrobiyotası olarak bilinir. İnsan vücudunda insan hücrelerinden daha fazla bakteri hücresi vardır; kabaca 40 trilyon bakteri hücresine karşılık sadece 30 trilyon insan hücresi vardır. Bununla birlikte, insan vücudunda "unutulmuş organ" olarak adlandırılan ekstra bir organ olarak işlev görürler, çünkü bu mikroplar sanal bir organa eşit toplu bir metabolik aktiviteye sahiptir (O'Hara ve Shanahan, 2006). Bağırsak mikroplarının kolektif genomu, bağırsak mikrobiyomu, vücuttaki insan genomunun 100 katından fazladır. Mikrobiyotanın bu kadar muazzam genetik potansiyeli göz önüne alındığında, insan vücudundaki metabolik fonksiyonlar ve immün homeostaz da dahil olmak üzere hemen hemen tüm fizyolojik süreçlerde rol oynadığı tahmin edilmektedir (Berg ve diğerleri, 2020; Butler ve diğerleri, 2019; Hasan ve Yang, 2019; Malla ve diğerleri, 2019).

Nispeten yeni bir araştırma alanı olarak kabul edilmesine rağmen, insanla ilişkili mikrobiyotaya ilişkin ilk raporlar, Antonie van Leeuwenhoek'in beş farklı türde oral bakteri tanımladığı 17. yüzyıla kadar uzanmaktadır. Sonraki yıllarda mikrobiyolojinin temelleri atılmış ve konakçı-mikroorganizma etkileşimleri hakkında bilgi birikmiştir (Almeida ve diğerleri, 2019; Drews, 2000; Leidy, 1853; Metchnikoff, 1923; Micheli, 1729; Pariente, 2019; Savage, 2001; Sonnenborn, 2016; Tan ve diğerleri, 2015). Bu erken bulgulara rağmen, alanın hızlı gelişimi ancak mikrobiyotanın temsilcilerinin laboratuvarında yetiştirilip incelendiği 20. yüzyılın

ortalarında anaerobik organizmaları kültürlenme yöntemleri kurulduğunda başlamıştır (Hungate, 1969).

2010'larda bağırsak mikrobiyom alanı, yaşam bilimleri araştırma ve endüstrisine girmiş ve bu da Forbes'un 2010'ları "Mikrobiyomun On Yılı" ilan etmesine neden olmuştur (Cat, 2019). Alandaki bu büyüme büyük ölçüde Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin "İnsan Mikrobiyomu Projesi" (NIH, 2013) ve Avrupa Birliği tarafından finanse edilen MetaHIT projesi ile ilgiliydi (MetaHIT, 2012). 2005 yılında Uluslararası İnsan Mikrobiyomu Konsorsiyumu, nihai amacı bu bilgiyi hastalıkları önlemek ve/veya tedavi etmek için uygulamak amacıyla insan sağlığı ve hastalığındaki mikrobiyomu incelemek için ortak bir çabayla kurulmuş ve yukarıda belirtilen mega projeler, hedeflerin yerine getirilmesine katkıda bulunmuştur. Bu hedefler metabolik, nörolojik ve otoimmün bozukluklar arasındaki ilişki için önemli kanıtlar sağladılar (alerjiler, enfeksiyonlar, kanserler ve insanlarda ve üzerinde yaşayan mikroorganizmalar). Spesifik olarak, hem Crohn hastalığı hem de ülseratif koliti içeren inflamatuvar bağırsak hastalıkları, irritabl bağırsak sendromu, fonksiyonel dispepsi, kabızlık, çölyak hastalığı ve daha fazlası gibi gastrointestinal hastalıklar/bozukluklar, bunlarla yakın ilişkileri ile dikkat çekmektedir. Bu bulgular ve bağırsak mikrobiyomunun ilaç metabolizmasında oynadığı temel rol nedeniyle, mikrobiyom biyoteknoloji endüstrisinde popüler bir hedef haline gelmiştir. 2010 yılında, 124 kişinin çalışmasına dayanan ilk kapsamlı insan bağırsak mikrobiyal genleri kataloğu yayınlanmıştır (Qin ve diğerleri, 2010). 2011'de İnsan Mikrobiyom Projesi 178 bakteri türünün dizisini yayınlamıştır (Proctor Lita, 2011).

DNA dizileme onlarca yıldır kullanılmasına rağmen, ancak yeni nesil dizilemenin geliştirilmesinden sonra metagenomik çalışmalar ekonomik hale gelmiştir (Birney ve diğerleri, 2007). Metagenomik terimi, sekans tabanlı biyoinformatik araçlar kullanılarak çevresel numunelerden alınan mikrobiyal toplulukların genetik çalışmalarını tanımlamak için kullanılmaktadır. Bu çalışmaların temel amacı, mikrobiyotanın taksonomik çeşitliliğini belirlemek ve fonksiyonel metagenomik yaparak bu tür örneklerin temsilcilerinin biyolojik rollerini ayırt etmektir (Riesenfeld ve diğerleri, 2004).

İnsan mikrobiyotası, insan fizyolojisi ve patolojisinde önemli bir rol oynar. Birkaç önemli açıdan sindirim sistemi ile yakın işbirliği yapar: (a) Kısa zincirli yağ asitleri dahil olmak üzere önemli metabolitler oluşturan bazı gıda fraksiyonlarının fermantasyonu veya bağırsak hücreleri tarafından besinlerin emilmesine yardımcı olarak sindirimi destekler (Jandhyala ve diğerleri, 2015); (b) gastrointestinal mukus oluşumuna katılarak ve mukozanın enzimatik aktivitesini destekleyerek sindirim sisteminin olgunlaşmasını destekler (Tomas ve diğerleri, 2013); (c) bazı bakterilerin patojenik bakterilerden koruyan antimikrobiyal maddeler saldırdığı

patojenlere ve toksinlere karşı bir bariyer işlevi görür (Caballero ve Pamer,2015); (d) bağışıklık sistemi gelişimini desteklemede koruyucu bir rol oynar; ve (e) B vitamini gibi temel vitaminlerin sentezini destekler (Magnúsdóttir ve diğerleri, 2015).

Bağırsak mikrobiyal bozulması (disbiyozis) sadece gastrointestinal rahatsızlıklara değil, diğer distal organ ve sistemlerde de rahatsızlıklara neden olur. Geçtiğimiz yıllarda, bağırsak bakterilerinin merkezi sinir sistemi fonksiyonlarını etkileyebildiği bulunmuştur (Bray, 2019; Clarke ve diğerleri, 2013; Dinan ve diğerleri, 2015; Mayer ve diğerleri, 2014). Mikrobiyota ve onun metabolik üretiminin önemli bir bileşeni olduğu bağırsak ve beyin sürekli çift yönlü iletişim halindedir. Bağırsak ve beyin, vagus siniri, bağışıklık sistemi, hormonal sistem ve bakteriyel metabolitleri ve ürünleri içeren bağırsak mikrobiyomu-beyin eksenini olarak bilinen nöro-immüno-humoral bir sinyal yolları ağı aracılığıyla bağlanır (Bravo ve diğerleri, 2011). Yaşayan mikrobiyota da dahil olmak üzere sindirim sistemine "ikinci beyin" bile denmektedir (Cohen-Sacks ve diğerleri, 2004). Disbiyozis olarak bilinen, fonksiyonel bileşimleri ve metabolik aktivitelerindeki bir dengesizliğin neden olduğu mikrobiyota homeostazının bozulması sırasında, bu yollar düzensizdir ve kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinde değişikliklere, nöroinflamasyona, bir dizi nörogelişimsel ve nörodejeneratif bozukluğa ve diğer patolojik arızalara neden olmaktadır. (Rutsch ve diğerleri, 2020). Bağırsak-beyin etkileşimi bozuklukları; Roma Vakfı kılavuzları tarafından irritable bağırsak sendromu, fonksiyonel dispepsi ve fonksiyonel kabızlık dahil bir dizi fonksiyonel gastrointestinal bozukluk için önerilen yeni bir terimdir. Bu, bu sindirim bozukluklarında bağırsak ve beyin arasındaki yanlış iletişimin merkezi rolünü vurgulamaktadır. Bağırsak mikroorganizmaları, önemli yerel ve sistemik sonuçlara sahip çeşitli metabolitler oluşturmak için diyet ve konakçıdan türetilen maddeleri dönüştürür ve metabolize eder, böylece immünolojik, nöronal ve endokrin sinyal yollarından oluşan bir ağ oluşturur (Drossman ve diğerleri, 2016).

Genel olarak bakteri kolonizasyonunun doğum sırasında başladığına inanılmaktadır (Perez-Muñoz ve diğerleri, 2017). Yenidoğan mikrobiyotası doğum şekline bağlı olarak farklılık gösterir: Vajinal yolla doğan bebeklerde annenin vajinal mikrobiyotasına benzerken, sezaryen ile doğan bebeklerde mikrobiyota annenin cilt mikrobiyotasına benzemektedir (Dominguez-Bello ve diğerleri, 2010). Prematüre doğum, beslenme şekli ve perinatal antibiyotik uygulaması da yenidoğan mikrobiyomunun gelişimini etkileyen durumlar arasındadır (Hill ve diğerleri, 2017). Son zamanlarda, doğumdan kısa bir süre önce başlayan ve doğumdan sonraki ilk birkaç hafta boyunca uzayan perinatal dönemde anne bağırsağındaki mikropların bebek bağırsağındaki mikroplarla genleri paylaştığı yeni bir anneden bebeğe mikrobiyom iletiminin yeni bir modu ortaya çıkmıştır (Vatanen ve diğerleri, 2022). Yetişkinlik

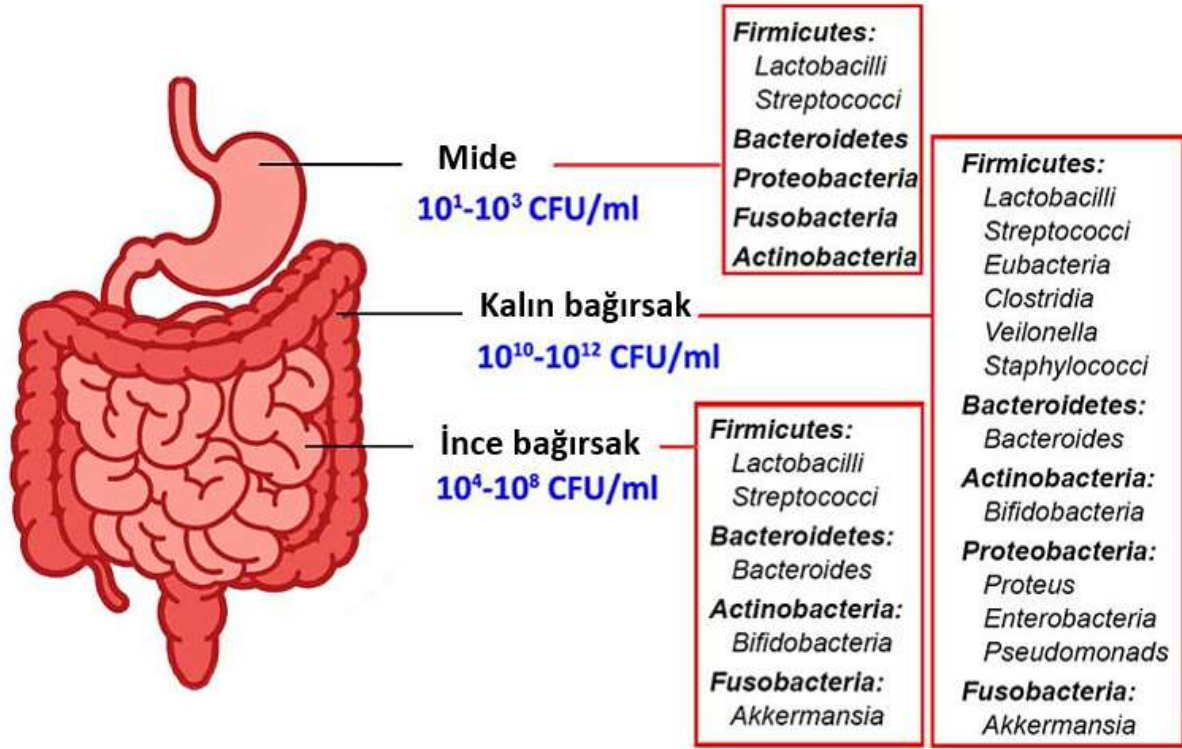
döneminde bağırsak mikrobiyota kompozisyonunun önemli bir faktörü diyetdir. Mikrobiyota bileşimindeki ani değişiklikler, diyet tarzı değişikliklerine yanıt olarak gerçekleşir. Bitki bazlı ve hayvan bazlı diyetlerde spesifik modeller bildirilmiştir. Bağırsak mikrobiyotasının gelişimi ve modifikasyonları, strese maruz kalma, çevresel koşullar, ilaç alımı, yaşam döngüsü, tıbbi bozukluklar ve prosedürler gibi diğer birçok faktörden etkilenmektedir (Baleato ve diğerleri, 2022; Keaver ve diğerleri, 2021).

İnsan bağırsağı mikrobiyotası filum adı verilen birçok gruba ayrılır. Bağırsak mikrobiyotası öncelikle *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* ve *Proteobacteria* dahil olmak üzere dört ana filumdan oluşur ve *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* bağırsak mikrobiyotasının %90'ını temsil eder (Belizari, 2015; Rinninella ve diğerleri, 2019). Bakterilerin çoğunluğu gastrointestinal kanalda bulunur ve en baskın olarak anaerobik bakteriler kalın bağırsakta bulunur (Cresci ve diğerleri, 2019).

Son yıllarda, oldukça büyük teknolojik ilerleme ve bilgi zenginliği, mikrobiyom araştırmalarının ilerlemesini destekleyerek mikrobiyom araştırmalarının insan fizyolojisi ve patolojileriyle olan ilişkisine ilişkin anlayışımızı geliştirmiştir (Pariante, 2019 Sasso ve diğerleri, 2023). İnsan bağırsağı mikrobiyomu, yukarıda bahsedildiği gibi, virüsler, arkealar, bakteriler, mayalar ve mantarlar dahil olmak üzere birbirleriyle ve konakçılarıyla karmaşık şekillerde etkileşime giren karmaşık bir mikroorganizma karışımıdır. Çeşitli zamanlarda bu etkileşimler, simbiyoz, karşılıklılık, düşmanlık ve hatta avlanmayı içerir. Bağırsak mikrobiyomu doğrudan gastrointestinal sistemle etkileşime girmez, aynı zamanda çeşitli sinyal sistemleri aracılığıyla gastrointestinal kanalda bulunan bağışıklık sistemi ve nörolojik sistemle de etkileşime girer. Gastrointestinal sinyalleme kısmen mikrobiyal metabolitler aracılık eder ve konakçıda bağırsak-beyin ekseninin düzenlenmesinde rol oynar (Kho ve Lal, 2018).

2.3.1. Gastrointestinal Sistem: Bağırsak mikrobiyomu, fizyoloji, pH ve O₂ gerilimi, akış hızları (ağızdan çekuma hızlı, sonrasında daha yavaş), substrat mevcudiyeti ve konakçı salgıları açısından değişen gastrointestinal anatomisine göre değişir (Deng ve Swanson, 2015) (bkz. Şekil 10). Mevcut bazı bakteriyel taksonlarla birlikte gastrointestinal yolunun bir temsilini sunar. Gastrointestinal yolu mide, duodenum, jejunum, ilium, çekum ve kolondan oluşur ve her ortamın pH'ı yükselir ve mideden kolona giderek daha fazla anaerobik hale gelir. Gastrointestinal yolunun her bölümü, mikrobiyom üzerinde seçici baskı uygulayan benzersiz bir ekolojik niş sunar. Aralıklı olarak besin maddelerinin sisteme girdiği ve atıkların da aralıklı olarak ayrıldığı açık bir sistemdir. Mikrobiyom, diyet, ilaçlar (özellikle

antibiyotikler), etnik köken, yaş ve genel sağlık gibi birçok faktörden etkilenir (Cresci ve Izzo, 2019; Rinninella ve diğerleri, 2019).



Şekil 10. Bağırsak mikrobiyotasına katılan bakteriler (Sasso ve diğerleri, 2023)

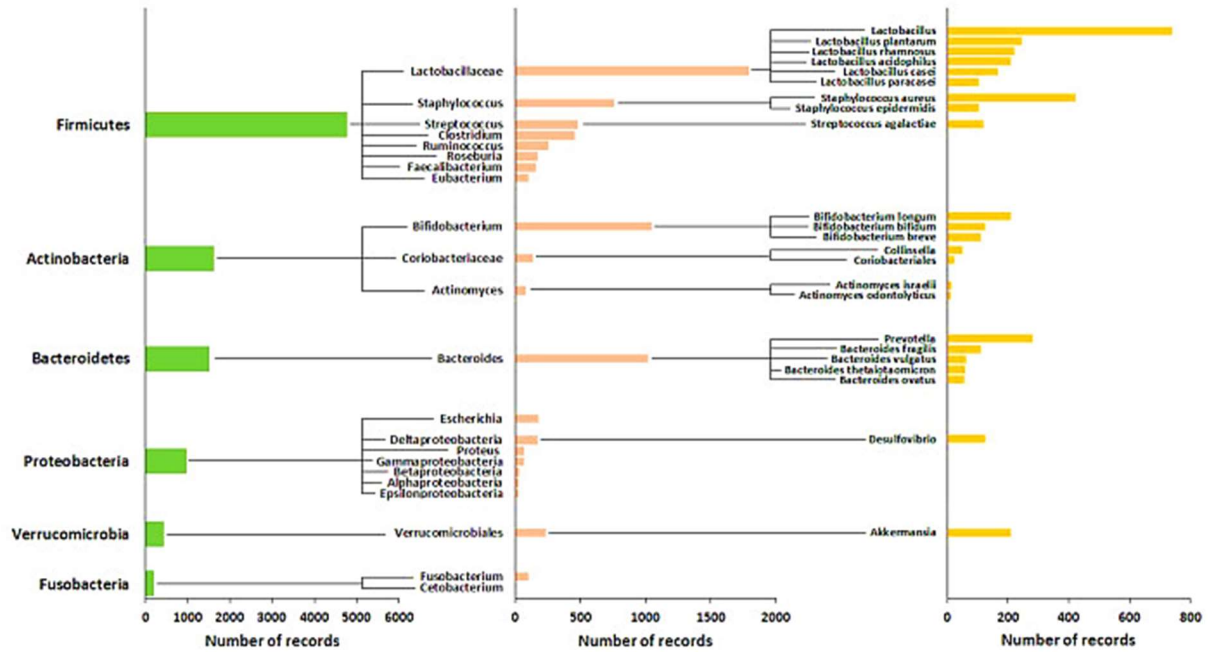
Mide aşırı asidik olduğu için aşırı bir yaşam alanıdır ($pH = \sim 1.5$). Bir zamanlar, 1982'de bu düşmanca ortamda *Helicobacter pylori* keşfedilene kadar asitliği nedeniyle steril kabul edilmekteydi. Mide ortamındaki mikrobiyal popülasyon düşük ve $10^1 - 10^3$ hücre/mL aralığındadır. Bu keşiften bu yana yapılan araştırmalar mide sıvısında *Firmicutes*, *Bacteroidetes* ve *Actinobacteria* üyelerinin baskın olduğunu ortaya çıkardı (Manson ve diğerleri 2008). Mide mukozasının *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* ve *Actinobacteria*'ya ait bakteri üyeleri açısından zengin bir çeşitliliğe sahip olduğu bulunmuştur. Sağlıklı insan midesinde cins *Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Rothia* ve *Haemophilus*'un baskın olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, mide mikrobiyotasının bileşimi dinamiktir ve diyet, ilaçlar ve hastalıklar gibi faktörlerden etkilenir (Gosh, 2021).

İnce bağırsak duodenum, jejunum ve ileumdan oluşur. Duodenumun pH değeri 5-6.8'dir. *Firmicutes*'in baskın olduğu yerlerde bakteri sayısı $10^3 - 10^4$ hücre/mL'dir (Ghosh, 2021). Jejunum ve ileum $10^4 - 10^8$ ile daha yüksek bir pH'a (6-8) sahiptir. İnce bağırsak, bir mukus tabakası ile kaplı basit kolumnar epitel dokusu ile kaplıdır ve villus ve mikrovillus nedeniyle geniş bir yüzey alanına sahiptir. Gıda duodenuma girdiğinde, pH ve bakteri yükü düşüktür. Bu ince bağırsak mukozası, *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* filumlarının üyeleriyle ilişkilidir. Gıda, duodenumda safra, bikarbonat ve sindirim enzimleri ile karıştırılır ve bağırsak içeriği kalın bağırsağa ulaştığında, gıda karışımı nötr ile alkaline pH'a dönüştürülür. İnce bağırsak, kısa geçiş süreleri (3-5 saat) ve yüksek safra konsantrasyonları göz önüne alındığında, mikrobiyal kolonizörler için daha zorlu bir ortam sağlar (Cresci ve Izzo, 2019; Ghosh, 2021).

Kalın bağırsak, çekum ve kolondan oluşur ve yavaş akış hızları ve 6 ile 7.8 arasında değişen pH ile karakterize edilir. Açık farkla en büyük mikrobiyal topluluğu barındırır. Kalın bağırsak kesinlikle anaerobiktir ve hücre yoğunluğu 10^{12} hücre /mL'ye ulaşır. Kalın bağırsak, daha büyük hacmi, orta veya daha az asidik pH'ı, düşük safra tuzları konsantrasyonu ve daha yavaş peristaltizmden kaynaklanan daha uzun tutma süresi gibi çeşitli faktörler nedeniyle gastrointestinal yolundaki en karmaşık bakteri çeşitliliğine ev sahipliği yapar. Çok çeşitli bakteri cinslerini kapsayan beş ana filum; - *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Proteobacteria* - *Clostridim*, *Fusobacterium*, *Bacteroidetes*, *Actinomyces* ve *Propionibacterium* kalın bağırsakla ilişkilidir. Diğer Gram-pozitif kokların (*Mikrokok*, *Peptokok*, *Peptostreptokok* ve *Ruminokok*) da kalın bağırsakta çok önemli roller oynadığı bildirilmiştir. Üst gastrointestinal kanalda parçalanmayan yiyecekler kalın bağırsaklara ulaşır ve mikrobiyotayı besin ve enerji ile destekler. Mevcut karbohidratlar, karbondioksit, hidrojen, metan ve kısa zincirli yağ asitlerine (öncelikle asetat, propiyonat ve bütirat) fermente edilir. Kalın bağırsakta üretilen kısa zincirli yağ asitlerinin çoğu konakçı tarafından emilir ve bir enerji kaynağı sağlar. Kısa zincirli yağ asitlerinden elde edilen enerji miktarı, toplam enerji gereksiniminin % 6-9'unu oluşturur (Ghosh, 2021; Kim, 2015; Leser ve Molbak, 2009; Rinninella ve diğerleri, 2019).

Gastrointestinal yolunun mukozal ve epitel boşlukları olarak bilinen bağırsak lümeninin mikrobiyom bileşimi oldukça çeşitlidir ve *Verrucomicrobia*, *Fusobacteria*, *Asteroplasma*, *Cyanobacteria*, *Actinobacteria*, *Lentisphaera*, *Spirochaetes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Bacilli*, *Clostridia* ve *Mollicutes*'tan oluşur. Baskın cinsler *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterococcus*, *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Dorea*, *Clostridium*, *Coprococcus*, *Weisella* ve *Lactobacillus*'tur. Bulunan diğer cinsler arasında *Granulicatella*, *Streptokok* ve *Veillonella*'dır (Cresci ve Izzo, 2019; Ghosh, 2021).

2.3.2. Gastrointestinal Yolunda Bulunan Bakteri Türleri: İnsan bağırsağındaki dört baskın filum *Firmicutes* (laktobasil içeren), *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* (*Bifidobacteria* içeren) ve *Proteobacteria*'dır. Daha düşük sayılarda bulunan diğer filumlar; *Fusobacteria* ve *Verrucobacteria*'dır. Bağırsak bakterilerinin önemli filumlarını, ailelerini ve cinslerini CAS İçerik Koleksiyonunda atıfta bulunan kayıtların sayısı açısından sunulmuştur (bkz. Şekil 11). Bu sunum, bu taksonomik grupların her birine ilişkin araştırma ilgisinin göreceli düzeyini yansıtmaktadır. Bakterilerin çoğu *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* ve *Bifidobacterium* cinslerine aittir. *Escherichia* ve *Lactobacillus* gibi diğer cinsler çok daha az oranda bulunur. *Bacteroides* cinsinden yirmi üçü insan bağırsağında bulunan tüm bakterilerin yaklaşık %30'unu oluşturur (Linares ve diğerleri, 2016).



Şekil 11. Bağırsak bakterisi filumlarının ve türlerinin CAS İçerik Koleksiyonunda temsili (Sasso ve diğerleri, 2023)

2.3.2.1. Bacteroidetes: *Bacteroidetes*, gram negatif, spor oluşturmeyen, anaerobik veya aerobik, çubuk şeklindeki bakterilerdir. İnsan mikrobiyomunda bulunan *Bacteroides fragilis*, bu filum için bir türdür. *Bacteroidetes* türlerinin çoğu üç cinse ayrılır: *Prevotella* (safraya duyarlı, orta derecede sakarolitik, pikmentli ve pigmentsiz türlerle), *Porphyromonas* (safraya duyarlı, pigmentli, asakarolitik türler) ve *Bacteroides* (safraya dirençli, pigmentsiz, sakkarolitik türler). Filumdaki diğer cinsler *Alistipes*, *Anaerorhabdus*, *Dichelobacter*, *Fibrobacter*,

Megamonas, *Mitsuo kella*, *Rikenella*, *Sebaldella*, *Tannerella* ve *Tissierella*'dır (Shah ve diğerleri, 2009). *Bacteroidetes* cinsinin bazı üyeleri, normal gastrointestinal mikrobiyotaya ait olmalarına rağmen, bağırsak mukozal bariyerinin bütünlüğü bozulursa fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilir. Bu enfeksiyonlar genellikle polimikrobiyaldir; ancak *B.gragilis* ve *B. thetaiotaomicron* en sık izole edilen türlerdir. *Porphyromonas*, *Prevotella* ve *Tannerella* cinsinin bazı üyeleri, özellikle periodontal hastalığa ve diş çürüğüne neden olabilecekleri, ağız boşluğunun iyi bilinen patojenleridir (Thomas ve diğerleri, 2011). *Bacteroidetes*'in bazı üyelerinin polisakkaritleri parçalama yeteneği, onların neden gastrointestinal kanalında geliştiğini açıklamaktadır (McKee ve diğerleri, 2021).

2.3.2.2. Firmicutes: *Firmicutes* filumu, düşük G+C DNA içeriğine sahip bakterileri içerir ve *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* ve *Ruminococcus* gibi 200'den fazla farklı türden oluşur (Rinninella ve diğerleri, 2019). Toprak, su, cilt ve gastrointestinal yolu dahil olmak üzere çeşitli yerlerde bulunabilirler. Filum, aerobları, anaerobları, spor oluşturan, saprofitik ve patojenik bakterileri içerir. İkincisi arasında kayda değer olan *Clostridium difficile* ve *Listeria monocytogenes*'dir. *Clostridium botulinum*, *Clostridium tetani*, *Clostridium perfringens* gibi *Firmicutes* ve *Staphylococcus aureus* proteinli toksinler üretebilir. Diğer önemli cinsler *Listeria*, *Paenibacillus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pediococcus* ve *Leuconostoc*'tur (Ludwig ve diğerleri, 2009). *Firmicutes*'in bazı üyeleri, bağırsakta safra asidi metabolizmasında yer alır. Biriken kanıtlar, safra asitlerinin bağırsak iltihabında ve irritabl bağırsak hastalığının gelişiminde çok önemli roller oynadığını göstermektedir. İrritabl bağırsak hastalığı olan bireyler, azalmış mikrobiyal çeşitlilik ve *Firmicutes* filumunun tükenmesiyle belirgin olan anormal mikrobiyal kompozisyon sergiler (Yang ve diğerleri, 2021).

2.3.2.3. Aktinobacteria: *Actinobacteria*, yüksek G + C DNA içeriğine sahip gram pozitif bakterilerdir ve en büyük bakteri filumlarından birini oluşturur. Hem sucul hem de karasal ekosistemlerde her yerde bulunurlar. Birçok *Actinobacteria*, miselyal bir yaşam tarzına sahiptir ve karmaşık morfolojik farklılaşmaya uğrar. Ayrıca geniş bir ikincil metabolizmaya sahiptirler ve mevcut klinik kullanımda doğal olarak türetilen tüm antibiyotiklerin yaklaşık üçte ikisini ve ayrıca birçok antikanser, antelmintik ve antifungal bileşikler üretirler. Filum patojenleri (*Corynebacterium*, *Mycobacterium*, *Nocardia* ve *Propionibacterium* türleri), toprak sakinlerini (*Micromonospora* ve *Streptomyces*), bitki komensalleri (*Frankia spp.*) ve gastrointestinal komensalleri (*Bifidobacterium spp.*) içerir (Barka ve diğerleri, 2016). *Bifidobacterium*, yenidoğanların bağırsaklarında ilk mikrobiyal kolonizörler arasındadır ve

bağıklık sisteminin olgunlaşması da dahil olmak üzere fizyolojilerinin gelişiminde önemli roller oynarlar. Bazı *Bifidobacterium* suşları, faydalı etkileri nedeniyle probiyotik mikroorganizmalar olarak kabul edilirler ve bunlar, tek başına veya diğer mikroplar veya mikrobiyal substratlarla birlikte, fonksiyonel gıdalarda, özellikle süt ürünlerinde ve ayrıca gıda takviyelerinde ve ilaç ürünlerinde biyoaktif bileşenler olarak dahil edilmiştir (Hidalgo-Cantabrana ve diğerleri, 2017).

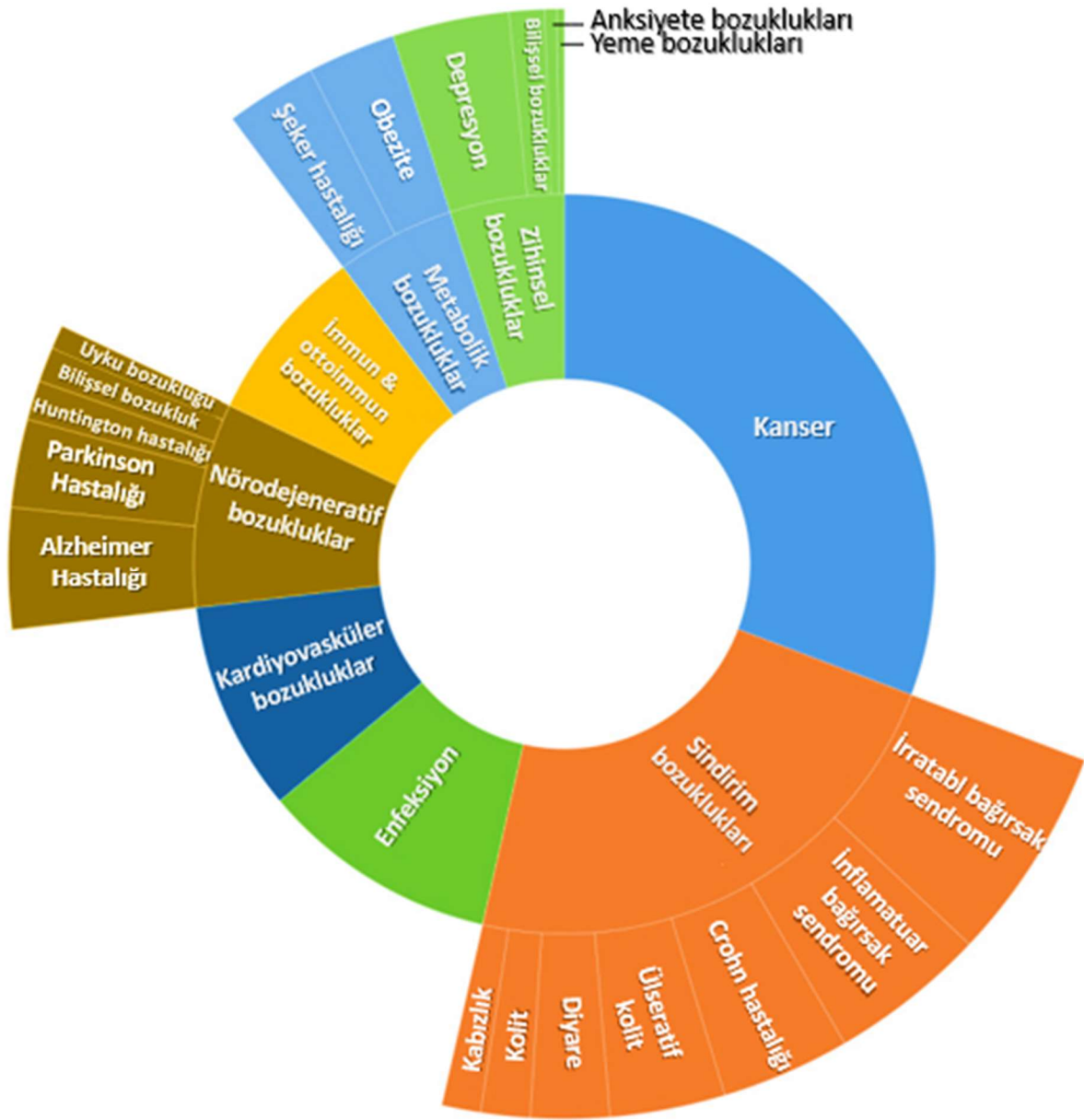
2.3.2.4. *Proteobacteria*: *Proteobacteria* adı ilk olarak Stackebrandt ve diğerleri tarafından 1988'de önerilmiştir (Stackebrandt ve diğerleri, 1988). Adı, bu filuma ait bakterilerin sergilediği yüksek heterojenliği yansıtan, farklı şekiller alabilen antik Yunan deniz tanrısı Proteus'tan türetilmiştir. *Proteobacteria*'nın ortak bir özelliği, dış zarda lipopolisakarit varlığını gösteren Gram-negatif lekelenmedir. 16S rRNA geninin filogenetik analizi temelinde, *Proteobacteria* filumu altı sınıfa ayrılır (önceden filumun alt sınıfları olarak kabul edilir): *Alphaproteobacteria*, *Betaproteobacteria*, *Gammaproteobacteria*, *Deltaproteobacteria*, *Epsilonproteobacteria* ve *Zetaproteobacteria*. Sınıfların bölünmesinin moleküler akrabalığa dayandığı düşünülürse, her sınıftaki üyeleri karakterize eden belirli bir morfolojik veya fizyolojik özelliğin olmaması şaşırtıcı değildir. *Proteobacteria*'daki dikkate değer cinsler *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Desulfovibrio* ve *Helicobacter*'dir. Phyla'ya, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhi* ve *Escherichia coli* dahil olmak üzere birkaç enteropatogenik bakteri içeren *Enterobacteriaceae* ailesi dahildir. Bu filumdaki diğer enterik patojenler *Vibrio cholerae* ve *Helicobacter pylori*'dir (Rizzatti ve diğerleri, 2017).

2.3.2.5. *Verrucomicrobia*: *Verrucomicrobia* filumu, *Proteobacteria* gibi, 16S rRNA gen dizileri tarafından belirlendiği üzere, ayrı bir filogenetik soy olarak tanımlanır. Filum, 1995'ten beri ayrı olarak kabul edilmiştir, ancak şu anda yalnızca birkaç ekili mikroorganizmayı üye olarak saymaktadır. *Verrucomicrobia*, toprak ve tatlı ve deniz sularının mikrobiyal topluluklarının üyelerini içeren farklı bir filumdur. Kaplıcalardan bazı aşırı asidofilik üyelerin metan oksitlediği bulunmuştur (Lee ve diğerleri, 2009; Rappé ve diğerleri, 2003). *Akkermansia muciniphila*, insan gastrointestinal sisteminde bulunan *Verrucomicrobia*'nın mukus parçalayıcı bir üyesidir. *A. muciniphila* kolondaki bakteri popülasyonunun %1 ile %4'ünü temsil eder (Geerlings ve diğerleri, 2021). *A. muciniphila*, bağırsak mukus tabakasında kolonize olmayı tercih eder ve kısa zincirli yağ asitleri üretmek için spesifik olarak müsinleri bozar, böylece konakçı için enerji sağlar ve bakterinin kendisinin kolonizasyonunu destekler. Müsinlerin parçalanması, konakçının daha fazla müsin üretimini telafi etmesini ve böylece bu proteinlerin

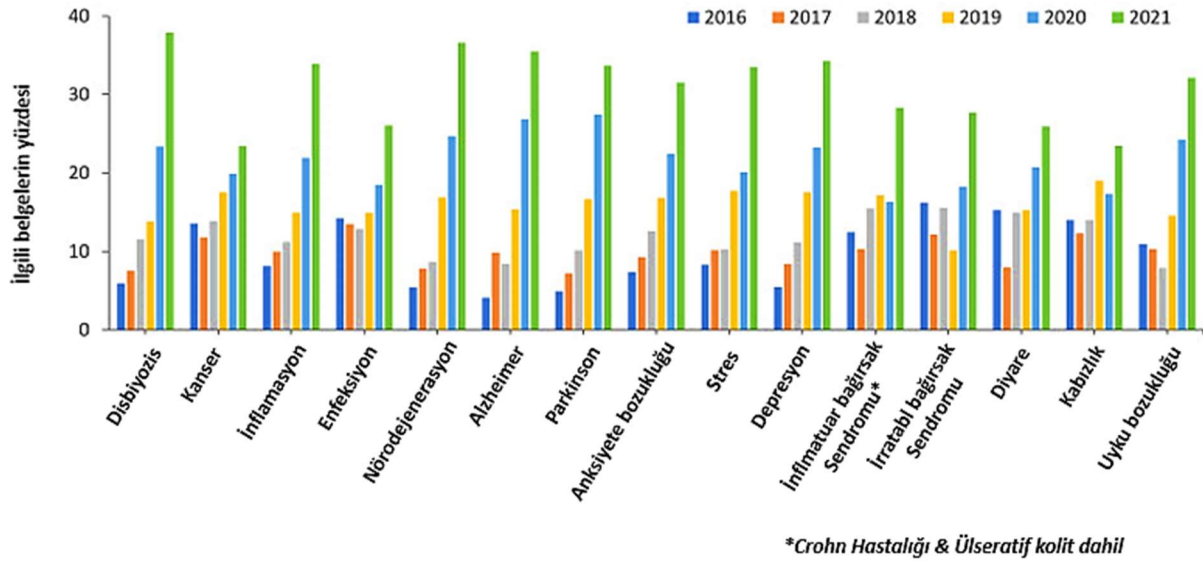
dinamiklerini sürdürmesini sağlar (Liu ve diğerleri, 2022).

2.3.2.6. *Fusobacteria*: *Fusobacteria* filumu, gram-negatif, hareketsiz, fakültatif aerobik ile zorunlu anaerobik, fermantatif, genellikle fusiform (iğ şeklinde) morfolojiye sahip çubuk şeklindeki bakterilerden oluşur. *Fusobacteria*, 100 yılı aşkın bir süredir bilinmektedir, ancak son zamanlarda yapılan filogenetik çalışmalar, bunların ayrı bir filum halinde gruplandırılması gerektiğini göstermiştir. Bu filumdan gelen bakteriler genellikle insan ve hayvanların mukoza zarı ile ilişkilidir. Ayrıca insan ve hayvan gastrointestinal sisteminde, özellikle jejunum, ileum ve kolonda yaygın olarak bulunurlar (Cresci ve Izzo, 2019; Gupta ve Sethi, 2014).

2.3.3. Bağırsak Mikrobiyotası ve Hastalık Korelasyonu: İnsan mikrobiyomu, insan sağlığı için önemli bir faktör olarak kabul edilmiştir (Bull ve Plummer, 2014; Madhogaria ve diğerleri, 2022; Vijay ve Valdes, 2022). Spesifik olarak, bağırsak mikropları, immünomodülasyon ve çeşitli nörotransmitterlerin, hormonların ve metabolitlerin düzenlenmesi dahil olmak üzere önemli fizyolojik aktivitelere doğrudan ve/veya dolaylı olarak katkıda bulunur. Disbiyozis, mikrobiyotada bir dengesizliğe, fonksiyonel bileşimlerinde ve metabolik performanslarında değişikliklere veya tahsislerinde bir değişikliğe neden olan, mikrobiyomda belirgin değişikliklerle karakterize edilen bir durumdur. Mikrobiyomun insan fizyolojisi ve patolojisi üzerindeki etkisi o kadar geniştir ki, mikrobiyom insan vücudunun temel bir organı olarak kabul edilmiştir (Baquero ve Nombela, 2012; Evans ve diğerleri, 2013; Haseeb ve diğerleri, 2019). CAS İçerik Koleksiyonunda yapılan bir aramada, bağırsak mikrobiyotası ile zihinsel, metabolik ve sindirim sistemi bozuklukları dahil olmak üzere çok çeşitli hastalıklar arasındaki ilişkileri bildiren (kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar; çeşitli kanserler; bağışıklık ve otoimmün hastalıklar vb.) geniş bir çalışma koleksiyonu belirlemiştir (bkz. Şekil 12). Ayrıca son yıllarda (2016–2021) çeşitli hastalıklarla ilgili yayın sayısındaki eğilimlerde giderek artmaktadır (bkz. Şekil 13). Genel olarak, disbiyoz ile ilgili belgelerin sayısı en yüksek büyüme oranını sergiler ve bu nedenle bu alandaki son çalışmaların baskın temel yaklaşımını karakterize eder (Sasso ve diğerleri, 2023).



Şekil 12. Bağırsak mikrobiyomu ile ilişkili hastalıklarla ilgili CAS İçerik Koleksiyonundaki yayınların dağılımı (Sasso ve diğerleri, 2023)



Şekil 13. 2016-2021 yılları arasında bağırsak mikrobiyomu ile ilişkili hastalıklarla ilgili yayın sayısındaki eğilimler (Sasso ve diğerleri, 2023)

2.3.3.1. Sindirim Sistemi Hastalıkları ve Bozuklukları: Bağırsak mikrobiyota bileşimindeki değişiklikler, çeşitli sindirim sistemi bozuklukları ve hastalıkları, özellikle irratabl bağırsak sendromu ile ilişkilendirilmiştir (Cani, 2018; Lloyd-Price ve diğerleri, 2019; Mars ve diğerleri, 2020) (bkz. Şekil 13).

İrritabl bağırsak sendromu, en yaygın fonksiyonel gastrointestinal bozukluklardan biridir ve bağırsak-beyin etkileşimi bozukluklarının prototipi olarak kabul edilir. İrritabl bağırsak sendromunda bağırsak-beyin etkileşimlerindeki değişiklikler açıkça belirlenmiş olsa da, mikrobiyomun nedensel bir rolü henüz belirlenmemiştir. Disbiyozis, bağırsak ve beyin arasındaki yanlış iletişimin ayırt edici özelliklerinden biridir ve irratabl bağırsak sendromu semptomlarına yol açabilir. İrritabl bağırsak sendromu semptomlarının şiddetinin disbiyozis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Mayer ve diğerleri, 2022; Rinttilä ve diğerleri, 2011). İrritabl bağırsak sendromu vakalarında, mikrobiyom çeşitliliğindeki azalma, bağırsak bariyeri eksikliği, bağırsak-beyin sinyalleme bozuklukları ve bağırsıklık bozuklukları, gastrointestinal yolunun anormal işlevi ile önemli ölçüde ilişkilidir (Zhang ve diğerleri, 2022). İrritabl bağırsak sendromu hastalarında normal mikrobiyotanın bileşimindeki değişikliklerin ve bozulmuş kolonik fermantasyonun, *Firmicutes*'in *Bacteroidetes*'e oranında kayda değer, yaklaşık 2 katlık bir artışla irratabl bağırsak sendromu gelişiminde rol oynadığı varsayılmaktadır (Ponnusamy ve diğerleri, 2011). Son araştırmalar, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında irratabl bağırsak sendromlu hastalarda bağırsak mikrobiyota bileşimi arasında iyi tanımlanmış bir ayırım

olduğunu bildirmiştir. İrritabl bağırsak sendromu artan *Firmicutes* miktarları ve özellikle *Ruminococcus*, *Clostridium* ve *Dorea* ile birlikte *Bifidobacterium* ve *Faecalibacterium spp.* ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Rajilic-Stojanovic ve diğerleri, 2011). Ayrıca, *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae*, *Lactobacillaceae* ve *Bacteroides (Bacteroidetes)* dahil olmak üzere irritabl bağırsak sendromlu hastalarda probiyotik türlerde bir azalma ve patojenik türlerde bir artış bildirilmiştir (Pittayanon ve diğerleri, 2019). Süper donörlerden fekal transplantasyon ve pro- veya prebiyotiklerle mikrobiyom modülasyonu, irritabl bağırsak sendromu semptomlarını azaltmada ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirmede yararlı etki göstermiştir (El-Salhy ve diğerleri, 2020; Zhang ve diğerleri, 2022; Wilson ve diğerleri, 2020). Bugüne kadar, irritabl bağırsak sendromunun probiyotiklerle tedavisine ilişkin kılavuzlar tartışmalı olmaya devam etmektedir (Vasant ve diğerleri, 2021). 2021'de güncellenen irritabl bağırsak sendromu yönetimine ilişkin bir raporda, Kanada Gastroenteroloji Derneği ve Japon Derneği'nin tavsiyeleriyle tutarlı olarak, probiyotiklerin irritabl bağırsak sendromlu hastalarda genel semptomları ve karın ağrısını iyileştirmek için etkili bir tedavi olabileceğini bildirmiştir (Fukudo ve diğerleri, 2020; Moayyedi ve diğerleri, 2019). Buna karşılık, American College of Gastroenterology'nin yönergeleri küresel irritabl bağırsak sendromu semptomlarının tedavisi için probiyotiklerin kullanılmamasını önermektedir (Ford ve diğerleri, 2018; Lacy ve diğerleri, 2021).

İrritabl bağırsak sendromu gibi, enflamatuvar bağırsak hastalığına bağlı disbiyozis, mikrobiyotanın zenginliği, çeşitliliği ve stabilitesinde genel bir azalma ile ilişkilidir (Caruso ve diğerleri, 2020). Çeşitlilikteki bu düşüş, zayıflamış bir bağışıklık tepkisi ve normalde bağırsak lümeninden bağırsak dokusuna bakteri girişini engelleyen hücresel bariyer fonksiyonlarındaki gerilemelerle birliktedir. Bu durumlar, antibakteriyel savunma ve bunun sonucunda patojenik bakterilerin büyümesi ile komplikasyonlarını tetikler (Federici ve diğerleri, 2022). İritabl bağırsak sendromu ile ilişkili disbiyozis, özellikle *Firmicutes*'in miktarında ve çeşitliliğinde kapsamlı bir azalma ve *Proteobacteria*'da bir artış ile ilişkilidir (Nagalingam ve diğerleri, 2012). *Firmicutes* sayısındaki azalma, anti-inflamatuvar özellikler sergiledikleri bilinen asetik ve bütirik asitler gibi temel kısa zincirli yağ asitlerini ürettikleri için dikkat çekicidir (Barcenilla ve diğerleri, 2000). İrritabl bağırsak sendromu hastalarında, özellikle Crohn hastalığında mikrobiyal disbiyozisin ortak bir özelliği, insan bağırsağı mikrobiyotasının önemli fonksiyonel üyeleri olan iki aileye ait *Firmicutes* bakterilerinin bolluğunun azalmasıdır (Halfvarson ve diğerleri, 2017; Mottawea ve diğerleri, 2016). Dolayısıyla, irritabl bağırsak sendromu bu bakteri ailelerinin tükenmesinin, daha düşük bütirat üretme kapasitesi gibi tespit edilen bozukluklarla ilişkili olduğu varsayılmaktadır (Marchesi ve diğerleri, 2007). Butirat, irritabl

bağırsak sendromu tedavisinde önemli bir potansiyele sahiptir; çünkü kolonositler için anahtar enerji kaynağı olarak hizmet eder, epitel bariyer bütünlüğünü artırır ve inflamasyonu inhibe eder. Yerinde bütirat üretimini artırmak için bütirat üreten bakterilerin tüketimini içeren bir probiyotik tedavisi, bağırsak homeostazını eski haline getirebilir (Miquel ve diğerleri, 2013; Tamanai-Shacoori ve diğerleri, 2017; Van Immerseel ve diğerleri, 2010). Yakın tarihli bir çalışma, *Klebsiella pneumoniae* bakterisinin irratabl bağırsak sendromu ile ilişkili bir suşunu hedef alan, ağızdan verilen bir bakteriyofaj kokteylinin bağırsak iltihabını hafiflettiğini bildirmiştir (Federici ve diğerleri, 2022).

Artan sayıda kanıt, bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizliğin çeşitli patojenlere karşı duyarlılığı artırdığını ve ishal de dahil olmak üzere çok sayıda hastalığa neden olduğunu göstermektedir. Şu anda ishale neden olan patojenlerin *Escherichia coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile* ve *Aeromonas* olduğuna inanılmaktadır (Hodges ve Gill, 2010; Levine, 1987). Mikrobiyal müdahalenin, ishal oluşumunu önlemek ve iyileştirmek için bağırsak florasının bileşimini düzenleyebildiği bulunmuştur (Gallo ve diğerleri, 2016). *Lactobacillus* gibi patojenik olmayan canlı bakteri preparatları içeren probiyotikler, *Bifidobacterium*, *Enterococcus* ve *Bacillus*'un bağırsak mikrobiyotasının dengesini koruyarak veya değiştirerek patojenlerin neden olduğu ishali tedavi ettiği gösterilmiştir. Yararlı etki mekanizmalarının, besinler için rekabet ederek ve antibakteriyel bileşikler üreterek patojenik bakterilerin kolonizasyonu üzerindeki inhibitör etki ile ilgili olduğu varsayılmaktadır (Bron ve diğerleri, 2017).

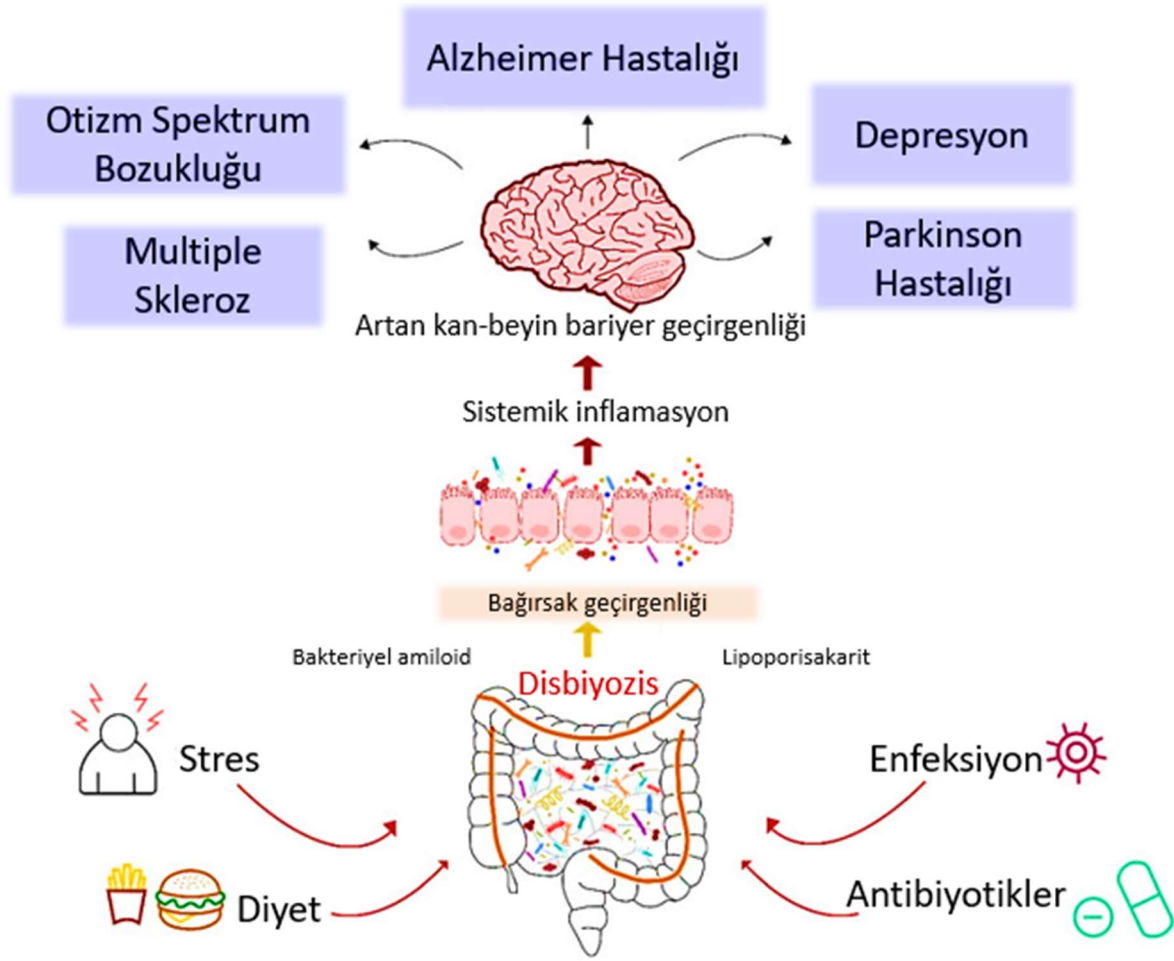
Biriken kanıtlar, fonksiyonel kabızlık ile anormal bağırsak mikrobiyotası arasında bir ilişki olduğunu ve bağırsak mikrobiyotası ile bağırsak geçişi arasındaki ilişkinin muhtemelen çift yönlü olduğunu göstermektedir (Zhang ve diğerleri, 2021). Bağırsak hareketliliğini, su içeriğini, salgısını ve emilimini kontrol ederek bağırsak mikrobiyotası, safra asitleri, kısa zincirli yağ asitleri, 5-hidroksitriptamin ve metan dahil olmak üzere mikrobiyal metabolitler yoluyla fonksiyonel kabızlığın gelişimini destekleyebilir. Şu anda, fonksiyonel kabızlık hastaları için tipik olan bağırsak mikrobiyal bileşimi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında çeşitli mikrobiyal sınıfların değişim eğilimleri konusunda bir fikir birliği yoktur (Kim ve diğerleri, 2015; Mancabelli ve diğerleri, 2017; Zhu ve diğerleri, 2014). Bununla birlikte, son çalışmalar, mukozal ve fekal mikroorganizmalardaki değişikliklerin fonksiyonel idiyopatik kabızlık ile bağlantılı olduğunu göstermiştir. Kabız yetişkinlerde bağırsak mikrobiyotasının taksonomik profili, sağlıklı gönüllülere göre daha yüksek miktarda *Bacteroides* ve diğer patojenik mikroorganizmalar göstermiştir. Bağırsak mikrobiyomlarının artan zenginliği ve çeşitliliği, kolonik geçişin yavaşlamasına neden olmaktadır. Ek olarak, kabız yetişkinlerdeki

bağırsak mikrobiyotası, kabızlığı olan hastalarda görülen semptomları açıklayabilen metan, hidrojen ve gliserol üretimine yol açan yollarda yer alan genlere sahiptir ((Naseer ve diğerleri, 2020; Zhao ve diğerleri, 2016; Wang ve diğerleri, 2021). Bağırsak mikrobiyotasının bileşimsel ve işlevsel değişikliklerine neden olan probiyotikler, prebiyotikler ve sinbiyotikler dahil olmak üzere mikrobiyal müdahaleler, bağırsak mikrobiyotasının işlevsel kabızlıktaki önemli rolü kavramını destekleyen fonksiyonel kabızlık üzerinde sıklıkla faydalı etkiler göstermiştir (Zhang ve diğerleri, 2021). Bu kavram, yaş, diyet, obezite ve stres dahil olmak üzere fonksiyonel kabızlığın birçok risk faktörünün bağırsak mikrobiyotası üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu bildiren raporlarla da desteklenmektedir (Moloney ve diğerleri, 2014; Rao ve diğerleri, 2016).

2.3.3.2. Zihinsel ve Nörodejeneratif Bozukluklar: Bağırsak mikrobiyotasının, bağırsak-beyin eksenini boyunca nörolojik fonksiyonları etkilediği bildirilmiştir (Mayer ve Tillisch, 2015). Bağırsak mikrobiyotası beyinle üç ana yoldan iletişim kurar: Nöral yol (vagus siniri, enterik sinir sistemi), bağışıklık yolu (sitokinler) ve endokrin yol (hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenini, bağırsak hormonları). Bu yollardan herhangi birindeki rahatsızlıklar zihinsel bozukluklara neden olabilir. *Firmicutes* ve *Actinobacteria* filumunun ortak bağırsak mikrobiyal türlerinde *Bacteroides* ve *Bifidobacterium* cinsleri, disbiyozis ve akıl sağlığı bozukluklarından sorumludur. Bağırsak mikrobiyotası, bağırsak epitelindeki sıkı bağlantıların bütünlüğünü kontrol ederek ve nörotransmitterleri, kısa zincirli yağ asitleri ve amino asitleri içeren çok çeşitli metabolitleri üreterek bağırsak geçirgenliğini korumak gibi çeşitli yollarla bağırsak-beyin eksenini yönetir (Maldonado-Contreras ve diğerleri, 2020).

Çok sayıda araştırma raporu, bağırsak-beyin eksenini üzerinden bağırsaktan beyne iletilen çeşitli mikrobiyal metabolitler yoluyla nörodejeneratif hastalıkların gelişiminde mikrobiyotanın önemini göstermiştir (Roy Sarkar, 2019; Zhang ve diğerleri, 2022). Bağırsak mikrobiyal metabolitlerinin seviyelerindeki değişikliklerin; Parkinson hastalığı (Caspani ve diğerleri, 2019), anoreksiya nervroza (Roubalova ve diğerleri, 2020), Alzheimer hastalığı (Zhang ve diğerleri, 2017), otizm spektrum bozukluğu (Wang ve diğerleri, 2012) ve kronik stres ve depresyon gibi nörolojik durumlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Galland, 2014) (bkz. Şekil 14). Bununla birlikte, akıl sağlığındaki bu bozulmaların bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu şimdiye kadar net değildir. Bağırsak disbiyozisi, artan bağırsak geçirgenliği ve iltihabı ile ilişkilendirilmiştir ve ayrıca nörotoksin β -N-metilamino-L-alanin ve mikrobiyal amiloidler gibi dolaşımdaki bağırsak mikrobiyota metabolitlerinin düzeylerinin artmasına neden olabilir (Heneka ve

diğerleri, 2015; Ransohoff ve diğerleri, 2016). β -N-Metilamino-L-alanin, nörodejenerasyona, bilişsel bozulmaya ve nörofibriler düğümlerin birikmesine neden olan bağırsak siyanobakterileri tarafından üretilen nörotoksinlerden biridir (Karlsson ve diğerleri, 2011; Nunes-Costa ve diğerleri, 2020). Parkinson hastalığının bağırsakta başlayıp beyne yayıldığı hipotezi (Braak ve diğerleri, 2003) giderek daha fazla destek kazanmakta ve böylece hastalığın yaygın disbiyozis ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Wallen ve diğerleri, 2022).



Şekil 14. Bağırsak mikrobiyotasındaki bozuklukların ve merkezi sinir sistemi hastalıklarının şematik açıklaması (Doroszkiewicz ve diğerleri, 2021)

Eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında Alzheimer hastalığı olan hastalardaki mikrobiyota kompozisyonundaki değişiklikler, azalan *Firmicutes* ve *Bifidobacterium* ve artan *Bacteroidetes* ile bağırsak mikrobiyotasının zenginliği ve çeşitliliğindeki azaltmayı içermektedir (Vogt ve diğerleri, 2017). Kognitif bozukluğu olan hastalar, aynı yaştaki bilişsel olarak sağlam bireylerle karşılaştırıldığında *Bacteroidetes*,

Firmicutes, *Proteobacteria* ve *Verrucomicrobia*'da değişiklikler sergilemiştir (Manderino ve diğerleri, 2017; Zhuang ve diğerleri, 2018).

Mental bozuklukları ve/veya semptomlarını yönetmek için pre- ve probiyotiklerin (psikobiyotikler) uygulanmasını içeren terapötik müdahaleler yapılmıştır (Ansari ve diğerleri, 2020; Barbosa ve Vieira-Coelho, 2020). Alzheimer hastalığı (Akbari ve diğerleri, 2016) ve otizm spektrum bozukluklarına (Nimgampalle ve diğerleri, 2017) ve Parkinson hastalığı olan hastalarda semptomların iyileşmesine neden olan probiyotik laktobasil ve *Bifidobacteria* kombinasyonlarını içermektedir. Psikobiyotiklerin bağırsak-beyin eksenini kontrol etme veya modüle etme konusundaki umut verici sonuçlarına dayanarak, zihinsel bozuklukların tedavisi için umut verici adaylar olarak bakteriyel suşları belirlemek için şu anda ek klinik deneyler yapılmaktadır (Messaoudi ve diğerleri, 2011; Tamtaji ve diğerleri, 2019).

İnsanlar, dünyadaki aydınlık/karanlık döngüsüyle ilişkili 24 saatlik bir sirkadiyen ritme uyarlanmıştır. Merkezi sirkadiyen saat, vücudun aynı ritimde çalışmasını sağlamak için çevresel ışık ve karanlık sinyalleri hakkındaki bilgileri periferik dokulara senkronize eden hipotalamusta bulunur (Frazier ve Chang, 2020). Sirkadiyen ritimlerin bozulması, nörodejeneratif hastalıklar, uyku ve psikiyatrik bozukluklar dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarla ilişkilidir (Gutierrez Lopez ve diğerleri, 2021; Leng ve diğerleri, 2019). Son çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının sirkadiyen saati kontrol edebildiğini bildirmiştir. Böyle bir ilişkinin mekanizmaları, aracı olarak hareket etmek için safra asitleri ve kısa zincirli yağ asitleri gibi küçük molekülü bağırsak mikrobiyota metabolitlerini gerektirir (Frazier ve Chang, 2020). Bu nedenle, bütirat ve propiyonat seviyeleri belirgin günlük salınımlar gösterir. Ayrıca, bu salınımlar yüksek yağlı diyetler altında kaybolur. Bağırsak mikrobiyota metabolitlerinin sirkadiyen ritim üzerindeki etkileri kapsamlıdır ve bağırsak mikrobiyota metabolitlerinin enerji metabolizması ve bağışıklık gibi diğer işlevleriyle bağlantılıdır. Bağırsak mikrobiyota metabolitlerinin bağlantısı yoluyla farklı fizyolojik işlevler arasındaki bu ara bağlantılar, bağırsak mikrobiyota metabolitlerinin işlevlerini ve bağırsak mikroplarının insan sağlığı ve hastalığındaki genel rolünü anlamak için gereklidir (Leone ve diğerleri, 2015).

2.3.3.3. Metabolik Bozukluklar: Bağırsak mikrobiyota durumundan güçlü bir şekilde etkilendiğine inanılan sistemik metabolik hastalıklar arasında obezite ve diyabet yer almaktadır (Nicholson ve diğerleri, 2012). Bağırsak mikrobiyal bileşimi, diyet rutinlerinden güçlü bir şekilde etkilenir. Yüksek yağlı bir diyetin sonucu olarak, bağırsak mikrobiyomu, artan miktarlarda *Firmicutes* ve *Proteobacteria* ve azalan *Bacteroidetes* seviyeleri ile değiştirilir. *Firmicutes*/*Bacteroides* oranı vücut ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir, bu da obez

insanlar için daha büyük olduğu anlamına gelmektedir. *Clostridium difficile* enfeksiyonları da obeziteyi tetikleyebilir. Genel olarak obezite, bağırsak bakterilerinin veya bağırsak-beyin eksenini düzenleyen metabolitlerinin neden olduğu inflamatuvar durumdan etkilenmektedir (Madhogaria ve diğerleri, 2022; Moran ve Shanahan, 2014).

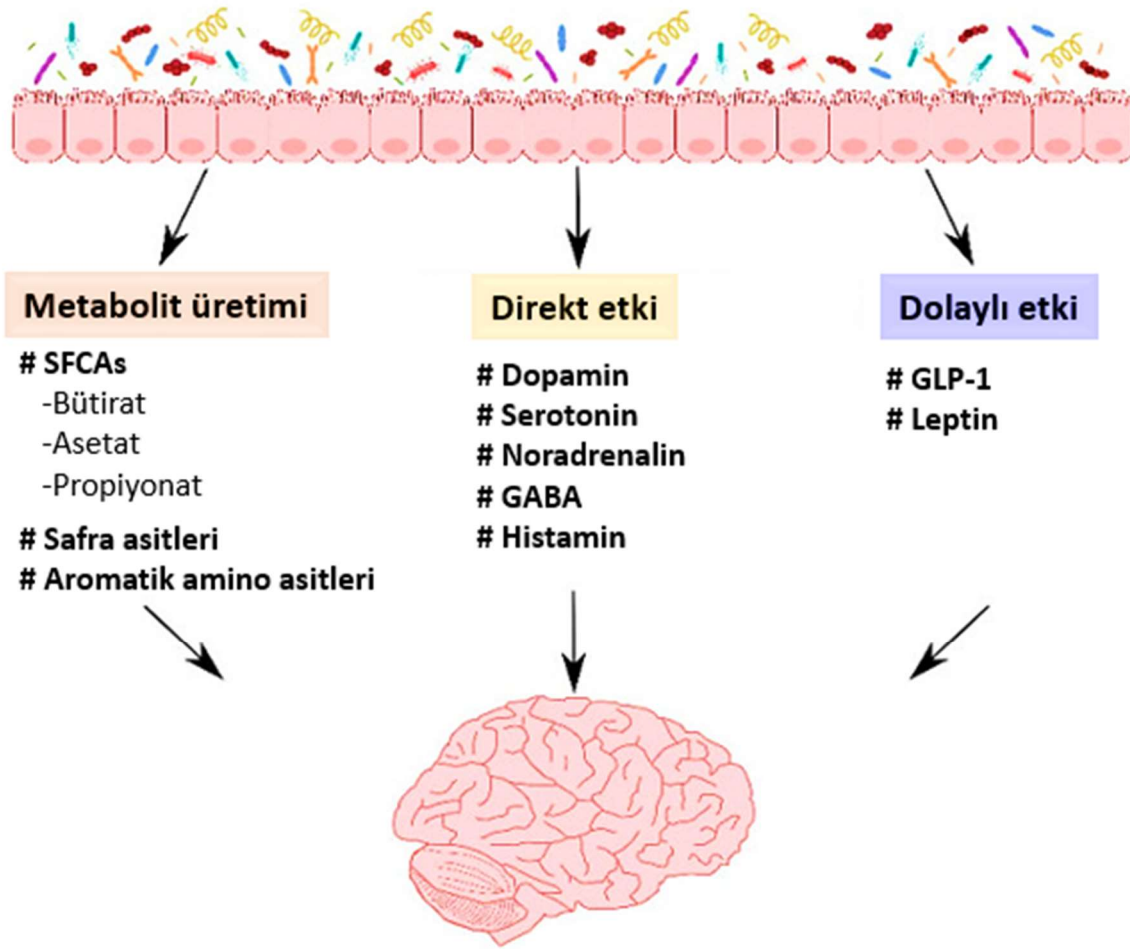
Diyabet, bağırsak mikrobiyomu ile güçlü bir şekilde ilişkili olan başka bir metabolik hastalıktır. Çalışmalar, Tip 1 diyabetli çocuklarda *Villanella*, *Clostridium* ve *Bacteroides* miktarının arttığını ve *Lactobacillus*, *Eubacterium rectale*, *Blautia coccoides* ve *Bifidobacterium* miktarının azaldığını bildirmiştir. Ayrıca plazma glukoz düzeyi ile *Bifidobacterium*, *Lactobacillus spp.*, *Firmicutes* ve *Bacteroidetes spp.* arasında negatif, *Clostridium* arasında pozitif korelasyon bildirmiştir. *Bacteroidetes*'in *Firmicutes*'a oranlarının, plazma glikoz seviyeleri ile pozitif bir bağlantı gösterdiği bildirilmiştir. *Lactobacillus* cinsi de Tip 2 diyabet hastalarında daha düşük, *Bifidobacterium* ise kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Madhogaria ve diğerleri, 2022; Qin ve diğerleri, 2012). Tip 2 diyabet gelişimi için riskler, bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ile de ilişkilendirilmiştir. Tip 2 diyabetli bireylerin bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında küçüktü, ancak metabolik olarak faydalı bütirat üreten bakterilerde tutarlı bir düşüş bildirildi (Qin ve diğerleri, 2012). Genel olarak, Tip 2 diyabet, insülin duyarlılığı ile ilişkili olan, özellikle bütirik asit olmak üzere, kısa zincirli yağ asitleri üreten bakteri miktarının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (Donohoe ve diğerleri, 2012; Donohoe ve diğerleri, 2011). Kısa zincirli yağ asitleri ve insülin duyarlılığı arasındaki ilişki, kısa zincirli yağ asitleri insülin salınımı üzerinde önemli bir etkiye sahip olan G protein reseptörleri yoluyla bağırsak L hücreleri tarafından glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) salgılanmasını uyarma kapasitesinden kaynaklanmaktadır (Tolhurst ve diğerleri, 2012).

Metabolik ve bağışıklık sistemleri arasındaki yakın ilişkiler artık büyük ölçüde desteklenmektedir ve bağırsak mikrobiyotası, genleri, çevreyi ve bağışıklık sistemini birbirine bağlayan önemli bir faktör olarak giderek daha fazla tanımlanmaktadır (de Vos ve diğerleri, 2012).

2.3.3.4. COVID-19: Son zamanlarda, COVID-19 hastalarında bağırsak mikrobiyota bileşimi ile sitokin seviyeleri ve inflamatuvar belirteçler arasında korelasyon bildirilmiştir (Burchill ve diğerleri, 2021; Yeoh ve diğerleri, 2021). Bağırsak mikrobiyomunun, konağın bağışıklık tepkilerinin modülasyonu yoluyla COVID-19 semptomlarının ciddiyetinin büyüklüğünde rol oynadığı belirtilmektedir. Ayrıca, bağırsak mikrobiyotası disbiyozisi, hastalık iyileştikten sonra bile kalıcı semptomlara katkıda bulunabilir, bu nedenle bağırsak

mikroorganizmalarının inflamasyon ve COVID-19'a nasıl dahil olduğunu anlama ihtiyacı vurgulamaktadır. Yakın tarihli bir araştırmada, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun gerçekten de bağırsak mikrobiyomunu bozduğunu göstermiştir. Bu, hem patojenik bakterilerin bağırsağı kolonize etmesini kolaylaştırarak hem de bu bakterilerin bağırsaktan COVID-19 hastalarının kan dolaşımına yayılmasına izin vermek için bağırsak bariyerini değiştirerek ikincil bakteriyel enfeksiyonları artırmaktadır. Bu sonuçlar, bağırsak mikrobiyomu disbiyozisinin COVID-19 hastalığında ciddi ikincil enfeksiyonları kolaylaştırmadaki doğrudan rolünü doğrulamaktadır (Bernard-Raichon ve diğerleri, 2022).

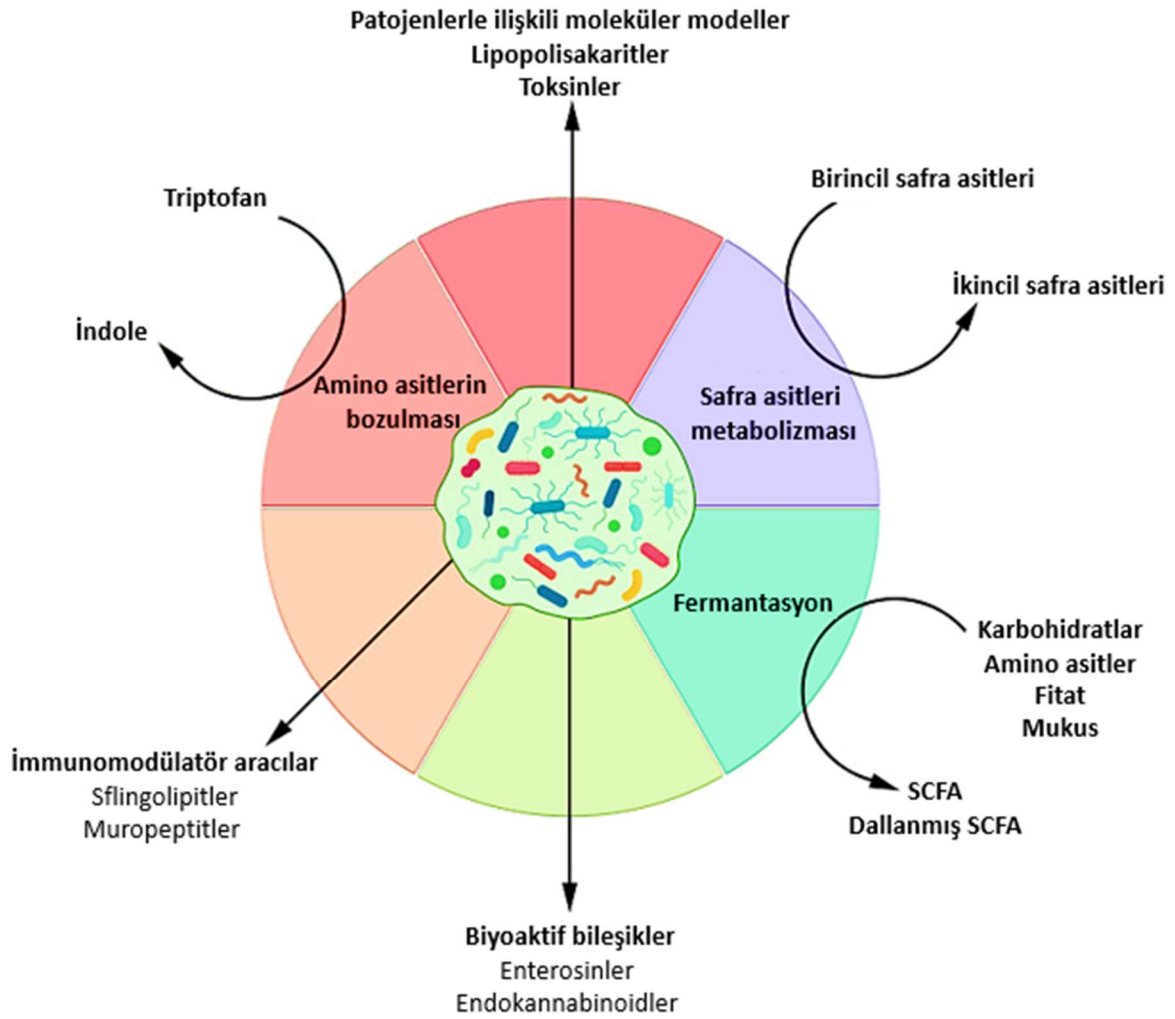
2.3.4. Bağırsak Mikrobiyotası Metabolitleri: Bağırsakta üretilen nörotransmitterler ve öncülleri de beyindeki seviyelerini etkileyebilir. Nörotransmitterler besinlerin parçalanmasından elde edilmelerinin yanı sıra bakteriler tarafından da üretilebilir. Örnek olarak, *Escherichia coli* dopamin, serotonin ve noradrenalin salgılayabilirken *Lactobacilli*, konakçı beyni etkileyebilen serotonin, GABA, asetilkolin ve histamin üretir (Stanaszek ve diğerleri, 1977; Strandwitz, 2018; Tsavkelova ve diğerleri, 2000). Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, depresif bozukluklar ve otizm spektrum bozuklukları dahil olmak üzere bazı nörolojik hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür (Chen ve diğerleri, 2021; Jameson ve diğerleri, 2020). Ayrıca, kısa zincirli yağ asitleri, enteroendokrin hücreler yoluyla GLP-1 ve leptin gibi bazı bağırsak hormonlarının salınmasını indükleyerek dolaylı olarak bağırsak-beyin eksenini etkileyebilir. Bu enterik hormonlar, vagus siniri ve hatta beyin reseptörleri ile etkileşime girebilir (Caspani ve diğerleri, 2019; Everard ve diğerleri, 2014; Tolhurst ve diğerleri, 2012) (bkz. Şekil 15).



Şekil 15. Bağırsaklar ve merkezi sinir sistemi arasındaki yollar (Doroszkiewicz ve diğerleri, 2021)

Bir dizi çalışma, kısa zincirli yağ asitlerinin hücreler arasındaki sıkı bağlantıları etkileyerek kan-beyin bariyeri veya bağırsak bariyeri gibi fiziksel engellerin korunmasına katkısını göstermektedir (Caspani ve diğerleri, 2019; Peng ve diğerleri, 2007; Plöger ve diğerleri, 2012). Benzer şekilde, safra asitleri konakçıdaki reseptörleri aktive edebilir, sinyal partikülleri olarak hareket edebilir ve bariyer geçirgenliğini etkileyebilir (Swann ve diğerleri, 2011; Quinn ve diğerleri, 2014). Ayrıca, bakteriler tarafından üretilen lipopolisakarit (LPS), enflamatuar sitokinlerin salınımını indükleyerek kan-beyin bariyeri geçirgenliğini etkileyebilir (Goyal ve diğerleri, 2021).

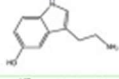
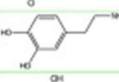
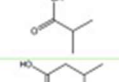
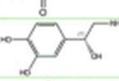
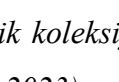
Bağırsak bakteri topluluğu, metabolik bozuklukların birçok yönünün düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Bu düzenleme, diğer şeylerin yanı sıra, mikrobiyota tarafından çok çeşitli metabolitlerin üretilmesine ve bunların konak hücreler üzerindeki sinyal yollarını aktive edebilen veya inhibe edebilen ve konağın sağlığına yararlı veya zararlı olabilen reseptörlerle etkileşimlerine bağlıdır (de Vos ve diğerleri, 2022) (bkz. Şekil 16).

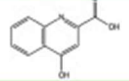
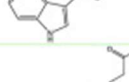
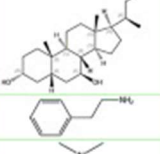
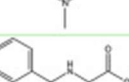


Şekil 16. Bağırsak mikrobiyotası tarafından besinlere veya metabolik kaynağa göre üretilen moleküler ve metabolitler ve bunlardan türetilmiş bileşikler (de Vos ve diğerleri, 2022)

İnsan bağırsağı mikrobiyomunun 22 milyondan fazla mikrobiyal gen içerdiği tahmin edilmektedir (Tierney ve diğerleri, 2019), bu da tüm insan genomunda bulunan yaklaşık 22.000 geni aşmaktadır (International Human Genome Sequencing Consortium, 2004). Bu genler, konakçıdaki bağırsak mikrobiyotasının, insanların metabolize edecek genetik mekanizmaya sahip olmadığı çeşitli bileşikleri fermente etmek ve parçalamak için çok yönlü yeteneklere sahip sayısız enzimi sentezlemesini sağlar. Sonuç olarak, bağırsak mikrobiyotası, geniş bir biyoaktivite yelpazesine sahip bir metabolitler bataryası üretebilir. Bağırsak mikrobiyotasından üretilen metabolitler, kökenlerine göre genel olarak üç türe ayrılabilir: (1) bağırsak mikrobiyotası tarafından doğrudan diyetlerden üretilen metabolitler; (2) konakçı tarafından üretilen ve bağırsak mikrobiyotası tarafından modifiye edilen metabolitler; (3) yeniden üretilen metabolitler (Liu ve diğerleri, 2022). Bağırsak-beyin iletişimi ile ilgili önemli bağırsak

mikrobiyota metabolitlerinin bir seçimi aşağıda gösterilmektedir (bkz. Şekil 17).

Gut microbiota metabolites	REG number	Chemical structure	Number of documents	Substance class
Serotonin	50679		389	neurotransmitter
Butyric acid	107926		384	short-chain fatty acid
Acetic acid	64197		372	short-chain fatty acid
Ethanol	64175		309	others
Propionic acid	79094		295	short-chain fatty acid
Lactate	50215		203	organic acid
γ -aminobutyric acid	56122		194	neurotransmitter
Dopamine	51616		189	neurotransmitter
Isobutyric acid	79312		132	short-chain fatty acid
Isovaleric acid	503742		121	short-chain fatty acid
Histamine	51456		88	neurotransmitter
Taurine	107357		81	amino acid
Norepinephrine	51412		70	neurotransmitter
Indole	120729		60	tryptophan and indole-derivative metabolites

Gut microbiota metabolites	REG number	Chemical structure	Number of documents	Substance class
Deoxycholic acid	83443		57	bile acid
Kynurenic acid	492273		47	tryptophan and indole-derivative metabolites
Trimethylamine-N-oxide (TMAO)	1184787		45	choline metabolites
Indolepropionic acid	830966		45	tryptophan and indole-derivative metabolites
Tryptamine	61541		43	neurotransmitter
Ursodeoxycholic acid	128132		38	bile acid
Phenethylamine	64040		34	neurotransmitter
Trimethylamine	75503		32	choline metabolites
Hippuric acid	495692		31	others
p-Cresol	106445		31	neurotransmitter

Şekil 17. CAS içerik koleksiyonunda temsil edilen örnek bağırsak mikrobiyota metabolitleri (Sasso ve diğerleri, 2023)

2.3.5. Beyin Fonksiyonunu Etkileyen Bağırsak Mikrobiyota Metabolitleri:

Bağırsak mikrobiyotası, konakçının fizyolojisi için hayati önem taşıyan temel sinyal metabolitlerini sağlar. Sağlıklı bireylerde bağırsak mikrobiyota metabolitleri, konakçıların önemli fonksiyonlarını sürdürmede etkiliyken, bu metabolitlerin üretimindeki bozulmalar sindirim sistemi hastalıkları, nörodejeneratif ve metabolik bozukluklar ve kanser gibi çeşitli hastalıkları başlatabilmektedir (Liu ve diğerleri, 2022).

Araştırmalar, bağırsak mikrobiyotasının normal beyin gelişimi ve işlevi için çok önemli olduğunu göstermiştir (Heijtz ve diğerleri, 2011; Sudo ve diğerleri, 2004). Örneğin, bir tirozin türevi olan 4-metilfenilsülfatın (4-EPS) farelere doğumdan 3-6 hafta sonra uygulanması, kaygı benzeri davranışlara neden olmuştur. Biyosentetik yol analizi ve 4-EPS'nin zararlı etkilerinin ardındaki mekanizmalar, 4-EPS'nin oligodendrosit olgunlaşması, miyelinasyonu ve beyin aktivite modellerine müdahale ettiğini göstermiştir. Başka bir tirozin türevi ve bir metabolit olan *p*-Kresol de doğrudan nörogelişimsel bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (Gacias ve

diğerleri, 2016; Needham ve diğerleri, 2022). Ayrıca, trimetilamin-N gibi bakterilerle ilgili bazı metabolitler-oksit, 5-aminovaleirik asit (5-AVA), 5-AVA betain (5-AVAB), imidazolpropiyonik asit ve hippurik asidin hem in vitro hem de in vivo erken yaşam aksonogenezini desteklediği bildirilmiştir (Vuong ve diğerleri, 2020). Ayrıca, bir triptofan metaboliti olan indolün yetişkin farelerin hipokampusünde nörogenezi arttırdığı bildirildiğinden, mikrop metabolitlerinin nörojenik özellikleri erken yaşamla sınırlı olmayabilir (Wei ve diğerleri, 2021). Çocuklarda fekal mikrobiyota nakli kullanan pilot çalışmalar, bağırsak mikrobiyota bileşimini etkileyen erken yaşam müdahalelerinin uzun vadeli nörogelişim etkileri gösterip göstermediğinin değerlendirilmesini sağlamıştır (Kang ve diğerleri, 2017; Korpela ve diğerleri, 2020). Bu nedenle, sezaryanla doğan bebeklerde anne dışkı mikrobiyota naklinin normal bağırsak mikrobiyal gelişimini hızla geri kazandırdığı bulunmuştur (Korpela ve diğerleri, 2020).

Bağırsak mikrobiyotası ve metabolitleri, nöroaktif bileşiklerin konakçı metabolizmasını etkileyebilir (Wikoff ve diğerleri, 2009). Bağırsak bakterilerinden türetilen nörotransmitterlerin en önde gelen örnekleri aromatik amino asit türevleri dopamin ve norepinefrin ve glutamat türevi γ -aminobütirik asittir (Barrett ve diğerleri, 2012; Dodd ve diğerleri, 2017). Mikrobiyotanın, β -glukuronidaz aktivitesi yoluyla dopamin ve norepinefrin seviyelerine geniş ölçüde katkıda bulunduğu bulunmuştur (Asano ve diğerleri, 2012). Bir triptofan metaboliti olan kinureninik asit, hipokampusta glutamaterjik sinyalleşmede glutamat seviyelerini azaltmak için bir glutamat modülatörü olarak işlev görür. Böylece, model hayvanlarda gelişmiş bilişsel yetenekler ve hafıza, sınırlayıcı hipokampal kynureninik arzı yoluyla glutamat seviyelerinin artırılmasının bir sonucu olarak elde edilmiştir (Pocivavsek ve diğerleri, 2011; Potter ve diğerleri, 2010). Vücuttaki serotoninin %90'dan fazlasının, bağırsak mikroplarının önemli bir düzenleyici rol oynadığı bir süreçte bağırsakta üretildiği bilinmektedir (Reigstad ve diğerleri, 2015; Yano ve diğerleri, 2015). Tiramin, deoksikolik asit ve 4-aminobenzoik asidin serotonin sentezini uyardığı bildirilmiştir (Yano ve diğerleri, 2015). Ayrıca, norepinefrin, indol, indol-3-aldehit, izovaleirik asit, bütirik asit ve izobütirik asit gibi mikrobiyota ile ilgili metabolitler, enterokromaffin hücrelerden serotonin salınımını uyarır (Bellono ve diğerleri, 2017; Ye ve diğerleri, 2021). Beyindeki γ -aminobütirik asit (GABA) ekspresyonu ile muhtemel bağlantısı olan başka bir bağırsak mikrobiyota metaboliti laktattır (Mao ve diğerleri, 2020; O'Hagan ve diğerleri, 2017). Nöral plastisiteyi etkilediği ve model hayvanlarda öğrenme ve hafıza üzerinde yararlı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (El Hayek ve diğerleri, 2019). Kısa zincirli yağ asitleri, özellikle bütirik asit ayrıca, vagal sinir yoluyla ve merkezi sinir sisteminde nörotransmitterlerin biyosentezini indükleyerek beyne sinyal iletimi üzerinde ek düzenleyici

etkilere sahip olabilir (Dalile ve diğerleri, 2019). Bütirik, asetik ve propiyonik asit gibi kısa zincirli yağ asitlerinin uygulanmasının stres tepkisini, kaygıyı ve depresyonu iyileştirdiği bildirilmiştir (van de Wouw ve diğerleri, 2019). Merkezi sinir sisteminde pipetik asidin varlığı, kısmen bağırsak mikrobiyotasından türetilir ve ayrıca GABA sinyali ve salınımı ile ilişkilendirilmiştir (Bernasconi ve diğerleri, 1986; Takahama ve diğerleri, 1986; Wikoff ve diğerleri, 2009).

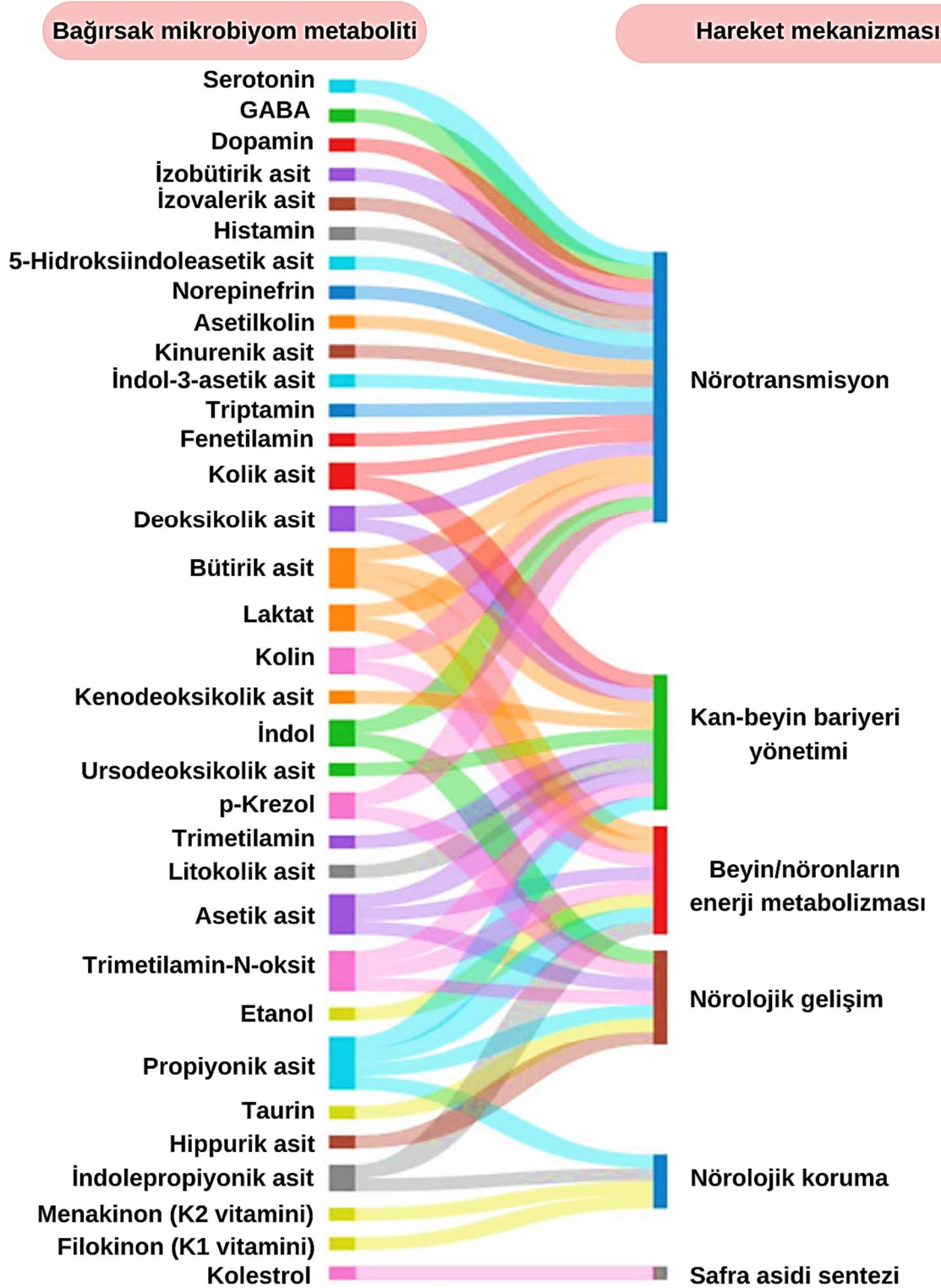
Bağırsak mikrobiyotasının, özellikle doğum öncesi ve sonrası dönemlerde normal kan-beyin bariyeri işlevi için hayati olduğu kanıtlanmıştır (Braniste ve diğerleri, 2014). Akut kan-beyin bariyeri bozulmasıyla karakterize edilen travmatik beyin hasarına sahip bir fare modelinde, sodyum bütirat uygulaması, kan-beyin bariyeri bütünlüğü üzerinde hafifletici bir etki sergilemiştir (Li ve diğerleri, 2016). Başka bir kısa zincirli yağ asitleri bağırsak mikrobiyom metaboliti olan propiyonik asidin de oksidatif ve proinflatuar yolları hafifleterek kan-beyin bariyeri bütünlüğünü desteklediği gösterilmiştir (Hoyle ve diğerleri, 2018). Kısa zincirli yağ asitlerinin kan-beyin bariyeri bütünlüğü üzerindeki etkilerinin, hayvan modellerinde ima edildiği gibi beyne doğrudan alım yerine periferik sinyalleşme ile ortaya çıkabileceği öne sürülmüştür (Dalile ve diğerleri, 2019). Deoksikolik asit ve ursodeoksikolik asit gibi sekonder safra asitleri de kan-beyin bariyeri bütünlüğünü modüle edebilir (Quinn ve diğerleri, 2014; Palmela ve diğerleri, 2015). Diyetle alınan kolin, betain ve L-karnitin'in bir metaboliti olan trimetilamin'in kan-beyin bariyeri bütünlüğü üzerinde zararlı etki gösterdiği bildirilmiştir. Oksitlenmiş trimetilamin formunun, bazı metabolitler-oksit fizyolojik olarak uygun dozlarının kan-beyin bariyeri bütünlüğünü iyileştirmesi dikkat çekicidir (Hoyle ve diğerleri, 2021).

Beynin enerji üretiminin büyük bir kısmı, sinapsların uyarılabilirliğini sürdürmek için sinir dokusunun ana bileşeni olan nöronlar tarafından tüketilir (Magistretti ve Allaman, 2015). Başlıca bir bağırsak mikrobiyota metaboliti olan Laktat'ın birincil enerji kaynağı olarak nöral aktiviteyi arttırdığı bilinmektedir (Wyss ve diğerleri, 2011). Bağırsak-beyin ekseninde boyunda hipokampusta beyin enerji metabolizmasının modülasyonunun, model hayvanlarda aralıklı oruçtan sonra bilişsel işlevdeki gelişmeden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (Liu ve diğerleri, 2020). Oruç tutmanın indolepropiyonik asit ve tauroursodeoksikolik asidin plazma düzeylerini ve kısa zincirli yağ asitlerinin dışkı düzeylerini önemli ölçüde artırdığı bulunmuştur. İndolepropiyonik asit veya tauroursodeoksikolik asit veya asetik, propiyonik ve bütirik asit içeren bir kısa zincirli yağ asitleri karışımının uygulanması, açlığın biliş, hipokampal mitokondriyal biyogenez ve enerji metabolizması ile ilişkili gen ekspresyonu üzerindeki etkilerini yeniden üretebilmiştir. Mikrobiyal metabolitleri beyin biyoenerjisiyle bağlayan

bulgular başlangıç niteliğindedir ancak bazı bileşiklerin nöronal enerji metabolizmasına dahil edildiğini göstermektedir (Sasso ve diğerleri, 2023).

Oksidatif stresi veya nörotoksik protein agregasyonunu azaltan bağırsak mikrobiyota metabolitleri, nöroprotektif ajanlar olarak işlev görür. İltihabı azaltan veya nörogelişimi veya nörotransmisyonu destekleyen metabolitler de nöroprotektanlar olarak kabul edilebilir. Örneğin, ferulik asidin bağırsak mikropları tarafından metabolize edildiği bilinmektedir (Russell ve diğerleri, 2013). Nöronal hücre ölümünü azaltarak nöroprotektif etkiler gösterir ve serebral iskemi ve reperfüzyon hasarı modelinde hafıza eksikliklerini giderir (Ren ve diğerleri, 2017). Ayrıca depresyon benzeri davranışları ve oksidatif stresi iyileştirmiştir (Zeni ve diğerleri, 2017). Bir mikrobiyota metaboliti olan dihidroferulik asidin de nöroprotektif antioksidan özellikler gösterdiği belirtilmiştir (Verzelloni ve diğerleri, 2011).

Bağırsak mikrobiyom metabolitleri ve bunların ruh sağlığı ve beyin gelişimindeki etki mekanizmaları Şekil 18’de ve bunların işlevleri ve ilişkili hastalıkları Tablo 7’te özetlenmiştir.



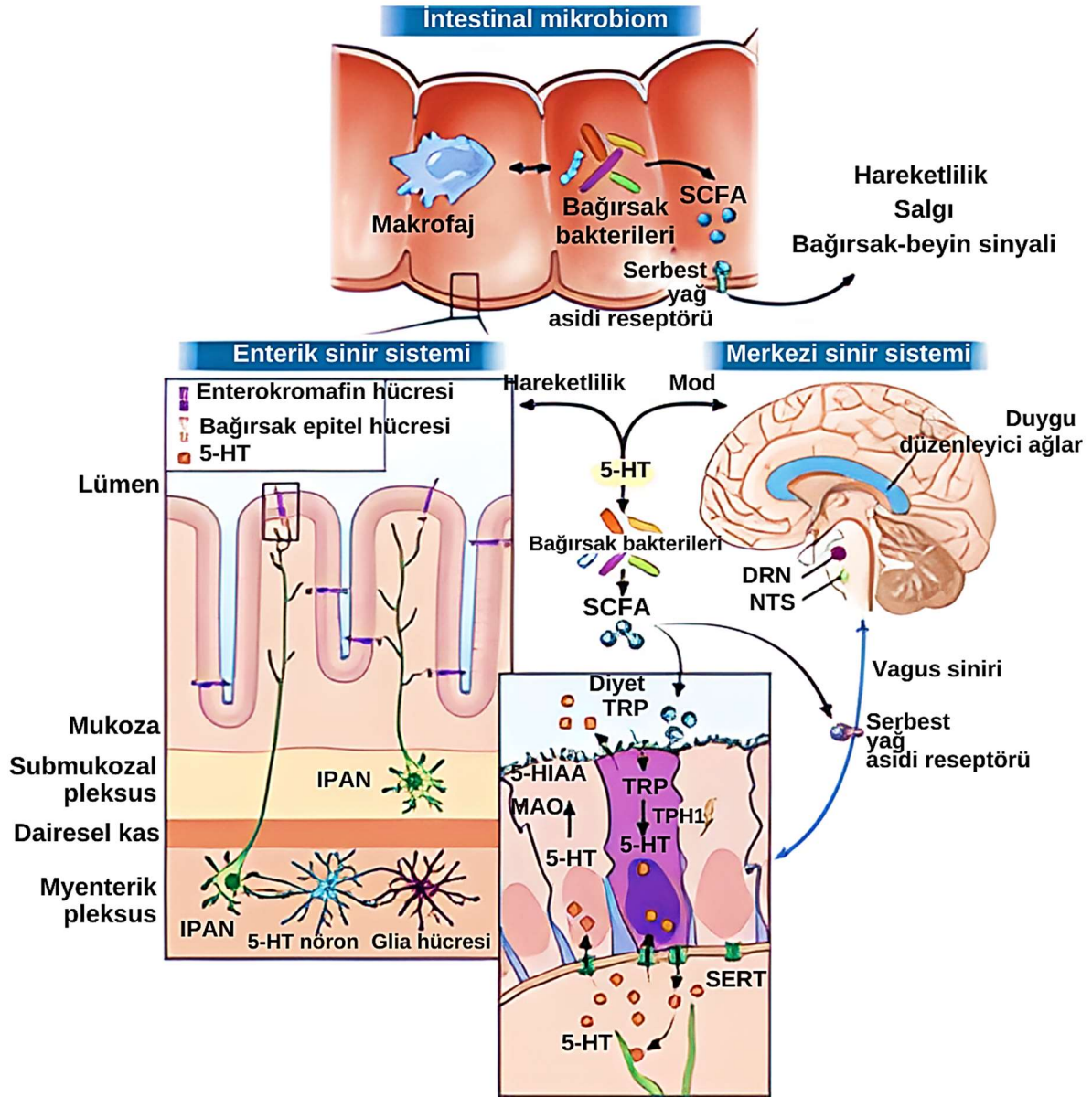
Şekil 18. Örnek bağırsak mikrobiyom metabolitleri ve bunların bağırsak-beyin iletişimideki etki mekanizmaları (Sasso ve diğerleri, 2023)

Tablo 7*Bağırsak mikrobiyota metabolitleri, işlevleri ve ilişkili hastalıklar (Sasso ve diğerleri, 2023)*

Metabolit Sınıfı/Referansları	Belirli İşlevler	İlişkili Hastalıklar
Kısa Zincirli Yağ Asitleri	– Bağırsak mikrobiyota bileşimi düzenlenmesi	- Diyabet
	– Bağırsak bariyeri bütünlüğü desteği	– Obezite
	– Enerji homeostazı desteği	- Alkolden bağımsız karaciğer yağlanması
	– Bağırsak hormonu üretimi	- Ülseratif kolit
	– Sirkadiyen ritim düzenlenmesi	- Crohn hastalığı
	– Proinflamatuvar sitokin inhibisyonu	- Kolorektal kanser
	– İmmünomodülasyon	- Otizm spektrum bozukluğu
	– Su, sodyum, kalsiyum, magnezyum emilimi	- Parkinson hastalığı
	– Bağırsak pH değerinin düzenlenmesi	– İshal
		- İrritabl bağırsak sendromu
		- Kabızlık
		– Fonksiyonel dispepsi
Safra Asitleri	– Lipit ve vitamin emiliminin düzenlenmesi	– Obezite
	– Bağırsak mikrobiyota bileşimi düzenlenmesi	- Alkolsüz steatohepatit
	– Bağırsak hormonları üretimi	- Ülseratif kolit
	– Bağırsak bağıışıklığı	- Kanser
	– Bağırsak elektrolit ve sıvı dengesi	- Multipl skleroz
	– Bağırsak hareketliliği	- Alzheimer hastalığı
	– Bağırsak bariyeri bütünlüğü	- Parkinson hastalığı
	– Lipit homeostazı	- Travmatik beyin hasarı
	– Glukoz homeostazı	- Felç
	– Amino asit homeostazı	- Amyotrofik lateral skleroz
	- Sirkadiyen ritim	- İrritabl bağırsak sendromu
	– Nörotransmisyon	
Triptofan ve İndol Türevleri	– Bağırsak mikrobiyal spor oluşumu	- Ülseratif kolit
	- İlaç direnci	- Crohn hastalığı
	– Biyofilm oluşumu	– Obezite
	– Bağırsak bariyeri fonksiyon regülasyonu	- Felç
	– Bağırsak hormonu salgılanması	– Mukozal kandidiyazis
	– Bağırsak hareketliliği	- Otizm spektrum bozukluğu
	– İmmünomodülasyon	- Alzheimer hastalığı
		- Parkinson hastalığı
		– Migren

		- Şizofreni
		- İrritabl bağırsak sendromu
Kolin Metabolitleri	– Safra asidi sentezi inhibisyonu	- Alkolden bağımsız karaciğer yağlanması
	– İltihaplanma teşviki	– Obezite
	– Tromboz	- Diyabet
	– Miyokardiyal hipertrofi ve fibrozis	- Hipertansiyon
	– Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu alevlenmesi	
Vitaminler	– Hücresel metabolizma düzenlemesi	– Vitamin ilişkili hastalıklar
	– İmmünomodülasyon	- Şizofreni
	- Hücre çoğalması	- Otizm spektrum bozukluğu
	– Vitamin kaynağı	– Bunama
		- İrritabl bağırsak sendromu
Nörotransmitterler	– Bağırsak motilite düzenlemesi	– Bağırsak hastalığı
	– Hafıza desteği	- Parkinson hastalığı
	– Stres tepkisi	- Otizm spektrum bozukluğu
	- Gergin sistem	– Bağırsak hastalığı
	– Bağışıklık tepkisi	- İrritabl bağırsak sendromu
Lipitler	– Sistemik inflamasyon teşviki	- Diyabet
	– Hiperinsülinemi regülasyonu	– Obezite
	– İmmünomodülasyon	- Alkolden bağımsız karaciğer yağlanması
	– Safra asidi sentezi	– Hiperinsülinemi
		– hiperkolesterolemi
Gazlar	– Bağırsak hareketliliği	– Kronik hepatit C
	– Bağırsak iltihabı	– Kolit
	– Epitel salgısı	– Ülser
	– Mukozal kan akışı	- İrritabl bağırsak sendromu

2.3.5.1. Kısa Zincirli Yağ Asitleri: Bağırsak bakterileri, epitelyal hücreler, enteroendokrin, enterokromaffin bağıışıklık hücreleri ve içsel ve dışsal nöronlar üzerindeki serbest yağ asidi reseptörleri aracılığıyla hareket ederek motiliteyi, salgılamayı ve bağırsak-beyin sinyalini düzenleyebilen kısa zincirli yağ asitleri metabolitleri üretir (Del Colle ve diğerleri, 2019; Reigstad ve diğerleri, 2015; Yano ve diğerleri, 2015) (bkz. Şekil 19). Merkezi olarak, asetat, propiyonat ve bütiratın uygulanması, germ-free (GF) farelerinde mikrogli'a'nın morfolojik eksikliklerini geri kazanma ve kronik stresin davranışsal ve fizyolojik etkilerini tersine çevirme yeteneğine sahiptir (Erny ve diğerleri, 2015; van de Wouw ve diğerleri, 2018). Ayrıca kısa zincirli yağ asitleri, biyosentezlerinde yer alan enzimlerin ekspresyonunu düzenleyerek beyindeki nörotransmitterlerin üretimini etkileyebilir; propiyonat ve bütiratın PC12 hücrelerine (nöron benzeri hücrelere farklılaşan nöroblastik hücreler) *in vitro* uygulanması, noradrenalin ve dopamin sentezinde yer alan hız sınırlayıcı enzim olan tirozin hidroksilazın ekspresyonunu arttırmıştır (Nankova ve diğerleri, 2014). Bu mikrobiyal metabolitlerin nörotransmisyonu düzenleyip düzenlemediği ancak *in vivo* olarak net değil. Nispeten kısa yarı ömürleri (25 dakika ile üç saat) göz önüne alındığında, kısa zincirli yağ asitlerin fizyolojik olarak ilgili konsantrasyonlarının beyine ne ölçüde ulaşabildiğini belirlemek için daha fazla kanıta ihtiyaç vardır. Bugüne kadar, eksojen kısa zincirli yağ asitleri uygulamasının beyin fizyolojisi ve davranışı üzerindeki etkisini araştıran araştırmalar, tipik olarak mikrobiyal olarak türetilmiş olanı çok aşan konsantrasyonlar kullanmışlardır (MacFabe ve diğerleri, 2011).



Şekil 19. Mikrobiyom-bağırsak-beyin eksen sinyalinin kritik bir düzenleyicisi olarak serotonin (5-HT) (Margolis ve diğerleri, 2021)

2.3.5.2. Serotonin: Nörotransmitter 5-HT'nin hem beyinde, hem bağırsakta hem de bağırsaktan beyne iletişimde mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini sinyalleşmesinde kilit oyuncularından biri olduğuna dair artan kanıtlar vardır. Son araştırmalar, hem insanlardan hem de farelerden alınan spesifik spor oluşturan bakterilerin, germ-free farelerde kolonik ve serum 5-HT seviyelerini artırdığını ve yukarı regüle ederek 5-HT üretimini artıran kısa zincirli yağ asitleri (Furusawa ve diğerleri, 2013) üreterek germ-free fareler ile ilişkili bağırsak dismotilitesini iyileştirdiğini göstermiştir (Reigstad ve diğerleri, 2015; Yano ve diğerleri, 2015)

(bkz. Şekil 19). Son kanıtlar, enterokromafinlerden salınan 5-HT'nin, kolonizasyonunda ve konakçı fizyolojisinde yer alan serotonin alım mekanizmalarına sahip olan bağırsak mikrobiyotası *Turicibacter sanguinis* ile iletişim kurduğunu göstermektedir (Fung ve diğerleri, 2019). Bağırsak mikrobiyotası nörotransmitter öncüleri aracılığıyla da hareket edebilir; 5-HT öncüsü olan triptofanın mevcudiyetini düzenleyerek serotonerjik nörotransmisyonu etkileyebilir (De Vadder ve diğerleri, 2018). Dolaşımdaki triptofan konsantrasyonları, erkek germ-free farelerinde geleneksel kontrollere göre önemli ölçüde daha yüksektir ve bu değiştirilmiş triptofan seviyeleri, hipokampal serotonin ve onun metaboliti 5-hidroksi-indol asetik asit bir artışa karşılık gelir. Bununla birlikte, bunun, bu hayvanlarda gözlemlenen sosyal eksiklikler üzerinde herhangi bir etkisinin olup olmadığı, daha fazla araştırma gerektirir. (Clarke ve diğerleri, 2013).

5-HT iştahı, bağırsak hareketliliğini, ruh halini, bilişi ve uyku düzenini düzenler (Kelly ve diğerleri, 2015; Kelly ve diğerleri, 2018; Stefano ve diğerleri, 2018). Enterik 5-HT seviyeleri, triptofan hidroksilaz TPH1 ve TPH2 tarafından düzenlenir (Israelyan ve diğerleri, 2019). 5-HT, merkezi sinir sistemi nöronları tarafından sentezlense de, 5-HT'nin %90'dan fazlası bağırsakta enterokromaffin hücreler tarafından üretilir (Yano ve diğerleri, 2015). Bazı çalışmalarda, mide-bağırsak yolunda *E. coli*, *Hafnia*, *Bacteroides*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Morganella*, *Klebsiella*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Roseburia* ve *Prevotella* %80'e varan oranda 5-HT üretildiğini iddia etmektedirler (Kelly ve diğerleri, 2015; Stefano ve diğerleri, 2018). *Candida* ve *Escherichia*, besinlerdeki triptofanı 5-HT'ye dönüştürür (Sun ve diğerleri, 2020). Bağırsak mikrobiyotası tarafından serotonin üretimi, enterokromaffin hücreler vagal veya dorsal kök nöronlardaki 5-HT-alıcı afferent liflerle etkileşime girdiğinden, merkezi sinir sistemi üzerinde başlangıçta tahmin edilenden daha büyük bir etkiye sahip olabilir (Bellono ve diğerleri, 2017). Duygusal davranışı etkileyen mikrobiyotanın kanıtı, fareler üzerinde yapılan çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. Subdiyafragmatik vagotomi uygulanan fareler, bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen nörotransmitterlerdeki artıştan bağımsız olarak, duygusal davranışta hiçbir değişiklik göstermemiştir (Bravo ve diğerleri, 2011; Sgritta ve diğerleri, 2019).

Başka bir şaşırtıcı bulgu, 5-HT'nin, memeli serotonin geri alım taşıyıcısına yapısal olarak benzer bir nörotransmitter sodyum simporter ile ilişkili proteini eksprese eden bir bakteri olan *Turicibacter sanguinis*'in insan bağırsağında kolonizasyonunu teşvik ettiği tespit edilmiştir (Fung ve diğerleri, 2019). Yakın tarihli bir başka çalışmada, bazı nörotransmitterlerin bağırsak bakterileri için büyüme substratları olarak hizmet edebileceğini ileri sürmektedir

(Satyanarayana, 2019). Yüksek 5-HT seviyeleri bağırsak duvarı geçirgenliğini azaltabilirken, düşük 5-HT seviyeleri okludin ekspresyonunu azaltır ve bağırsak duvarını zayıflatarak geçirgenliğin artmasına ve sızdıran bir bağırsağın gelişmesine yol açar (Kelly ve diğerleri, 2015). Dolaşım sistemindeki fazla 5-HT, hücre zarı boyunca serotonin geri alım taşıyıcısına tarafından taşınır ve hücre içinde monoamin oksidaz tarafından inaktive edilir (Kelly ve diğerleri, 2016). Halihazırda mevcut olan antidepresanların çoğu, biyojenik aminlerin sinaptik olarak geri alınmasını önlemektedir (Castro-Nallar ve diğerleri, 2015). Öte yandan, majör depresif bozukluğu olan hastalar sıklıkla antidepresanlara karşı direnç geliştirir. Bu, bağırsak mikrobiyotası ve depresyon arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara yol açmıştır (Lyte ve diğerleri, 1998).

2.3.5.3. Triptofan: Triptofan metabolizması için ana fizyolojik yol, kinurenin yolu boyuncadır. Germ-free fare çalışmaları, periferik kinurenin yolu aktivasyonundaki bir azalmanın bir sonucu olarak germ-free fare hayvanlarında artan bir triptofan mevcudiyeti göstermiştir (Clarke ve diğerleri, 2013). Ayrıca, kronik değişken stresli bir kemirgen modelinde, *Lactobacilli*'nin stres kaynaklı azalması, Indoleamin 2, 3-Dioksijenaz 1'in (IDO1) hidrojen peroksit (H_2O_2) aracılı inhibisyonunu azaltmıştır. Bu inhibisyon, kronik strese maruz kalan farelerde depresyon benzeri davranış değişiklikleriyle bağlantılı bir özellik olan triptofanın kinurenine dönüşümünde bir artışa neden olmuştur. Serotonin aksine, kinurenin kan beyin bariyerini geçebilir ve nöroinflamasyon ve nörodejenerasyonu tetikleyerek beyin sağlığını olumsuz yönde etkileyebilir (Kennedy ve diğerleri, 2017).

Bağırsak mikrobiyotası ile sınırlı olan indol üretimi, mikrobiyal enzim tarafından katalize edilir, triptofan hidroksilaz ve indol kanda, beyinde ve gastrointestinal sisteminde tespit edilmiştir (Agus ve diğerleri, 2018). Triptofanın indole mikrobiyal işlenmesinin bağırsak-beyin eksenini işlevini etkilediği kavramını destekleyen büyüyen bir literatür vardır (Osadchiy ve diğerleri, 2018). İndoller, bağırsak ve sistemik homeostaz üzerinde pek çok faydalı etki göstermektedir (Galligan, 2018). Bununla birlikte, bazı indol türevlerinin davranış üzerinde nörodepresif benzeri etkiler uyguladığının gösterildiği bağırsak ve konakçı işlemeden emilimin ardından bağırsak-beyin eksenini üzerindeki olumsuz etkiler de belirgindir (Gheorghe ve diğerleri, 2019).

2.3.5.4. Triptamin: Bakteriler, triptofan dekarboksilazı eksprese eder ve diyetteki triptofandan triptamin üretme yeteneğine sahiptir. Son zamanlarda bakteriyel türevli triptaminin yoluyla gastrointestinal motiliteyi etkilemek için hareket edebildiği gösterilmiştir (Bhattarai ve diğerleri, 2018). Bağırsak mikrobiyotasının, G proteinine bağlı

reseptörlerin aktivasyonu yoluyla konakçı fizyolojisini etkileyebilen triptamin gibi metabolitler üretme kapasitesi, konakçı-mikrop etkileşimlerinin önemli bir yönüdür ve dikkatin artmasını garanti eder. Bununla birlikte, mikrobiyal olarak türetilen triptaminin merkezi sinir sistemine ulaşım ulaşmadığı ve burada davranışı kontrol etmek için hareket edip etmediği henüz belli değil (Cohen ve diğerleri, 2017; Colosimo ve diğerleri, 2019).

2.3.5.5. Glutamat (Glu): Glu, beyindeki temel uyarıcı nörotransmitterdir ve hafıza depolamada kilit bir rol oynar (Zhou ve Danbolt, 2014). Glu, presinaptik sinir terminallerinden salınır ve postsinaptik terminallerde bulunan iyonotropik glutamat reseptörlerine (iGluR'ler) yapışır. Bu, terminallerde bulunan voltajla etkinleştirilen kalsiyum kanalları (VACC'ler) yoluyla Ca^{2+} transferini artırır (Vyleta ve Smith, 2011) ve kalsiyum kalmodulin bağımlı kinazı (CaMK; EC 2.7.11.17), hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazı (ERK, EC 2.7.11.24) ve AMP yanıt elemanı bağlama (CREB) proteinini aktive eder. Fazla Glu, EAAT1 ve EAAT2 taşıyıcıları aracılığıyla glial hücreler tarafından alınır. Glu daha sonra presinaptik sinir terminallerine geri taşınan ve glutaminaz (EC 3.5.1.2) tarafından Glu'ya dönüştürülen glutamine dönüştürülür. Vesiküler glutamat taşıyıcıları VGLUT1 ve VGLUT2 daha sonra yeni oluşan glutamati presinaptik nörondaki veziküllere taşır. Glu'nun aşırı uyarılması (glutamat eksitotoksitesi) Alzheimer hastalığının ilerlemesini hızlandırır (Esposito ve diğerleri, 2013; Lau ve Tymianski, 2010).

D-Glu, bakterilerin hücre duvarlarındaki peptidoglikan yapısının bir parçasıdır ve Glu rasemaz (EC 5.1.1.3) Mur1 yoluyla üretilir (Bertoldi ve diğerleri, 2003). *Corynebacterium glutamicum*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus paracasei*, *Brevibacterium avium*, *Mycobacterium smegmatis*, *Bacillus subtilis* ve *Brevibacterium lactofermentum*, L-Glu'yu D-Glu'ya dönüştürür (Li ve diğerleri, 2014; Nakayama ve diğerleri, 2018; Malathi ve diğerleri, 1999). İkincisi, Glu dekarboksilaz (GAD; EC 4.1.1.15) (Tsai ve diğerleri, 2013) tarafından GABA'ya dönüştürülür. Spesifik patojen içermeyen (SPF) fareler üzerinde yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi, beyindeki D-amino asitlerin metabolizması bağırsak bakterileri tarafından düzenlenir (Kawase ve diğerleri, 2017). Yazarlar, L-arginin, L-glutamin, L-izolösin ve L-lösinin bu hayvanlarda önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, D-Aspartat, D-serin ve L-serin, beynin belirli bölgelerinde daha yüksekti. Düşük plazma D-Glu seviyeleri, Alzheimer hastalığında kognitif bozulma ile ilişkilidir. *Lactobacillus rhamnosus* JB-1, beyindeki GABA reseptörlerinin (GABAR'lar) ifadesini değiştirerek daha az kaygı ve daha az depresif davranışa yol açmıştır (Chang ve diğerleri, 2020).

2.3.5.6. Gama-Aminobütirik Asit (GABA): GABA, birçok beyin bölgesinde yüksek (milimolar) konsantrasyonlarda bulunur ve presinaptik nöronların depolarizasyonu üzerine sinaptik yarığa salınır (Olsen ve diğerleri, 1999). GABA ayrıca pre- ve post-sinaptik nöronlarla bağlantılı glialarda (astrositler) farklı metabolik yollar üretilir (Araque ve diğerleri, 1999; Yoon ve diğerleri, 2014). GABA ifade eden nöronlarda, Krebs döngüsünde sentezlenen α -ketoglutarat, GABA α -oksoglutarat transaminaz (GABA-T, EC 2.6.1.19) tarafından L-glutamik aside dönüştürülür ve Glu dekarboksilaz tarafından GABA'ya dekarboksile edilir. Glial hücrelerde, glutamat GABA'ya dekarboksile olmaz; çünkü bu hücreler Glu dekarboksilaz ifade etmez. Bunun yerine GABA, anahtar enzim olarak monoamin oksidaz B (MAOB, EC 1.4.3.4) ile N-asetilputressinden sentezlenir (Yoon ve Lee, 2014). Glia'daki GABA, GABA-T tarafından süksinik semialdehite ve aynı zamanda GABA şantına tekrar girmeden önce glutamata deamine olan glutamine dönüştürülür (Olsen ve diğerleri, 1999). *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Bacteroides*'e özellikle *B. fragilis*'e özel referansla, bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen birkaç GABA raporu yayınlanmıştır (Strandwitz ve diğerleri, 2019). *Escherichia coli* K12, tek karbon ve nitrojen kaynağı olarak GABA'yı kullanır (Dover ve Halpern, 1972). Daha yakın zamanlarda, yeni bir "GABA-yiyen" tür, *Ruminococcaceae* familyasında *Evtepia gabavorous* tanımlanmıştır (Strandwitz ve diğerleri, 2019; Quillin ve diğerleri, 2021). *E. gabavorous*'un GABA'ya bağımlılığı, suşların yalnızca GABA üreten *Bacteroides fragilis*'in mevcudiyetinde büyümesiyle açıkça görülmektedir (Chen ve diğerleri, 1995).

Erken yaşamda, GABA nörotransmitterler olarak görev yapar (Couve ve diğerleri, 2000; Wu ve Sun, 2015). Daha fazla gelişme ile GABAerjik nöronlar, sinaptik hücreler arasında glutamat aktarır. GABA'nın postsinaptik nöronlardaki GABAR'lara yapışması, (sodyum) Na^+ , (potasyum) K^+ , (kalsiyum) Ca^{2+} ve (klorür) Cl^- transferini engeller (Misgeld ve diğerleri, 1995). GABAR'ların üç sınıfı tanımlanmıştır, yani GABAR_A, GABAR_B ve GABAR_C hormonlardan, nörotransmitterlerden ve feromonlardan alınan sinyalleri sinyal aktarım yollarına aktarır (Couve ve diğerleri, 2000; Misgeld ve diğerleri, 1995; Olsen ve diğerleri, 1999). Seçilmiş birkaç mikroorganizmanın GABAR'lerin işlevini değiştirdiği bilinmektedir. *Lactobacillus rhamnosus* JB-1, beyindeki GABAR'lerin ifadesini değiştirerek anksiyete ve depresyonda azalmaya yol açmıştır (Jiang ve diğerleri, 2015). Bu nedenle, bazı *Lactobacillus spp.* anksiyete ve depresyonun düzenlenmesinde anahtar rol oynar. *Lactobacillus* ile tedavi, hipokampal ve prefrontal kortekste GABA düzeylerini yükseltmiştir (Janik ve diğerleri, 2016). Kolonda mikrobiyota tarafından üretilen asetat, kan-beyin bariyeri üzerinden hipotalamusa aktarılır ve GABA nöroglial döngü yolaklarına girer (Frost ve diğerleri, 2014). Bağırsaktan türetilen GABA, katekolaminlerin aksine, Kan-beyin

bariyerinde ifade edilen spesifik GABA taşıyıcıları yoluyla merkezi sinir sistemine ulaşır (Takanaga ve diğerleri, 2001). En az altı farklı GABA taşıyıcısı, presinaptik sinir terminallerine ve çevreleyen glial hücrelere alımı düzenler. GABA'nın nöronlar tarafından geri alınması, Na^+ düzeylerinde bir azalma ile çakışır. Normal fizyolojik koşullar altında, hücre içi GABA seviyeleri, hücre dışı seviyelerden yaklaşık 200 kat daha yüksektir. Glia'da GABA, glutamine dönüştürülür. İkincisi daha sonra nöronlara geri aktarılır (Brown ve diğerleri, 2003). Glutaminaz, glutamini, GABA şantına yeniden giren glutamata dönüştürür. Diğer mikrobiyota, örneğin, *Akkermansia muciniphila*, *Parabacteroides merdae* ve *Parabacteroides distasonis*, GABA/glutamat oranlarını değiştirerek ve beyindeki glutamat düzeylerini artırarak GABA'nın düzenlenmesinde de rol oynayabilir (Olson ve diğerleri, 2018).

2.3.5.7. Glisin: Glisin, uyarıcı ve inhibe edici bir nörotransmitterdir (Bowerly ve Smart, 2006). Uyarıcı bir nörotransmitter olarak, N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDAR) vericisinde Glu ile ko-agonist olarak görev yaparak, kritik olan Na^+ ve Ca_2^+ geçişinden magnezyumun çıkarılmasına izin verir. İnhibitör bir nörotransmitter olarak glisin, hareket, görme ve işitmeye izin veren motor ve duyuşal bilgilerin işlenmesinde rol oynar (De Bartolomeis ve diğerleri, 2020). Glisin genellikle GABA ile birlikte salınır ve NMDAR'larda glutamatın etkisini artırarak uyarıcı nörotransmisyonu hafifletir. Fazla glisin, sodyum ve klorid bağlı taşıyıcılar GLYT1 (gliyal hücrelerin plazma zarında bulunur) ve GLYT2 (pre-sinaptik terminallerde bulunur) tarafından alınır (López-Corcuera ve diğerleri, 2001).

2.3.5.8. Dopamin: Dopamin, substantia nigra, ventral tegmental alan ve hipotalamusta üretilir ve beyin çekirdeğine ve prefrontal korteksine salınır. Genellikle ödül nörotransmitteri olarak anılır, ancak aynı zamanda davranış ve bilişin, istemli hareketin, motivasyonun, prolaktin üretiminin engellenmesinin, uykunun, rüya görmenin, ruh halinin, dikkatin, çalışma belleğinin ve öğrenmenin modülasyonunda da rolü vardır (Ko ve Strafella, 2012). Tirozin, L-dihidroksifenilalanine (L-DOPA) hidroksile edilir ve ardından dopamine dekarboksile edilir. Dopamin varlığında, β -hidroksilaz dopamin, norepinefrin ve epinefrine dönüştürülür (Olguín ve diğerleri, 2015). Dopamin ayrıca gastrointestinal bozuklukta bazı *Bacillus* ve *Serratia* türleri tarafından üretilir (Asano ve diğerleri, 2012).

Bağırsak mikrobiyotası, Parkinson hastalığı olan bireyler üzerinde yürütülen çalışmaların gösterdiği gibi, bir nörotransmitterin işlevini değiştirebilir. Dopaminin doğal bir öncüsü olan levodopa, periferik olarak uygulandığında kan-beyin bariyerini geçer ve beyindeki dopamin seviyelerini yükseltir. Bununla birlikte, bağırsak mikrobiyotası tarafından metabolize

edilen levodopa, kullanılabilirliğini azaltır ve periferik olarak üretilen dopamin, istenmeyen yan etkilere neden olur. *Enterococcus faecalis*, L-DOPA'yı dopamin dekarboksilatlar, ancak ikincisi, *Eggerthella lenta* tarafından hemen m-tiramin'e dehidroksile edilir. *L-DOPA'nın E. lenta* tarafından dopamine dönüştürülmesi dopamin dehidroksilazı kodlayan gende tek nükleotid polimorfizmi ile kodlanır. Gelecekte, bağırsak mikrobiyotasının taranması veya bağırsak mikrobiyomunun haritalanması, psikiyatrik tedavi için kullanılan bir ilacın seçiminde önemli hale gelebilir. Bu, dizileme, klonlama, genetik manipülasyon, viral (bakteriyofaj dahil) hedefleme, görüntüleme teknikleri ve germ-free hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarla elde edilen bilgilerdeki son gelişmelerle mümkündür. Bu, GABA'da beyin fonksiyonlarını ve davranışını düzenleyen yeni yolların keşfedilmesine yol açabilir. Duyusal nöronlar, bağırsak epitel hücreleri ve nörotransmitterlerin aktivitesini etkileyen bileşikler üzerine yapılan araştırmalardaki son gelişmelerle birlikte, gelecekteki psikiyatrik tedavi, fermente gıdalarda spesifik metabolitlerin üretimine yönelebilir (Rekdal ve diğerleri, 2019).

2.3.5.9. Norepinefrin (NE) veya Noradrenalin (NAd): Norepinefrin yapısal olarak epinefrine benzer ve heyecan sırasında üretilir, ancak aynı zamanda hafıza, öğrenme ve dikkat gibi davranış ve biliş (Borodovitsyna ve diğerleri, 2017) ve inflamasyonda yer alır, otonom sinir sisteminin tepkilerini modüle eder (O'Donnell ve diğerleri, 2012). Norepinefrin, *enterohemorajik E. coli* motilitesini ve virülansını stimüle eden bir çekirdek algılama molekülü olan otoindükleyici-3 ile ortak özelliklere sahiptir (Clarke ve diğerleri, 2006; Hughes ve Sperandio, 2008). *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella sonnei*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* ve *Staphylococcus aureus*'un hücre büyümesi büyük olasılıkla demir alımına bağlı olarak Norepinefrin tarafından da uyarılmıştır (O'Donnell ve diğerleri, 2006). *Bacillus mycoides*, *Bacillus subtilis*, *E. coli* K12, *Proteus vulgaris* ve *Serratia marcescens*, 0,45 ile 2,13 mM Norepinefrin (Tsavkelova ve diğerleri, 2000) arasında üretirler ve artık bu türlerin hormonu çekirdek algılamada kullanabileceklerine dair kanıtlar vardır (Sperandio ve diğerleri, 2003; Strandwitz, 2018).

2.3.5.10. Histamin: Histamin, homeostatik işlevleri kolaylaştırır, uyanıklığı destekler ve beslenme ile motivasyon davranışını kontrol eder (Passani ve diğerleri, 2014). Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen histamin, histamin reseptörlerini aktive eder (Chen ve diğerleri, 2019). Histamin üreten bakteriler arasında *Lactobacillus* türleri, *Lactococcus lactis*, *Oenococcus oeni*, *Pediococcus parvulus*, *Streptococcus thermophilus*, *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* türleri, *Citrobacter freundii* ve *Hafnia alvei*

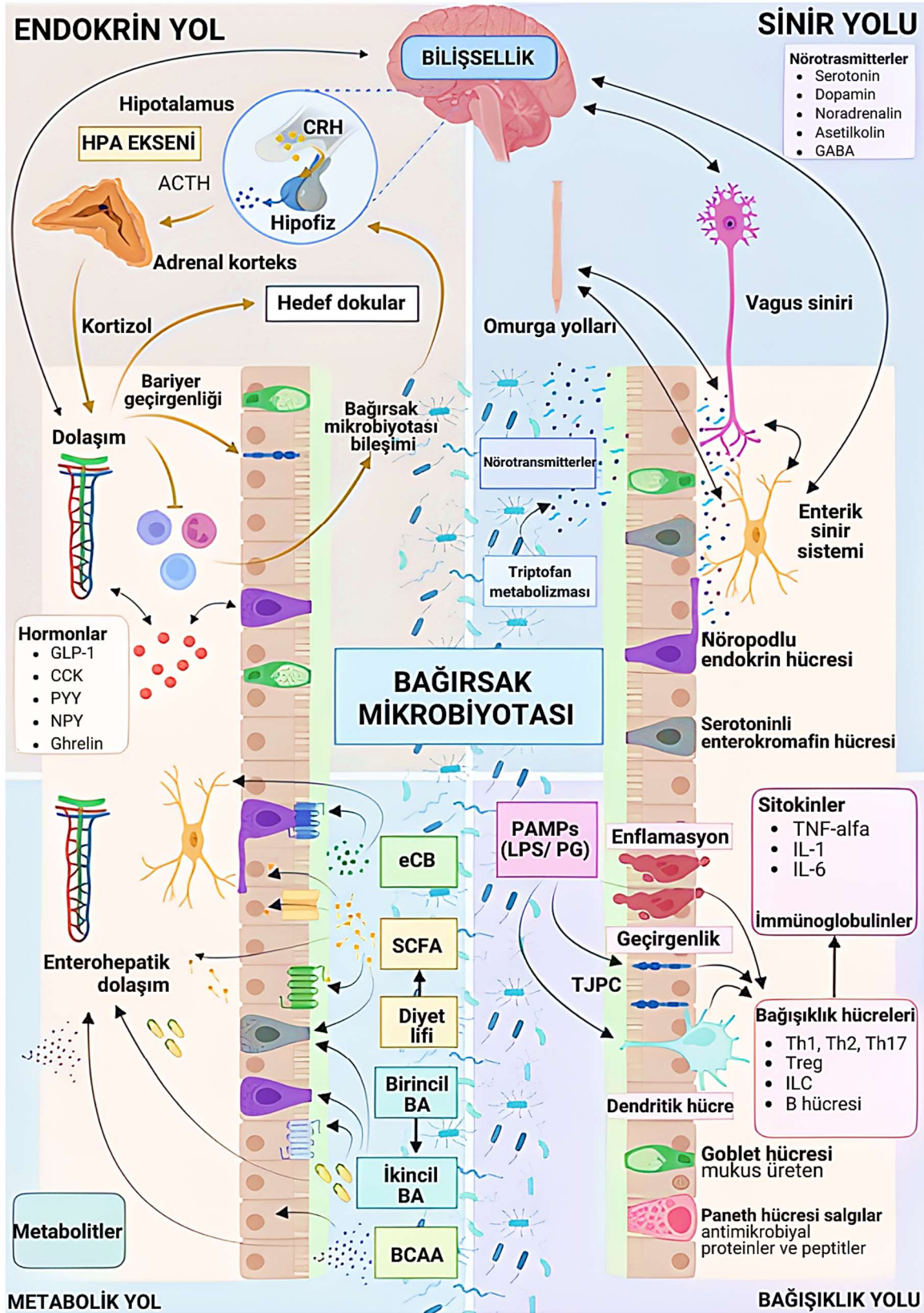
bulunur (Strandwitz, 2018). Kadaverin, putresin ve agmatin de histamin reseptörlerini aktive eder (Colosimo ve diğerleri, 2019). Nöron sinyali veren mikrobiyal metabolitleri tanımlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu metabolitlerin, nöronlar üzerindeki reseptörlerle iletişim kurmak için yeterince yüksek konsantrasyonlarda ve aktif formda üretilip üretilmediğini belirlemek de oldukça önemlidir. Şimdiye kadar göz ardı edilen bir alan, virüslerin ve bakteriyofajların nörotransmisyonunda oynadıkları roldür. Bakteriyofajlar, gastrointestinal semptom bozukluğundaki triptamin ve tiramin düzeylerini değiştirebilir, ancak bu değişikliklerin nöronal aktivite üzerinde bir etkisi olup olmadığı henüz bilinmemektedir (Hsu ve diğerleri, 2019).

2.3.6. Mikrobiyota-Bağırsak-Beyin Eksen: Bağırsak ve beyin arasındaki olası bağlantıya dair ilk belgelenmiş raporun öyküsü, Birleşik Devletler Ordusu cerrahı William Beaumont'un yakın mesafeden yanlışlıkla vurulan Kanadalı bir kürk tüccarı Alexis St. Martin'i tedavi ettiği 19. yüzyıla kadar uzanmaktadır. Tedavi sırasında çalışmanın bulguları, şans eseri de olsa, sindirim ve bağırsak fizyolojisi çalışmalarını ileriye götürmek için bir fırsat penceresi açmıştır (Beaumont, 1833). Yazar, hastası sinirlendiğinde sindirim hızının büyük ölçüde etkilendiğini gözlemledi, bu da sindirim sürecinin hastanın duygusal durumundan etkilendiğini, yani bir beyin-bağırsak eksenini olduğunu göstermektedir (Cryan ve diğerleri, 2019). Bu tür çığır açan gözlemlerin yerini, sağlık ve hastalık homeostatik süreçlerinde bağırsak-beyin eksenini iletişiminin kritik rolünü vurgulayan hayvan deney modellerinin geliştirilmesine giden yolu açan başka çalışmalar takip etmiştir. Örneğin; Ivan Pavlov, köpeklerde fizyolojik sindirim sürecini incelemek için bir köpek bağırsağı parçasını ("Pavlov kesesi" olarak anılır) dışsallaştırdı ve bu, onu modern biyolojide bir hayvan deney modelinin belgelenmiş ilk kullanımlarından biri haline getirmiştir (Pavlov, 1897). Beyin görüntüleme teknolojilerinin ortaya çıkışı, bağırsak-beyin eksenini lehine bilimsel kanıtların birikmesini hızlandırdı ve bu eksenin çift yönlülüğünün (bağırsaktan beyne ve beyinden bağırsağa) tam olarak takdir edilmesiyle sonuçlanmıştır. Yani, bağırsak mikrobiyal topluluğundaki değişiklikler konakçı davranışını etkiler ve davranıştaki değişiklik bağırsakta yaşayan mikrobiyotanın bileşimini etkiler (Collins ve Bercik, 2009). Son 15 yılda, bu alandaki araştırmalar, bağırsak-beyin eksenini düzenleyen kilit bir oyuncu olarak yeni bir faktör olan bağırsak mikrobiyotasının ortaya çıkmasına neden olmuştur. İki yönlü işlevsel iletişim, bağırsak mikrobiyotasının temel rolünü ve konakçının davranışını ve sinir sisteminin işleyişini düzenlemek için bağırsak-beyin eksenine ilişkin sinyal yollarına erişimde konakçı ile olan sinerjisini yansıtmaktadır. Hayvan modelleri üzerine yapılan araştırmalar bu çift yönlülüğü keşfetmiştir ve mevcut kanıtlar, bazı

bağırsak mikrobiyota üyelerinin çeşitliliği ve işlevsel rolündeki değişikliklerin nörofizyolojik bozukluklarla bağlantılı olduğunu göstermektedir (Mu ve diğerleri, 2016).

Bağırsak mikrobiyotası ve beyin arasındaki karışmada yer alan kesin mekanizmalar tam olarak belirlenmemiş olsa da, birkaç varsayılan mekanizma ve yol vardır (Liu ve diğerleri, 2022). Mikroplar, sinir sistemi (Forsythe ve diğerleri, 2014) endokrin sistem (Mudd ve diğerleri, 2017; Sudo ve diğerleri, 2004) ve bağışıklık sisteminin (Ernyve diğerleri, 2015) modülasyonu yoluyla, nörotransmitterleri sentezleme (Calvani ve diğerleri, 2018; Fung ve diğerleri, 2017) ve metabolitler üretme (Dalile ve diğerleri, 2019; Fung ve diğerleri, 2017; Tan ve diğerleri, 2014) yetenekleriyle birlikte merkezi sinir sistemi işlemlerini etkiler. Bununla birlikte, bu mekanizmalar ve yollar, sağlık ve hastalıkta mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini anlamının önemini vurgulayarak, bağırsak mikrobiyotası ve beyin arasındaki karmaşık etkileşimi göstermektedir (Rusch ve diğerleri, 2023) (bkz. Şekil 20).

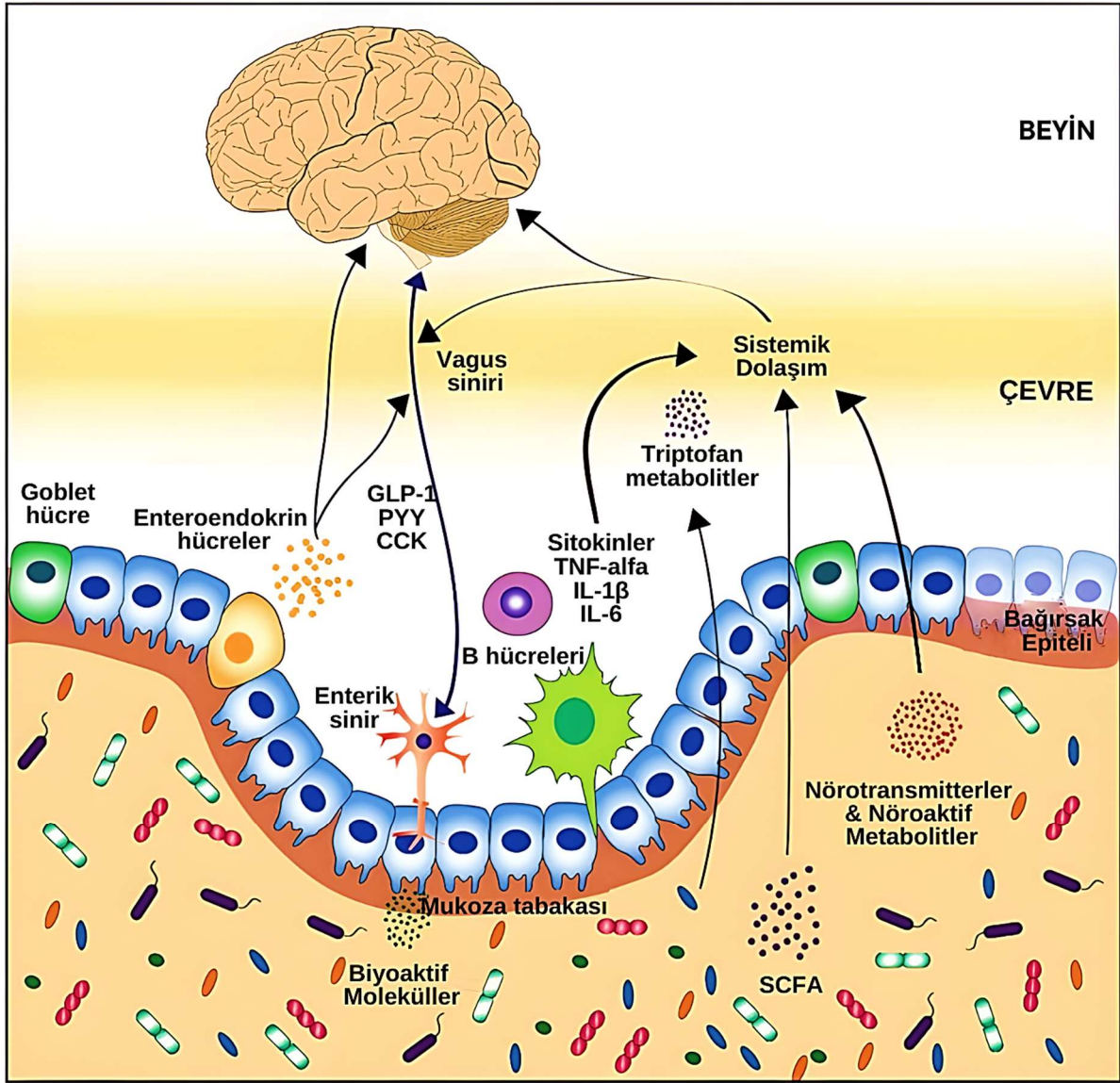
Mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin çift yönlü iletişim mekanizmaları endokrin, nöral, metabolik ve bağışıklık sistemi yollarını içermektedir. Hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen, hipotalamustan kortikotropin salgılayan hormon ve ardından hipofizden, ardından adrenal korteksten kortizol salınımı ile strese yanıt veren önemli bir nöro-endokrin sistemdir. Kortizol, dolaşım yoluyla hedef dokulara ulaşır, bağışıklık sistemini modüle eder ve bağırsak mikrobiyota bileşimi ve bağırsak geçirgenliğini etkiler. Bağırsak mikrobiyotası sırayla stres tepkisini etkileyebilir (örneğin; bakteriyel translokasyonun ardından artan dolaşımdaki sitokinlere yanıt olarak hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenini etkinleştirilebilir. Vagus siniri, enterik sinir sistemi ve spinal yollar, hızlı sinirsel iletişim yolları sağlarken, nörotransmitterler veya öncülleri mikroplar tarafından üretilir veya metabolize edilebilir (Rusch ve diğerleri, 2023).



Şekil 20. Mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenine genel bakış (Rusch ve diğerleri, 2023)

Bağırsak mikrobiyota bileşimindeki bir bozulma (disbiyozis), beyne gönderilen ve daha sonra gelişmiş hücresel dejenerasyon, düşük dereceli iltihaplanma, artan oksidatif stres ve bozulmuş enerji metabolizması olarak ortaya çıkan sinyallere yol açmaktadır (Noble ve diğerleri, 2017). Başta nörodejenerasyon olmak üzere birçok nöropsikiyatrik, nörolojik ve nörogelişimsel durumun ilerlemesine neden olmaktadır (Friedland, 2015; Mulak ve Bonaz, 2015).

Sağlıklı varlıklarda bağırsak mikrobiyotasının en bol filumu olan *Bacteroides* ve *Firmicutes* (Rinninella ve diğerleri, 2019), konakçıyı nöral, endokrin, nöroendokrin ve bağışıklık yolları yoluyla etkiler (Grenham ve diğerleri, 2011; Foster ve McVey Neufeld, 2013; Naseribafrouei ve diğerleri, 2014; Dinan ve Cryan, 2016; Foster ve diğerleri, 2017). Nöral yol şu şekilde çalışır: Vagus ve enterik sinirler. Öte yandan, endokrin, nöroimmüno- ve nöroendokrin sinyal yolları, sistemik dolaşım yoluyla işlev görür. Triptofan metabolitleri, vagal sinir ve peptidoglikan veya kısa zincirli yağ asitleri gibi mikrobiyal metabolitler, beyin ile enterik mikrobiyota arasındaki ana iletişim yolları olarak işlev görür (Dinan ve Cryan, 2017a; Foster ve diğerleri, 2017; Michel ve Prat, 2016) (bkz. Şekil 21).

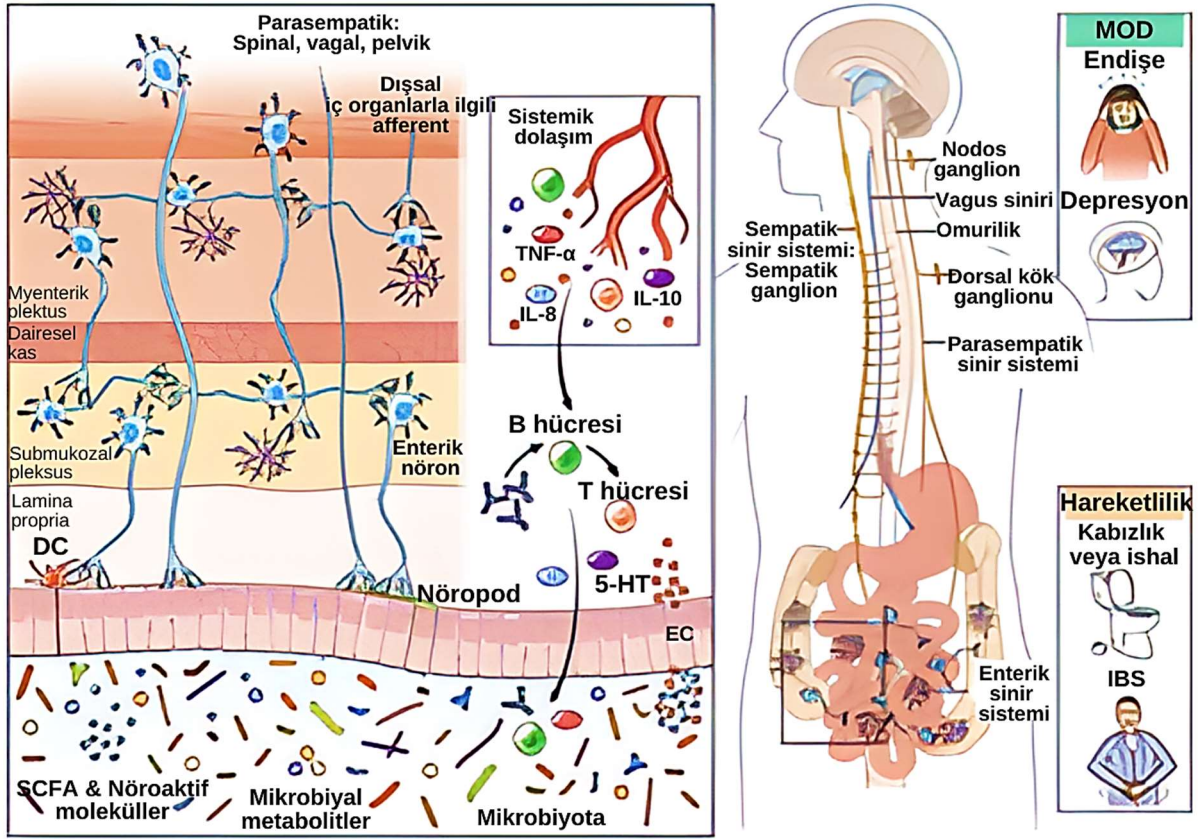


Şekil 21. Bağırsak-beyin eksenindeki temel iletişim yollarının şematik gösterimi (Cryan ve diğerleri, 2019)

Nörotransmitterler de bu iki yönlü iletişimde hayati bir rol oynar. Bağırsak mikrobiyotası, katekolaminler (epinefrin, norepinefrin, dopamin), serotonin, glutamin ve γ -Aminobütirik asit (GABA) gibi nörotransmitterleri modüle ederek beyin fonksiyonunu etkileyebilir (Fendt ve diğerleri, 2008; Winter ve diğerleri, 2018). Bağırsak mikrobiyotası bu nörotransmitterleri kendi başlarına üretebilir veya sentezlerini/metabolizmalarını etkileyebilir. Örneğin, serotonin *Candida*, *Enterococcus*, *Esheria* ve *Streptococcus* tarafından üretilir (Dinan ve diğerleri, 2015). GABA, *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus*

tarafından üretilir (Dinan ve diğerleri, 2015; Dinan ve Cryan, 2017b); asetilkolin *Lactobacillus* tarafından; dopamin *Bacillus* ve *Serratia* tarafından; norepinefrin ise *Escherichia* ve *Saccharomyces* tarafından üretilir (Lyte, 2011). Kan-beyin bariyeri beyni tüm istenmeyen patojenlerden ve metabolitlerden korur, bu nedenle bağırsakta üretilen nörotransmitterlerin beyne ulaşma şansı yoktur. Bunun tek istisnası, konakçı sinir sisteminin ana inhibitör nörotransmitteri olan GABA'dır (Cryan ve diğerleri, 2019). Bağırsakta üretilen nörotransmitterler merkezi sinir sistemi üzerinde etki gösterirken beyinde gizli bir etkiye sahipken GABA'yı kan-beyin bariyeri boyunca taşıyan taşıyıcılar vardır (De Caro ve diğerleri, 2019; Pascale ve diğerleri, 2020). Ayrıca bağırsak mikrobiyotası, bir serotonin öncüsü olan triptofan miktarını düzenleyerek beyindeki serotonin miktarlarını etkiler. Bu, triptofan metabolizmasının yollarını düzenleyen ve nöroaktif serotonine yol açan enzimleri sentezleyerek gerçekleştirilir (Agus ve diğerleri, 2018). Serotonin'in bakteriyel motiliteyi modüle etmede ve bakterilerde virülans genleri ekspresyonunu indüklemekte anahtar bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bu nörotransmitterlerin fonksiyonel dinamiklerini ve bunların konakçı ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki karışma araçları olarak önemini ortaya çıkarmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Bashir ve Khan, 2022).

Daha yakın zamanlarda, mikrobiyom (bağırsakta bulunan trilyonlarca mikroorganizma) bağırsak-beyin iletişimde ayrılmaz bir oyuncu olarak ortaya çıktı ve bir mikrobiyom-bağırsak-beyin eksenini önerildi (Cryan ve diğerleri, 2019; Cryan ve Dinan, 2012; Collins ve diğerleri, 2012; Rhee ve diğerleri, 2009). Bu geniş mikroorganizma topluluğunun insan enterik sinir sistemi ve merkezi sinir sistemi gelişimini (Obata ve diğerleri, 2016), gastrointestinal hareketliliğini (Reigstad ve diğerleri, 2015), ruh halini (Cryan ve Dinan, 2012), biliş ve öğrenmeyi (Gareau, 2014) nasıl etkilediğine dair mekanik çalışmalar henüz yeni araştırılma aşamasında olsa da, kendisini gelecekteki terapötik müdahaleler için potansiyel olarak önemli bir alan olarak sunmaktadır (Margolis ve diğerleri, 2021) (bkz. Şekil 22). Bağırsak mikropları, nöronal, endokrin ve bağışıklık sinyal kanalları aracılığıyla merkezi sinir sistemi ile iletişim kurar. Tersine, merkezi sinir sistemi bağırsak mikrobiyotasını doğrudan stres aracısı kaynaklı virülans gen ekspresyonu yoluyla ve dolaylı olarak bağırsak fonksiyonunun otonom sinir sistemi aracılığıyla kontrolü (örneğin; motilite, immün modülasyon ve sekresyon) yoluyla etkileyebilir (Osadchiy ve diğerleri, 2019) (bkz. Şekil 22). Ek olarak enterik sinir sistemi, salgılama, hareketlilik, geçirgenlik ve immünolojik savunmadaki değişiklikler yoluyla mikrobiyal bileşimi doğrudan modüle edebilir. Bu paralel ve etkileşimli yollar, bu nedenle araştırmacılara, aynı zamanda bağırsak bağlantısı (gut connectome) olarak da adlandırılan karmaşık bir iletişim matrisi olarak ortaya çıkmaktadır (Ye ve Liddle, 2017).



Şekil 22. Mikrobiyota ve beyin arasındaki iletişim yolları (Margolis ve diğerleri, 2021)

Giderek artan sayıda araştırma, hem ruh hali hem de hareketlilik bozukluklarında mikrobiyom ve beyin arasındaki farklı iletişim yollarını ima etmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının bağırsak-beyin eksenini modüle edebildiği çoklu doğrudan ve dolaylı (sistemik dolaşım yoluyla) yollar mevcuttur. Endokrin (kortizol), immün (sitokinler) ve nöral (vagus, enterik sinir sistemi ve omurilik sinirleri) yolları içerir. Çeşitli bağırsak mikropları, bağırsaktaki hedef hücreler üzerinde hareket edebilen ve önemli bir iletişim yolu olarak hareket edebilen nörotransmitterleri (yani, γ -amino bütirik asit (GABA), noradrenalin ve dopamin) yerel olarak sentezleme yeteneğine sahiptir. Nöroaktif mikrobiyal metabolitler, beyni ve davranışı halen aydınlatılmakta olan bir dizi yolla modüle edebilir. Bunlar, bağırsak bariyer fonksiyonunu etkilemek için epitel hücrelerini etkilemeyi ve gastrointestinal hormonlarını serbest bırakmak için enteroendokrin hücreleri ve ayrıca bağışıklık fonksiyonunu modüle etmek için dendritik hücreleri içerir. Nöropodlar olarak bilinen enteroendokrin hücreleri ve enteroendokrin hücreler üzerindeki özel yapıların, vagus siniri de dahil olmak üzere afferent sinirlere sinaps benzeri bağlantılar oluşturarak bağırsak ortamından beyine duyuşal sinyalleri

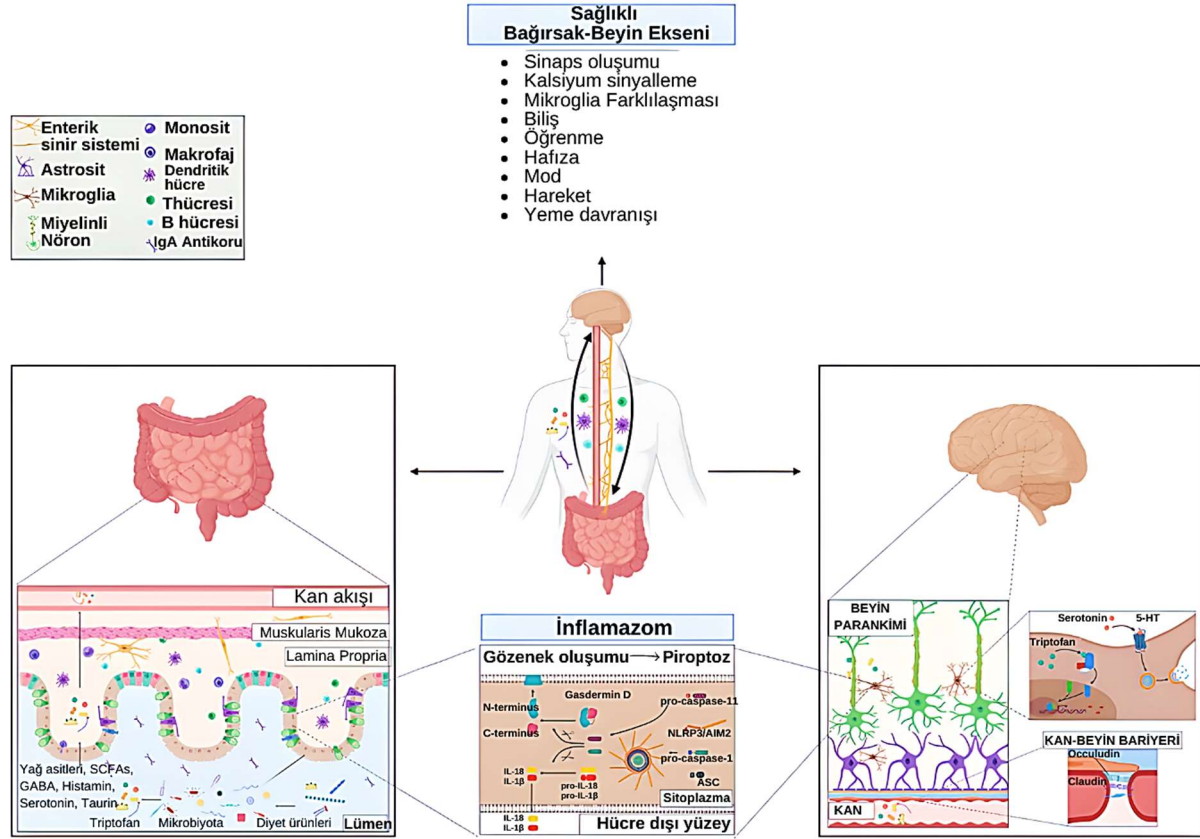
ilettiği gösterilmiştir. Enterik sinir sistemi mükemmel bir şekilde mikrobiyal sinyaller için entegre bir merkez olmaya hazırdır ve beyinle vagal ve spinal yollar aracılığıyla iletişim kurabilir. Bununla birlikte, ilgili tüm bu yolların kesin moleküler sinyal yolları henüz tanımlanmamıştır. Nöropodlar olarak bilinenlerin, vagus siniri de dahil olmak üzere afferent sinirlerle sinaps benzeri bağlantılar oluşturarak bağırsak ortamından duyuusal sinyalleri beyne ilettiği gösterilmiştir (Margolis ve diğerleri, 2021) (bkz. Şekil 22).

Mikrobiyomun katkılarına ek olarak, hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, nörolojik durumlardaki bazı gastrointestinal işlev bozukluklarının aynı zamanda bağırsak ve beyin gelişimini ve/veya işlevini aynı anda etkileyebilen genetik kusurlar ve/veya çevresel etkilerden kaynaklanabileceğine dair kanıtlar sağlamıştır. Genellikle "ikinci beyin" olarak tanımlanan enterik sinir sisteminin merkezi sinir sistemi ile pek çok benzerliği paylaştığına dair kanıtlar, bu görüşü destekler niteliktedir. Ortak yapıları, gelişimsel kalıpları ve nörokimyası, merkezi sinir sistemi bozukluklarına neden olan patojenik mekanizmaların nasıl enterik sinir sistemi disfonksiyonuna yol açabileceğini ve bunun tersini de anlamaya yönelik araştırmaların temelini oluşturmuştur (örneğin; merkezi sinir sistemi ve bağırsaktaki anahtar vericilerden biri olan serotonin (5-HT), nöroendokrin). Enterik sinir sistemi, merkezi sinir sistemi ve mikrobiyomun beyin ve bağırsak gelişimi ve işlevindeki kritik katılımı göz önüne alındığında, bu sistemler arasındaki ilişkilerin daha iyi anlaşılması, en yaygın ancak yeterince anlaşılmayan bazı tıbbi durumlar için yeni terapötik hedeflerin geliştirilmesini mümkün kılacaktır (Margolis ve diğerleri, 2021).

Son zamanlarda, mikropların bağırsak ve beyin arasındaki iletişime doğrudan katkıda bulunan nöroaktif moleküller üretebildikleri daha belirgin hale geliyor (bkz. Şekil 23). *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, *Enterococcus* ve *Streptococcus* türlerine ait bakteriler tarafından üretilen asetilkolin, GABA ve serotonin gibi nörotransmitterler, beyin hücresi fizyolojisini doğrudan ve dolaylı olarak etkileyebilir (Komatsuzaki ve diğerleri, 2005; Pokusaeva ve diğerleri, 2017; Yano ve diğerleri, 2015). Çarpıcı bir şekilde, ruh hali, davranış, uyku ve merkezi sinir sistemi ve gastrointestinal sistemdeki diğer bazı işlevler için gerekli olan serotoninin %90'ı bağırsakta üretilmektedir (Gershon, 2013). Serotonin mikrogliya üzerindeki 5-HT reseptörlerine bağlanması, sitokin taşıyan eksozomların salınmasını indükleyerek, bağırsak kaynaklı nöroinflamasyonun modülasyonu için başka bir mekanizma sağlamaktadır (Glebov ve diğerleri, 2015). Mikrogliya aktivitesini etkileyen başka bir mikrobiyal metabolit, bir serotonin öncüsü olan triptofandır. Diyetteki triptofandan üretilen bakteriyel metabolitler, mikrogliyal aktivasyon ve astrositlerin transkripsiyonel programı üzerinde etkili olan bir aril hidrokarbon reseptörü (Ahr) aracılı mekanizma yoluyla merkezi sinir sistemi iltihabını kontrol

edebilir (Rothhammer ve diğerleri, 2018). Triptofan metabolizmasının merkezi sinir sistemi homeostazını korumadaki önemi birkaç yıl önce zaten biliniyordu, çünkü erkek germ-free hayvanlarının hipokampus ve serumda geleneksel olarak kolonize edilmiş kontrol hayvanlarına kıyasla önemli ölçüde daha yüksek 5-hidroksitriptamin ve 5-hidroksiindoleasetik asit seviyeleri vardır. Bu bulgular, sistemik dolaşımın, mikrobiyotanın merkezi sinir sistemi serotonerjik nörotransmisyonunu etkilediği yol olabileceğini düşündürmektedir. İlginç bir şekilde, süten kesme sonrası germ-free hayvanlarını kolonize etmek, çevredeki triptofan seviyelerini eski haline getirmek ve germ-free hayvanlarında kaygıyı azaltmak için yeterliydi, ancak yetişkin germ-free hayvanlarında mevcut olan merkezi sinir sistemi nörokimyasal sonuçlarını tersine çevirmek için yetersizdi (Clarke ve diğerleri, 2013). Bu yaklaşım, doğumdan itibaren bozulmamış ve çeşitli bir mikrobiyotanın önemini bir kez daha vurguladı. Daha yakın zamanlarda, triptofanın aktive edilmiş mikrogia tarafından metabolizmasının, bir N -metil -D olan nörotoksin kinolinik asidi ürettiği de bildirilmiştir. Ayrıca aspartat agonisti, Huntington hastalığı ve depresyon dahil olmak üzere çeşitli nörolojik durumlarda rol oynamıştır (Feng ve diğerleri, 2017). Bağırsak mukus tabakasını kolonize ettiği bilinen *Clostridium tyrobutyricum* gibi *Clostridia* ailesine ait belirli bakterilerle germ-free farelerinin yeniden kolonileştirilmesi, anti-enflamatuar metabolitlerin (örneğin; bütirat) üretimi yoluyla bağışıklık ve bağırsak bariyeri homeostazını düzenler, okludin ve claudin yükselmesine neden olur. Germ-free farelerinin beyinlerinde -5 seviyeleri ve kan-beyin bariyer bütünlüklerini spesifik patojensiz farelerinin seviyesine geri getirir (Braniste ve diğerleri, 2014). Ayrıca, kolonileştirilmiş farelerde *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) gibi probiyotik takviyeleri, sabit durum koşullarında anksiyete ve depresyon benzeri davranışları azaltmıştır (McVey Neufeld ve diğerleri, 2018; Reis ve diğerleri, 2018). 2019'da geniş spektrumlu antibiyotiklerden oluşan bir kokteylle tedavi edilen spesifik patojensiz farelerinin, germ-free farelerinin, süten kesme yaşından sonra basit bir mikrobiyota veya karmaşık bir mikrobiyota ile yeniden kolonize edilen germ-free farelerinin, korkuyla yok olma öğreniminde kusurlara sahip olduğunu göstermiştir. Korkuyu yok etmeyi öğrenmesi, çevresel bir tehlike yaşadktan sonra ortaya çıkan bir tepkidir ve travma sonrası stres bozukluğu gibi anksiyete bozuklukları da dahil olmak üzere çok sayıda nöropsikiyatrik bozuklukla ilişkilendirilmiştir. Çeşitli ve bozulmamış bir mikrobiyotanın yokluğunda değişen bu davranışsal tepkinin nedenleri, esas olarak nöronal ve mikrogial hücreler seviyesinde sinaps oluşumu ve kalsiyum sinyalizasyonunda yer alan yollardaki değişikliklere yeniden iletilmiştir. Araştırmacılar, sinaps oluşumundaki ve korku yok etme davranışındaki mikrobiyota aracılı değişikliklerin, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin değil, potansiyel nöroaktif metabolitlerin (fenil sülfat, pirokatekol sülfat, 3-(3-sülfooksifenil) azaltılmış seviyesinin sonuçları olduğunu

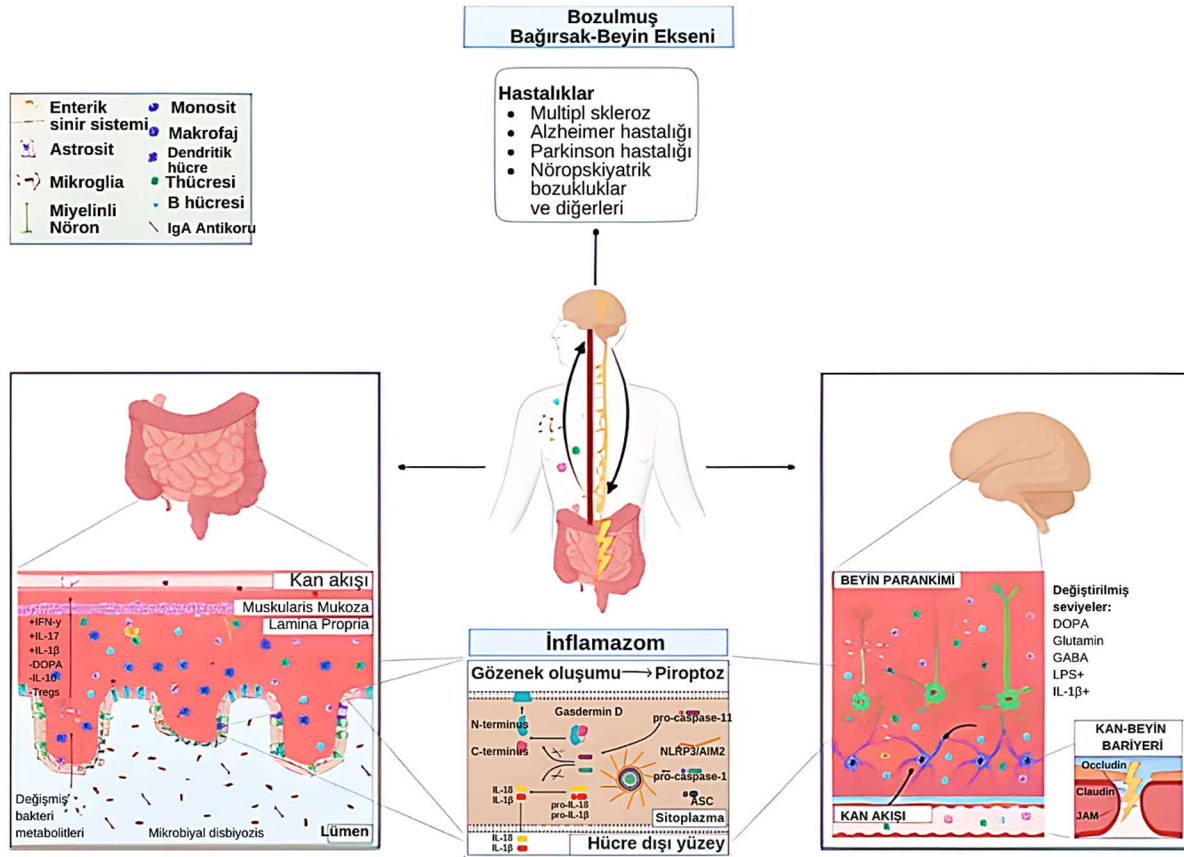
göstermiştir. Bununla birlikte, bu metabolitleri üreten hücre türleri (konakçı veya bakteri) hala keşfedilmemiştir (Chu ve diğerleri, 2019).



Şekil 23. Bağırsak-beyin eksen mekanizmaları, mikrobiyal ürünleri ve iltihaplı yolu vurgulayan fizyolojik koşullar altında (Rutsch ve diğerleri, 2020)

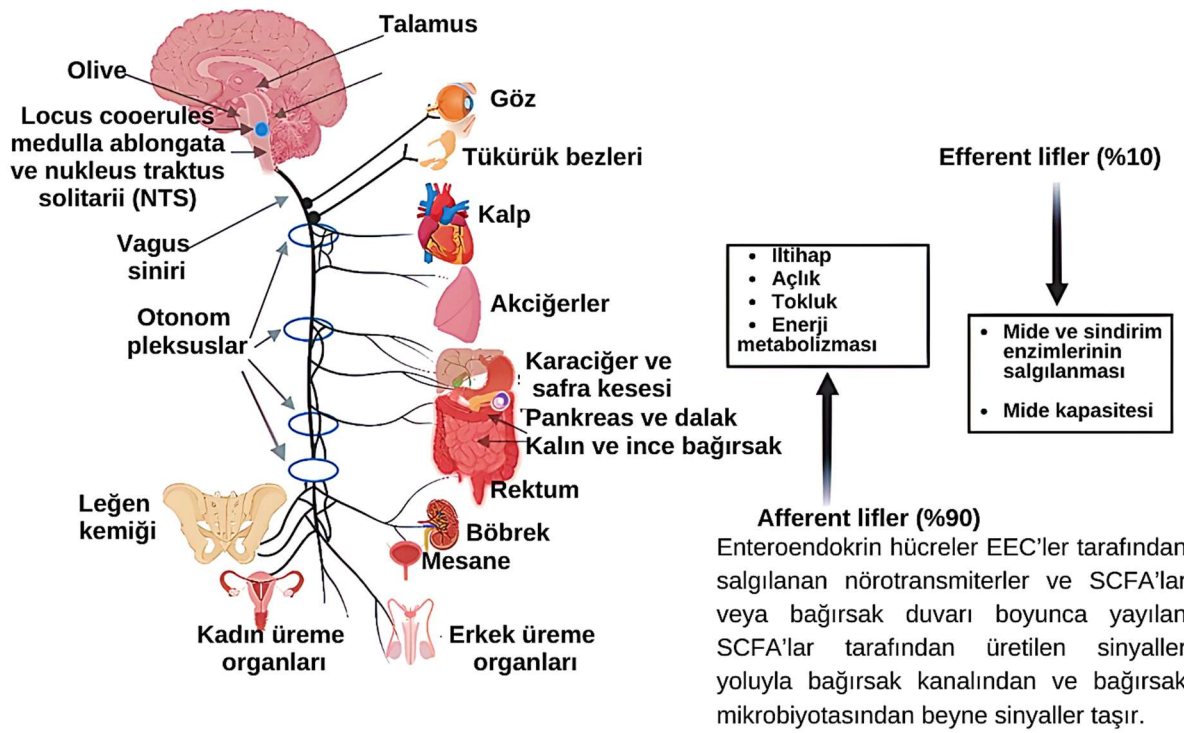
Diyet ve alışkanlık faktörleri de dahil olmak üzere pek çok iyi anlaşılamayan çevresel faktör, bağırsak mikrobiyotasındaki nörolojik bozukluklara ve değişikliklere yakınlıkla ilişkilendirilmiştir (Grochowska ve diğerleri, 2019; Moos ve diğerleri, 2016; Iannone ve diğerleri, 2019). Mikrobiyota bileşimi, sağlıklı kontroller ile nörodejeneratif bozukluklardan multiple skleroz, Alzheimer ve Parkinson hastalıkları ve nöropsikiyatrik hastalıklardan etkilenen hastalar arasında önemli ölçüde farklılık gösterir (Berer ve diğerleri, 2017; Blacher ve diğerleri, 2019; Cenit ve diğerleri, 2017; Hsiao ve diğerleri, 2013; Hughes ve diğerleri, 2018; Sampson ve diğerleri, 2016; Sharon ve diğerleri, 2019; Valles-Colomer ve diğerleri, 2019; Zheng ve diğerleri, 2019). Hastaların değiştirilmiş mikrobiyotası, hastalığı bir insan konakçıdan bir fare konakçıya aktarabilir (Dominy ve diğerleri, 2019; Ochoa-Repáraz ve diğerleri, 2010;

Rothhammer ve diğerleri, 2016; Sharon ve diğerleri, 2019). Bu keşif yolu, patolojik durumların çoğu için disbiyozisin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu hala bilinmemektedir (Rutsch ve diğerleri, 2020). Farklı nörolojik hastalıklara neden olan bakteriler tarafından yönlendirilen mekanizmalar Şekil 24'te sunulmuştur (bkz. Şekil 24).



Şekil 24. Mikrobiyal ürünleri ve iltihaplı yolu vurgulayan patolojik koşullar altında bağırsak-beyin eksenini mekanizmaları (Rutsch ve diğerleri, 2020)

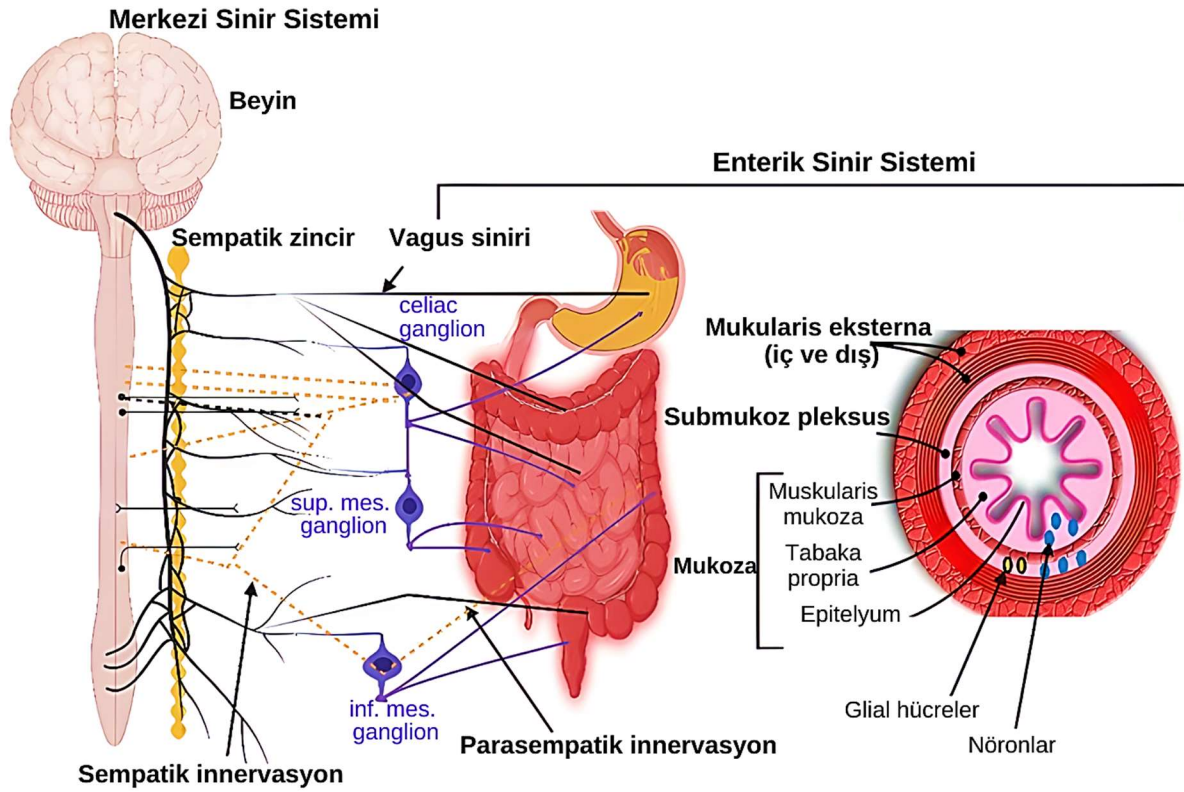
Bağırsaklara gelen ve bağırsaklardan gelen çoğu sinyal, medulla oblongata'da beyinden çıkan ve kafatasını juguler foramende terk eden çift yönlü bir vagus sinirini geçer (bkz. Şekil 25). Boyundaki vagus sinirleri, yutkunmayı ve konuşmayı kontrol eden yutak ve gırtlak kaslarıyla iletişim kurar. Göğüs kafesindeki vagus sinirleri kalp atış hızını düşürür. Mide-bağırsak sistemine giden vagus sinirinin dalları düz kasları gevşetir ve kasılır ve glandüler dokudan sekresyonu kontrol eder. Vagus sinirinin çölyak dalı duodenum ve bağırsağın geri kalanı ile inen kolonun distal kısmına bağlanır (Mukudai ve diğerleri, 2016). Medulladaki vagus sinirinin preganglionik nöronları, lamina propria ve muskularis eksternadaki musküler ve mukozal tabakalar ile iletişim kurar. Nodöz ganglionlardaki duyuşal hücreler, nükleus traktus solitarii'ye sinyaller gönderir; buradan da locus coeruleus, amigdala, talamus ve rostral ventrolateral medullaya mesajlar gönderilir (Berthoud ve diğerleri, 2000).



Şekil 25. *Vagus siniri, mide-bağırsak sistemini merkezi sinir sistemi ile birleştirir fakat aynı zamanda diğer çeşitli organlarla da bağlantılıdır (Dicks ve diğerleri, 2022)*

Gastrointestinal sistemden beyne sinyal göndermenin önemi, efferent liflerin sayısını 9:1 oranında aşan afferent liflerin ezici varlığıyla vurgulanmaktadır. Afferent lifler yemek borusu, karaciğer ve pankreastaki reseptörlerle de bağlantılıdır. Vagus siniri, bağırsak duvarının tüm katmanları ile temas halinde olmasına rağmen, lifler bağırsak duvarını geçmez ve dolayısıyla bağırsak mikrobiyotası ile doğrudan temas halinde değildir (Bonaz ve diğerleri, 2018). Sinyaller, bağırsak mikrobiyotasına, bağırsak duvarının submukoza ve miyenterik plexisindeki enterik sinir sistemindeki 100 ile 500 milyon nöron aracılığıyla ulaşır. İnce ve kalın bağırsak yolundaki enterik sinir sistemi, vagus sinirden bağımsız olarak çalışır (Breit ve diğerleri, 2018; Collins, 2014; Strandwitz, 2018) (bkz. Şekil 26). Böylece, vagus siniri ile ilişkili olmasına rağmen, küçük ve kalın bağırsak yolundaki enterik sinir sistemi, vagus sinir sisteminden bağımsız olarak işlev görür. Bu, kas aktivitesini, bağırsak duvarı motilitesini, sıvıların salgılanmasını, mukozal katmanlardaki kan akışını ve mukozal bariyer fonksiyonlarını düzenleyebilen bağımsız duyuşal ve motor nöronlar nedeniyle mümkündür. Enterik sinir sistemi ile ilişkili işlevlerde bir düşüş genellikle kabızlık, idrar kaçırma ve tahliye rahatsızlıkları olarak kendini gösterir. Bu genellikle yaşlılarda görülür ve Hirschsprung hastalığı veya bağırsak psödo-obstrüksiyonu olarak adlandırılır (Breit ve diğerleri, 2018). Son araştırmalar,

enterik sinir sisteminin dinamik olduğunu ve sürekli değiştiğini, bir apoptotik ve nörojenetik süreçler ağı tarafından sürdürüldüğünü göstermiştir (Rao ve Gershon, 2017).



Şekil 26. *Vagus siniri ve enterik sinir sistemi iletişim yolu (Dicks ve diğerleri, 2022)*

Enterik sinir sistemi nöronları, enterik nöral krest hücrelerinden kaynaklanır ve insan vücudundaki tüm sinir sistemlerinin açık ara en büyüğüdür. Enterik nöral krest hücrelerin çoğalması ve göçü, ağırlıklı olarak septum, striatum ve talamustaki nöronlar tarafından eksprese edilen glial hücre hattından türetilen sinir büyüme faktörü proteinine büyük ölçüde bağlıdır. glial hücre hattından türetilen sinir büyüme faktörünün ve neurturin, artemin ve persephin gibi diğer nörotrofik faktörlerin ekspresyonu, Toll benzeri reseptörler TLR2, TLR4, TLR5 ve TLR9 tarafından düzenlenir (Brun ve diğerleri, 2015). Glial hücre hattından türetilen sinir büyüme faktörü, neurturin, artemin ve persephin, tümü bir glikosil fosfatidilinositol ankoru ile hücre zarına ve transmembran reseptör tirozine bağlanmış sırasıyla büyüme faktörü reseptörlerine (GFR)a-1, GFRa-2, GFRa-3 ve GFRa-4'e bağlanır. Dimerik GFRa1- glial hücre hattından türetilen sinir büyüme faktörü kompleksi, aktif tirozin-fosforillenmiş forma dönüşür ve doğum öncesi gelişim sırasında enterik sinir sistemini değiştirmek için gerekli nöronları ve enterik sinir sistemi prekürsörlerini ifade etmek için enterik nöral krest hücrelerinden bir sinyal gönderir ve enterik sinir sisteminin daha da gelişmesini sağlar (Rodrigues ve diğerleri, 2010).

Gastrointestinal sisteme bağılı nöronlar, Kulchitsky hücreleri olarak da bilinen enterokromaffin hücrelere salınan hormonlar ve düzenleyici peptitler ile etkileşime giren birkaç kimyasal ve mekanosensitif reseptöre sahiptir. Bu hücreler, gastrointestinal sistemdeki epitel hücrelerinin sadece %1'ini oluştursalar da, bağırsak homeostazının korunmasında önemli bir rol oynarlar (Gwak ve Chang, 2021). Kromogranin/sekretogranin, 5-HT, nöropeptit Y, vazoaktif bağırsak peptidi, kolesistokinin, somatostatin, glukagon benzeri peptid-1/2, ghrelin ve P maddesi salgılanmasındaki değişiklikleri koordine eden duyuşal hücreler olarak işlev görürler (Gribble ve Reimann, 2016; Yu ve diğeri, 2019). Bu duyuşal hücreler üzerindeki reseptörler, bağırsak enterik nöronları tarafından eksprese edilir, aynı zamanda vagal afferentler, beyin sapı ve hipotalamus tarafından ifade edilir (De Silva ve Bloom, 2012; Richards ve diğeri, 2014).

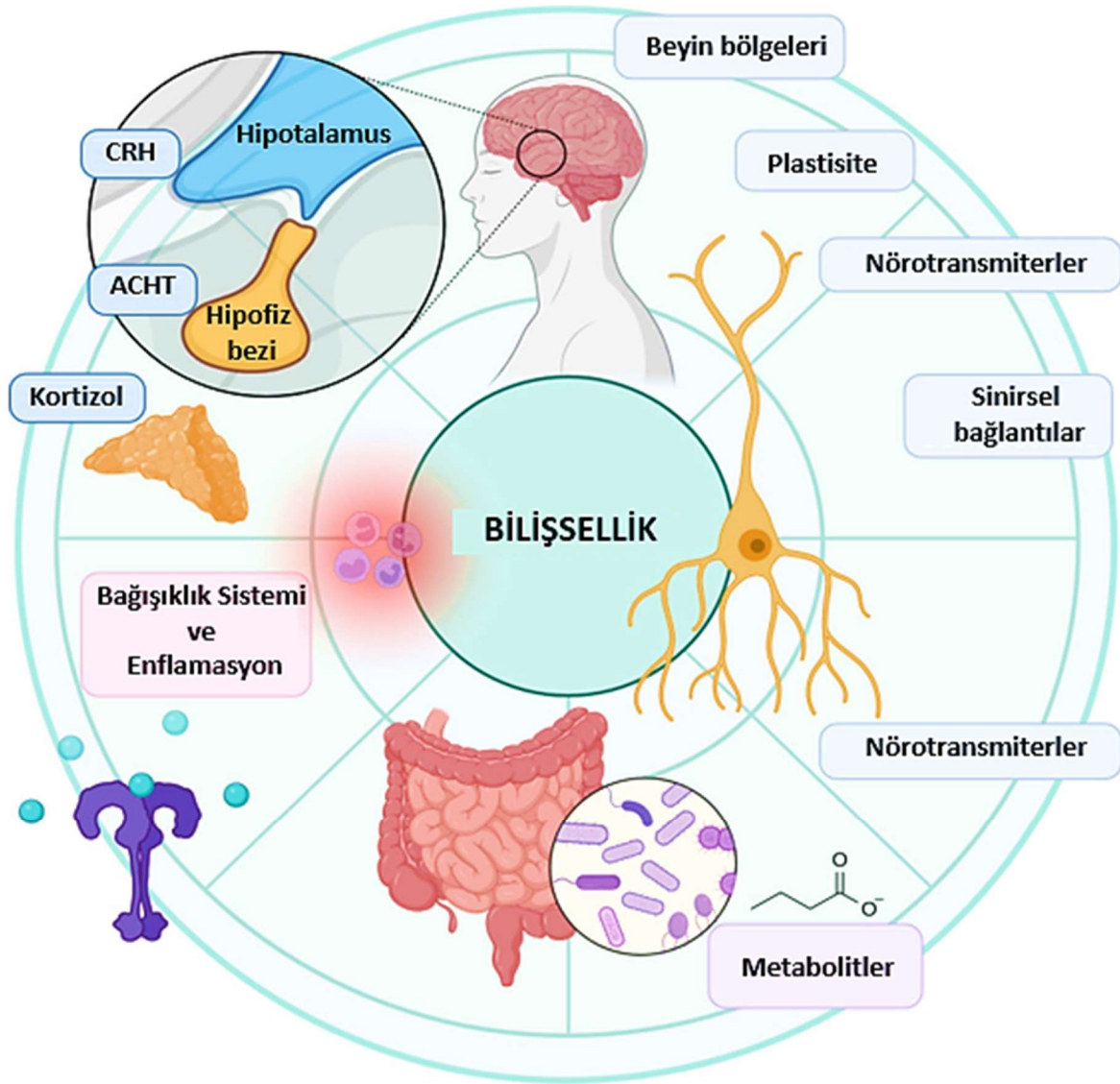
2.3.6.1. Bağırsak-Beyin Sinyalleşmesine Mikrobiyota Mekanizmaları: Vagus siniri, beyin-bağırsak bağlantısının ana çift yönlü otoyolu olan vagus sinirinin afferent dalı, sağık ve hastalıkta beyin-bağırsak iletişimi üzerindeki etkilerini inceleyen çok sayıda çalışmanın odak noktası olmuştur. Duyuşal vagus siniri ve enterik sinir sistemi özünde bağlantılı olsa da, bu etkileşimi destekleyen mekanizmalar ve enterik sinir sisteminden beyne vagal sinyal iletiminin rolü tam olarak anlaşılamamıştır (Fulling ve diğeri, 2019; Osadchiy ve diğeri, 2019).

Vagus sinirinin afferent dalı, gastrointestinal sistemi soliter sistemin çekirdeğine ve memeli beynindeki daha yüksek duyuşu düzenleyici ağırlara bağlayan ana nöral kanaldır (Han ve diğeri, 2018). Bağırsak mikrobiyotası ile doğrudan etkileşime giriyor gibi görünmese de, kanıtlar vagus sinirinin bakteriyel metabolitler biçimindeki mikrobiyal sinyalleri algılayabildiğini veya mikrobiyota aracılı enteroendokrin ve enterokromaffin hücrelerinin modülasyonundan etkilenebildiğini göstermektedir (Bonaz ve diğeri, 2018) (bkz Şekil 19). Örneğin; bağırsak bakterileri, aynı kökten gelen serbest yağ asidi reseptörleri aracılığıyla motilite, salgılama ve inflamasyonu içerenler dahil olmak üzere fizyolojik bağırsak fonksiyonlarını düzenleyen kısa zincirli yağ asitleri metabolitleri (örneğin; bütirat, propiyonat, asetat ve valerat) üretir. Ayrıca, serotonin (5-HT₃, 5-HT₄) için olanlar gibi vagal sinir lifleri üzerindeki diğeri reseptörler ve diğeri bağırsak peptit reseptörleri de bu haberci yolları kolaylaştırabilir. Farelerde yapılan vagotomi çalışmaları, insan ruh hali ve nörodavranışsal bozukluklara dönüşebilen merkezi sinir sistemi-mikrobiyota iletişiminde vagus sinirinin olası rollerini de vurgulamaktadır. Örneğin; farelerde vagotominin *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türlerinin merkezi sinyalizasyonunu bloke ettiğı ve bu türlerin ruh hali değıştirici etkilerinin

kuşatılmasına neden olduğu gösterilmiştir (Bercik ve diğerleri, 2011; Buffington ve diğerleri, 2016; Bravo ve diğerleri, 2011).

Son zamanlarda diyet, bağırsak mikrobiyomu, enteroendokrin hücreleri ve vagus siniri arasında çift yönlü bir iletişim sistemi bildirilmiştir. Enteroendokrin hücreler vücudun serotonin (5-HT) ve 5-HT sentezinin %90'ından fazlasını içerir (Reigstad ve diğerleri, 2015; Yano ve diğerleri, 2015). Bu mikroplar, besinsel triptofan mevcudiyetinin artmasıyla enteroendokrin hücreler üzerindeki uyarıcı etkilerini artırır. Enteroendokrin hücreler ayrıca, enteroendokrin hücrelerin nöropod benzeri uzantılarının sinaptik bağlantıları yoluyla afferent sinir lifleriyle iletişim kurar (Bohórquez ve diğerleri, 2015). Öte yandan, otonom sinir sistemi, hem serotonin taşıyıcı benzeri mekanizmalar tarafından alınabileceği hem de bağırsak mikrobiyal fonksiyonunu etkileyebileceği bağırsak lümenine 5-HT salmak için enteroendokrin hücreleri aktive edebilir (Sgritta ve diğerleri, 2019).

Daha önce, bilişin yalnızca merkezi sinir sistemi tarafından düzenlendiği düşünülüyordu. Bununla birlikte, bağırsak mikrobiyotası dahil olmak üzere diğer birçok merkezi sinir sistemi dışı faktörün de bilişsel işlevi düzenlediği ve etkilediği açık hale gelmiştir (Zhu ve diğerleri, 2020). Gerçekten de, insanlarda yüksek bilişin gelişiminin mikropların yokluğunda gelişmemiş olabileceği öne sürülmüştür (Montiel-Castro ve diğerleri, 2013). Son zamanlarda bağırsak mikrobiyotası, insan beyni ve bilişin birbiriyle ilişkili olduğu mekanizmaların çözülmesine büyük önem verilmiştir (Rusch ve diğerleri, 2023) (bkz. Şekil 27).



Şekil 27. Bağırsak mikrobiyotası, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen ve biliş arasındaki ilişkinin şematik gösterimi (Rusch ve diğerleri, 2023)

2.3.6.2. Bağırsak-Beyin Sinyalleşmesine Mikrobiyota için Bağışıklık Mekanizmaları:

Bağırsakta, bozulmamış bir bağışıklık sistemi, kommensal organizmaların homeostatik toleransı ile vücudun patojenik mikrobiyal istilaya karşı aynı anda korunması arasındaki dikkatli dengeyi korumak için kritik öneme sahiptir. Ek olarak, bağışıklık ayrıca bağırsak mikrobiyotası, enterik sinir sistemi ve beyin arasındaki iletişime aracılık etmede kritik bir rol oynar. Toll benzeri reseptörler ve peptidoglikanlar, mikrobiyal bileşenlerin sensörleri olarak hareket ederek mikroplara karşı bağışıklık tepkisine aracılık eder. Bozulmamış bir bağırsak bariyeri, bağışıklık hücrelerinin uygunsuz aktivasyonunu ve sistemik bağışıklık aktivasyonunun gelişimini de önler (Chu ve Mazmanian, 2013; Rakoff-Nahoum ve diğerleri, 2004).

Bakteriler, lipopolisakkarit ve peptidoglikanlar gibi bağışıklık agonistlerini beyne erişebilecekleri dolaşıma salabilir. Toll benzeri reseptörler, fare hastalığı modellerinin beyinde ve özellikle Alzheimer Hastalığı (Lin ve diğerleri, 2019), Parkinson hastalığı (Perez-Pardo ve diğerleri, 2019), iç organ ağrısı (Tramullas ve diğerleri, 2014) ve depresyon (Kelly ve diğerleri, 2016) gelişiminde incelendikleri mikroglia da bulunmuştur. Germ-free hayvanlar ve antibiyotikle tedavi edilen farelerin her ikisi de, striatumda peptidoglikanları saptayan reseptörlerin birçoğunun ifadesinde bir azalma sergiler, bu da beyindeki gen ifadesinin mikrobiyota manipülasyonuna duyarlı olduğunu düşündürür. Ayrıca, bir peptidoglikanlar algılama reseptörü olan peptidoglikanlar-tanıma proteini 2'nin devrilmesi, farelerde sosyalleşmede bir artışa neden olmuştur, bu da peptidoglikanı algılama yeteneğinin kaybının konakçı davranış değişikliklerine yol açtığını göstermektedir. Bununla birlikte, sağlık ve hastalıkta yaşam süresi boyunca bu tür bağışıklık sinyallerinin işlevsel sonuçlarını ortaya çıkarmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Arentsen ve diğerleri, 2017).

Bağırsak mikrobiyomunda diyetle ilgili değişiklikler, lümen mikroplarının dendritik hücrelerin uzantılarına erişmesine izin vererek, bu hücrelerin hem patojenler hem de kommensaller tarafından aktivasyonuna neden olan, tehlikeli bir mukus tabakasına yol açabilir. Bu lokal immün aktivasyon, bağırsak bariyerini daha da tehlikeye atan epitelyal sıkı bağlantıların geçirgenliğinin artmasına yol açabilir. Bağışıklık araçlarının diyetle ilgili olarak sistemik dolaşıma salınması, beyin dahil olmak üzere farklı organlarda bağışıklık aktivasyonuna yol açabilen metabolik endotoksemi olarak adlandırılır. Bu düşük dereceli bağışıklık aktivasyonu, bazı depresyon formlarının ve Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif bozuklukların patofizyolojisinde yer almıştır (Andre ve diğerleri, 2019).

Toll benzeri reseptörler ve doğal bağışıklık sisteminin diğer bileşenleri (örneğin; makrofajlar), bağırsak mikrobiyal varlığının sensörleri olarak hizmet edebilir ve bağırsak sinir sistemi gelişimi ve işlevinde değişikliklerle sonuçlanan mesajları enterik sinir sistemine iletebilir. Enterik nöronlar ve glia, bağırsak mikrobiyotasını tespit etmek için gerekli mekanizmaya sahiptir; ikisi de Toll benzeri reseptörler-2 ve Toll benzeri reseptörler-4'ü ifade eder (Anitha ve diğerleri, 2012; Brun ve diğerleri, 2013). Ayrıca, mikrobiyotanın antibiyotik tüketimi farelerde toll benzeri reseptörler ifadesini değiştirir ve aynı zamanda gastrointestinal motilitesinde ve asetilkoline duyarlılıkta eşzamanlı değişikliklere yol açar (Grasa ve diğerleri, 2015). Bu etkilere, en azından kısmen, toll benzeri reseptörler-4 ve/veya toll benzeri reseptörler-2 aracılık edebilir. Toll benzeri reseptörler-4 eksikliği olan farelerde, germ-free farelerde ve antibiyotikle tedavi edilen farelerde gözlenen benzer bir fenotip olan, nitrejik nöronların sayısı ve hareketliliği azalmıştır. Toll benzeri reseptörler-2 sinyalleşmesinde eksik

olan fareler, bağırsak eksplantlarında zayıflatılmış klorür üretimi ve bağırsak dismotilitesinin eşlik ettiği enterik sinir sisteminin nörokimyasal kodlamasında anormallikler sergiler. Ayrıca, vahşi tip farelerin antibiyotik tedavisi, bir toll benzeri reseptörler-2 agonisti ile desteklendikten sonra tersine çevrilebilen enterik sinir sistemi anormalliklerine yol açar, bu da bağırsak mikrobiyotası-toll benzeri reseptörler-2 ekseninin enterik sinir sistemi morfolojisi ve işlevi için önemli olduğu fikrini daha da doğrular (Brun ve diğerleri, 2013).

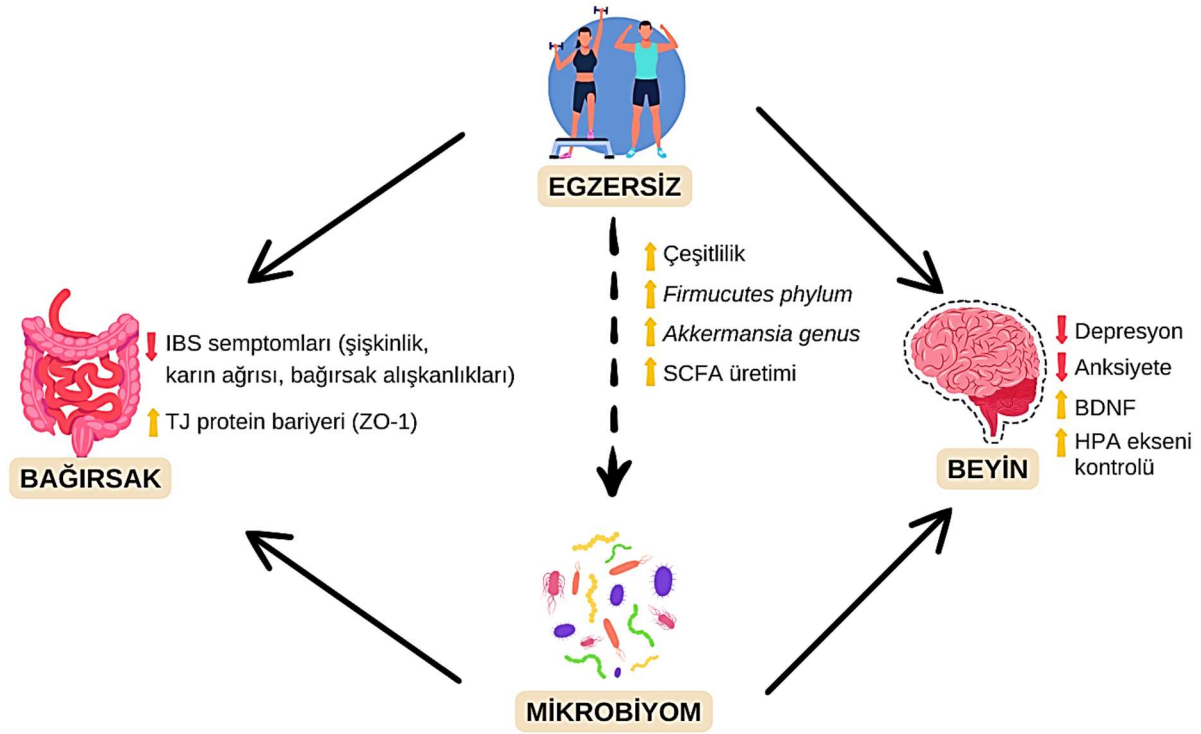
Bu veriler, enterik sinir sisteminin fizyolojisini etkileyen farklı mikrop türlerinden gelen uyaranlara yanıt verme kapasitesine sahip olduğunu göstermektedir. Mikrop-Toll benzeri reseptörler iletişiminin enterik sinir sistemi yapısını ve işlevini tam olarak nasıl etkilediği ve bu değişikliklerin bağırsak-beyin sinyalleşmesiyle nasıl ilişkili olduğu henüz belirlenmemiştir. Örneğin; enfeksiyonlar ve/veya antibiyotikler tarafından indüklenenler de dahil olmak üzere erken yaşam sırasında toll benzeri reseptörler aktivasyonundaki değişikliklerin enterik sinir sistemi gelişimini ve beyin-bağırsak etkileşimlerinin uzun vadeli işlevini nasıl etkileyebileceğini belirlemek önemli olacaktır. Bu çalışmalarda ve diğerlerinde gösterilen enterik sinir sisteminin plastisitesi, bunun muhtemelen terapötik araştırma için yüksek verimli bir alan olmasını sağlamaktadır (Margolis ve diğerleri, 2021).

Makrofajlar, bağırsak hasarına karşı onarıcı yanıtta önemli bir rol oynadıkları bağırsak boyunca bulunurlar (Farache ve diğerleri, 2013; Mikkelsen ve Rumessen, 1992). Monosit türevi ve dokuda yerleşik makrofajların miktarı, germ-free farelerinde veya antibiyotiklerle mikrobiyotası tükenmiş farelerde azalır, bu da mikrobiyotanın bağırsak makrofaj alımı ve farklılaşmasında bir rolü olduğunu göstermektedir. Ayrıca muskularis makrofajları, bağırsak mikrobiyotası tarafından düzenleniyor gibi görünen enterik nöronlarla çift yönlü bir ilişki içindedir; Sitokin, kemik morfogenetik protein 2 (BMP-2) tarafından muskularis makrofajlar aktivasyonu, gastrointestinal motilitesinde değişikliklere ve muskularis makrofajlari gelişiminin kritik bir aracısı olan makrofaj koloni uyarıcı faktör 1'in (CSF1) üretimine neden olur ve sonrasında hem makrofaj koloni uyarıcı faktör-1 hem de kemik morfogenetik protein-2 üretimi azalır (Muller ve diğerleri, 2014). Mikrobiyota-nöron-makrofaj etkileşimleri, *S. typhimurium* tarafından ortaya çıkarılan sempatik gangliyon aktivasyonunun, hem enterik nöronal hasarı sınırlayan hem de bağırsak motilitesini artıran süreçleri uyararak enterik sistemini korumak için makrofajları etkileyebileceğini gösteren çalışmalarda da örneklenmiştir. Enterik sinir sistemi aynı zamanda hem goblet hücresi antimikrobiyal peptit üretimini yönlendiren hem de mukozal bariyeri koruyan bir sitokin olan IL-18'i üreterek kendisini istilacı *S. typhimurium* enfeksiyonundan koruyabilir (Jarret ve diğerleri,

2020). Bağırsak mikrobiyotasının bir bağırsak-beyin devresi aracılığıyla bağırsak-dışsal sempatik aktivasyonu etkileyebileceği en son gösterilmiştir (Muller ve diğerleri, 2020).

2.3.7. Egzersizin Mikrobiyota-Bağırsak-Beyin Eksenini Üzerindeki Etkisi:

Gastrointestinal fizyolojisi üzerine önceki egzersiz araştırmalarının çoğu, olumsuz bir etki göstermiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda, yoğun egzersiz bağırsak geçirgenliğinde, gastrointestinal hasarında ve hafif endotoksemide artışa yol açtığı belirtilmiştir (Dokladny ve diğerleri, 2015; Lambert, 2008; Zuhl ve diğerleri, 2015). Bununla birlikte, irratabl bağırsak sendromu olan bireyleri tedavi etmek için, bozukluğun semptomlarında bildirilen iyileşmeleri tedavi etmek için hedefe yönelik egzersiz terapileri geliştirilmiştir (Johannesson ve diğerleri, 2011). Egzersiz aynı zamanda insanlarda hem ruh hali hem de psikolojik bozuklukların bilişini ve semptomlarını iyileştirmektedir. İnme hastalarında bilişsel gelişmeler gözlemlenirken, aerobik egzersizden sonra depresyon ve şizofreni semptomları da düzelmiştir (McNeil ve diğerleri, 1991; Quaney ve diğerleri, 2009; Wu ve diğerleri, 2015). İlginç bir şekilde, irratabl bağırsak sendromu hastalarında egzersizden sonra gözlemlenen iyileşmeler, zihinsel sağlık ve duygudaki değişikliklerle bağlantılıydı (Johannesson ve diğerleri, 2011). Kanıtlar, bağırsağın bakteriyel çeşitliliğinin, gastrointestinal işlevini ve psikolojik durumu olumsuz etkileyerek gastrointestinal bozukluklarının düzensiz durumuna katkıda bulunduğunu göstermektedir (Kajander ve diğerleri, 2008; Jeffery ve diğerleri, 2012). Mikrobiyomun probiyotik takviyelerle değiştirilmesi, irratabl bağırsak sendromu hastalarında hem gastrointestinal bütünlüğünü hem de ruh halini iyileştirmektedir (Choi ve diğerleri, 2011; Kajander ve diğerleri, 2008). Probiyotik takviyeleri, yüksek stres öyküsü olan katılımcılar arasında stresin neden olduğu gastrointestinal semptomlarını (örneğin; karın ağrısı ve mide bulantısı) da azaltmıştır (Diop ve diğerleri, 2008). Son 5 yılda yapılan araştırmalar, egzersizin bağırsaktaki bakterilerin biyolojik çeşitliliğine katkıda bulunan çeşitli mikrop topluluklarını desteklediğini göstermiştir (Bressa ve diğerleri, 2017; Clarke ve diğerleri, 2014; Mika ve diğerleri, 2015; Welly ve diğerleri, 2016). Egzersiz, bağırsak biyoçeşitliliğini hem niceliksel hem de niteliksel yollarla değiştirme kapasitesi üzerinde potansiyel bir dış etki gibi görünmektedir (Bermon ve diğerleri, 2015). Bağırsak mikrobiyomundaki egzersiz değişiklikleri, gastrointestinal işlevi, ruh hali ve yüksek beyin merkezleri üzerindeki egzersizle ilgili faydalar için bir bağlantı sağlayabilir (bkz. Şekil 28), egzersizin mikrobiyom üzerindeki etkisini ve değişikliklerin hem bağırsak hem de beyindeki gelişmelere nasıl aracılık edebileceğini vurgulamaktadır (Dalton ve diğerleri, 2019).



Şekil 28. Mikrobiyom-bağırsak-beyin ekseninde egzersizin rolü (Dalton ve diğerleri, 2019)

American Bağırsak Projesi gönüllüleri arasında yürütülen araştırmada, daha yüksek sıklıkta egzersiz yapanların *Firmicutes* filumunda (özellikle *Faecalibacterium prausnitzii* ve *Oscillospira*, *Lachnospira* ve *Coproccoccus* cinsinden türler) çeşitlilik gösterdiği sonucuna varmıştır. Sporcuların, sporcu olmayanlara kıyasla daha yüksek bağırsak mikroorganizmaları çeşitliliği sergiledikleri gösterilmiştir. Daha spesifik olarak, bir grup profesyonel rugby oyuncusunda 22 filum tespit edilirken, yaşla eşleştirilmiş düşük vücut kütle indeksi kontrolünde sadece 11 filum ve yaşla eşleştirilmiş yüksek vücut kütle indeksi kontrolünde 9 filum tespit edilmiştir. Sporcular arasındaki farklı filumlar, hem diyet protein alımı hem de kreatin kinaz ile ilişkilidir, bu da diyet ve egzersizin bağırsaktaki çeşitliliği kolaylaştırdığını düşündürmektedir. Araştırmacılar, yüksek vücut kütle indeksi kontrolüne kıyasla, atlet grubunda *Firmicutes* filumunun daha yüksek oranlarını ve daha düşük *Bacteroidetes* filumunu belirlemiştir. Sporcu grubu, düşük vücut kütle indeksi kontrolünden daha fazla çeşitliliğe sahipken, araştırmacıların bu çalışmada aşırı egzersizin mikrobiyom üzerindeki rolünü anlamaya yardımcı olan spesifik bakterileri tanımlaması zordu. İlginç bir şekilde, hem atletler hem de düşük vücut kütle indeksi grubu, insanlarda ve kemirgenlerde metabolik işlev bozukluğu ile negatif olarak ilişkili olan *Akkermansia* cinsinin (*Verrucomicrobia* phylum) daha yüksek bir oranını göstermiştir (Clarke ve diğerleri, 2014). *Akkermansia* uygulamasının obez farelerde diyetle bağlı metabolik bozuklukları tersine çevirdiği gösterilmiştir (Everard ve

diğerleri, 2013). *Akkermansia* cinsi, kötü beslenme alışkanlıklarının bir sonucu olarak bilişsel bozulma ile de ilişkilendirilmiştir (Noble ve diğerleri, 2017). Fareler, Batı diyetine (yüksek yağ ve şeker alımı) yanıt olarak *Akkermansia*'da 5,4 kat azalma ve buna bağlı davranışsal düşüş göstermiştir. Egzersizin bağırsak mikrobiyomunda yaptığı değişiklikler ile bunun sonucunda beyin işlevinde meydana gelen değişiklikler arasındaki bağlantı bilinmemekle birlikte, sporcular arasındaki değişikliklerin hem metabolik hem de bilişsel düşüşe karşı koruma sağlayabilen egzersiz ve beslenme davranışlarının bir sonucu olduğu görülmektedir (Bruce-Keller ve diğerleri, 2015).

Bir takip çalışmasında, aynı araştırmacı grubu, elit ragbi sporcuları arasındaki mikrobiyal çeşitliliği, aktif olmayan, yaşları eşleştirilmiş kontrol ile karşılaştırıldığında doğrulanmış ve yine daha yüksek *Akkermansia* seviyeleri gösterdiği tespit edilmiştir (Barton ve diğerleri, 2018). Araştırmacılar ayrıca fonksiyonel metabolik düzeyde sporcular ve kontroller arasındaki farkları daha iyi anlamak için mikrobiyomun metabolomik fenotiplemesini de gerçekleştirmişlerdir. Sporcular, amino asit sentezi ve karbonhidrat metabolizması dahil olmak üzere çeşitli yollarda daha yüksek aktivite bildirmişlerdir. Sonuç olarak, sporcular daha yüksek üretim ve konak absorpsiyon oranlarını gösteren zenginleştirilmiş bir kısa zincirli yağ asitleri profili sergilemişlerdir. Sporcularda tanımlanan kısa zincirli yağ asitleri, bağırsak mikropları tarafından protein, lifler ve sindirilmeyen nişastalardan üretilen asetat, propiyonat ve bütiratı (Macfarlane ve Macfarlane, 2012). Araştırmacılar, sporcular ve kontroller arasındaki farklılıkları ağır fiziksel aktiviteye ve buna bağlı diyetle bağladılar. Spor grubu arasında yüksek protein ve lif diyetinin etkisini ve bunun sonucunda bağırsak mikropları tarafından metabolizmanın altını çizdiler. Bu bulguları desteklemek için Estaki ve diğerleri (2016), spesifik bakteri taksonlarının çeşitliliğinden ziyade, kardiyorespiratuar uygunluk ve mikrobiyom fonksiyonu arasındaki ilişkiyi belirgin bir şekilde tanımlamıştır. Aerobik uygunluk (maxVO_2) arasında güçlü bir ilişki gözlenmiştir, bu da aerobik olarak daha uygun insanların daha yüksek oranlarda kısa zincirli yağ asitleri ürettiğini göstermektedir (Estaki ve diğerleri, 2016). Diyetle alınan toplam protein alımı, bağırsaktaki çeşitlilik ve fonksiyonel değişikliklere (kısa zincirli yağ asitleri üretimi) önemli bir katkıda bulunmuştur ve diyetin rolünü daha da vurgulanmıştır. Daha yüksek kısa zincirli yağ asitleri üretimi, iltihaplanma ve ateroskleroza karşı koruma da dahil olmak üzere birçok sağlık yararına bağlanmaktadır. Mikrobiyomdan üretilen kısa zincirli yağ asitlerinin de sağlıklı olgunlaşmayı ve işlevi desteklemek için beyin mikrogliasına besin sağladığı görülmektedir (Ohira ve diğerleri, 2017). Bu bağlamda, bağırsak mikrobiyomunun fonksiyonel yan ürünleri (yani kısa

zincirli yağ asitleri) ile sağlıklı davranışlar (egzersiz ve diyet) arasında bir bağlantı kurulmuştur (Barton ve diğerleri, 2018).

Egzersiz programlarının bağırsak mikrobiyomundaki değişiklikler üzerindeki rolünü inceleyen araştırmaların çoğu, kemirgen modellerinde yapılmıştır. Kang ve diğerleri (2014), yüksek yağlı bir diyet grubuna kıyasla 16 haftalık bir egzersiz programından (haftada 5 gün zorunlu tekerlek koşusu) sonra fareler arasında bağırsak bakterilerindeki değişiklikleri analiz etmiştir (Kang ve diğerleri, 2014). Egzersiz, *Firmicutes* filumunun bakterilerini artırıyor ve yüksek yağlı diyet grubunda gözlemlenen değişikliklere şaşırtıcı bir şekilde benzer olan *Bacteroidetes*'i düşürüyor gibi gözükmektedir. Tersine, Evans ve diğerleri (2014) 12 haftalık gönüllü tekerlek çalıştırmadan sonra daha düşük *Firmicutes* ve daha yüksek *Bacteroidetes* ile zıt bulgular bildirmiştir. Grup ayrıca, yüksek yağlı diyete bağlı obezitenin egzersizle önlendiğini göstermiştir ve yüksek yağlı diyete bağlı obeziteyi önlemek için egzersizin mikrobiyal değiştirici bir mekanizmasını önermiştir (Evans ve diğerleri, 2014). Düşük bağırsak *Bacteroidetes* ve obezite arasında bir bağlantı yapılmıştır ve obez bireyler arasında kilo kaybına yanıt olarak artan *Bacteroidetes* ile daha da desteklenmiştir. Bağırsak mikrobiyomunun zenginliği ve çeşitliliği, düşük zenginliğin daha yüksek adipozite, insülin direnci ve dislipidemiye karşılık geldiği çeşitli metabolik belirteçlerle ilişkilendirilmiştir. Egzersiz, metabolik bozukluklar için kanıtlanmış bir tedavidir ve bu sonuçlar, bağırsak mikrobiyomunda egzersize bağlı değişikliklerin metabolik sağlığı destekleyebileceğini gösterebilir (Le ve diğerleri, 2013; Ley ve diğerleri, 2006).

Kısa bir gönüllü tekerlek çalışma egzersiz protokolünde (6 gün), Queipo-Ortuno ve diğerleri (2013) *Firmicutes* filumundan *Lactobacillus* ve *Blautia coccoides* - *Eubacterium rectale* cinslerinde ve *Actinobacteria* filumundan *Bifidobacterium* cinsinde bir artış bildirmiştir. Her üç cins de, egzersizin bir sonucu olarak bağırsak mikrobiyomunda işlevsel bir değişiklik olarak kabul edilebilecek kısa zincirli yağ asitleri üretme yeteneğine sahiptir (Barcenilla ve diğerleri, 2000). Queipo-Ortuno ve diğerleri (2013), ayrıca *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* arasında pozitif bir ilişki bildirmiştir. Leptin, yağ dokusundan salgılanan bir hormondur ve iştahı ve yeme davranışını kontrol etmeye yardımcı olur (Zhao ve diğerleri, 2018). Bu sonuçlar, bağırsak mikrobiyomunda egzersiz değişikliklerinin diyetle alınan gıda alımıyla ilişkili olduğunu ve egzersiz, bağırsak ve davranış değişikliği arasında bir bağlantıya işaret edebileceğini göstermektedir.

İnsan denekler arasında birkaç yeni egzersiz çalışması yapılmıştır. Zhao ve diğerleri (2018), insan katılımcılar arasında bir yarı maraton etkinliğinden önce ve sonra dışkı örneklerini analiz etmiştir. *Actinobacteria* filumunun zenginliğinde bir

artış, *Coriobacteriaceae* familyası ve birkaç metabolit arasında dikkate değer bir korelasyon bildirilmiştir. *Coriobacteriaceae*, daha yüksek seviyelerde yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve metabolik gelişmelerle ilişkilendirilmiştir ve araştırmacılar, bakterilerdeki değişikliği egzersizin neden olduğu sağlık yararları için potansiyel bir mekanizma olarak tanımlamıştır. Bu sonuçlar, akut bir egzersiz nöbetinin aşırı olmasına rağmen (yani yarı maraton) bağırsak mikrobiyomu üzerinde derin bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Martinez ve diğerleri, 2009; Liu ve diğerleri, 2018).

Bilinen ilk insan egzersiz çalışmasında, Allen ve diğerleri (2018), 6 haftalık bir aerobik egzersiz programından önce ve sonra zayıf ve obez insanlar arasındaki mikrobiyota değişikliklerini karşılaştırmıştır ve bir egzersizi bırakma döneminden sonraki değişiklikleri daha ayrıntılı olarak değerlendirmiştir. Egzersiz, hem zayıf hem de obez denekler arasında bağırsak mikrobiyom çeşitliliğinde ve kısa zincirli yağ asitleri mikrobiyal üretiminde değişikliklere neden olmuştur. Yazarlar, egzersiz programına yanıt veren bakteri gruplarını tanımlamayı amaçladılar ve hepsi *Firmicutes*'in bir parçası olan *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Clostridia* ve *Roseburia* cinslerini belirlemişlerdir. Bu cinsler, egzersiz programına yanıt olarak bol miktarda artmıştır ve bırakıldığında taban çizgisine geri dönmüştür. Dikkate değer bir bulgu, bağırsaktaki değişikliklerin yağsız kütledeki değişiklikler ve yağ kütleindeki azalma ile ilişkili olduğuydu; bu değişiklikleri gösteren denekler arasında mikrobiyal içerikteki değişimlerin daha önemli olduğu anlamına gelmektedir. Bu bulgular, aerobik egzersizin insanlarda bağırsak mikrobiyomunun içeriğini ve çeşitliliğini etkilediğini ve ayrıca bağırsak mikroplarının egzersize adaptasyonları nasıl etkilediğine dair soruyu gündeme getirebileceğini düşündürmektedir (Allen ve diğerleri, 2018).

Allen ve diğerleri (2018) tarafından tanımlanan "egzersiz" cinsi tamamı kısa zincirli yağ asitleri ve daha spesifik olarak bütirat üreticileriydi. Bütirat ve diğer kısa zincirli yağ asitleri kolonositler için bilinen enerji substratlarıdır ve bütirat birincil enerji kaynağıdır (Astbury ve diğerleri, 2012; Donohoe ve diğerleri, 2011). Bu, egzersizin neden semptomları iyileştirdiğini ve irratabl bağırsak sendromu ve kolon kanseri riskini azalttığını açıklayabilir (Wolin ve diğerleri, 2009). Ayrıca, bütiratın farelerin dentat girus beyin bölgelerinde nöral proliferasyonu uyardığı ve ayrıca yetişkin kemirgenlerde iskemik beyin hasarından sonra nörojenezi indüklemek için kullanıldığı gösterilmiştir (Kim ve diğerleri, 2009; Yoo ve diğerleri, 2011). Bu sonuçlar, egzersize bağlı mikrobiyal kısa zincirli yağ asitleri üretimi ile hem beyin hem de gastrointestinal işlevindeki gelişmeler arasında bir bağlantı sağlayabilir. Bununla birlikte, egzersizin bağırsak ve beyin üzerindeki olumlu faydalarının mikrobiyomdaki ayarlamalara aracılık edip etmediği bilinmemektedir (bkz. Şekil 28).

Egzersizin mikrobiyomu nasıl etkilediğini açıklayan sınırlı sayıda araştırma, *Firmicutes* filumundan türlerin egzersizin neden olduğu değişikliklere en duyarlı olduğunu göstermiştir. *Firmicutes* filumunun 250'den fazla cins içerdiği göz önüne alındığında, hangi cinslerin sistemik inflamasyona yol açtığını ve hangilerinin sağlıklı bir bağırsak ortamına yol açtığını anlamak zordur. Allen ve diğerleri (2018) kısa zincirli yağ asitleri üreten cinslerin egzersize yanıt veriyor görüldüğünü ima etmiştir; ancak bu, insanlar arasında aerobik egzersiz programından sonra ve ardından egzersizin kesilmesinden sonraki değişiklikleri değerlendiren bilinen tek çalışmadır. Diğer tek insan egzersiz çalışmasında, Cronin ve diğerleri (2018) 8 haftalık kombine aerobik ve direnç egzersiz programına katılan sağlıklı erkek ve dişiler arasında bağırsak bakteri çeşitliliğinde minimum değişiklik bildirmiştir. Çelişkili sonuçlar, Allen ve diğerleri (2018) çalışmanın daha kuvvetli olduğu görüldü ve %100 uyum bildirilmiştir. Daha da önemlisi, Cronin ve diğerleri (2018) sedanter ve egzersiz davranışını doğru bir şekilde değerlendirmek ve karşılaştırmak için egzersiz dışı bir kontrol uygulamıştır. Bağırsak mikrobiyomunun uyarlanabilir olmasına rağmen, 8 haftalık egzersizin değişimi gerçekleştirmek için yeterli uyaran olmayabileceği sonucuna varmışlardır. Bu çalışmalar alanı ilerletmiştir ve mikrobiyomun egzersize ve diğer çeşitli fiziksel aktivite biçimlerine nasıl uyum sağladığını tam olarak karakterize etmek için gelecekteki çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.3.7.1. Egzersizin Mikrobiyom-Bağırsak-Beyin Eksenini İletişim Yolu Üzerindeki Etkisi: Daha önce bahsedildiği gibi, vagus siniri mikrobiyom-bağırsak-beyin ekseninin arayüzündedir. Değişmiş vagus siniri aktivasyonu, hem gastrointestinal hem de psikolojik bozuklukları (depresyon) olan hastalarda yaygın olarak bulunur (Gershon, 2005; Rottenberg, 2007). Yoga ve aerobik egzersiz programları dahil olmak üzere çeşitli egzersiz biçimlerinin parasempatik tonu iyileştirdiği gösterilmiştir (Vempati ve Telles, 2002). Meta-analitik çalışmalar, yogayı irratabil bağırsak sendromu ve depresyon semptomlarını iyileştirmek için kanıtlanmış bir egzersiz modu olarak tanımlamıştır (Schumann ve diğerleri, 2016; Cramer ve diğerleri, 2013). Bu durum kısmen otonomik etkiler tarafından aracılık edilebilir. Bağırsak mikrobiyomundaki değişiklikler bağırsak ve beyin arasındaki vagal iletişimi etkilediği belirtilmektedir (Perez-Burgos ve diğerleri, 2012). Bozulmamış bir vagus siniri, *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* suşlarını içeren probiyotik takviyelerinin faydalarının etkili olması için kritik öneme sahiptir. Ayrıca, vagotomi prosedürü ile probiyotiklerin hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenini ve depresyonla ilişkili semptomlar üzerindeki herhangi bir aracı etkisi ortadan kaldırılmıştır (Bravo ve diğerleri, 2011). Bu nedenle, egzersizin bağırsak florasının çeşitliliği ve ifadesi üzerindeki herhangi bir değişikliğin, bağırsak ve beyin arasındaki vagal

iletişim üzerindeki etki yoluyla potansiyel olarak ortaya çıkacağını onermek mantıklıdır. Ne yazık ki, şu anda bu sonucu doğrulamak için ampirik kanıt mevcut değildir (Malick ve diğerleri, 2015).

Beyin yapısı ve işlevindeki gelişmeler, tekrarlayan aerobik egzersize bir adaptasyon olarak belgelenmiştir (Colcombe ve diğerleri, 2006; Colcombe ve Kramer, 2003; Kramer ve diğerleri, 2005). Düzenli orta yoğunlukta aerobik egzersiz, yaşa bağlı beyin hacmi kaybını ve biliş ile dikkat ve hafızanın kontrolünden sorumlu alanlarda artan beyin hacmini onlemektedir (Kramer ve diğerleri, 2005). Egzersizin nöral fonksiyon üzerindeki olumlu faydalarına BDNF'nin düzenlenmesi aracılık ediyor gibi görünmektedir. BDNF, beyindeki striatal nöronların büyümesinde ve hayatta kalmasında merkezi bir rol oynar ve ayrıca öğrenme ve hafıza ile birlikte duygudurum bozukluklarının düzenlenmesinde kritik bir rol oynar (Cryan ve O'mahony, 2011; Molteni ve diğerleri, 2004; Rasmussen ve diğerleri, 2009). Linnarsson ve diğerleri (1997) BDNF, yetişkin beyindeki koruyucu rolüyle bilinir, çünkü bu proteinin genetik olarak silinmesi farelerde apoptoz (hücrelerin ölümü) ile sonuçlandığını ifade etmektedir (Linnarsson ve diğerleri, 1997). Hipokampusta azalmış BDNF seviyeleri ayrıca anksiyete ve depresyon ile ilişkilendirilmiştir ve sıklıkla irratabl bağırsak sendromu gibi bağırsak enflamatuar hastalıkları ve/veya enflamatuar bağırsak hastalığı ile birlikte görülmektedir (Proctor ve diğerleri, 2017; Sarkar ve diğerleri, 2016). *Bifidobacterium* ile oral takviyenin kemirgenlerin beyinlerinde BDNF ekspresyonunu arttırdığı, domuz yavrularında aerobik egzersizin de bağırsakta *Bifidobacterium*'u arttırdığı gösterilmiştir (Smith ve diğerleri, 2009; Sudo ve diğerleri, 2004). Bağırsak bakterilerini öldüren antibiyotik tedavileri de farelerin hipokampus bölgelerindeki beyin hücrelerinin büyümesini geciktirmiştir. Hem probiyotikler hem de aerobik egzersiz, antibiyotikle tedavi edilen farelerde nörojenez ve bilişsel işlevdeki düşüşü ayrı ayrı iyileştirmiştir (Möhle ve diğerleri, 2016). Bununla birlikte, egzersizin beyin nörojenezi ve biliş üzerindeki etkilerinin *Bifidobacterium* aracılığıyla olup olmadığı bilinmemektedir (Cerd ve diğerleri, 2016).

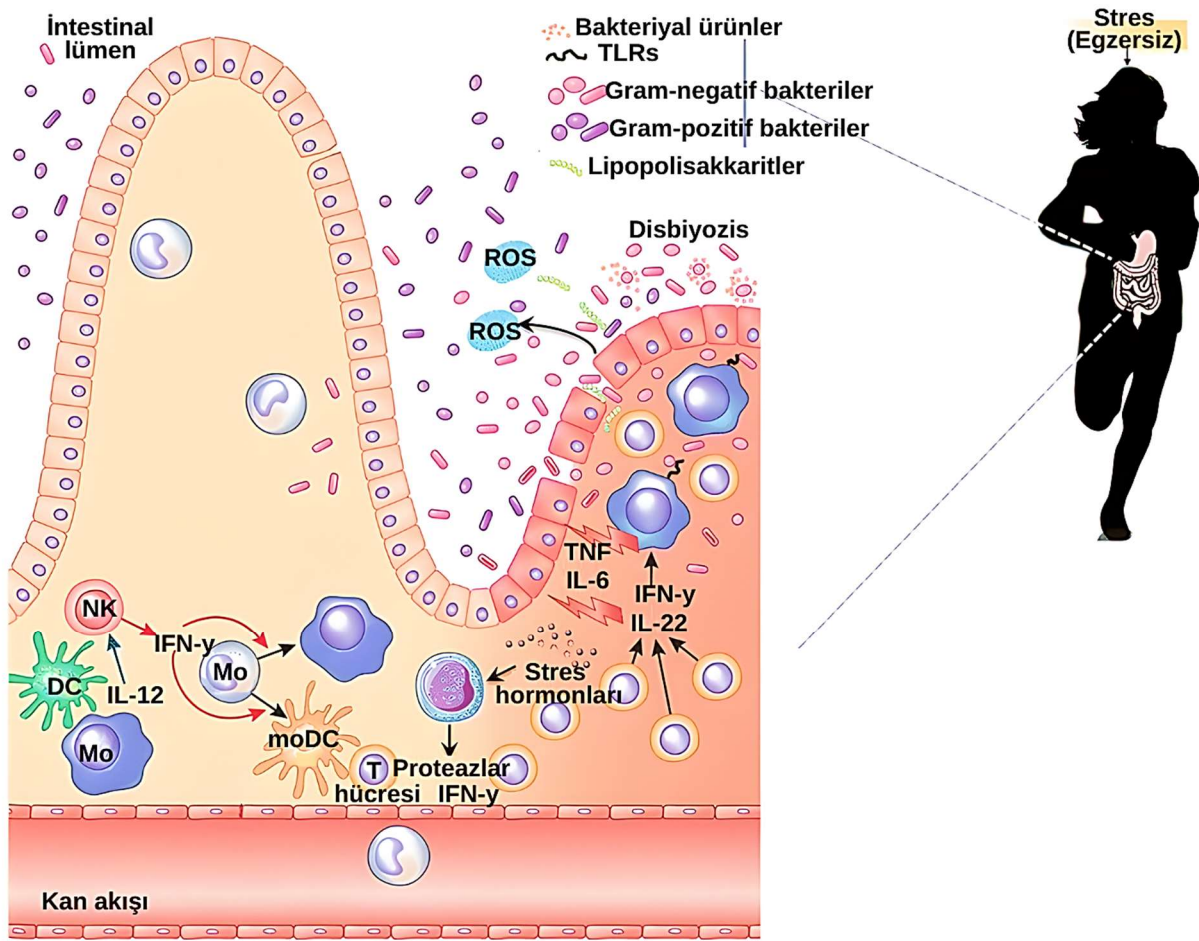
Artan hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenini aktivasyonu ve bağırsak mikrobiyom bozulması, egzersiz yapan bir kişi maksimum oksijen tüketiminin (maxVO_2) %60'ını aştığında veya uzun süreli egzersiz sırasında (>90 dakika) görülmektedir. Müsabaka ncesi sporcuların yaşadığı türde psikolojik stres de artan bir hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenini aktivasyonuna ve daha fazla bağırsak bozulmasına yol açmıştır (Clark ve Mach, 2016). Benzer şekilde, fareler üzerinde yapılan araştırmalar, orta dereceli zorlu koşu bandı koşusunun (haftada 5 kez, 40 dakika boyunca %5'lik bir dereceyle 8-12 m/dk), semptomları hafifleten gönüllü egzersize kıyasla kolit semptomlarını şiddetlendirdiğini bulmuştur (Cook ve diğerleri, 2013).

Araştırmacılar, zorunlu egzersizin fareler tarafından psikolojik bir stres etkeni olarak algılanmış olabileceği, oysa gönüllü tekerlek çalıştırmanın bilinçli bir karar olduğu sonucuna varmışlardır. Aşırı duyarlı hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen, bakteri yokluğunun psikolojik strese yanıt olarak güçlü hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen aktivasyonuna neden olduğu bağırsak mikrobiyomunun çeşitliliğinden etkileniyor gibi görünmektedir (Sudo ve diğerleri, 2004). *Bifidobacterium* türleri ile takviye, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen aşırı aktivasyonunu tersine çevirmiştir ve sırasıyla kemirgenlerde ve insanlarda kaygı ve sıkıntı semptomlarını hafifletmiştir (Messaoudi ve diğerleri, 2011). *Bifidobacterium* suşları, aerobik egzersizden etkilenir; burada tekerlek üzerinde serbestçe hareket edebilen hayvanlarda *Bifidobacterium* sayısında artış görülmüştür (Queipo-Ortuño ve diğerleri, 2013). Ayrıca, güç çarkının çalıştırılması, hastalığa neden olan mikroorganizmalara karşı koruma için önemli olan *Lactobacillus* seviyelerinin düşmesine neden olmuştur (Lamoureux ve diğerleri, 2017). İstemli çarkta koşmanın mikrobiyomu değiştiren etkisinin yalnızca erkek farelerde gösterildiğini, oysa erkek ve dişi farelerden oluşan birleşik bir kohortta sıfır bulguların rapor edildiğini belirtmek önemlidir (Allen ve diğerleri, 2015; Lamoureux ve diğerleri, 2017). Bununla birlikte, hem gönüllü hem de zorunlu egzersizin, birkaç mikrobiyal türün ortalama operasyonel taksonomik birimlerini etkilediği görülmektedir. Dikkat çekici bir şekilde, bu çeşitli türlerin çoğu, nöropsikiyatrik bozukluklardaki rolleri nedeniyle psikobiyotik olarak kabul edilmektedir (Lou De Santis ve diğerleri, 2017).

Aerobik egzersizin de serotonin regülasyonunu etkilediği gösterilmiştir. Sıçanlarda, egzersize yanıt olarak hem beyin sapında hem de hipokampusta 5-HT sentezi ve metabolizması artmıştır (Dey ve diğerleri, 1992) ve 5-HT'deki bu artış, depresif ve anksiyete semptomlarının azalmasına neden olmuştur (Wipfli ve diğerleri, 2011). Wipfli ve diğerleri (2011) egzersizin etkilerini, depresyon ve anksiyeteyi tedavi etmek için kullanılan seçici serotonin alım inhibitörlerine benzer olarak tanımlamıştır. Bağırsak mikrobiyomunda şu bakterilerin serotonin ürettiği bulunmuştur: *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus plantarum*, *Streptococcus thermophile*, *Morganella morganii* ve *Klebsiella pneumonia* (Özoğul ve diğerleri, 2012; Özoğul ve diğerleri, 2004). Ne yazık ki, egzersizin bu belirli suşlar üzerinde herhangi bir etkisi olup olmadığını kapsamlı bir şekilde inceleyen daha önce yapılmış hiçbir çalışma yoktur. Bu serotonin üreten suşların bazıları, *Firmicutes* filumunun bir bileşeni olan *lactobacilis* cinsinden kaynaklandığı için, egzersiz sonucunda ortaya çıkan bağırsak mikrobiyotasının doğal çeşitlenmesi yoluyla bu suşların artan varlığını destekleyebilir. Bu nedenle, egzersize uyarlanmış bir bağırsak mikrobiyomu yoluyla serotonin üretimi, deneklerin fiziksel aktiviteye katıldıktan sonra neden kaygı ve depresyon gibi stresle ilişkili semptomların neden daha düşük olduğunu

açıklayabilir. Bununla birlikte, bu ifadeler tamamen varsayımlardır ve bu öneriyi doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Özoğul ve diğerleri, 2012).

Bağışıklık ve genel sağlığın korunması için uygun bağırsak bariyeri işlevi çok önemlidir (de Oliveira ve diğerleri, 2014). Mukozal endotel tabakasının sıkı bağlantılarını ve dolayısıyla bağırsak geçirgenliğini düzenlemede önemli bir rol oynayan 50'den fazla protein vardır. Sıkı bağlantı kompleksleri, yapısal zonula okludens proteinleri (ZO1, ZO2 ve ZO3) ile etkileşime giren okludin, claudinler, bağlantı adezyon molekülleri ve triselülin olmak üzere 4 trans membran proteininden oluşur. Normal koşullar altında sıkı bağlantı kompleksleri, iyonlar, su ve lökositler gibi yalnızca küçük moleküllerin paraselüler geçişini kontrol eden bağırsak bariyerinin polarizasyonunu sürdürmek için çalışır (Gareau ve diğerleri, 2008). Bağırsak bariyeri ayrıca mikroorganizmalar ve yan ürünleri, enterik bağışıklık sistemi yanıtı ve gastrointestinal yolunun içindeki ve dışındaki besin partikülleri arasında bir kapı görevi görür (Rao ve diğerleri, 2012) (bkz. Şekil 29). Sedanter yetişkinlerde egzersizin immün ve inflammatuar indeksler üzerindeki akut etkilerine dayanan bir incelemede ayrıntılı olarak açıklandığı gibi, artan bağırsak geçirgenliği veya yaygın olarak adlandırıldığı şekliyle "sızdıran bağırsak", sıkı bağlantı protein yapılarının gevşemesidir. Fiziksel ve psikolojik stresin neden olduğu stres hormonlarının aşırı salınımı, lipopolisakkaritlerin gastrointestinal kanalının dışına translokasyonuna neden olarak bağışıklık ve inflammatuar tepkileri tetikleyerek sıklıkla bağırsak geçirgenliğinin artmasına neden olabilir (Brown ve diğerleri, 2015). Yeri değiştirilmiş lipopolisakkaritlerin, tümör nekroz faktörü alfa (TNFa), interferon alfa (IFNa), interferon-gama (INF γ) ve interlökinler gibi proinflammatuar sitokinlerin salınmasına neden olan CD14 ve toll benzeri reseptör 4 (TLR4) tarafından tespit edilir. IL1 β veya IL6, sonunda endotoksemi ile sonuçlanabilir (bkz. Şekil 29). Bu proinflammatuar sitokinler aynı zamanda endotoksemi ile sonuçlanabilecek sıkı bağlantı protein komplekslerinin ZO1 ve ZO2 yolları aracılığıyla sıkı bağlantıların açılmasını da artırır (Zuhl ve diğerleri, 2012). Ek olarak, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin aktivasyonu, bağırsak geçirgenliğini tetikleyerek histamin, proteazlar ve proinflammatuar sitokinler gibi immün mediatörleri salgılaması için subepitelyal mast hücrelerini uyarabilir (Ferrier, 2008; Wallon ve diğerleri, 2007) .



Şekil 29. Yüksek yoğunluklu egzersiz sırasında gastrointestinal bozulma (Clark ve Mach, 2016)

Uygun bağırsak bariyeri işlevi, sağlığı ve bağışıklığı korumak için çok önemlidir. Yoğun egzersiz sırasında, sporcuların vücut ısısı yükselir ve yoğun fiziksel aktivite sırasında kalp ve akciğerler gibi periferik kaslara ve organlara gastrointestinal sistemden kan havuzları yükselir (Qamar ve diğerleri, 1987). Bağırsak mukozasında termal hasar ile birlikte kan akışının bağırsaklardan uzağa yeniden dağıtılması, bağırsak bariyerinin bozulmasına ve ardından bir inflamatuvar yanıtı neden olabilir (Lambert, 2009). Ek olarak, uzun süreli yoğun egzersiz, gastrointestinal sistemdeki stres hormonlarını ve lipopolisakkaritlerin translokasyonunu artırır, bu da sıklıkla proinflamatuvar sitokinlerin ve bağırsak geçirgenliğinin artmasına neden olan bağışıklık tepkilerini tetikler. Ek olarak, bağırsak geçirgenliği, reaktif oksijen türlerinin (ROS) artan üretimi ve bağırsak mikrobiyota bileşimi ve aktivitesinin değiştirilmesi (disbiyozis olarak adlandırılır) ile daha da kötüleştirilebilir. Ayrıca, gastrointestinal sistem GABA, nöropeptit Y (NPY) ve dopamin gibi gastrointestinal rahatsızlıklara, anksiyeteye, depresyona, gıda alımının azalmasına ve daha az stresle başa

çıkmaya neden olduğu iddia edilen hormonları serbest bırakarak strese yanıt verir. Tersine, mikrobiyotanın bütirat ve propiyonat üretimi, bağırsak bariyer fonksiyonunu iyileştiren ve iltihaplanmayı azaltan transepitelyal direnci artırabilir (Rhee ve diğerleri, 2009).

Egzersiz türüne, yoğunluğuna, katılımcının yaşına ve diğer faktörlere bağlı olarak, sporcuların %20-50'si, egzersiz yoğunluğu ile arttığı gösterilen gastrointestinal semptomlardan muzdariptir (Lamprecht ve diğerleri, 2012). 29 yüksek eğitimli erkek triatlet üzerinde yapılan bir çalışmada, Jeukendrup ve diğerleri (2000), yarışmanın ardından %93'ünün sindirim bozuklukları bildirdiğini ve iki katılımcının şiddetli kusma ve ishal nedeniyle yarışı terk etmek zorunda kaldığını keşfetmiştir. Uzman incelemesine göre hipertermi, iskemi ve hipoperfüzyon, yoğun egzersiz sırasında sıkı bağlantıların gevşemesine neden olabilecek diğer ciddi uyaranlardır (de Oliveira ve diğerleri, 2014). Bunlar, yoğun fiziksel aktivite sırasında vücut ısısının artması ve kanın gastrointestinal kanaldan periferik kaslara ve kalp ve akciğerler gibi organlara doğru göllenmesi nedeniyle sporcular arasında yaygın olarak görülen olaylardır (Qamar ve Read, 1987). Bağırsak mukozasında termal hasar ile birlikte kan akışının bağırsaklardan uzağa yeniden dağıtılması, bağırsak bariyerinin bozulmasına ve ardından bir inflamatuvar yanıtı neden olabilir (Lambert, 2009). Haftada 4-10 saat dayanıklılık sporu aktiviteleri gerçekleştiren sağlıklı genç yetişkin erkek bisikletçilerde, %70 maksimum iş yükü kapasitesinde sadece bir saatlik fiziksel aktivite, splanknik hipoperfüzyona neden olmuştur; bu da gastrointestinal dolaşımının azalmasına, bağırsak geçirgenliğinin artmasına neden olmuştur (van Wijck ve diğerleri, 2012). Başka bir çalışma, %70 maxVO₂'de egzersiz yapan insanların splanknik kan akışında %60-70'lik bir azalma sergilediğini ve egzersize bağlı iskeminin, kan akışı %50 azaldığında bağırsak geçirgenliğinde artışa neden olduğunu göstermiştir (Holland ve diğerleri, 2015). İskemi aynı zamanda reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırır, bu da aktif protein kinazlar sıkı bağlantı proteinlerini fosforile ederek hiperpermeabiliteye yol açarken, bağırsak sızıntısına neden olmuştur (Zuhl ve diğerleri, 2014) (bkz Şekil 29). Hidrojen peroksit ayrıca, tehlikeye atabilecek aktifleştirilmiş B hücrelerinin (NFK β), TNFa, IL6, IFN γ ve IL1 β nükleer faktör kappa-hafif zincir arttırıcısı dahil olmak üzere birçok proinflamatuvar genin transkripsiyonunu aktive eden bir sinyal molekülü görevi görebilir (Holland ve diğerleri, 2015). Bu nedenle hipoperfüzyon ve iskemi bağırsak geçirgenliğinin artmasına neden olarak lipopolisakkarit ve enterik bakterilerin kan dolaşımına girmesine kapı açarak muhtemelen endotoksemiye yol açabilir. Örneğin; maraton, triatlet ve ultra dayanıklılık sporcularının 5 ile 284 pg/mL plazma lipopolisakkarit konsantrasyonlarına sahip oldukları ve sporcuların %93'e varan oranda lipopolisakkarit kaynaklı sitokin tepkisinin neden olabileceği sindirim bozuklukları bildirilmiştir (Jeukendrup ve diğerleri, 2000). Brock-Utne ve diğerleri (1988)

rastgele seçilen bitkin maraton koşucularının %81'inin endotoksemi (0,1 ng/mL) gösterdiğini, %2'sinin 1 ng/mL'nin üzerinde öldürücü seviyeler gösterdiğini ve sadece %19'unun normal seviyelere sahip olduğunu keşfetmiştir. Ek olarak, yüksek lipopolisakkarit seviyeleri yaşayan 72 koşucudan 58'i mide bulantısı, ishal ve/veya kusma gibi gastrointestinal rahatsızlıklarından muzdaripken, düşük plazma endotoksin konsantrasyonlarına sahip 17 koşucudan sadece 3'ü bu tür semptomlar bildirmiştir. Yarışı 8 saatten fazla tamamlayan maraton katılımcıları daha yüksek plazma endotoksin konsantrasyonlarına maruz kalmıştır (Brock-Utne ve diğerleri, 1988). 90 km uzunluğundaki bir ultra triatlonda yarışan 18 triatlet üzerinde yapılan bir çalışmada, ortalama plazma lipopolisakkarit konsantrasyonları 0,081'den 0,294 ng/mL'ye yükselmiş ve ortalama plazma anti- lipopolisakkarit immünoglobulin G konsantrasyonları 67,63'ten 38,99 µg/mL'ye düşmüştür. Starkie ve diğerleri (2005) yedi sağlıklı erkek sporcuda yoğun bisiklet sürmenin ardından ısı stresi ve bağışıklık tepkisini incelemiştir. Yoğun egzersiz sırasında salınan glukokortikoidlerin toll benzeri reseptörler ekspresyonunu ve dolayısıyla antiinflamatuvar sitokinler ve konakçı antimikrobiyal savunma üretme kapasitesini azalttığı da gösterilmiştir (Gleeson, 1985). Tüm bu çalışmalar, uzun süreli yoğun egzersizin yalnızca artmış bağırsak geçirgenliğine ve dolayısıyla plazma lipopolisakkarit düzeylerinin artmasına yol açmadığını, aynı zamanda immünsüpresyona da neden olabileceğini göstermektedir (Bosenberg ve diğerleri, 1985).

Kolon ve çekumda, karmaşık bitki kaynaklı polisakkaritler sindirilir ve ardından *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Bacteroides* gibi bağırsak mikroorganizmaları tarafından, indirgeyici asetojenler gibi özel bakteriler tarafından karbon ve enerji kaynakları olarak da kullanılan kısa zincirli yağ asitlerine ve gazlara fermente edilir (Flint ve diğerleri, 2008; Marchesi ve diğerleri, 2016). Asetat, propiyonat ve N-bütirat, kolon ve dışkıda yaklaşık 60:20:20 molar oranda bulunur (den Besten ve diğerleri, 2013). Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi, mikrobiyal türler arasındaki metabolik etkileşimler (Allen ve diğerleri, 1985) ve ana diyet makro- ve mikro besinlerin miktarı ve türü, bağırsak mikroorganizmaları tarafından üretilen kısa zincirli yağ asitlerin türlerini ve miktarını belirler (Cook ve diğerleri, 2013; Costa ve diğerleri, 2014). Kişi ne kadar çok bitki kaynaklı polisakkarit, oligosakkarit, dirençli nişasta ve diyet lifi yerse, bu bakteriler sindirilemeyen gıda kaynaklarını faydalı kısa zincirli yağ asitlerine o kadar fazla fermente edebilir. Mikrobiyota tarafından üretilen kısa zincirli yağ asitleri, mikrobiyota kompozisyonu, bağırsak hareketliliği, bağırsak geçirgenliği ve epitelyal hücre proliferasyonu üzerinde sonuç etkileri olan kolonik pH'nın kontrolü dahil olmak üzere bir dizi konak sürecini etkiler (Musso ve diğerleri, 2011). Bağırsak bakterileri tarafından üretilen N-bütirat, nötrofil fonksiyonunu ve göçünü düzenler,

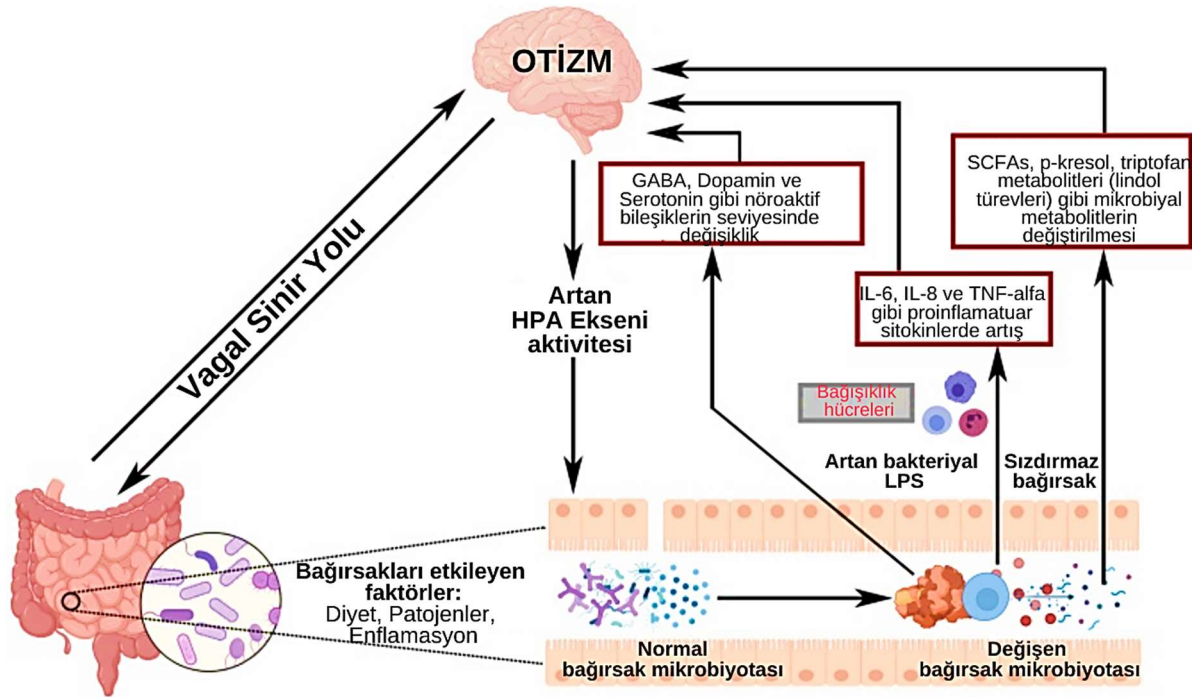
vasküler hücre adezyon molekülü-1'in enflamatuvar sitokin kaynaklı ekspresyonunu inhibe eder, kolon epitelinde sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu arttırır ve anti-inflamatuvar etkiler sergiler (Nicholson tarafından gözden geçirilmiştir (Nicholson ve diğerleri, 2012). N-bütirat ve propiyonat, bağırsak bariyer fonksiyonunu iyileştiren ve inflamasyonu azaltan transepitelyal direnci artırabilir (Puddu ve diğerleri, 2014). Ayrıca, örneğin hipoperfüzyon ve iskemiye bağlı yoğun egzersizin bir sonucu olarak ortaya çıkabilen mukozal bozulmayı (Canani ve diğerleri, 2011) önleyen kolonositler (den Besten ve diğerleri, 2013) için yaklaşık %60-70 oranında birincil enerji kaynağı olarak hizmet ederler. Matsumoto ve diğerleri (2008) beş hafta boyunca 14 erkek Wistar faresinde bir çalışma gerçekleştirmiştir. Kontrol grubu hareketsizdi ve egzersiz grubunun kafeslerinde bir egzersiz tekerleğine erişimi vardı. 16S rRNA gen dizilimi yoluyla, tekerleği kullanarak gönüllü olarak egzersiz yapan farelerin, sedanter kontrol grubundan daha yüksek çekum seviyelerinde kısa zincirli yağ asitleri sergilediğini keşfettiler. N-butirat seviyeleri, kontrol grubuna ($4,87 \pm 0,41$ mmol/g çekum içeriği) kıyasla egzersiz grupları arasında ($8,14 \pm 1,36$ mmol/g çekum içeriği) önemli ölçüde artmıştır. Çekum, egzersiz grubunda kontrol grubuna göre yaklaşık 1,5 kat daha büyüktü ve çekum dokusu ağırlıkları ve içerikleri egzersiz grubunda kontrol grubuna göre çok daha fazlaydı, bu da yanıt olarak çekum ortamında önemli bir değişiklik meydana geldiğini göstermektedir. Ek olarak, çekum mikrobiyotası ve kısa zincirli yağ asitleri profilleri, egzersiz ve kontrol grupları arasında çok farklıydı (Matsumoto ve diğerleri, 2008).

Genel olarak, egzersize bağlı stres, bağırsak bariyer fonksiyonunu azaltabilir ve lipopolisakarit translokasyonuna neden olabilir, bu da gastrointestinal bozulmasına, hidrasyon dengesizliklerine, besin ve elektrolitlerin zayıf alımına ve ayrıca bağırsak mukozasının termal hasarına neden olmaktadır ve bunların tümü atletik performansı olumsuz etkilemektedir (van Wijck ve diğerleri, 2012). Egzersizin çekum ve enerji metabolizmasındaki kısa zincirli yağ asitleri seviyeleri üzerindeki etkisini gösteren az sayıda çalışma olmasına rağmen, mevcut olanlar, yoğun egzersizin lipopolisakarit üretimini nasıl etkilediğini göstermektedir (Clark ve diğerleri, 2016).

2.3.7.2. Otizm Spektrum Bozukluğunda Mikrobiyota-Bağırsak-Beyin İletişim Yolu:

Ortaya çıkan çok sayıda kanıt, bağırsak-beyin ekseninin otizmin patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (bkz. Şekil 30). Bağırsak mikrobiyotası, beyin fizyolojisini nöroendokrin, nöroimmün yol ve metabolitleri yoluyla değiştirebilir (Fiorentino ve diğerleri, 2016; Li ve diğerleri, 2017). Milyonlarca nöron içeren gastrointestinal mukoza, tüm gastrointestinal fonksiyonları düzenlediği için “İkinci beyin” olarak adlandırılan Enterik Sinir

Sistemini oluşturur. Enterik sinir sistemi, bağırsak mikrobiyotası ve merkezi sinir sistemi arasında bir iletişim aracı görevi görebilir. Sızdıran bağırsak ve bozulmuş kan-beyin bariyeri nedeniyle, beyne giren ve işlevini değiştiren kan dolaşımına bakteriyel ürünlerin erişimi artar (Doenyas ve diğerleri, 2018; Li ve diğerleri, 2017).



Şekil 30. Bağırsak disbiyozisi, metabolitleri ve otizm spektrum bozukluğu arasındaki potansiyel ilişki (Mehra ve diğerleri, 2022)

Belirli mikrobiyota (örneğin; *Lactobacillus*) tarafından kısa zincirli yağ asitleri ve toksin metabolitleri gibi metabolitlerin üretimi beyin fonksiyonunu etkilemek için "sızdıran bağırsak"ı geçebilir. Bazı mikrobiyota, "sızdıran bağırsak"tan geçen ve beyin işlevini etkileyen ve anormal davranışlara neden olan nöroaktif bileşikler (örneğin; 5-HT ve GABA) üretebilir. Bu nöroaktif bileşikler, hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenini doğrudan etkileyebilir ve dolaşımdaki kortizol seviyelerini artırabilir. Metabolitler, belirli mikrobiyota ve nöroaktif bileşikler, enterik nöronları aktive edebilir ve vagus siniri yoluyla beyin fonksiyonunu etkileyebilir. Bazı mikrobiyota ve metabolitler, sitokinleri dolaşıma salabilen bağırsak bağışıklık hücrelerini aktive edebilir (Mehra ve diğerleri, 2022).

Bağırsak-beyin eksen, bağırsak ile beyin arasındaki bir iletişim yolu olarak kabul edilir ve çift yönlü bir iletişim sistemidir. Artan sayıda kanıt, bağırsak-beyin ekseninin otizm spektrum bozukluğu patogeneziye katıldığını göstermektedir. Bağırsak mikrobiyotası, beyin

fonksiyonunu nöroendokrin, nöroimmün ve otonom sinir sistemleri ve mikrobiyotik toksin üretimi yoluyla etkiler (Grenham ve diğerleri, 2011; Mayer, 2011). Gastrointestinal sistemin mukozası, enterik sinir sistemini oluşturan ve gastrointestinal fonksiyonları düzenleyen milyonlarca nöron içerir. Bu nedenle bağırsak “ikinci beyin” olarak kabul edilir (bkz. Şekil 27).

Otizm spektrum bozukluğu ve bağırsak arasındaki ilişkilerin altında yatan temel bir faktör, otizm spektrum bozukluğu olan bireylerinin bağırsak yollarının geçirgenliğinin artmasıdır ve buna "sızdıran bağırsak" denir (Quigley, 2016). Önceki çalışmalar, otizm spektrum bozukluğu olan hayvanlarının gastrointestinal bariyerinde kusurlar gösterdiğini ve bunun da beyin fonksiyonunu etkileyen toksinlerin ve bakteriyel ürünlerin kan dolaşımına girmesine neden olduğunu göstermiştir (Hsiao ve diğerleri, 2013; Onore ve diğerleri, 2012). Örneğin; gram-negatif bakterilerin hücre duvarının bileşenleri olan lipopolisakkarit, otizm spektrum bozukluğunun serumunda sağlıklı bireylere göre yüksektir ve bozulmuş sosyal davranış puanları ile ilişkilidir (Emanuele ve diğerleri, 2010). Fiorentino ve diğerleri (2016), kontrollere kıyasla otizm spektrum bozukluğu olan bireylerinde artmış claudin (CLDN)-5, CLDN-12, CLDN-3 ve MMP-9 düzeylerinin ve otizm spektrum bozukluğu olan bireylerinde bağırsak sıkı bağlantı bileşenlerinin (CLDN-1, OCLN, TRIC) seviyelerinin azalmasının kanıtladığı gibi, hem bağırsak bariyerinin hem de kan-beyin bariyer bütünlüğünün otizm spektrum bozukluğu olan hastalarında bozulduğunu bulmuşlardır (Fiorentino ve diğerleri, 2016). Laktuloz manitol testi ile ölçülen bağırsak geçirgenliğinin, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında otistik çocuklarda arttığı gösterilmiştir (Braniste ve diğerleri, 2014; de Magistris ve diğerleri, 2010).

2.3.8. Bağırsak Mikrobiyotasını İncelemek için Kullanılan Teknikler: Yakın zamana kadar, geleneksel kültürleme teknikleri kullanılarak insan mikrobiyomunda yaklaşık 400 bakteri türü tanımlanmıştır. Bu teknikler, yapıları gereği, gerçek tür sayısını hafife alır, çünkü bir bakterinin başarılı bir şekilde kültürlenmesi için, büyümeyi mümkün kılmak üzere doğru besinlerin, pH'ın ve redoks ortamının sağlanması gerekir. Geleneksel kültür teknikleri, alışılmadık kültür koşulları ve/veya karmaşık beslenme gereksinimleri gerektiren düşük konsantrasyonda bulunanlara göre hızlı büyüyen ve güç üremeyen türleri tercih eder (Sankar ve diğerleri, 2015). Çoğu izolasyon yöntemi, numunedeki diğerlerine göre arzu edilen bir bakteri türünün sayısını zenginleştirmek için safra tuzları gibi seçici maddeler kullanır. Uygun seçici ajanın seçimi daha sonra önem kazanır. Bazı bağırsak bakterileri, büyüme için ihtiyaç duydukları besinleri "çapraz besleme" sağlamak için bağırsaktaki diğer mikroorganizmalara bağımlıdır. Bunlar için kültür ortamı tasarlamak, isabetli veya ıskalı bir önerme olabilir. Bazı

bakteriler yalnızca dar bir pH aralığına ve/veya redoks potansiyeline sahip olan ve *in vitro* olarak sürdürülmesi zor olabilecek nişlerde büyüyecektir. Anaerobik kültür tekniklerinde metodolojik ilerlemeler olmasına rağmen, sıkıcı, zaman alıcı olma eğilimindedirler ve özel ekipman gerektirirler (Jandhyala ve diğerleri, 2015). Katı anaerobik bakterilerin başarılı kültürü, eğitim, deneyim ve dikkatli planlama gerektirir. Ek olarak, bazı bakteriler canlı olabilir ancak kültüre alınamaz. Hücreler arası yapışma, kolonilere yol açabilen organizmaların sayısını azaltabilir (Manson ve diğerleri, 2008).

16S rRNA gen dizilemesi ve yüksek verimli dizileme gibi kültürden bağımsız metagenomik yaklaşımların geliştirilmesi, insan bağırsağı mikrobiyomunun incelenmesinde kolaylaştırıcı bir faktör olmuştur (Sankar ve diğerleri, 2015). 16S rRNA geni, tüm bakteri türlerinde dağılımı, ökaryotlarda bulunmaması, zaman içindeki kararlılığı ve biyoinformatik analizler için uygun hale getiren boyutu (~1500 bp) dahil olmak üzere çeşitli avantajlar sergilemektedir. Yüksek verimli dizileme yöntemleri, özellikle metagenomik yaklaşımlar aracılığıyla, karmaşık mikrobiyotaların mikrobiyal çeşitliliğinin analizine benzeri görülmemiş bir erişim sağlamıştır. Kullanılan iki strateji, havuzlanmış PCR ile güçlendirilmiş 16S rRNA'nın yüksek verimli dizilimi ve mevcut mikroorganizmaların ve bunların metabolik genlerinin tanımlanmasına olanak tanıyan mevcut tüm DNA fragmanlarının shotgun dizilimidir. Bu moleküler tekniklerle, modern moleküler yöntemler kullanılarak insan gastrointestinal mikrobiyotasının 2000'den fazla tür içerdiği tahmin edilmektedir (Kim, 2015; Sankar ve diğerleri, 2015).

Metagenomik, metabolomik, multiomik, biyoinformatik ve yapay zeka araçlarındaki ilerleme ve yeniliklerle birlikte yeni nesil dizileme teknolojilerindeki son etkileyici gelişmeler, mikrobiyal popülasyonları ve işlevlerini daha iyi karakterize etme ve daha iyi korelasyon tahminine yardımcı olma konusunda umutlar sağlamıştır (Sasso ve diğerleri, 2023).

3. BÖLÜM

YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Modeli (Araştırmanın Yaklaşım ve Deseni)

Otizm spektrum bozukluğu olan ve olmayan normal sağlıklı adölesanlarda fiziksel uygunluk ve gastrointestinal semptomlar ile bağırsak mikrobiyotası çeşitliliği ve mikrobiyota bağırsak-beyin eksen parametreleri üzerindeki etkisini ortaya koymak için Araştırmada Karşılaştırmalı-Tanımlayıcı tasarım yöntemi kullanılmıştır.

3.1.1. Etik Kurul Onayı ve Çalışma İzinleri: Çalışma Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen kılavuzlara göre yürütülmüştür ve Uludağ Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Komisyonu tarafından 23 Şubat 2022 tarihli 2022-4/17 karar nolu onaylanmış araştırmada (bkz. EK.1) kullanılacak formlar/anketler/belgeler kullanılmıştır. Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Komisyonu tarafından 2022-4/17 karar nolu onayı ve TGA-2022-1199 kodlu Genel Araştırma Projesi kapsamında Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Birimi (BAP) desteği ile yürütülmüştür.

Türkiye Özel Sporcular Spor Federasyonu'nda (TÖSSF) otizm spektrum bozukluğu tanısı olan 10-14 yaş aralığında lisanslı aktif sporcuların (yüzme ve atletizm spor branşı sporcusu) araştırmaya katılması için araştırma izni alınmıştır (bkz. EK.2). Bursa ilinde ikamet eden herhangi bir rahatsızlığı olmayan sağlıklı 10-14 yaş aralığındaki aktif sporcuların (yüzme ve atletizm spor branşı sporcusu) araştırmaya katılması için Bursa Gençlik ve Spor İl Müdürlüğü'nden araştırma izni alınmıştır (bkz. EK.3). Bursa ili Otizm Spektrum Bozukluğu tanısı olan 10-14 yaş aralığındaki adölesanlar ile herhangi bir rahatsızlığı olmayan sağlıklı 10-14 yaş aralığındaki adölesanların araştırmaya katılması için Bursa İl Milli Eğitim Müdürlüğünden araştırma izni alınmıştır (bkz. EK.4). Ayrıca her katılımcı ve velisi çalışma hakkında bilgilendirilmiş olup katılımcının velisinden bilgilendirilmiş onam formunu imzalaması istenmiştir.

3.2. Evren ve Örneklem

Çalışmanın evrenini Türkiye'de yaşayan otizm spektrum bozukluğu olan/olmayan adölesanlar oluşturmaktadır. Örneklem yöntemi olarak kolayda örneklem metodu kullanılmıştır. Çalışmaya Türkiye Özel Sporcular Spor Federasyonu'nda otizm spektrum bozukluğu tanısı olan 10-14 yaş aralığında lisanslı aktif sporcular (yüzme ve atletizm spor branşları) (n=14), Bursa ili otizm spektrum bozukluğu tanısı olan 10-14 yaş aralığındaki

adölesanlar (n=14), Bursa ili herhangi bir rahatsızlığı olmayan sağlıklı 10-14 yaş aralığındaki adölesanlar (n=14) ve Bursa ili Gençlik ve Spor Müdürlüğü'ne bağlı spor kulüplerinde sağlıklı 10-14 yaş aralığındaki lisanslı aktif sporcular (yüzme ve atletizm spor branşları) (n=14) olmak üzere toplam 56 kişi katılmıştır. Örneklem büyüklüğünün belirlenmesinde G*Power 3.1.9.7. Analiz Programı kullanılmıştır. Güç büyüklüğü ($1 - \beta$) = 0,95, I. tip hata ve yanılma düzeyi olarak kabul edilen $\alpha=0,05$ ve etki büyüklüğü (d)=0,70 kabul edilerek minimum 40 kişinin katılması belirlenmiştir. Gönüllü katılımcıların çalışmayı yarıda bırakmak istemesi ihtimali göz önünde bulundurularak toplam 56 kişi örneklem sayısı olarak belirlenmiştir.

Gönüllü katılımcılar aşağıda belirtilen dahil etme ve hariç tutma kriterlerine göre çalışmaya kabul edilmiştir.

Dahil etme kriterleri:

“Sporcu otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu (SOSBG)” dahil edilme kriterleri:

- Cinsiyeti erkek olmak,
- 10-14 yaş aralığında olmak,
- Son iki yıldır lisanslı aktif sporcu (yüzme ve atletizm spor branşı sporcusu) olmak,
- Bouchard Three–Day Physical Activity ölçeğine göre fiziksel aktivite düzeyinin “orta-şiddetli aktiviteler” kategorisinde yer almak,
- Daha önce uzman psikiyatrist tarafından Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeğinden (CARS) 37-60 (orta-ağır düzeyde otistik) arasında puan almak (CARS= 37-60),
- Daha önce uzman psikiyatrist tarafından DSM-V (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı veya Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı) (APA, 2013) ölçütlerine göre klinik ve yapılandırılmış görüşmelerle otizm tanısı almak.

“Otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu (OSBG)” dahil edilme kriterleri:

- Cinsiyeti erkek olmak,
- 10-14 yaş aralığında olmak,
- Bouchard Three–Day Physical Activity ölçeğine göre fiziksel aktivite düzeyinin “sedanter” veya “hafif aktiviteler” kategorisinde yer almak,
- Daha önce uzman psikiyatrist tarafından Çocukluk Otizm Derecelendirme

Ölçeğinden (CARS) 37-60 (orta-ağır düzeyde otistik) arasında puan almak (CARS= 37-60),

- Daha önce uzman psikiyatrist tarafından DSM-V (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı veya Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı) (APA, 2013) ölçütlerine göre klinik ve yapılandırılmış görüşmelerle otizm tanısı almak.

“Sağlıklı sporcu adölesanlar grubu (SSG)” dahil edilme kriterleri:

- Cinsiyeti erkek olmak
- 10-14 yaş aralığında olmak,
- Son iki yıldır lisanslı aktif sporcu (yüzme ve atletizm spor branşı sporcusu) olmak,
- Bouchard Three–Day Physical Activity ölçeğine göre fiziksel aktivite düzeyinin “orta-şiddetli aktiviteler” kategorisinde yer almak.

“Sağlıklı adölesanlar grubu (SG)” dahil edilme kriterleri:

- Cinsiyeti erkek olmak,
- 10-14 yaş aralığında olmak,
- Bouchard Three–Day Physical Activity ölçeğine göre fiziksel aktivite düzeyinin “sedanter” veya “hafif aktiviteler” kategorisinde yer almak.

Dışlama kriterleri:

- Egzersiz performansını sınırlayan hastalıklara ve/veya engellilik durumunda olmak (Örg; görme, duyma, ortopedi vb.),
- Son 3 ay içerisinde yiyecek veya iştah alımını etkileyen ilaçlar kullanma veya bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu etkileyebilecek antibiyotik, prebiyotik, probiyotik veya simbiyotik tedaviler almak,
- Genetik bozuklukları, aktif otoimmün veya kronik hastalıkları, diyabet veya akut hastalıkları olması veya son 3 ay içinde yatak istirahati gerektiren durumda olmak,
- MR (Manyetik Rezonans) görüntüleme sonuçlarına göre belirlenmiş Beyin Anomalisi ve fokal nörolojik işaretlerin olması (Örg; nörolojik bozukluklar; epilepsi vb.).

3.2.1. Araştırmanın Tasarımı: Araştırma verilerinin toplanması 5 aşamada gerçekleşmiştir (bkz. Şekil 32):

Birinci aşama:

(a) Türkiye Özel Sporcular Spor Federasyonunda (TÖSSF) otizm spektrum bozukluğu tanısı olan 10-14 yaş aralığında lisanslı aktif sporcuların (yüzme ve atletizm spor branşı sporcusu) araştırmaya katılması için TÖSSF’den araştırma izni alınmıştır. TÖSSF’nin 2023 yılı Faaliyet Programı etkinlik takvimi göz önünde bulundurularak ilgili branşlara ait il müsabakalarında ve antrenmanların yapıldığı il/iller de araştırma verileri toplanmıştır.

(b) Bursa ilinde ikamet eden herhangi bir rahatsızlığı olmayan sağlıklı 10-14 yaş aralığındaki aktif sporcuların (yüzme ve atletizm spor branşı sporcusu) araştırmaya katılması için Bursa Gençlik ve Spor İl Müdürlüğü’nden araştırma izni alınmıştır. Bursa Gençlik ve Spor İl Müdürlüğüne bağlı spor okullarında ve ilgili branşa ait spor kulüplerinde araştırma verileri toplanmıştır.

(c) Bursa ilinde eğitimlerine devam eden otizm spektrum bozukluğu tanısı olan 10-14 yaş aralığındaki adölesanların araştırmaya katılması için Bursa İl Milli Eğitim Müdürlüğünden araştırma izni alınmıştır.

(d) Bursa ili herhangi bir rahatsızlığı olmayan sağlıklı 10-14 yaş aralığındaki adölesanların araştırmaya katılması için Bursa İl Milli Eğitim Müdürlüğünden araştırma izni alınmıştır.

İkinci aşama:

(a) Dahil etme kriterlerine uyan katılımcıların tespit edilmesi için ebeveynlere/öğretmenlere/antrenörlere ilk görüşmede çalışma hakkında genel bilgiler verilmiş ve çalışmaya katılacak olan adölesanların ebeveynlerine bilgilendirilmiş onam formu okutularak imzalatılmıştır.

Üçüncü aşama:

(a) Otizm spektrum bozukluğu tanısı olan katılımcıların; sosyodemografik özelliklerinin belirlenmesi için “Kişisel Bilgi Formu”, katılımcıların gastrointestinal sisteme ait semptomlarını belirlemek için “Gastrointestinal Semptomları Değerlendirme Ölçeği”, katılımcıların tekrarlayıcı davranışların yoğunluğunu ve çeşitliliğini değerlendirmek amacıyla “Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği” ve fiziksel aktivite düzeyinin belirlenmesi amacıyla “Bouchard Three–Day Physical Activity” ölçeği uygulanmıştır. Bu formlar ve ölçekler araştırmacılar tarafından ebeveyn/antrenör/öğretmenlerine sorular sorularak doldurulmuştur.

(b) Sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların sosyodemografik özelliklerinin belirlenmesi

için “Kişisel Bilgi Formu”, katılımcıların gastrointestinal sisteme ait semptomlarını belirlemek için “Gastrointestinal Semptomları Değerlendirme Ölçeği” ve fiziksel aktivite düzeyinin belirlenmesi amacıyla “*Bouchard Three-Day Physical Activity*” ölçeği uygulanmıştır. Bu formlar ve ölçekler araştırmacılar tarafından ebeveyn/antrenör/öğretmenlerine sorular yöneltilerek formlar ve ölçekler doldurulmuştur.

Dördüncü aşama:

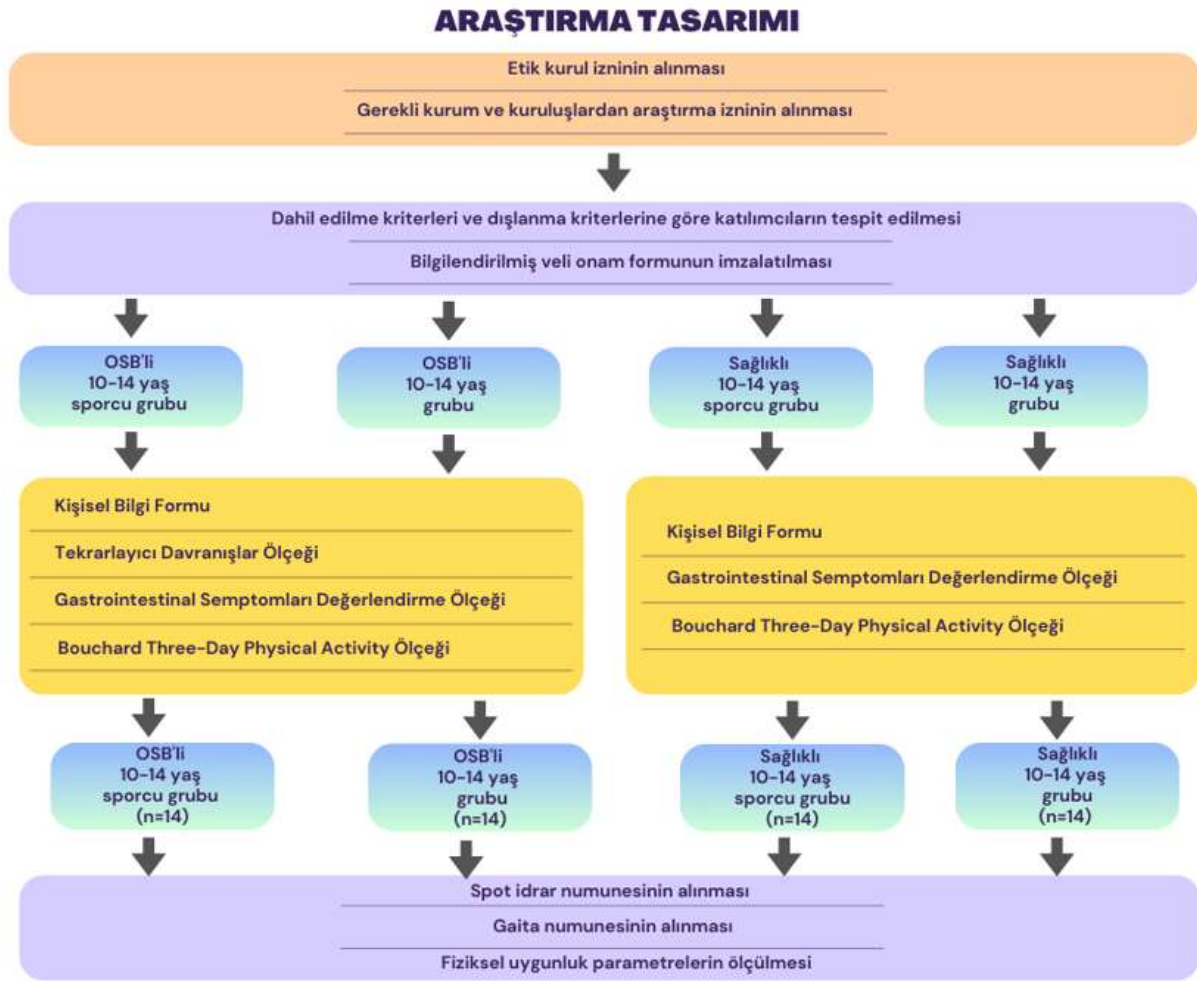
(a) Tüm katılımcılara ait form ve ölçekler dahil etme ve dışlama kriterlerine göre değerlendirilmiş, araştırmaya katılmak için uygun olan katılımcılar tespit edilmiş.

(b) Araştırmaya katılmak için uygun olan katılımcıların “Spot İdrar Numuneleri” sabah açlık halindeki ilk spot idrar ebeveynleri tarafından idrar toplama kabında toplanmıştır. Bu işlem sadece bir defa gerçekleştirilmiştir. Araştırmacı tarafından toplanan idrar numuneleri gün içerisinde analizleri yapılmak üzere Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarına götürülmüştür.

(c) Araştırmaya katılmak için uygun olan katılımcıların “Gaita Numuneleri” ise spot idrar numunesi alınan gün içerisinde herhangi bir zaman diliminde her katılımcının kendi ebeveyni tarafından toplanmıştır. Bu işlem sadece bir defa gerçekleştirilmiştir. Toplanan gaita numunelerinin saklanması için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarına götürülmüştür. Katılımcılardan toplanan gaita numuneleri tamamlandıktan sonra bağırsak mikrobiyota analizinin yapılması için kuru buz ile soğuk zincir kurallarına uygun olarak Ankara Diagen Biyoteknolojik Sistemler A.Ş. Ankara laboratuvarına gönderilmiştir.

Beşinci aşama:

(a) Araştırmaya katılmak için uygun olan katılımcıların spot idrar ve gaita numuneleri alınmasını takip eden 3 gün içerisinde fiziksel uygunluk parametrelerinin ölçümleri (Vücut kompozisyonu, dikey sıçrama testi, durarak uzun atlama testi, mekik testi, sağlık topu fırlatma testi, denge testi, el kavrama kuvveti testi, otur-uzan-eriş testi, 6 dakikalık (dk) yürüme testi (6DYT)) yapılmıştır. Fiziksel uygunluk ölçümleri araştırmacı tarafından uygulanmıştır.



Şekil 31. *Araştırma tasarımı*

3.3. Veri Toplama Araçları

Katılımcıların, sosyodemografik özelliklerinin tespit edilmesi amacıyla araştırmacı tarafından oluşturulan “Kişisel Bilgi Formu”; fiziksel uygunluk durumlarını belirlemek için “Fiziksel Uygunluk Ölçümleri (Vücut kompozisyonu, dikey sıçrama testi, durarak uzun atlama testi, mekik testi, sağlık topu fırlatma testi, denge testi, el kavrama kuvveti testi, otur-uzan-eriş testi, 6 dakikalık (dk) yürüme testi (6DYT))”; fiziksel aktivite düzeyini belirlemek için “Bouchard Three-Day Physical Activity Ölçeği”; gastrointestinal sisteme ait semptomları belirlemek için “Gastrointestinal Semptomları Değerlendirme Ölçeği (GSDÖ)”; otizm spectrum bozukluğu olan katılımcıların tekrarlayıcı davranışların yoğunluğunu ve çeşitliliğini değerlendirmek amacıyla “Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği-Revize-Türkçe Versiyonu/TEDÖ-R-TV (Repetitive Behavior Scale-Revised/RBS-R)” kullanılmıştır. Ayrıca otizm spektrum bozukluğu olan katılımcılardan daha önce uzman psikiyatrist tarafından “Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeğinden (CARS) 37-60 (orta-ağır düzeyde otistik) arasında puan alması (CARS= 37-60)” ve “DSM-V (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal

El Kitabı veya Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı) (APA, 2013)” ölçütlerine göre klinik ve yapılandırılmış görüşmelerle otizm tanısı alması istenmiştir.

Katılımcıların metabolik ölçümleri için spot idrar numuneleri ve gaita numunelerinin saklanması için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarına götürülmüştür. Toplanan spot idrar ve gaita numuneleri sırasıyla numaralandırılarak kodlanmış -20°C’de dondurucuda saklanarak aynı gün içerisinde -80°C’de dondurucuya kuru buz ile soğuk zincir kurallarına uygun olarak taşınmıştır. Katılımcılardan toplanan gaita numuneleri tamamlandıktan sonra bağırsak mikrobiyota analizinin yapılması için kuru buz ile soğuk zincir kurallarına uygun olarak Ankara Diagen Biyoteknolojik Sistemler A.Ş. Ankara laboratuvarına gönderilmiştir.

3.3.1. Kişisel Bilgi Formu: Çalışmaya katılmayı kabul eden otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar ile sağlıklı adölesanların ebeveynlerine sorular yöneltilerek doldurulmuştur. Bu bilgi formunda (çocuğun yaşı, cinsiyeti, eğitim süresi; anne ve babanın yaşı, eğitim düzeyi, mesleği; aile yapısı, aylık gelir, çocuk sayısı vb. açık uçlu sorular), çocuğun prenatal ve postnatal gelişim öyküsünü (gebelikte tıbbi veya psikiyatrik hastalık öyküsü, doğum zamanı, doğum sırasında komplikasyon, anne sütü alma, ek gıdaya geçerken yaşanan sorun), çocuğun gelişim basamaklarını (desteksiz oturma, yürüme, tek kelimeleri söyleme, cümle kurma, tuvalet alışkanlığı), son iki ay içerisindeki ilaç kullanımını (antibiyotik, vitamin desteği alıp almadığı) ve hastaneye yatış öyküsünü, çocuğun herhangi bir tıbbi tanı durumu ile ilgili bilgileri içermektedir (bkz. EK.5).

3.3.2. Fiziksel Uygunluk Parametreleri Ölçümü: *Vücut kompozisyonu*, katılımcıların boy uzunluğu (m) stadiometre ile vücut ağırlığı (kg) dijital tartı ile belirlenmiştir. Beden kütle indeksi, vücut ağırlığı (kg) / boy uzunluğu (m)² formülü ile hesaplanmıştır (Williams ve Wilkins, 2000).

Dikey sıçrama testi, katılımcılar temiz kaymayan yüzey üzerinde duvar kenarında yan durarak mümkün olduğunca yukarı, en üst noktaya sıçramıştır. Katılımcıların duvarda sıçrama öncesi tek elini kaldırarak durumu tespit edilmiş daha sonra ayaklar omuz genişliğinde açık, bacaklar dizden bükülü, ayaklar yerden kesilmeyecek şekilde hafif yaylanarak, yerden çok iyi kuvvet alarak yukarı doğru orta parmağı tebeşir tozuna bulanmış şekilde en üst noktaya değecek şekilde sıçrayarak dikey sıçrama yüksekliği işaretlenmiştir. Aradaki mesafe metre ile ölçülerek not alınmış ve katılımcıların dikey sıçrama skoru kaydedilmiştir. Bu işlem üç kez tekrar edilmiş ve en iyi değer cm olarak kaydedilmiştir (Demirci, 2013).

Durarak uzun atlama testi, katılımcılar işaretlenmiş çizginin arkasından çift ayak ile maksimal efor kullanarak uzun mesafeye atlamışlardır. Başlangıç çizgisi ile katılımcının çizgiye bıraktığı en yakın iz arasındaki mesafe cm cinsinden kaydedilmiştir. Bu işlem iki kez tekrar edilmiş ve en iyi değer durarak uzun atlama skoru olarak kaydedilmiştir (EUROFIT, 1988).

Mekik testi, 30 saniye içinde kaç kez düz mekik çektiği mekik skoru olarak kayıt alınmıştır. Test 2 defa uygulanıp en iyi mekik skoru olarak kaydedilmiştir (EUROFIT, 1988).

Sağlık topu fırlatma testi, 2 kg ağırlığındaki sağlık topunu belirlenen çizginin arkasından ayaklar sabit 2 eli ile topu atması istenmiş ve topun düştüğü mesafe metre ile ölçülmüştür. Test 2 defa uygulanmış en iyi derece sağlık topu fırlatma testi skoru olarak kaydedilmiştir (EUROFIT, 1988).

Denge testi, flamingo denge aleti ile ölçülmüştür. Katılımcılar, 50 cm uzunluğunda, 4 cm yüksekliğinde ve 3 cm genişliğinde tahta bir denge aletin üzerine çıkarak 1 dk boyunca dengede kalmaya çalışmıştır. Denge bozulduğunda (ayağını tutarken bırakırsa, tahtadan yere düşerse, vücudunun herhangi bir bölgesiyle yere dokunursa vb.) süre-zaman durdurulmuştur. Katılımcılar, denge aletine çıkarak dengesini tekrar sağladığında, süre kaldığı yerden devam etmiştir. Bir dakika süreyle test bu şekilde devam etmiştir. Süre tamamlandığında, katılımcıların her denge sağlama teşebbüsü (düşükten sonra) sayılacak ve bu sayı test bitiminde bir dakika süre tamamlandığında, katılımcıların denge skoru olarak kaydedilmiştir (EUROFIT, 1988).

El kavrama kuvveti testi, katılımcılar ayakta dik bir pozisyondayken el dinamometresi (handgrip) el ölçülerine göre ayarlanmıştır. Katılımcıların kolu düz ve omuzdan 10-15 derecelik bir açı yapacak şekilde yan tarafta iken, önce sağ elden başlayıp, maksimum pençe kuvveti ölçülmüştür. Denek her iki eliyle (her el için 2 defa uygulanacak) 4 tekrar yapacak ve iyi olan derece el kavrama skoru olarak kaydedilmiştir (EUROFIT, 1988).

Otur-uzan-eriş testi, test standartlarına göre hazırlanmış test sehpası kullanılarak, tüm katılımcılara yerde uzun oturma ve ayak tabanları düz bir şekilde test sehpasına dayanmış pozisyonunda testler uygulanmıştır. Sonuçlar esneklik skoru santimetre “cm” olarak kaydedilmiştir (EUROFIT, 1988).

6 dakikalık (dk) yürüme testi (6DYT): Uygun bir spor alanında, katılımcılara testin başlangıcında yürüme komutu verilmiş, 6 dakikalık süreyi hızlı yürüyerek (koşmadan) tamamlamaları istenmiştir. 6 dakikanın sonunda yürünen mesafe metre “m” cinsinden kaydedilerek aşağıdaki denklemlere yerleştirilerek VO_2 (zirve $VO_2 = 0.03 \times \text{mesafe(m)} + 3.98$) ve $\% VO_2$ ($\% \text{ Zirve } VO_2 = 0.07 \times \text{mesafe(m)} + 17.33$) değerleri hesaplanmıştır (Roberts ve

diğerleri, 2006; Yılmaz ve diğerleri, 2004; Yanardağ ve diğerleri, 2003; Cahalin ve diğerleri, 1996). Ayrıca yürüme testi sırasında ulaşılan Kalp Atım Hızları (KAH) (atım/dk), Polar marka kalp atım hızı monitörleri aracılığı ile kayıt edilmiştir (Morinder ve ark., 2009).

3.3.3. Bouchard Three-Day Physical Activity Ölçeği: Fiziksel aktivite düzeyini belirlemek için adölesanlar üzerinde güvenilirlik ve geçerlik çalışması yapılmış “Bouchard Three – Day Physical Activity Record” anketi uygulanmıştır (Pereira ve diğerleri, 1997; Monteyo ve diğerleri, 1996). Fiziksel aktiviteler 9 kategoriye bölünmüştür. Fiziksel aktiviteler enerji tüketimine göre; <4 MET aktiviteler “sedanter” (Aktivite 2 ile Aktivite 5 arası), 4 MET- 7 MET aktiviteler “hafif aktiviteler” (Aktivite 6 ile Aktivite 8 arası) ve >7 MET aktiviteler (Aktivite 9) “orta-şiddetli aktiviteler” olarak 3 sınıfa ayrılarak değerlendirilmiştir. Günlük serbest zaman değerlendirmesi, fiziksel aktivite kategorileri bölümündeki Aktivite 1 (uyku ve yatarak dinlenme) ve hafta içinde okulda geçirilen zamanın (5 saat) dışında kalan süre dikkate alınarak yapılmıştır (Manios ve diğerleri, 1999, Verschuur ve Kemper, 1985) (bkz. EK.6).

3.3.4. Gastrointestinal Semptomları Değerlendirme Ölçeği (GSDÖ): Gastrointestinal Sistem bozukluklarında sıklıkla görülen semptomları değerlendirmek üzere Revicki ve diğerleri (1998) tarafından geliştirilen Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği’nin (GSDÖ) Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Turan ve diğerleri (2017) tarafından yapılmıştır. GSDÖ’de bireyin son bir haftada gastrointestinal sorunlar yönünden kendini nasıl hissettiği belirlenmektedir. GSDÖ; 15 maddeden oluşmaktadır ve karın ağrısı, reflü, diyare, hazımsızlık ve konstipasyon olmak üzere beş alt boyuta sahiptir. Ölçeğin 1., 4. ve 5. soruları karın ağrısı; 2. ve 3. soruları reflü, 11., 12. ve 14. soruları diyare; 6., 7., 8., ve 9. soruları hazımsızlık; 10., 13. ve 15. soruları konstipasyona yöneliktir. Her madde “Rahatsızlık yok” ile “Çok şiddetli rahatsızlık var” ifadeleri arasında 5’li likert tipinde bir değer almaktadır ve yüksek puan, semptomların daha şiddetli olduğunu göstermektedir (bkz. EK.7).

3.3.5. Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği-Revize-Türkçe Versiyonu/TEDÖ-R-TV (Repetitive Behavior Scale-Revised/RBS-R): TEDÖ-R, Ootizm spectrum bozukluğu olan bireylerde tekrarlayıcı davranışların yoğunluğunu ve çeşitliliğini değerlendirmek amacıyla Bodfish ve diğerleri (2000) tarafından geliştirilmiştir. TEDÖ-R maddeleri klinik deneyimlere dayalı olarak toplam 43 maddeden oluşan altı farklı alt ölçekten oluşmaktadır. TEDÖ-R-TV, dördümlü likert tipi derecelendirme ile 0-3 arası (0=yok, 1=hafif, 2=orta ve 3=ağır düzey) puanlama yapılarak tamamlanmaktadır. Her alt ölçeğin kendine ait maddelerden elde edilen toplam puanı

vardır ve bu alt ölçeklerin tamamından toplam puan (min=0, max=114) elde edilmektedir. Ölçekten alınan toplam puan arttıkça tekrarlayıcı davranışların şiddeti de artmaktadır (bkz. EK.8).

Stereotip davranış alt ölçeği; benzer durumlarda tekrarlayıcı herhangi bir amacı olmayan hareketlerdir ve bu alt ölçek tüm vücudu, başı, el/parmak, hareket, nesne kullanımını ve duyasalı içeren altı maddeyi içermektedir.

Kendine zarar verme davranışları alt ölçeği; benzer şekilde tekrarlanan herhangi bir yaralanmaya sebebiyet veren veya ihtimal oluşturan kendine vurma, kendisini bir yere vurma, herhangi bir obje ile kendisine vurma, kendisini ısırma, saçını çekme, kaşıma, gözüne kulağına parmağını sokma ve derisini yolma gibi davranışları içeren sekiz maddeden oluşmaktadır.

Kompulsif davranışlar alt ölçeği; belli bir örüntüye göre yapılan düzenleme, tamamlama, temizleme, kontrol etme, sayma, saklama, tekrar etme ve dokunma gibi davranışları içeren sekiz maddeyi kapsamaktadır.

Törenselle davranışlar alt ölçeği; günlük yaşam etkinliklerini benzer şekilde gerçekleştirme eğiliminde yemek yeme, uyku zamanı, öz-bakım, yolculuk zamanı, oyun zamanı ve iletişim gibi etkinlikleri içeren altı maddeden oluşmaktadır.

Aynılık davranışları alt ölçeği; nesnelerin olayların aynı kalması yönündeki ısrarın olduğu nesnelerin aynılığı, yeni yerleri görmeye karşı direnç gösterme, yaptığı şeyin bölünmesini istememe, aynı düzende yürüme, aynı yerde oturma, çevresindekilerin değişiminden hoşnutsuzluğu, belirli kapıdan geçmekte ısrar, aynı müziği dinlemede ısrar, aynı etkinliğin yapılmasında ısrar, her gün aynı rutini sürdürmedeki ısrar ve bazı şeylerin hep aynı zamanda gerçekleşmesini isteme gibi davranışların yer aldığı 11 maddeyi içermektedir.

Sınırlı davranışlar alt ölçeği ise; tek bir konu veya etkinliğe düşkün olma, bazı nesnelere aşırı bağlılık, nesnenin tamamı yerine bir bölümüyle ilgilenme ve hareket halindeki şeylere aşırı ilginin yer aldığı dört maddeden oluşan kısıtlı ilgilere sahip olma davranışlarını içermektedir.

3.3.6. Çocukluk Otizmi Değerlendirme Ölçeği (CARS): Schopler ve diğerleri (1980) tarafından geliştirilmiş olan bu ölçek, otizmi olan çocukların diğer gelişimsel bozukluğu olan çocuklardan ayırt edilmesinde kullanılmaktadır. Aileyle görüşme ve çocuğun gözlemlenmesi sonucunda elde edilen bilgiler temel alınarak doldurulmaktadır. Ölçek 15 maddeden oluşmaktadır, her madde 1-4 arasında yarım derecelik puanlama ile derecelendirilmektedir. “15-29,5 puan” çocuklar otizm belirtileri göstermemektedir. “30-36,5 puan” klinik olarak hafif-orta düzeyde otizm şiddetini, ‘37-60 puan’ ağır düzeyde otizm şiddeti göstermektedir. CARS’ın geçerlilik ve güvenirlik çalışması Sucuoğlu ve diğerleri (1996) ve Gassaloğlu ve diğerleri

(2016) tarafından yapılmıştır.

3.3.7. DSM-V (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı veya Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı): Ruhsal Bozukluklara İlişkin Tanı ve İstatistik El Kitabı V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V, DSM V) 2013'de Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayınlanmıştır (APA, 2013). DSM-V otizm spectrum bozukluğu olan bireylerin hangi seviyelerde desteğe ihtiyacı olduğunu ortaya koyup, bu seviyeleri üç aşama olarak adlandırmaktadır. Bunlar; 1 (Hafif), 2 (Orta), 3(Ağır) (Kurita,2011). Bu sayede tanı derecelerinin hassasiyeti artmakta ve klinik uzmanlarının bu ve buna benzer tanı alacak bireyleri daha doğru tanımaları ve buna benzer tanı alacak bireyleri daha doğru tanımaları ve tespitleri daha doğru ve güvenilir olacaktır (Özkaya, 2013; APA, 2013). DSM-V yayınlanmasının öncesi ve sonrası, otizm tanısı için büyük bir değişimin olduğu söylenebilir. "Yaygın Gelişim Bozukluk" diye adlandırılan bu durum "Otizm Spektrum Bozukluk" olarak yerini almıştır. Böylece otizm spektrum bozukluğu 4 başlık altında toplanmıştır (Otizm, Asperger Bozukluğu, Yaygın gelişimsel bozukluk, Dezintegratif Bozukluk). Rett sendromu bunların dışında kalmıştır (Orhan, 2014). Ayrıca DSM-V'e göre otizm; sosyal alanda sözel ve sözel olmayan davranışlarda geri kalmışlık ve sınırlı yineleyici stereotip davranışlar olan nöro-gelişimsel rahatsızlık olarak tanımlanmaktadır (Bozkurt, 2016).

3.3.8. Metabolik Ölçümler: Katılımcıların spot idrar numuneleri sabah açlık halindeki ilk idrar ebeveynleri tarafından idrar toplama kabında toplanmıştır. Toplanan spot idrar ve gaita numuneleri sırasıyla numaralandırılarak kodlanmış -20°C'de dondurucuda saklanarak aynı gün içerisinde -80°C'de dondurucuya kuru buz ile soğuk zincir kurallarına uygun olarak Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarına taşınmıştır.

Katılımcıların spot idrar numunesi alınarak; idrar katekolamin metabolitleri (Noradrenalin, adrenalin, dopamin, 5-HIAA, VMA) ve idrar aminoasitleri (GABA, GLU, GLY, HIS ve TRP) için LC-MS/MS ESI (sıvı kromatografi-kütle spektrometri yöntemi) iyonizasyon yöntemi kullanılmıştır.

3.3.9. Mikrobiyoloji Ölçümleri: Katılımcıların bağırsak mikrobiyota analizi için gaita numuneleri Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarına götürülmüştür. Toplanan gaita numuneleri sırasıyla numaralandırılarak kodlanmış -20°C'de dondurucuda saklanarak aynı gün içerisinde -80°C'de dondurucuya kuru buz ile soğuk zincir kurallarına uygun olarak taşınmıştır. Katılımcılardan toplanan gaita numuneleri tamamlandıktan sonra

kuru buz ile soğuk zincir kurallarına uygun olarak Ankara Diagen Biyoteknolojik Sistemler A.Ş. Ankara laboratuvarına gönderilmiştir.

Gaita numune analizinde Mikrobiyota 16s rRNA kullanılmıştır. DNA izolasyonu gerçekleştirildikten sonra ölçümleri sonrası tüm örneklerden sekans analizi ve biyoinformatik değerlendirme ile mikrobiyota analizi yapılmıştır. Bununla birlikte mikrobiyota analizi ile ilgili tüm destek Ar-Ge birimi olan Diagen A.Ş. tarafından sağlanmıştır.

3.3.9.1. DNA Ekstrasyonu: Dışkı numuneleri DiaRex® Stool Genomic DNA Extraction Kit (Kat No: SD-0323, Ankara) kullanılarak yapıldı. 25-50 mg dışkı numunesi üzerine 250µl Stool Lysis (SLD) solüsyonu eklendi. Ardından üzerine 15mg cam ve 10 adet zirkon boncuk eklenerek homojenizatör cihazında 4000 rpm 2 x 20 saniye uygulama yapıldı. Homojenizasyondan sonra üzerine 25µl Proteinaz K (PKD) solüsyonu eklendi ve 56oC’ de 60 dakika inkübasyon yapıldı. İnkübasyon sonunda tüm içerik 5000 g’ de 5 dakika santrifüj yapılarak süpernatant yeni tüpe aktarıldı. Süpernatant üzerine 200µl Lysis (LBD) solüsyonu eklendi ve 70oC’ de 10 dakika inkübasyon yapıldı. İnkübasyonun ardından lizata 250 µl mutlak etanol eklendi ve tüm içerik kolona aktarıldı. Kolon 8000 g x 1 dakika santrifüj yapıldıktan sonra yeni tüpe aktarıldı. Ardından kit protokolüne göre yıkamalar yapıldıktan sonra 100µl Elüsyon (EBD) solüsyonu eklendi ve 2 dakika İnkübasyondan sonra 8000 g x 1 dakika santrifüj yapılarak genomik DNA elde edildi.

3.3.9.2. 16S Amfi Sıralaması: Çıkarılan DNA, 16S V3-V4 314F-860R primer setleriyle amplifiye edildi. Kütüphane hazırlığı ise Nextera XT DNA kütüphane hazırlama kiti ve indeksleri (Illumina) ile yapıldı. Belirli boyut seçimiyle temizlenen havuzlanmış kitaplıklar, üreticinin protokolü (AMPure XP, Beckman Coulter) takip edilerek uygulandı. Kütüphane hazırlığının ardından sıralamayı çalıştırmak için MiSeq (Illumina) cihazı kullanıldı.

3.3.9.3. Biyoinformatik Analiz: Çift yönlü (2x250) Illumina okumaları qiime2 sisteminde yüklendi. İlk olarak bütün numunelerin birbirine yakın 100X derinlik üzerinde olduğu tespit edildi ve bu aşamada hiçbir numune çalışma dışı bırakılmadı. Kalite temizlemesi, kimera deteksiyonu qiime2 üzerinde DADA2 algoritması (via q2-dada2) kullanılarak gerçekleştirildi. Kalite skoru çoğunlukla 30’un altında olan kısımlar dışarıda bırakılarak ASV’ler (Amplicon Sequence Variants) oluşturuldu. Elde edilen ASV’ler Silva 138 (<https://www.arb-silva.de/documentation/release-138/>) veritabanı ile haritalanarak taksonomik tablolar oluşturuldu. Veri görselleştirme ve bioistatistiksel analizler için qiime2 ile oluşturulan

dosyalar R 4.1 programlama dili R studio kullanılarak işleme alındı.

Bir örnekleme ilgili taksonomik birimlerin çeşitliliğin değerlendirilmesinde alfa çeşitlilik analizinde; Chao1, Shannon ve Simpson indeksleri kullanılmıştır. Gruplar arası temel farklılıklar Kruskal Wallis-H testi ve Wilcoxon testi ile hesaplanmıştır. Bireyler arasındaki taksonomik farklılıkların değerlendirilmesinde beta çeşitlilik analizinde; Weight Unifrac, Unweight Unifrac, Bray Curtis ve Jaccard temel alınarak hesaplanmıştır. Taksonomik olarak gruplar arasında farklı yoğunluklar DeSeq2 paketi kullanılarak tespit edildi. Biyobelirteçleri analiz etmek için gruplar arasında LefSe (doğrusal discriminant analizi (LDA) Etki Büyüklüğü) analizi yapılmıştır. LeFSe/LDA analizi ile gruplar arasındaki en temel farklılıklar LDA skoru 2'den fazla olacak şekilde tespit edilmiştir.

3.4. İstatiksel Yöntem

Veriler IBM SPSS Statistics 28.0.0.0 istatistik analiz programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistiksel veriler ortalama, standart sapma, yüzde ve sayı değerleri olarak sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına Shapiro Wilk normallik testi ile bakılmıştır.

İkili bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda Bağımsız Örneklem T Testi (Independent Samples T Testi) kullanılmıştır. İki'den fazla bağımsız grup ile sürekli değişkenlerin kıyaslanmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Bağırsak mikrobiyotası analizlerinin değerlendirilmesi R program ile yapılmıştır.

4. BÖLÜM

BULGULAR VE YORUM

4.1. Katılımcıların Genel Özelliklerinin Değerlendirmesi

Çalışmaya, otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar (n=14), sporcu otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar (n=14), sağlıklı adölesanlar (n=14), sporcu sağlıklı adölesanlar (n=14) olmak üzere dört gruptan toplamda 56 erkek gönüllü katılmıştır.

Otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların yaşı $12,86 \pm 1,79$, doğum ağırlığı (kg) $3,15 \pm 0,49$, doğum boy uzunluğu (cm) $50,13 \pm 1,57$, tuvalet eğitimi verildiği yaş $4,75 \pm 2,13$; sporcu otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların yaşı $13 \pm 1,88$, doğum ağırlığı (kg) $3,25 \pm 0,61$; doğum boy uzunluğu $48,278 \pm 6,12$; tuvalet eğitimi verildiği yaş $3,393 \pm 1,02$; sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların yaşı $12,71 \pm 1,26$; doğum ağırlığı (kg) $3,47 \pm 0,88$; doğum boy uzunluğu (cm) $50,66 \pm 2,54$; tuvalet eğitimi verildiği yaş $2,46 \pm 0,81$; sporcu sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların yaşı $13,71 \pm 1,26$; doğum ağırlığı (kg) $3,29 \pm 0,24$; doğum boy uzunluğu (cm) $50,60 \pm 1,51$; tuvalet eğitimi verildiği yaş $2,32 \pm 0,50$ olduğu belirlenmiştir.

Otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların %50'sinin, sporcu otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların ise %35,7'sinin 3 yaşında otizm tanısı konulduğu saptanmıştır.

Katılımcıların doğum şekli incelendiğinde; otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların %85,7'si, sporcu otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların %71,4'ü ve sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların %57,1'i sezeryan doğum; sporcu sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların %71,4'ü zamanında doğum gerçekleştirdiği tespit edilmiştir.

Katılımcıların doğum esnasında tıbbi sorun durumu incelendiğinde; otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların %85,7'si, sporcu otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların %71,4'ü, sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların %78,6'sı ve sporcu sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların tamamının herhangi bir tıbbi sorun yaşamadığı tespit edilmiştir.

Katılımcıların doğumundan itibaren ilk 6 ay içerisindeki beslenme durumları incelendiğinde; otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların %50'si, sporcu otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların %57,1'i ve sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların %57,1'i hem anne sütü hem de formula mama kullandığı tespit edilirken, sporcu sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların %64,3'nün sadece anne sütü tükettiği tespit edilmiştir.

Katılımcıların doğumundan itibaren ilk 6 ay içerisindeki antibiyotik kullanım durumları incelendiğinde; otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların %64,3'ü, sporcu otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların %85,7'si, sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların %78,6'sı ve sporcu sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların tamamının antibiyotik kullanmadığı belirlenmiştir.

Katılımcıların kardeş sayıları incelendiğinde; otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların %57,1'i bir kardeşe, sporcu otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların %42,9'u iki kardeşe sahip olduğu görülürken, sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların %,71,4 ve sporcu sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların %71,4'ü bir kardeşe sahip olduğu tespit edilmiştir.

Katılımcıların genel özelliklerine ait özetleyici bilgiler Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8.*Katılımcıların genel özellikleri*

Değişkenler		Gruplar							
		OSBG (n=14)		SOSBG (n=14)		SG (n=14)		SSG (n=14)	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Yaş (yıl) (Ort ± Ss)		12,86±1,79		13±1,88		12,71±1,26		13,71±1,26	
Otizm tanı yaşı	1 yaş	1	7,1	-	-	-	-	-	-
	2 yaş	2	14,3	3	21,4	-	-	-	-
	3 yaş	7	50	5	35,7	-	-	-	-
	4 yaş	2	14,3	2	14,3	-	-	-	-
	5 yaş	-	-	2	14,3	-	-	-	-
	6 yaş	2	14,3	2	14,3	-	-	-	-
Tuvalet eğitimi verildiği yaş		4,75±2,13		3,393±1,02		2,46±0,81		2,32±0,50	
Çocuğun doğum şekli	Normal doğum	6	42,9	4	28,6	6	42,9	10	71,4
	Sezeryan doğum	8	57,1	10	71,4	8	57,1	4	28,6
Doğum zamanı	Premature (erken) doğum	1	7,1	2	14,3	1	7,1	-	-
	Zamanında doğum	12	85,7	10	71,4	13	92,9	13	92,9
	Postmature (geç) doğum	1	7,1	2	14,3	-	-	1	7,1
Doğum vücut ağırlığı (kg)		3,15±0,49		3,25±0,61		3,47±0,88		3,29±0,24	
Doğum boy uzunluğu (cm)		50,13±1,57		48,278±6,12		50,66±2,54		50,60±1,51	

Değişkenler		Gruplar							
		OSBG (n=14)		OSBG (n=14)		OSBG (n=14)		SSG (n=14)	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Doğum esnasında tıbbi sorun durumu	Tıbbi sorun yaşanmadı	12	85,7	10	71,4	11	78,6	14	100
	Erken doğum	-	-	2	14,3	1	7,1	-	-
	Zor ya da uzamış doğum	1	7,1	2	7,1	1	7,1	-	-
	Kordon dolanması	1	7,1	1	7,1	1	7,1	-	-
Doğumdan itibaren ilk 6 ay içerisindeki beslenme durumu	Sadece anne sütü	6	42,9	6	42,9	4	28,6	9	64,3
	Hem anne sütü hem de formula mama	7	50	8	57,1	8	57,1	5	35,7
	Sadece formula mama	1	7,1	-	-	2	14,3	-	-
Doğumdan itibaren ilk 6 ay içerisindeki antibiyotik kullanım durumu	Antibiyotik kullanmıştır	5	35,7	2	14,3	3	21,4	-	-
	Antibiyotik kullanmamıştır	9	64,3	12	85,7	11	78,6	14	100
Kardeş sayısı	Kardeş yok	-	-	3	21,4	3	21,4	2	14,3
	1 kardeş	8	57,1	5	35,7	10	71,4	10	71,4
	2 kardeş	4	28,6	6	42,9	-	-	1	7,1
	3 kardeş	2	14,3	-	-	-	-	1	7,1
	5 kardeş	-	-	-	-	1	7,1	-	-

Kısaltmalar; Ort: Ortalama; Ss: Standart sapma; N: Kişi sayısı; %: Yüzde değer; kg: Kilogram, m: Metre; **OSBG:** Otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu; **SOSBG:** Sporcu otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu; **SG:** Sağlıklı adölesanlar grubu; **SSG:** Sporcu sağlıklı adölesanlar grubu

4.2. Katılımcıların Annelerine Ait Tanımlayıcı Bilgiler

Çalışmaya dahil edilen gönüllü katılımcıların annelerinin yaşı incelendiğinde; otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların annelerinin yaşı $39,21 \pm 4,00$, sporcu otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların annelerinin yaşı $42,64 \pm 5,93$, sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların annelerinin yaşı $40,21 \pm 4,371$, sporcu sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların annelerinin yaşı $39,71 \pm 3,62$ olduğu tespit edilmiştir.

Katılımcıların annelerinin eğitim düzeyi incelendiğinde; otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların annelerinin %35,7'si ortaöğretim, sporcu otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların annelerinin %35,7'si ilköğretim, sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların annelerinin %42,9'u üniversite, sporcu sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların annelerinin %64,3'ü lise eğitim düzeyinde olduğu belirlenmiştir.

Katılımcıların annelerinin mesleği incelendiğinde; otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların annelerinin %92,9'unun ev hanımı, sporcu otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların annelerinin %71,4'ünün ev hanımı, sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların annelerinin %42,9'u ev hanımı ve işçi, sporcu sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların annelerinin %78,6'sının ev hanımı olduğu saptanmıştır.

Katılımcıların annelerinin sigara içme durumu incelendiğinde; otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların annelerinin %85,7'si, sporcu otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların annelerinin %71,4'ü, sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların annelerinin %57,1'i ev hanımı ve işçi, sporcu sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların annelerinin %64,3'ünün sigara içmediği tespit edilmiştir.

Katılımcıların annelerinin alkol kullanımı incelendiğinde; otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların annelerinin, sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların annelerinin ve sporcu sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların annelerinin tamamının alkol kullanmadığı tespit edilirken, sporcu otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların annelerinin %92,9'unun alkol kullandığı belirlenmiştir.

Katılımcıların annelerine ait tanımlayıcı bilgiler Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9.*Katılımcıların annelerine ait tanımlayıcı bilgiler*

		Gruplar							
		OSBG (n=14)		SOSBG (n=14)		SG (n=14)		SSG (n=14)	
Değişkenler		N	%	N	%	N	%	N	%
Annenin yaşı (Ort±Ss)		39,21±4,00		42,64±5,93		40,21±4,37		39,71±3,62	
Annenin eğitim düzeyi	Okur yazar değil	2	14,3	1	7,1	1	7,1	-	-
	Okur yazar	1	7,1	-	-	-	-	-	-
	İlköğretim	4	28,6	5	35,7	1	7,1	1	7,1
	Ortaöğretim	5	35,7	3	21,4	1	14,3	3	21,4
	Lise	1	7,1	4	28,6	4	28,6	9	64,3
	Üniversite	1	7,1	1	7,1	6	42,9	1	7,1
Annenin mesleği	Ev hanımı	13	92,9	10	71,4	6	42,9	11	78,6
	İşçi	1	7,1	2	14,3	6	42,9	-	-
	Memur	-	-	2	14,3	2	14,2	3	21,4
Annenin sigara içme durumu	Sigara içiyor	2	14,3	4	28,6	6	42,9	5	35,7
	Sigara içmiyor	12	85,7	10	71,4	8	57,1	9	64,3
Annenin alkol kullanımı	Alkol kullanıyor	-	-	1	7,1	-	-	-	-
	Alkol kullanmıyor	14	100	13	92,9	14	100	14	100

Kısaltmalar; Ort: Ortalama; Ss: Standart sapma; N: Kişi sayısı; %: Yüzde değer; **OSBG:** Otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu; **SOSBG:**

Sporcu otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu; **SG:** Sağlıklı adölesanlar grubu

4.3. Katılımcıların Babalarına Ait Tanımlayıcı Bilgiler

Çalışmaya dahil edilen gönüllü katılımcıların babalarının yaşı incelendiğinde; otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların babalarının yaşı $43,29 \pm 6,23$, sporcu otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların babalarının yaşı $45,71 \pm 5,46$, sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların babalarının yaşı $42,50 \pm 3,99$, sporcu sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların babalarının yaşı $41,36 \pm 3,17$ olduğu tespit edilmiştir.

Katılımcıların babalarının eğitim düzeyi incelendiğinde; otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların babalarının %28,6'sı ilköğretim ve ortaöğretim, sporcu otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların babalarının %42,9'u lise, sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların babalarının %50'si lise, sporcu sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların babalarının %50'si lise eğitim düzeyinde olduğu belirlenmiştir.

Katılımcıların babalarının mesleği incelendiğinde; otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların babalarının %57,1'nin, sporcu otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların babalarının %50'sinin, sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların babalarının %78,6'sının ve sporcu sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların babalarının %64,3'nün işçi meslek grubunda olduğu saptanmıştır.

Katılımcıların babalarının sigara içme durumu incelendiğinde; otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların babalarının %64'nün sigara içmediği tespit edilirken, sporcu otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların babalarının %57,1'nin, sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların babalarının %78,6'sının ve sporcu sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların babalarının %78,6'sının sigara içtiği saptanmıştır.

Katılımcıların babalarının alkol kullanımı incelendiğinde; otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların babalarının ve sporcu otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların babalarının tamamı alkol kullanmadığı tespit edilirken, sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların babalarının %64,3'ünün ve sporcu sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların babalarının %92,9'nun alkol kullanmadığı belirlenmiştir.

Katılımcıların babalarına ait tanımlayıcı bilgiler Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10.*Katılımcıların babalarına ait tanımlayıcı bilgiler*

		Gruplar							
		OSBG (n=14)		SOSBG (n=14)		SG (n=14)		SSG (n=14)	
Değişkenler		N	%	N	%	N	%	N	%
Babanın yaşı (Ort±Ss)		43,29±6,23		45,71±5,46		42,50±3,99		41,36±3,17	
Babanın eğitim düzeyi	Okur yazar değil	1	7,1	1	7,1	-	-	-	-
	Okur yazar	-	-	-	-	1	7,1	-	-
	İlköğretim	4	28,6	3	21,4	1	7,1	1	7,1
	Ortaöğretim	4	28,6	1	7,1	-	-	3	21,4
	Lise	3	21,4	6	42,9	7	50	7	50
	Üniversite	2	14,3	3	21,4	5	35,7	3	21,4
Babanın mesleği	İşçi	8	57,1	7	50	11	78,6	9	64,3
	Memur	2	14,3	2	14,3	2	14,3	1	7,1
	Serbest meslek	3	21,4	2	14,3	1	7,1	4	28,6
	Emekli	1	7,1	3	21,4	-	-	-	-
Babanın sigara içme durumu	Sigara içiyor	5	35,7	8	57,1	11	78,6	11	78,6
	Sigara içmiyor	9	64,3	6	42,9	3	21,4	3	21,4
Bababın alkol kullanımı	Alkol kullanıyor	-	-	-	-	5	35,7	1	7,1
	Alkol kullanmıyor	14	100	14	100	9	64,3	13	92,9

Kısaltmalar; Ort: Ortalama; Ss: Standart sapm;; N: Kişi sayısı; %: Yüzde değer; **OSBG:** Otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu; **SOSBG:**

Sporcu otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu; **SG:** Sağlıklı adölesanlar grubu

4.4. Katılımcıların Ailesine Ait Tanımlayıcı Bilgiler

Çalışmaya dahil edilen gönüllü katılımcıların ailelerinde eve giren toplam para incelendiğinde; otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların ailesinde eve giren toplam para %64,3'ünün, sporcu otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların ailesinde eve giren toplam para %57,1'inin, sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların ailesinde eve giren toplam para %85,7'sinin ve sporcu sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların ailesinde eve giren toplam para %57,1'inin asgari ücret üstünde olduğu saptanmıştır.

Katılımcıların aile tipi incelendiğinde; otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların ailesinin %78,6'sının, sporcu otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların ailesinin %92,9'nun ve sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların ailesinin %92,9'nun çekirdek aile tipinde olduğu belirlenirken, sporcu sağlıklı çocuk ve ergen katılımcıların ailesinin tamamının çekirdek aile tipinde olduğu saptanmıştır.

Katılımcıların ailelerine ait tanımlayıcı bilgiler Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11.

Katılımcıların ailesine ait tanımlayıcı bilgiler

Gruplar		Eve giren toplam para		Aile tipi	
		Asgari ücret	Asgari ücret üstü	Çekirdek aile	Geniş aile
OSBG (n=14)	N	5	9	11	3
	%	35,7	64,3	78,6	21,4
SOSBG (n=14)	N	6	8	13	1
	%	42,9	57,1	92,9	7,1
SG (n=14)	N	2	12	13	1
	%	14,3	85,7	92,9	7,1
SSG (n=14)	N	6	8	14	-
	%	42,9	57,1	100	-

Kısaltmalar; Ort: Ortalama; Ss: Standart sapma; N: Kişi sayısı; %: Yüzde değer; **OSBG:** Otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu; **SOSBG:** Sporcu otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu; **SG:** Sağlıklı adölesanlar grubu

4.5. Katılımcıların Fiziksel Uygunluk Parametrelerine İlişkin Bilgiler

Tablo 12 incelendiğinde, Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) sonucunda katılımcıların boy uzunluğu (m) ve dikey sıçrama parametreleri OSBG, SOSBG, SG ve SSG grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olmadığı tespit edilirken ($p>0,05$); vücut ağırlığı (kg), BMI, esneklik, handgrip sol el, handgrip sağ el, durarak uzun atlama, sağlık topu fırlatma, denge, mekik, 6 dakikalık yürüme testi sonu KAH (atım/dk), 6 dakikalık yürüme testi katedilen toplam mesafe (m), 6 dakikalık yürüme testi sonu zirve VO_2 , 6 dakikalık yürüme testi sonu % zirve VO_2 parametreleri gruplararası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Farkın nerden kaynaklandığını bulmak için yapılan Bonferroni post-hoc testi sonucunda vücut ağırlığı (kg) parametresinde OSBG ile SOSBG arasında; BMI parametresinde OSBG ile SOSBG ve OSBG ile SSG arasında; esneklik parametresinde OSBG ile SG, OSBG ile SSG, SOSBG ile SSG ve SG ile SSG arasında; handgrip sol el ve handgrip sağ el parametresinde OSBG ile SG, OSBG ile SSG, SOSBG ile SG ve SOSBG ile SSG arasında; durarak uzun atlama parametresinde OSBG ile SOSBG, OSBG ile SG, OSBG ile SSG, SOSBG ile SSG ve SG ile SSG arasında; sağlık topu fırlatma parametresinde OSBG ile SG, OSBG ile SSG, SOSBG ile SSG ve SG ile SSG arasında; denge parametresinde OSBG ile SOSBG, OSBG ile SG ve OSBG ile SSG arasında; mekik parametresinde OSBG ile SOSBG, OSBG ile SG, OSBG ile SSG, SOSBG ile SSG ve SG ile SSG arasında; 6 dakikalık yürüme testi sonu KAH (atım/dk) parametresinde OSBG ile SG, OSBG ile SSG, SOSBG ile SG, SOSBG ile SSG arasında; 6 dakikalık yürüme testi katedilen toplam mesafe (m), 6 dakikalık yürüme testi sonu zirve VO_2 ve 6 dakikalık yürüme testi sonu % zirve VO_2 parametrelerinde OSBG ile SOSBG, OSBG ile SG, OSBG ile SSG, SOSBG ile SG ve SOSBG ile SSG arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Tablo 12.

Katılımcıların fiziksel uygunluk parametreleri karşılaştırması (Tek Yönlü Varyans Analizi, ANOVA)

Değişkenler	Gruplar				F	p	Bonferroni Post-hoc Test p
	OSBG (n=14)	SOSBG (n=14)	SG (n=14)	SSG (n=14)			
	Ort±Ss	Ort±Ss	Ort±Ss	Ort±Ss			
Vücut ağırlığı (kg)	68,92±26,47	47,47±13,51	58,70±18,99	55,22±19,57	3,25	0,029*	OSBG-SOSBG*
Boy uzunluğu (m)	1,60±0,10	1,55±0,14	1,61±0,12	1,66±0,09	2,08	0,113	
BMI (kg/m ²)	26,45±7,46	19,24±3,06	22,27±6,21	19,67±2,68	5,53	0,002*	OSBG-SOSBG* OSBG-SSG*
Esneklik (cm)	-15,50±8,66	-8,71±7,46	-6,64±7,28	7,36±9,97	18,21	0,001*	OSBG-SG* OSBG-SSG* SOSBG-SSG* SG-SSG*
Handgrip sol el (kg)	10,32±6,71	14,55±7,61	24,87±10,34	33,87±10,58	19,45	0,001*	OSBG-SG* OSBG-SSG* SOSBG-SG* SOSBG-SSG*
Handgrip sağ el (kg)	10,42±7,36	14,88±7,28	26,06±10,82	34,45±9,93	20,50	0,001*	OSBG-SG* OSBG-SSG* SOSBG-SG* SOSBG-SSG*

Değişkenler	Gruplar				F	p	Bonferroni Post-hoc Test p
	OSBG	SOSBG	SG	SSG			
	(n=14)	(n=14)	(n=14)	(n=14)			
	Ort±Ss	Ort±Ss	Ort±Ss	Ort±Ss			
Durarak uzun atlama (cm)	46,21±38,25	123,50±47,47	132,86±43,87	227,43±29,06	47,58	0,001*	OSBG-SOSBG* OSBG-SG* OSBG-SSG* SOSBG-SSG* SG-SSG*
Dikey sıçrama (cm)	38,36±51,28	25,57±6,06	27,93±7,94	40,71±8,96	1,12	0,348	
Sağlık topu fırlatma (cm)	139,21±68,97	262,14±95,36	350,43±140,91	488,07±177,59	18,53	0,001*	OSBG-SG* OSBG-SSG* SOSBG-SSG* SG-SSG*
Denge (skor)	11,57±8,60	5,07±5,16	0,71±1,06	0±0	15,55	0,001*	OSBG-SOSBG* OSBG-SG* OSBG-SSG*
Mekik (skor)	8,07±4,00	14,21±5,74	18,43±4,34	25,07±2,26	39,21	0,001*	OSBG-SOSBG* OSBG-SG* OSBG-SSG* SOSBG-SSG* SG-SSG*
6 dakikalık yürüme testi sonu KAH (atım/dk)	132,43±17,39	141,57±24,45	172,21±24,33	171±12,14	14,11	0,001*	OSBG-SG* OSBG-SSG* SOSBG-SG* SOSBG-SSG*
6 dakikalık yürüme testi katedilen toplam mesafe (m)	363,86±83,08	588±56,39	672,86±93,20	740,50±89,01	56,39	0,001*	OSBG-SOSBG* OSBG-SG* OSBG-SSG* SOSBG-SG* SOSBG-SSG*

Değişkenler	Gruplar				F	p	Bonferroni Post-hoc Test p
	OSBG	SOSBG	SG	SSG			
	(n=14)	(n=14)	(n=14)	(n=14)			
	Ort±Ss	Ort±Ss	Ort±Ss	Ort±Ss			
6 dakikalık yürüme testi sonu zirveVO ₂	14,89±2,49	21,62±1,69	24,16±2,79	26,19±2,67	56,39	0,001*	OSBG-SOSBG* OSBG-SG* OSBG-SSG* SOSBG-SG* SOSBG-SSG*
6 dakikalık yürüme testi sonu % zirveVO ₂	42,80±5,81	58,49±3,94	64,43±6,52	69,16±6,23	56,39	0,001*	OSBG-SOSBG* OSBG-SG* OSBG-SSG* SOSBG-SG* SOSBG-SSG*

**p<0,05; Kısaltmalar; Ort: Ortalama; Ss: Standart sapma; kg: Kilogram; m: Metre; dk: Dakika; KAH: Kalp atım hızı; OSBG: Otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu; SOSBG: Sporcu otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu; SG: Sağlıklı adölesanlar grubu; SSG: Sporcu sağlıklı adölesanlar grubu*

4.6. Katılımcıların Gastrointestinal Semptomlarına Ait Bilgiler

Tablo 13 incelendiğinde, Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) sonucunda katılımcıların Gastrointestinal semptomları alt boyutlarından reflü, diyare, hazımsızlık, konstipasyon (kabızlık) parametrelerinde gruplararası istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olmadığı tespit edilirken ($p>0,05$); karın ağrısı parametresinde gruplararası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Farkın nerden kaynaklandığını bulmak için yapılan Bonferroni post-hoc testi sonucunda karın ağrısı parametresinde OSBG ile SSG arasında anlamlı farklılığın olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Tablo 13.

Katılımcıların gastrointestinal semptomlarının karşılaştırılması (Tek Yönlü Varyans Analizi, ANOVA)

Gastrointestinal Semptomlar	Gruplar				F	p	Bonferroni Post-hoc Test p
	OSBG (n=14)	SOSBG (n=14)	SG (n=14)	SSG (n=14)			
	Ort±Ss	Ort±Ss	Ort±Ss	Ort±Ss			
Karın ağrısı	4,57±1,82	3,71±1,06	3,79±1,12	3,21±0,57	2,89	0,044*	OSBG-SSG*
Reflü	2,29±0,82	2,14±0,36	2,29±1,06	2,14±0,36	0,18	0,90	
Diyare	4,07±1,77	4,57±2,40	3,64±1,00	3,07±0,26	2,26	0,092	
Hazımsızlık	5,93±2,26	5,57±1,95	6,50±2,21	4,79±1,18	1,89	0,143	
Konstipasyon (kabızlık)	4,43±2,13	3,93±1,32	4,21±3,76	3,64±0,92	0,30	0,821	

**p<0,05; Kısaltmalar; Ort: Ortalama; Ss: Standart sapma; OSBG: Otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu; SOSBG: Sporcu otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu; SG: Sağlıklı adölesanlar grubu; SSG: Sporcu sağlıklı adölesanlar grubu*

4.7. Otizm Spektrum Bozukluğu olan Katılımcıların Tekrarlayıcı Davranışları Karşılaştırması

Tablo 14 incelendiğinde, Bağımsız Örneklem T Testi (Independent T Test) sonucunda otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların tekrarlayıcı davranışları alt boyutlarından stereotipik davranış, kendine zarar verme, kompulsif davranış, törensel davranış, aynılık, sinirli davranış alt boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 14.

Otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların tekrarlayıcı davranışları karşılaştırması (Bağımsız Örneklem T Testi)

Tekrarlayıcı Davranış Alt boyutlar	Gruplar		t	p
	OSBG	SOSBG		
	(n=14)	(n=14)		
	Ort±Ss	Ort±Ss		
Stereotipik davranış	5,64±2,67	2,64±2,49	3,06	0,005*
Kendine zarar verme	4,07±3,81	1,21±1,71	2,55	0,017*
Kompulsif davranış	5,50±3,13	2,64±2,09	2,83	0,009*
Törensel davranış	5,35±2,09	2,64±2,59	3,04	0,005*
Aynılık	10,57±5,95	5,57±2,56	2,88	0,008*
Sinirli davranış	3,78±2,08	1,92±2,01	2,39	0,024*

**p<0,05; Kısaltmalar; Ort: Ortalama; Ss: Standart sapma; OSBG: Otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu; SOSBG: Sporcu otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu*

4.8. Katılımcıların Mikrobiyota-Bağırsak-Beyin Ekseninde Rol Oynayan Parametrelerin Karşılaştırılması

Tablo 15 incelendiğinde, katılımcıların mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenin rol oynayan parametrelerinden dopamin, 5-HIAA, VMA, GABA, GLY, TRP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olmadığı tespit edilirken ($p>0,05$); noradrenalin, adrenalin, GLU ve HIS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). Farkın nerden kaynaklandığını bulmak için yapılan Bonferroni post-hoc testi sonucunda noradrenalin ve adrenalin parametrelerinde OSBG ile SOSBG arasında, OSBG ile SSG arasında, SG ile SOSBG arasında; GLU parametrelerinde OSBG ile SSG arasında; HIS parametresinde OSBG ile SSG ve SOSBG ile SSG arasında anlamlı farklılığın olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Tablo 15.

Katılımcıların mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninde rol oynayan parametreler karşılaştırması (Tek Yönlü Varyans Analizi, ANOVA)

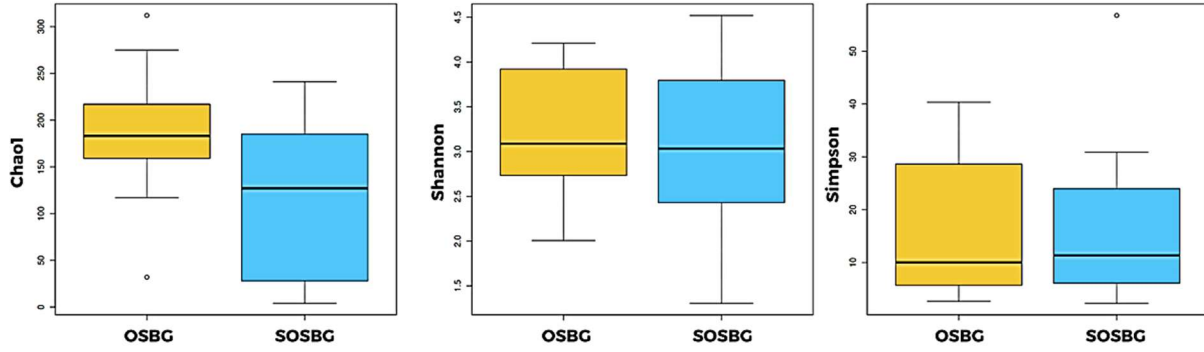
Değişkenler	Gruplar				F	p	Bonferroni Post-hoc Test p
	OSBG (n=14)	SOSBG (n=14)	SG (n=14)	SSG (n=14)			
	Ort±Ss	Ort±Ss	Ort±Ss	Ort±Ss			
Noradrenalin (µg/g Kreatinin)	31,85±15,14	71,08±34,92	28,81±14,10	68±30±32,44	10,76	0,001*	OSBG- SOSBG* OSBG-SSG* SG-SOSBG* SG-SSG*
Adrenalin (µg/g Kreatinin)	7,25±9,62	21,16±12,46	3,24±3,18	24,56±18,88	9,83	0,001*	OSBG- SOSBG* OSBG-SSG* SG-SOSBG* SG-SSG*
Dopamin (µg/g Kreatinin)	297,27±109,94	335,31±105,41	277,54±118,95	286±112,95	0,72	0,544	
5-HIAA (mg/g Kreatinin)	2,26±1,11	2,91±1,78	2,51±1,73	3,22±2,94	0,62	0,601	
VMA (mg/g Kreatinin)	3,40±1,51	3,21±0,68	2,46±0,48	2,85±0,89	2,53	0,067	

Değişkenler	Gruplar				F	p	Bonferroni Post-hoc Test p
	OSBG	SOSBG	SG	SSG			
	(n=14)	(n=14)	(n=14)	(n=14)			
	Ort±Ss	Ort±Ss	Ort±Ss	Ort±Ss			
GABA (nmol/ml)	1,21±0,62	1,52±0,89	1,29±0,34	1,58±0,47	1,163	0,333	
GLU (nmol/ml)	3,09±2,33	2,23±1,19	1,93±0,78	1,57±0,68	2,96	0,040*	OSBG-SSG*
GLY (nmol/ml)	180,46±109,80	165,17±132,35	198,31±111,05	122,03±48,30	1,34	0,270	
HIS (nmol/ml)	177,70±81,09	179,87±93,95	124,68±36,94	105,60±47,23	4,16	0,010*	OSBG-SSG* SOSBG-SSG*
TRP (nmol/ml)	12,35±5,38	11,37±4,78	9,48±3,19	8,94±3,28	1,95	0,132	

**p<0,05; Kısaltmalar; Ort: Ortalama; Ss: Standart sapma; OSBG: Otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu; SOSBG: Sporcu otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu; SG: Sağlıklı adölesanlar grubu; SSG: Sporcu sağlıklı adölesanlar grubu; 5-HIAA: 5-hidroksiindolasetik asit; VMA: Vanilmandelik asit; GABA: Gama aminobütirik asit; GLU: Glutamat; GLY: Glisin; HIS: Histamin; TRP: Triptofan*

4.9. Katılımcıların Bağırsak Mikrobiyota Profilleri Karşılaştırması

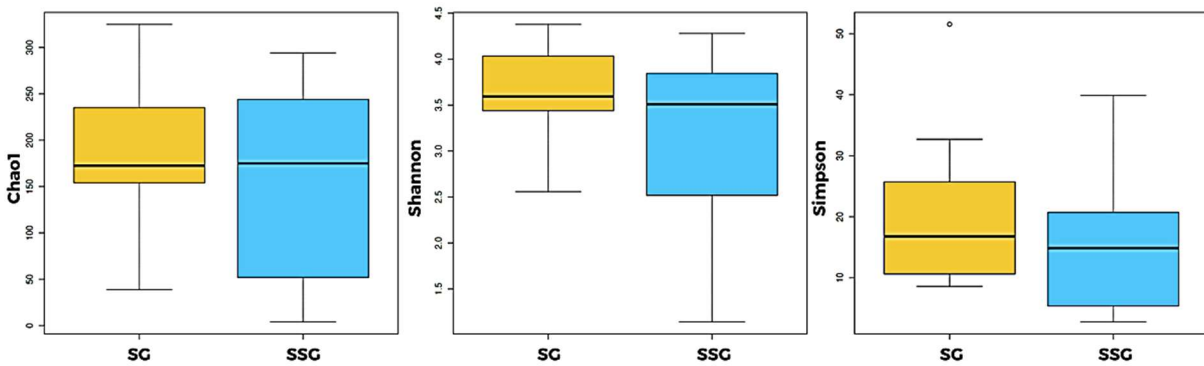
4.9.1. Alfa Çeşitlilik (α –çeşitliliği): Katılımcıların gaita numunelerinin mikrobiyal zenginliğini ve dağılımını incelemek için Alfa çeşitlilik değerleri; Chao1, Shannon ve Simpson olmak üzere üç farklı yöntem ile belirlenmiştir. Bu veriler kullanılarak oluşturulan şekiller aşağıda sunulmuştur.



Kısaltmalar; **OSBG:** Otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu; **SOSBG:** Sporcu otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu; **SG:** Sağlıklı adölesanlar grubu; **SSG:** Sporcu sağlıklı adölesanlar grubu

Şekil 32. OSBG ile SOSBG Alfa Çeşitlilik Değerleri

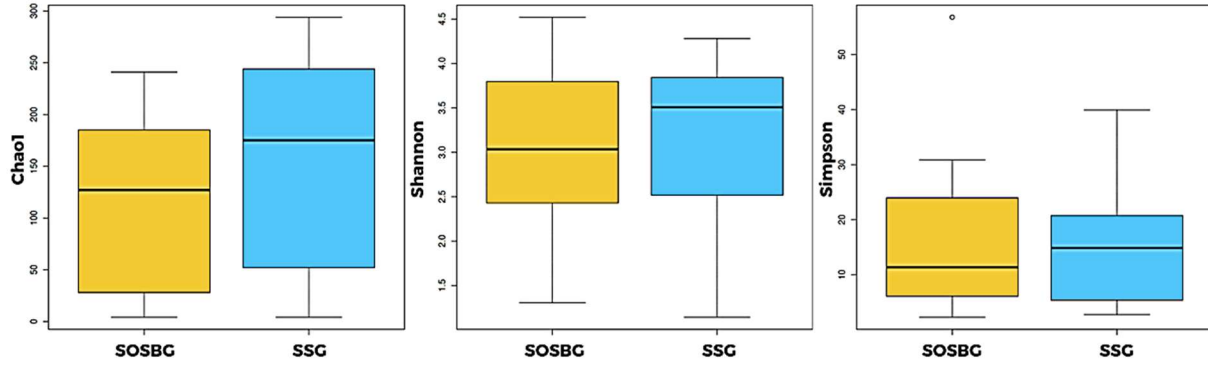
Şekil 32’de, otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar ile sporcu otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar gruplarına göre karşılaştırılan örneklerin alfa çeşitlilik değerleri açısından Chao1 indeksine göre otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubunda medyan değerinin daha yüksek olduğu tespit edilirken ($p=0,04$; $p<0,05$), Shannon ($p=0,64$) ve Simpson ($p=0,96$) indeksine göre medyan değerinde herhangi bir farklılaşmanın olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).



Kısaltmalar; **SG:** Sağlıklı adölesanlar grubu; **SSG:** Sporcu sağlıklı adölesanlar grubu

Şekil 33. SG ile SSG Alfa Çeşitlilik Değerleri

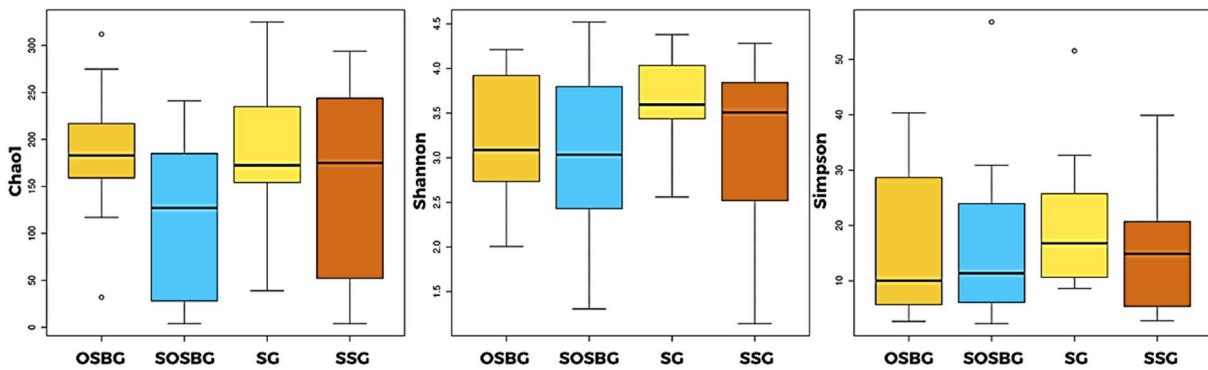
Şekil 33’de, sağlıklı adölesanlar ile sporcu sağlıklı olan adölesanlar gruplarına göre karşılaştırılan örneklerin alfa çeşitlilik değerleri açısından Chao1 ($p=0,69$), Shannon ($p=0,33$) ve Simpson ($p=0,15$) indekslerine göre farklılaşmadığı görülmüştür ($p>0,05$).



Kısaltmalar; **SOSBG:** Sporcu otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu; **SSG:** Sporcu sağlıklı adölesanlar grubu

Şekil 34. SOSBG ile SSG Alfa Çeşitlilik Değerleri

Şekil 34’de, sporcu otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar ile sporcu sağlıklı olan adölesanlar gruplarına göre karşılaştırılan örneklerin alfa çeşitlilik değerleri açısından Chao1 ($p=0,30$), Shannon ($p=0,74$) ve Simpson ($p=0,78$) indekslerine göre anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).



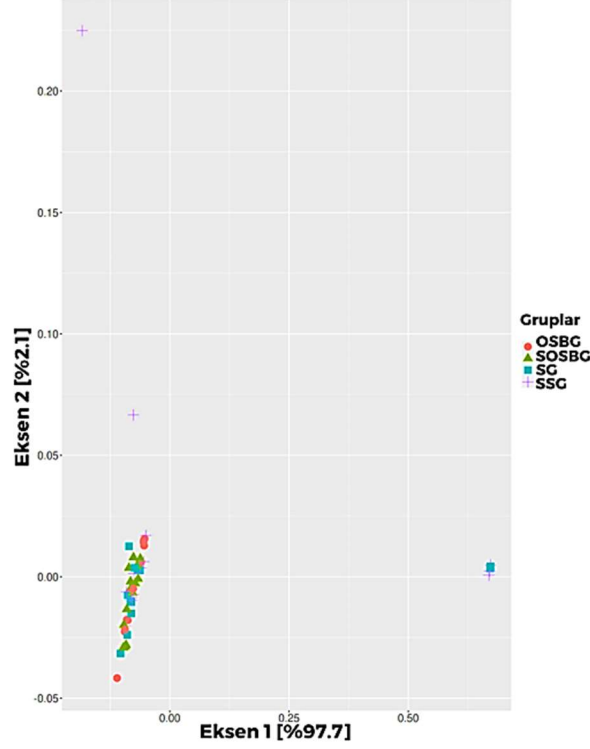
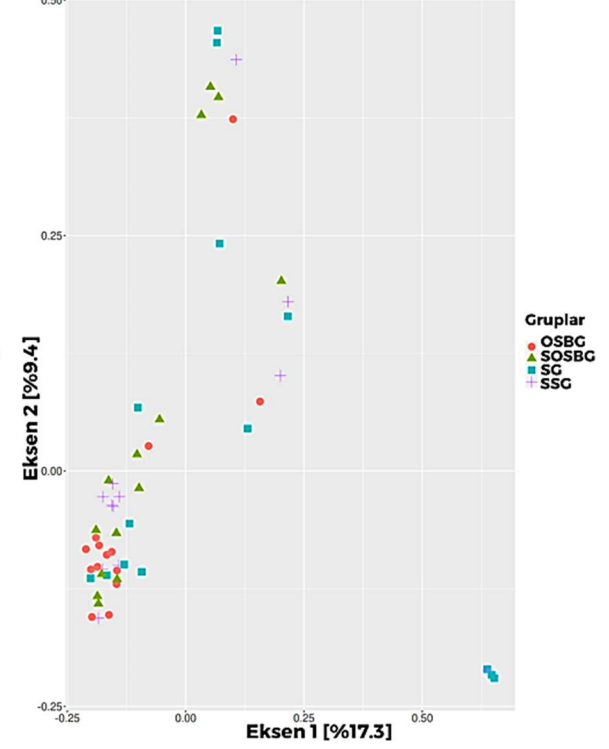
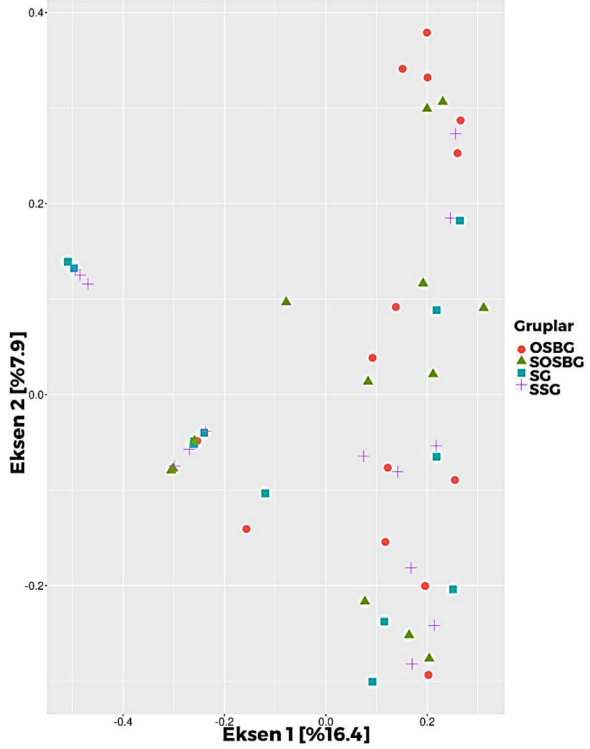
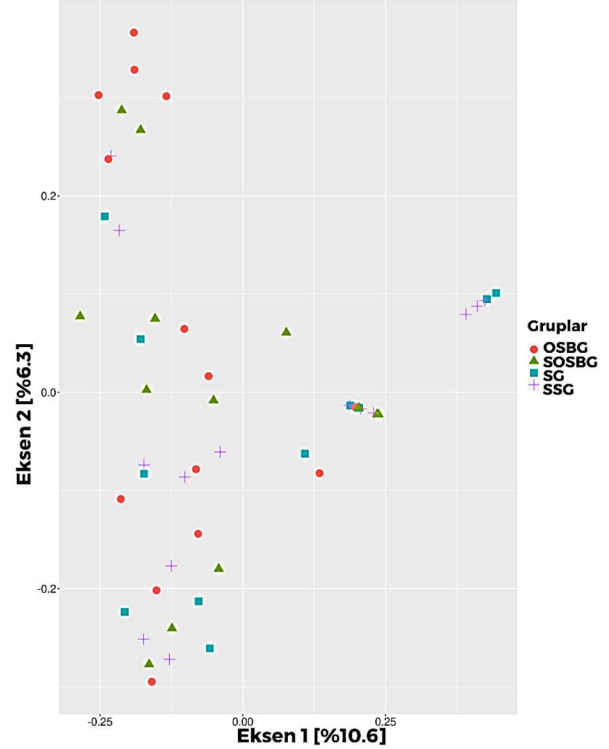
Kısaltmalar; **OSBG:** Otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu; **SOSBG:** Sporcu otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu; **SG:** Sağlıklı adölesanlar grubu; **SSG:** Sporcu sağlıklı adölesanlar grubu

Şekil 35. Katılımcıların Alfa Çeşitlilik Değerleri

4.9.2. Beta Çeşitlilik İndeksi (β –çeşitliliği): Beta çeşitlilik ölçütleri katılımcıların

mikrobiyal toplulukları arasındaki farklılıkları değerlendirir. Beta çeşitliliği belirlemek için kullanılan testler şu şekildedir: (A) Weighted UniFrac (Kantitatif) ve (B) Unweighted UniFrac (Kalitatif); (C) Bray Curtis ve (D) Jaccard PCoA. Her bir nokta tek bir gaita numunesini temsil etmektedir. Oluşturulan çok boyutlu veri PCoA ile görselleştirilerek katılımcıların grupları arasındaki benzerlik ve kümelenmeler açığa çıkarılarak Şekil 36'da sunulmuştur.

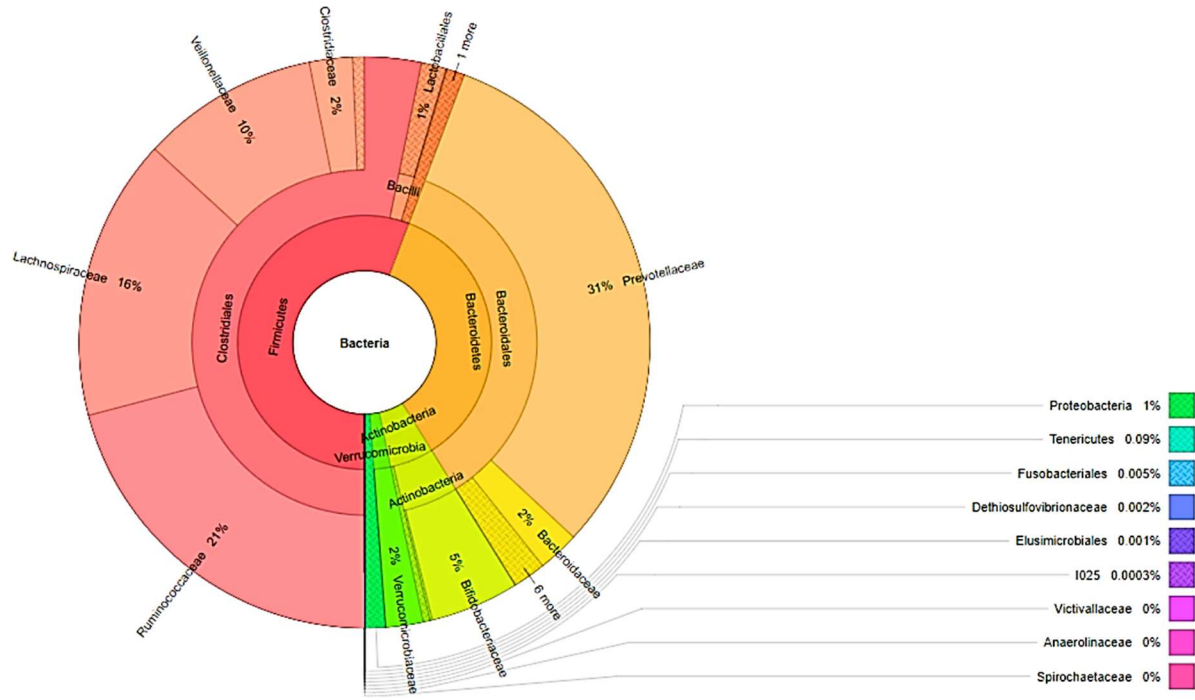
Şekil 36 incelendiğinde, katılımcıların gruplararası ilişkiyi gösteren beta çeşitlilik Weighted UniFrac (Kantitatif), Unweighted UniFrac (Kalitatif), Bray Curtis ve Jaccard PCoA grafiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

A. Beta Çeşitlilik Weighted UniFrac (Kantitatif) Değerleri**B. Beta Çeşitlilik Unweighted UniFrac (Kalitatif) Değerleri****C. Beta Çeşitlilik Bray Curtis Değerleri****D. Beta Çeşitlilik Jaccard Değerleri**

Kısaltmalar; **OSBG:** Otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu; **SOSBG:** Sporcu otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu; **SG:** Sağlıklı adölesanlar grubu; **SSG:** Sporcu sağlıklı adölesanlar grubu

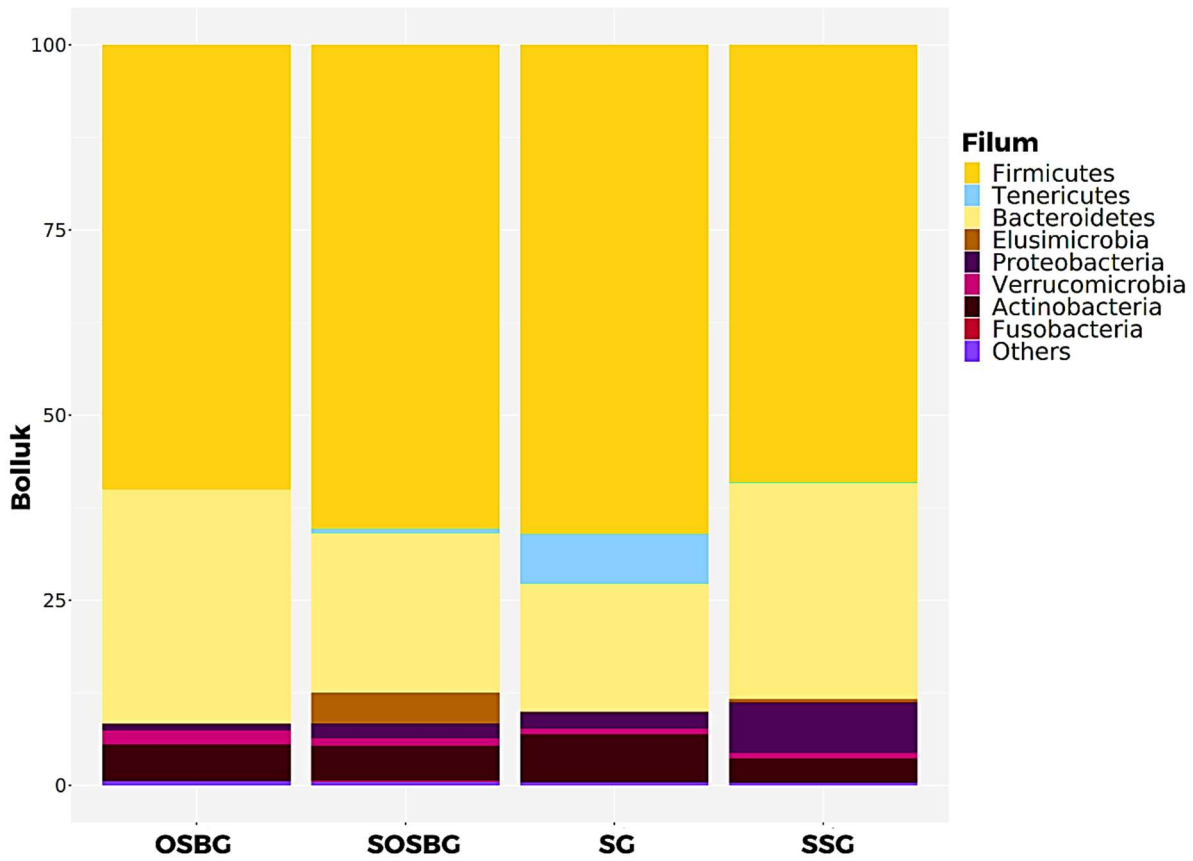
Şekil 36. Katılımcıların Beta Çeşitlilik Weighted UniFrac (Kantitatif), Unweighted UniFrac (Kalitatif), Bray Curtis ve Jaccard Değerleri

4.9.3. Operasyonel Taksonomik Birimlerin (OTU) Taksonomik Dağılımı ve Göreceli Oranları: Katılımcıların gaita numunelerinden saflaştırılan DNA örnekleri, konsensüs primerler ile 16s rRNA PCR ve sonrasında sekans analizi işlemleri yapılmıştır. Dizileme sonuçlarının biyoinformatik analizleri neticesinde katılımcıların filum, sınıf ve cins bazında elde edilen sonuçları Krona şeması ve Taxa Bar Plots (Takson Sütun Grafiği) ile aşağıda sunulmuştur.



Şekil 37. Otizm spektrum bozukluğu olan adölesanların 16S rRNA dizileri ile temsil edilen bakterilerin Krona şeması

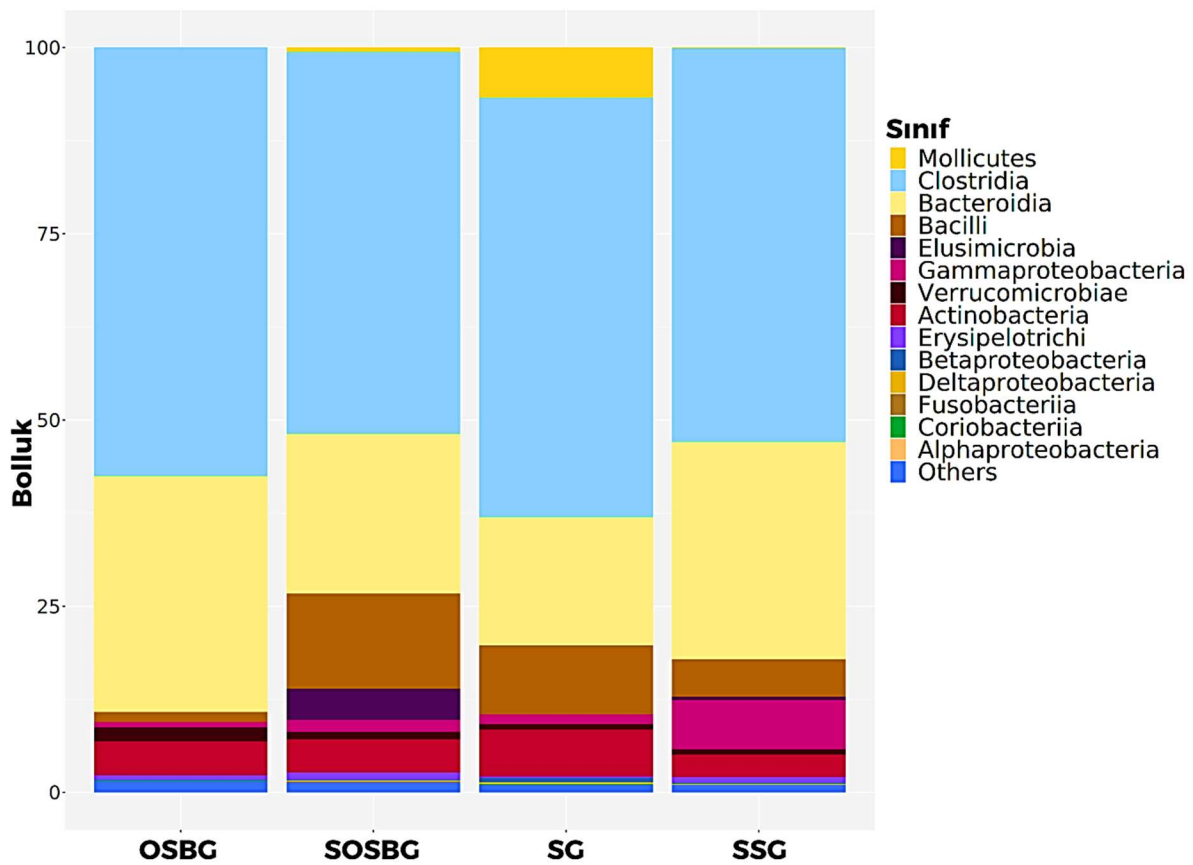
Filum düzeyinde sekans analizi sonuçlarına bakıldığında OSBG; %56 *Firmicutes*, %35 *Bacteroidetes*, %6 *Actinobacteria*, %2 *Verrucomicrobia* ve %1 *Proteobacteria* içermektedir. SOSBG; %66 *Firmicutes*, %25 *Bacteroidetes*, %4 *Actinobacteria*, %2 *Proteobacteria*, %2 *Verrucomicrobia* içermektedir. SG; %57 *Firmicutes*, %18 *Bacteroidetes*, %14 *Tenericutes*, %7 *Actinobacteria*, %3 *Proteobacteria*, %1 *Verrucomicrobia* içermektedir. SSG; %66 *Firmicutes*, %22 *Bacteroidetes*, %7 *Proteobacteria*, %4 *Actinobacteria*, %1 *Verrucomicrobia* içermektedir (bkz. Şekil 41).



Kısaltmalar; **OSBG:** Otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu; **SOSBG:** Sporcu otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu; **SG:** Sağlıklı adölesanlar grubu; **SSG:** Sporcu sağlıklı adölesanlar grubu

Şekil 41. Katılımcıların filum düzeyinde elde edilen sekans analiz sonuçları taksonomik bileşimleri

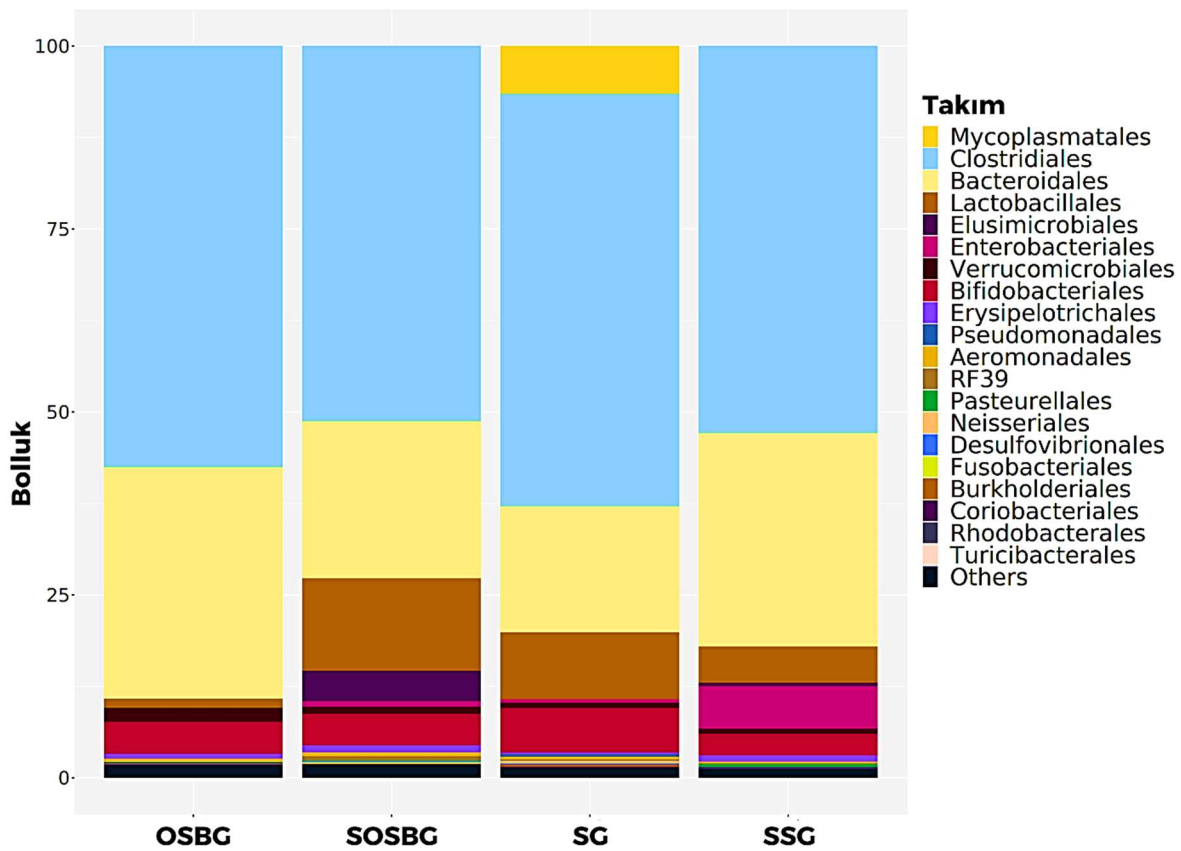
Sınıf düzeyinde sekans analizi sonuçlarına bakıldığında OSBG; %53 *Clostridia*, %35 *Bacteroidia*, %5 *Actinobacteria*, %2 *Verrucomicrobiae* ve %1 *Proteobacteria* içermektedir. SOSBG; %58 *Clostridia*, %25 *Bacteroidia*, %8 *Bacilli*, %4 *Actinobacteria*, %1 *Verrucomicrobiae* ve %2 *Proteobacteria* içermektedir. SG; %55 *Clostridia*, %18 *Bacteroidia*, %14 *Mollicutes*, %6 *Actinobacteria*, %2 *Gammaproteobacteria* ve %1 *Verrucomicrobiae* içermektedir. SSG; %63 *Clostridia*, %22 *Bacteroidia*, %7 *Gammaproteobacteria*, %4 *Actinobacteria*, %2 *Verrucomicrobiae*, %2 *Bacilli* ve %1 *Verrucomicrobiae* içermektedir (bkz. Şekil 42).



Kısaltmalar; **OSBG:** Otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu; **SOSBG:** Sporcu otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu; **SG:** Sağlıklı adölesanlar grubu; **SSG:** Sporcu sağlıklı adölesanlar grubu

Şekil 42. Katılımcıların sınıf düzeyinde elde edilen sekans analiz sonuçları taksonomik bileşimleri

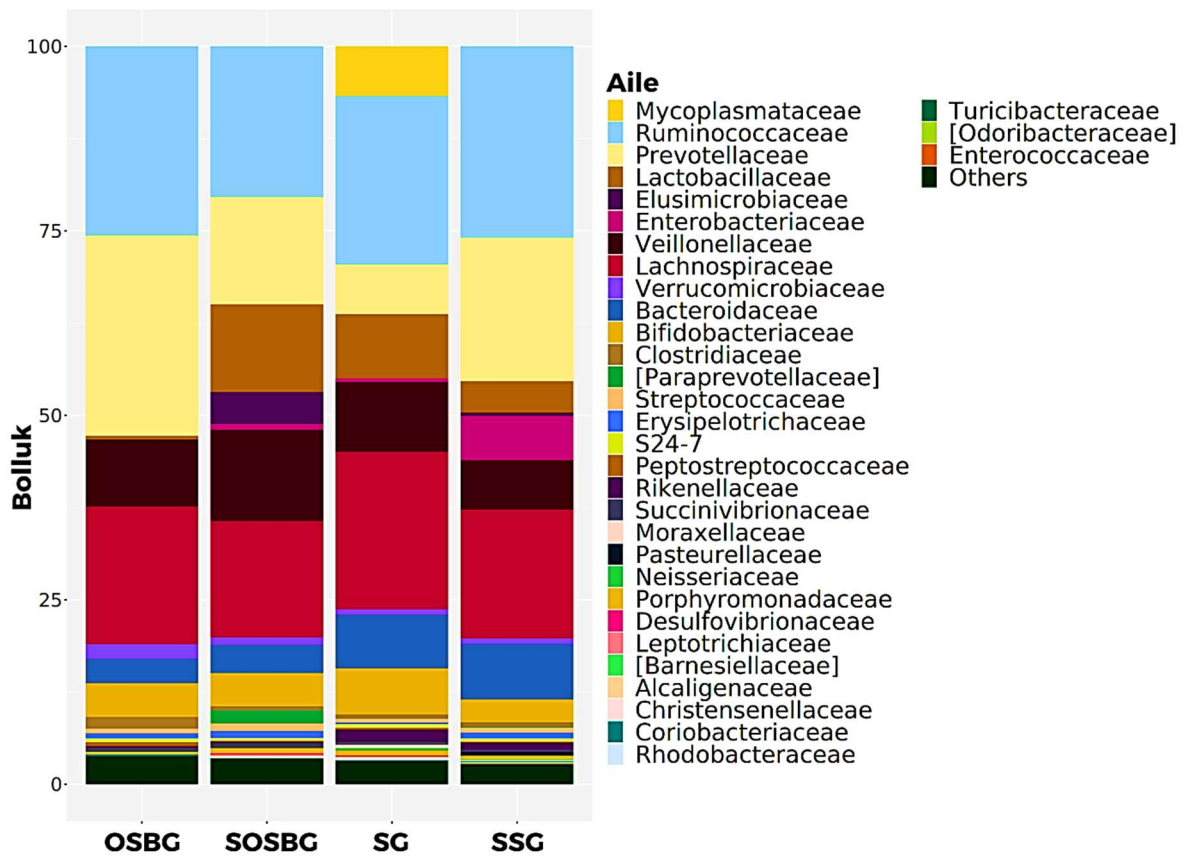
Takım düzeyinde sekans analizi sonuçlarına bakıldığında OSBG; %53 *Clostridiales*, %35 *Bacteroidales*, %5 *Bifidobacteriales*, %2 *Verrucomicrobiales*, %1 *Lactobacillales* ve %1 *Proteobacteria* içermektedir. SOSBG; %58 *Clostridiales*, %25 *Bacteroidales*, %7 *Lactobacillales*, %4 *Bifidobacteriales*, %2 *Proteobacteria* ve %2 *Verrucomicrobiales* içermektedir. SG; %55 *Clostridiales*, %18 *Bacteroidales*, %14 *Mycoplasmatales*, %6 *Bifidobacteriales*, %2 *Gammaproteobacteria* ve %1 *Verrucomicrobiales* içermektedir. SSG; %63 *Clostridiales*, %22 *Bacteroidales*, %6 *Enterobacteriales*, %2 *Lactobacillales* ve %1 *Verrucomicrobiales* içermektedir (bkz. Şekil 43).



Kısaltmalar; **OSBG:** Otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu; **SOSBG:** Sporcu otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu; **SG:** Sağlıklı adölesanlar grubu; **SSG:** Sporcu sağlıklı adölesanlar grubu

Şekil 43. Katılımcıların takım düzeyinde elde edilen sekans analiz sonuçları taksonomik bileşimleri

Aile düzeyinde sekans analizi sonuçlarına bakıldığında OSBG; %31 *Prevotellaceae*, %21 *Ruminococcaceae*, %16 *Lachnospiraceae*, %10 *Veillonellaceae*, %1 *Lactobacillales* ve %5 *Bifidobacteriaceae* içermektedir. SOSBG; %26 *Ruminococcaceae*, %15 *Prevotellaceae*, %15 *Lachnospiraceae*, %11 *Veillonellaceae*, %6 *Lactobacillaceae* ve %5 *Bacteroidaceae* içermektedir. SG; %24 *Ruminococcaceae*, %18 *Lachnospiraceae*, %14 *Mycoplasmataceae*, %8 *Bacteroidaceae*, %8 *Veillonellaceae* ve %6 *Bifidobacteriaceae* içermektedir. SSG; %29 *Ruminococcaceae*, %21 *Lachnospiraceae*, %10 *Prevotellaceae*, %8 *Bacteroidaceae*, %8 *Veillonellaceae* ve %6 *Enterobacteriaceae* içermektedir (bkz. Şekil 44).

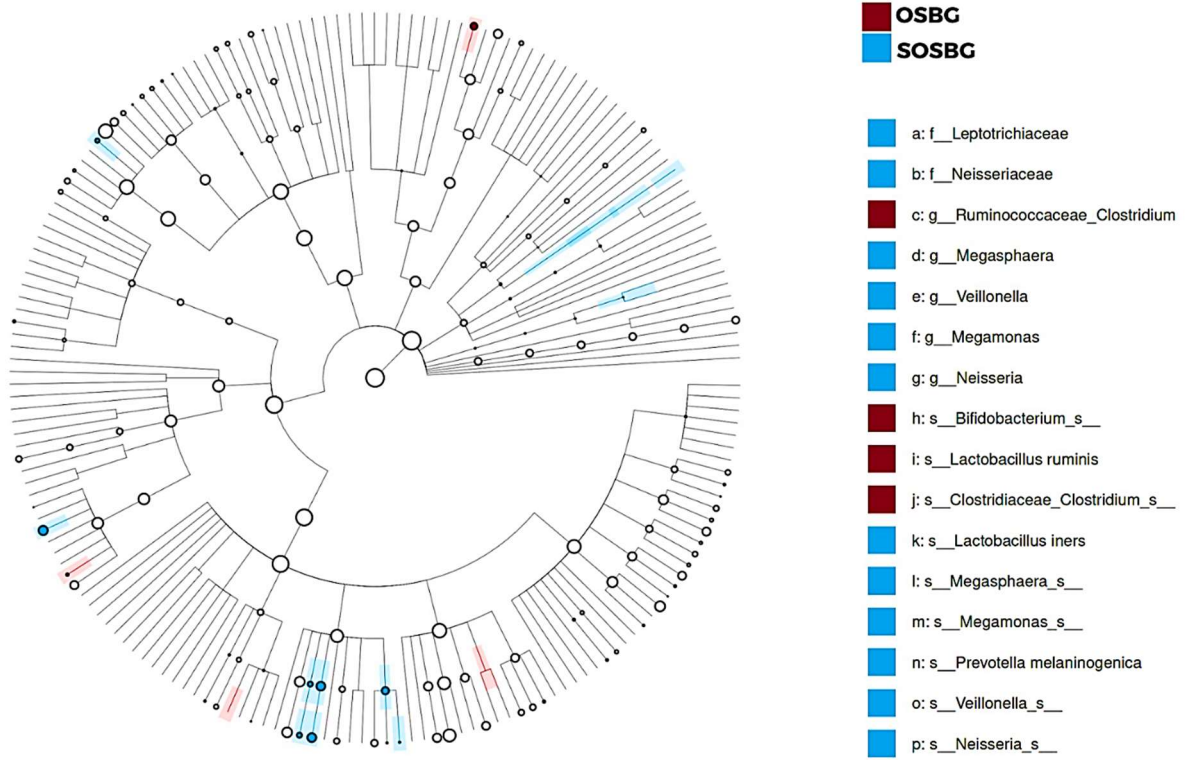


Kısaltmalar; **OSBG:** Otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu; **SOSBG:** Sporcu otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu; **SG:** Sağlıklı adölesanlar grubu; **SSG:** Sporcu sağlıklı adölesanlar grubu

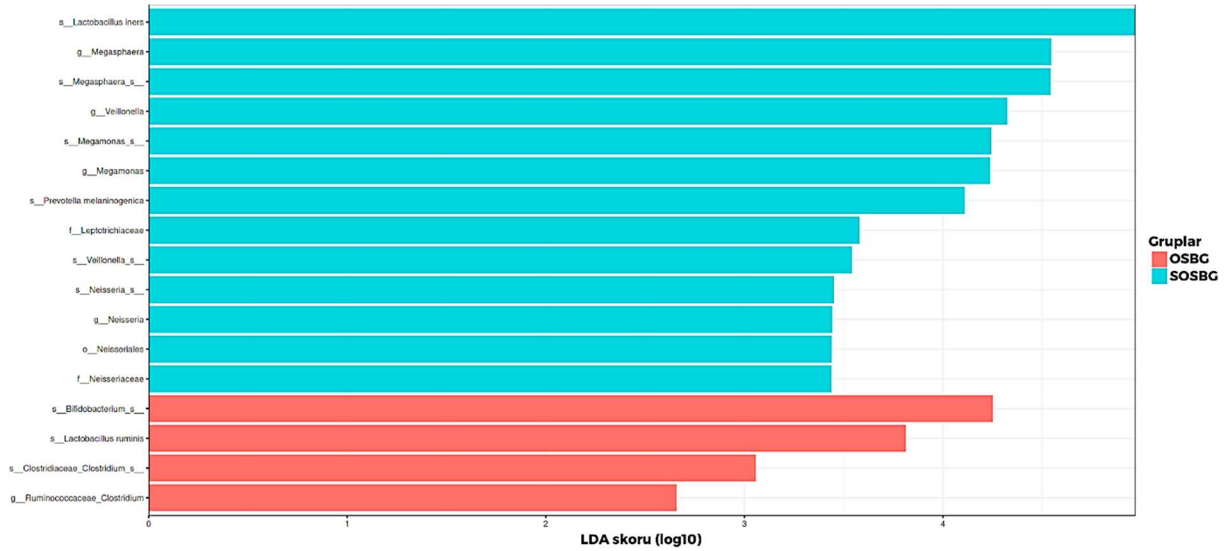
Şekil 44. Katılımcıların aile düzeyinde elde edilen sekans analiz sonuçları taksonomik bileşimleri

4.9.4. LefSe/LDA Analiz Sonuçları: LefSe/LDA analizi sonucunda otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar ile sporcu otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar karşılaştırılmıştır (bkz. Şekil 45). Otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda cins (genus) düzeyinde, *Ruminococcaceae_Clostridium*; tür (species) düzeyinde, *Bifidobacterium_s_*, *Lactobacillus ruminis* ve *Clostridiaceae_Clostridium_s_* daha yüksek oranda bulunmuştur (LDA sayısı>2) ($p<0,05$). Sporcu otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda ise aile (family) düzeyinde, *Leptotrichiaceae* ve *Neisseriaceae*; cins (genus) düzeyinde, *Megasphaera*, *Veillonella*, *Megamonas*, *Neisseria*; tür (species) düzeyinde, *Lactobacillus iners*, *Megasphaera_s_*, *Megamonas_s_*, *Prevotella melaninogenica*, *Veillonella_s_* ve *Neisseria_s_* daha yüksek oranda bulunmuştur (LDA sayısı>2) ($p<0,05$).

A. Klodogram



B. LefSe Bar

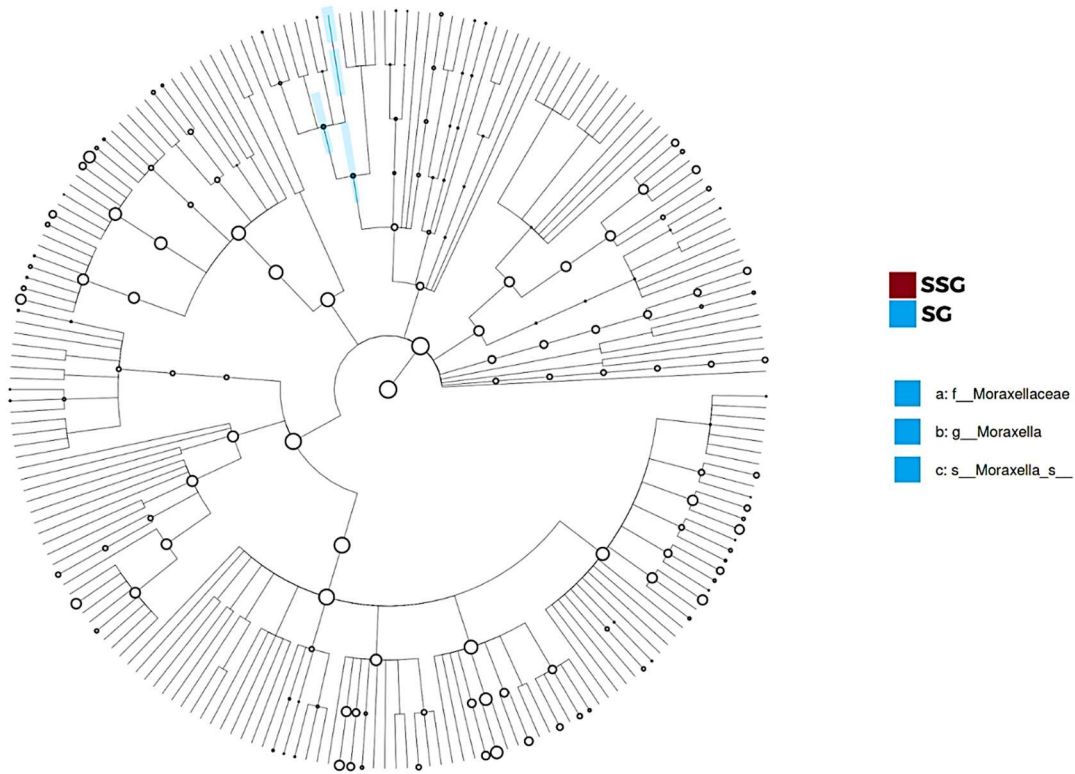


Kısaltmalar; OSBG: Otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu; **SOSBG:** Sporcu otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu

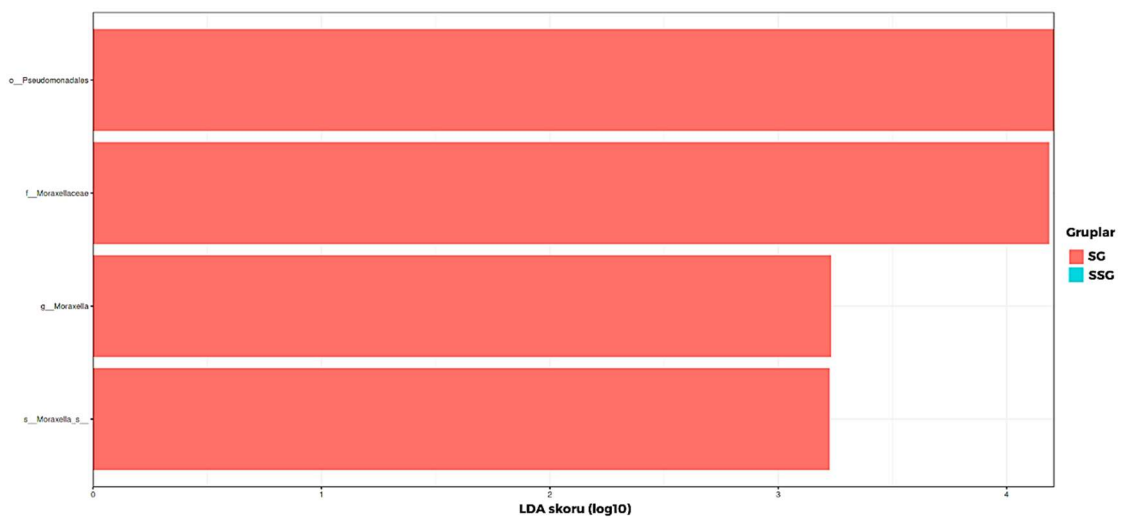
Şekil 45. OSBG ile SOSBG LefSe/LDA analiz grafikleri

LefSe/LDA analizi sonucunda sağlıklı adölesanlar ile sporcu sağlıklı adölesanlar karşılaştırılmıştır (bkz. Şekil 46). Sağlıklı adölesanlarda aile (family) düzeyinde, *Moraxellaceae*; cins (genus) düzeyinde, *Moraxella*; tür (species) düzeyinde, *Moraxella_s_* daha yüksek oranda bulunurken (LDA sayısı>2) ($p<0,05$), sporcu sağlıklı adölesanlarda ise daha yüksek oranda bakterinin bulunmadığı tespit edilmiştir (LDA sayısı>2) ($p>0,05$).

A. Klodogram



B. LefSe Bar

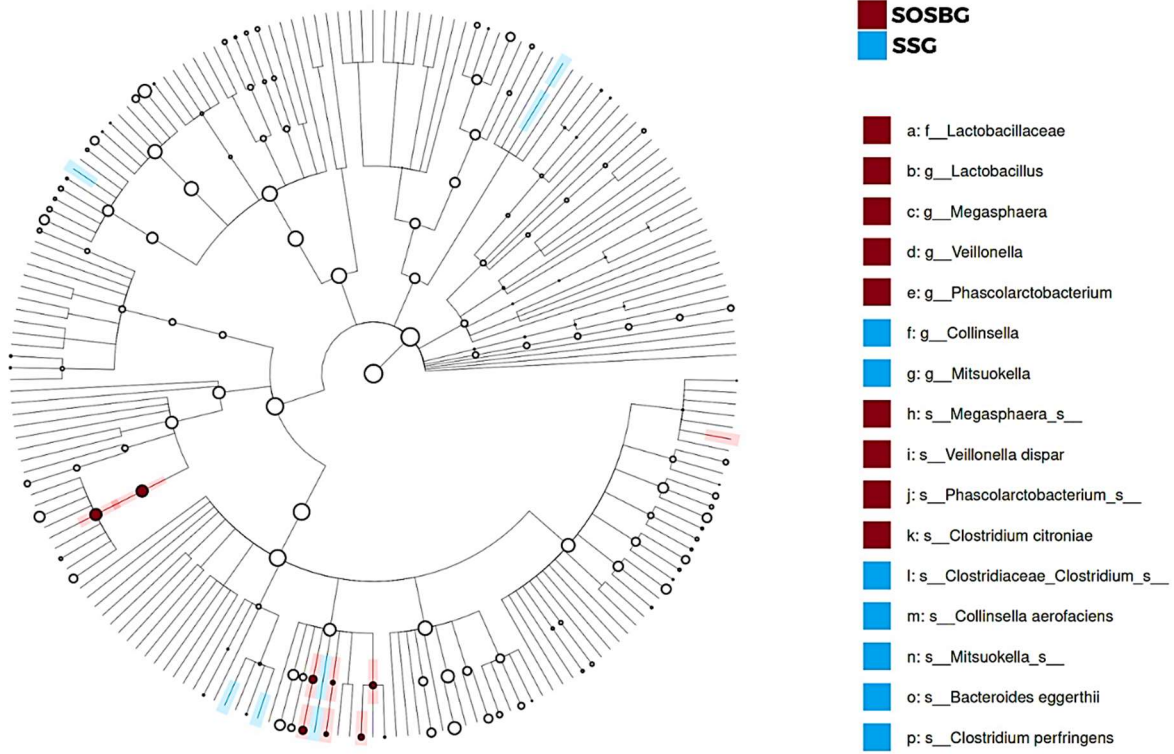


Kısaltmalar; **SG:** Sağlıklı adölesanlar grubu; **SSG:** Sporcu sağlıklı adölesanlar grubu

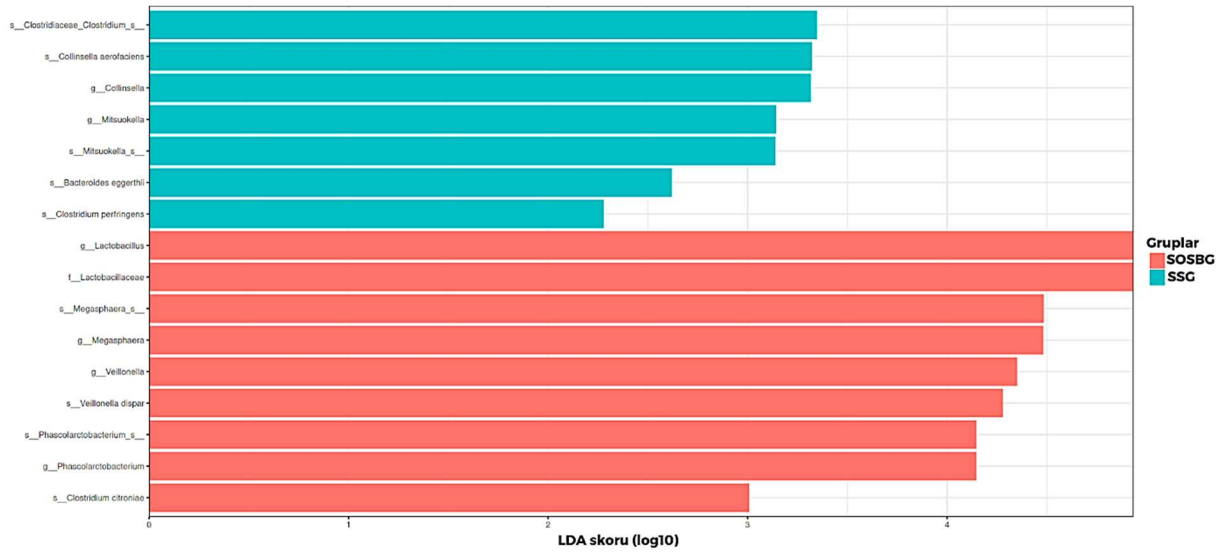
Şekil 46. SG ile SSG LefSe/LDA analiz grafikleri

LefSe/LDA analizi sonucunda sporcu otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar ile sporcu sağlıklı adölesanlar karşılaştırılmıştır (bkz. Şekil 47). Sporcu otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda aile (family) düzeyinde, *Lactobacillaceae*; cins (genus) düzeyinde, *Lactobacillus*, *Megasphaera*, *Veillonella*, *Phascolarctobacterium*; tür (species) düzeyinde, *Megasphaera_s*, *Veillonella dispar*, *Phascolarctobacterium_s* ve *Clostridium citroniae* daha yüksek oranda bulunmuştur (LDA sayısı>2) ($p<0,05$). Sporcu sağlıklı adölesanlarda ise cins (genus) düzeyinde, *Collinsella*, *Mitsuokella*; tür (species) düzeyinde, *Clostridiaceae_Clostridium_s*, *Collinsella aerofaciens*, *Mitsuokella_s*, *Bacteroides eggerthii* ve *Clostridium perfringens* daha yüksek oranda bulunmuştur (LDA sayısı>2) ($p<0,05$).

A. Klodogram



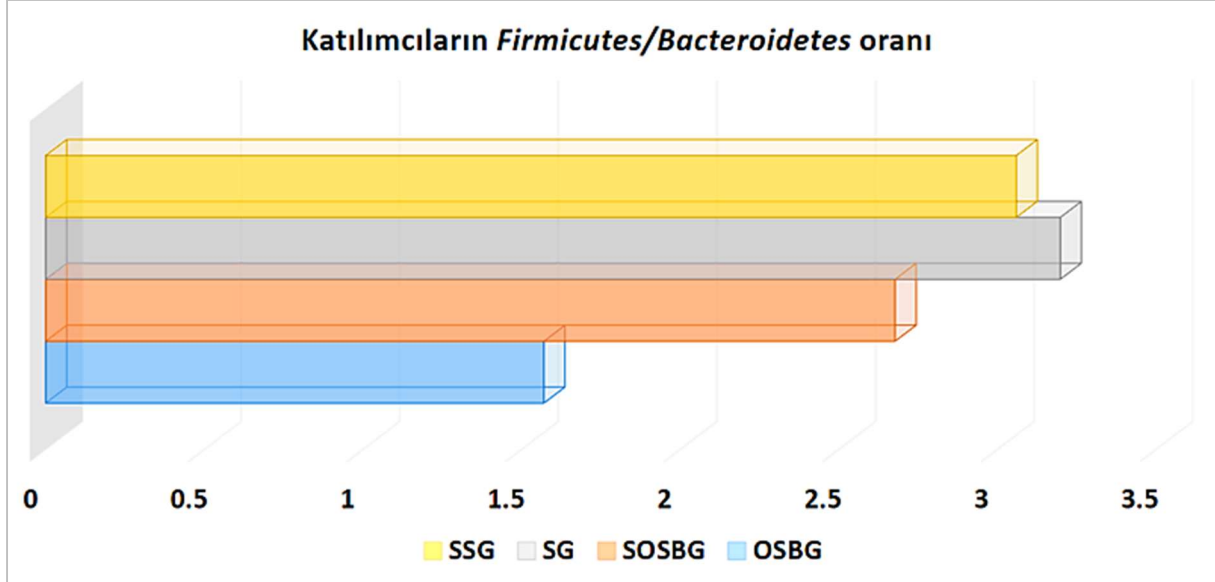
B. LefSe Bar



Kısaltmalar; SOSBG: Sporcu otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu; **SSG:** Sporcu sağlıklı adölesanlar grubu

Şekil 47. SOSBG ile SSG LefSe/LDA analiz grafikleri

4.9.5. Firmicutes/Bacteroidetes Oranı: Katılımcıların *Firmicutes/Bacteroidetes* oranı incelendiğinde; otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda 1,51; sporcu otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda 2,83; sağlıklı adölesanlarda 3,58; sporcu sağlıklı adölesanlar grubu 3,28 olarak tespit edilmiştir (bkz. Şekil 48).



Kısaltmalar; *OSBG:* Otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu; *SOSBG:* Sporcu otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar grubu; *SG:* Sağlıklı adölesanlar grubu; *SSG:* Sporcu sağlıklı adölesanlar grubu

Şekil 48. Katılımcıların *Firmicutes/Bacteroidetes* oranı

5. BÖLÜM

SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın amacı, düzenli egzersize katılım sağlayan ve sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda fiziksel uygunluk, gastrointestinal semptomlar, bağırsak mikrobiyotası çeşitliliği ve mikrobiyota-bağırsak-beyin eksen parametreleri arasındaki farkı incelemektir. Ayrıca bu çalışmada otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların tekrarlayıcı davranışlar arasındaki fark da incelenmiştir. Bu çalışma sonucunda, düzenli egzersize katılan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanların bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde ve mikrobiyota-bağırsak-beyin eksen parametreleri üzerinde değişiklikler olduğunu göstermiştir. Ek olarak düzenli egzersize katılım sağlayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanların bazı fiziksel uygunluk parametrelerinin ve tekrarlayıcı davranışlarının, düzenli egzersize katılım göstermeyen otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlara göre daha iyi olduğu görülmüştür. Bildiğimiz kadarıyla düzenli egzersize katılımın otizm spektrum bozukluğu olan ve olmayan adölesanların bağırsak mikrobiyotasını ve spot idrar metabolitlerindeki değişikliklerin analizini inceleyen ilk çalışmadır.

Şu anda otizmi tedavi edecek hiçbir farmakolojik tedavi mevcut değildir. Ancak otizm spektrum bozukluğu tedavisi, belirli davranışsal semptomları kontrol altına almak için pedagojik, psikoterapötik ve farmakolojik olmayan müdahaleler gerektirir. Otizm spektrum bozukluğu olan bireyler, normal gelişim gösteren yaşlılarına göre daha az fiziksel aktiviteye katılmaktadır. Çalışmalar, özellikle otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda sınırlı düzeydeki fiziksel aktivitenin ve geç motor becerilerin ve fiziksel uygunluğunun, sosyal ve duygusal eksiklikleri ve bunlara bağlı eşlik eden hastalıkları artırabileceğini öne sürmektedir. Buna bağlı olarak otizm spektrum bozukluğu olan bireylerin fiziksel, davranışsal ve duygusal zorluklarla karşı karşıya kalabilir (Toscano ve diğerleri, 2022). Çalışmamızda farmakolojik olmayan bir tedavi yöntemi olan egzersizin, otizm spektrum bozukluğu olan adölesanların fiziksel uygunluk parametrelerinden; vücut kompozisyonu, kardiyovasküler uygunluk, kassal dayanıklılık, denge ve patlayıcı kuvvet parametrelerinin artmış olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca egzersize katılım sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanların fiziksel uygunluk durumlarını daha düşük seviyelerde gerçekleştirdikleri görülmüştür. Bu sonuçlar otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların, egzersize katılım sağlayan otizm spektrum bozukluğu olan ve olmayan sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında kardiyovasküler uygunluk, kas gücü ve dayanıklılığı ve esneklik parametrelerinde daha düşük seviyeler

sergilediklerini gösteren önceki araştırmalarla tutarlıdır (Borremans ve diğerleri, 2010; Ferreira ve diğerleri, 2019; Pan, 2014; Schmitz ve diğerleri, 2017). Egzersizin otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar için çok sayıda fayda sağladığı görülsede, şu anda bu bireylere yönelik fiziksel egzersiz programlarının özelliklerine ilişkin özel bir kılavuz veya öneri bulunmamaktadır (Plaza-Diaz ve diğerleri, 2022). Bu bağlamda, uygulanan düzenli egzersiz programlarının fiziksel aktivite yaşam tarzını teşvik etmek ve günlük yaşamda fiziksel uygunluk seviyelerini iyileştirmek için çocuğun ilgi ve yetenek düzeyine uygun egzersiz hizmetlerinin sağlanmasına ihtiyaç vardır.

Otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde, basmakalıp davranışlar olarak adlandırılan tekrarlayan ve kısıtlı davranış kalıpları gözlenmektedir (Ning ve diğerleri, 2015). Otizm spektrum bozukluğu olan bireylerin kalıplaşmış davranışlarının azaltılmasında fiziksel aktivitelere katılarak elde edilen uyarının, kalıplaşmış davranışların ürettiği uyarıyla benzer iç etki mekanizmasına sahip olması ve bu durumun otizm spektrum bozukluğu olan bireylere rahat duysal uyarılma getirebilmesi ile açıklanabilir. Böylece otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde duysal uyarılma ve ayarlama yoluyla uygun düzeyde uyarılma elde edebilirler (Qian, 2015). Bu çalışmanın sonuçları, düzenli egzersize katılım gösteren otizm spektrum bozukluğu olan adölesanların kalıplaşmış davranışları üzerinde pozitif bir etkisinin olduğunu göstermektedir. Literatürü incelediğimizde çalışmamızın bulgularına paralel olarak, farklı egzersiz programlarına katılım gösteren otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda tekrarlayıcı ve stereotipik davranışların azaldığı gözlenmiştir (Toscano ve diğerleri, 2022; Huang ve diğerleri, 2020; Liu ve diğerleri, 2015; Bahrami ve diğerleri, 2012). Ek olarak yapılan çalışmalar incelendiğinde, 3 ile 45 dakika arasında değişen sürelerdeki egzersiz seanslarının otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda basmakalıp davranışları azaltabildiği gözlenmiştir (Schmitz ve diğerleri, 2017; Tse ve diğerleri, 2021; Bremer ve diğerleri, 2016). Aynı zamanda yoğun egzersiz seanslarının tekrarlayıcı ve stereotipik davranışları azaltmada düşük yoğunluklu egzersiz protokollerine göre daha belirgin bir yararlı etkiye sahip olduğu öne sürülmektedir (Ferreira ve diğerleri, 2019; Lang ve diğerleri, 2010; Levinson ve diğerleri, 1993). Bununla birlikte, otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda egzersiz yoğunluğunun tekrarlayıcı ve stereotipik davranışlar üzerindeki etkilerine ilişkin daha çok deneysel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Otizm spektrum bozukluğu olan bireylerin sıklıkla gastrointestinal semptomlara ve diğer komplikasyonlara sahip olduğu bildirilmektedir (Bougeard ve diğerleri, 2021). Otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde gastrointestinal semptomları şunları içerebilir; kabızlık, ishal, bulantı, anormal dışkılama, karın ağrısı ve kusma. Her ne kadar gastrointestinal

semptomları, temel semptomlar veya otizmin eşlik eden hastalığı olarak açıkça tanımlanmasa da, ilişkili gastrointestinal disfonksiyonundan sıklıkla bahsedilmektedir (Holingue ve diğerleri, 2021; Kang ve diğerleri, 2014). Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda ve adölesanlarda gastrointestinal semptomlara ilişkin mevcut araştırmalar yetersizdir. Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda ve adölesanlarda gastrointestinal semptomların prevalansı farklı çalışmalar arasında büyük farklılıklar göstermektedir (Gan ve diğerleri, 2023). Çalışmamızda otizm spektrum bozukluğu olan adölesanların, düzenli egzersize katılım gösteren otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar ile düzenli egzersize katılım sağlayan/sağlamayan sağlıklı adölesanlar grubuna göre gastrointestinal semptomları arasında hazımsızlık ve konstipasyon (kabızlık) puanlarının yüksek olduğu görülürken anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Fakat otizm spektrum bozukluğu olan adölesanların düzenli egzersize katılım sağlayan sağlıklı adölesanlar grubuna göre karın ağrısı gastrointestinal semptomunun önemli derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Literatür incelendiğinde, otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda en sık görülen gastrointestinal semptomun kabızlık olduğu, bunu gıda intoleransının takip ettiğini, karın şişliği ve ağrı prevalansının %20'den fazla olduğu belirtilmiştir (Gan ve diğerleri, 2023). Ayrıca kabızlık, gıda alerjisi, karın ağrısı, karın şişliği ve ishal gibi gastrointestinal sistem tutulumu semptomlarının çoğunlukla "mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin" metabolik bozukluğuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Fields ve diğerleri, 2021; Saurman ve diğerleri, 2020; Soke ve diğerleri, 2018). Bu bağlamda çalışmamız, otizm spektrum bozukluğu olan adölesanların gastrointestinal semptomlara sahip olma ihtimalinin sağlıklı adölesanlara ve düzenli egzersize katılım gösteren otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlara göre daha yüksek olduğunu kanıtlar niteliktedir.

Katekolaminler, beyin fonksiyonu için gerekli olan önemli nörotransmitterlerdir. Adrenalin (epinefrin), noradrenalin (norepinefrin) ve dopamin farklı beyin bölgelerindeki katekolamin nöron gruplarından salınan birincil katekolaminlerdir. Katekolaminlerin işlev bozukluğu, otizm spektrum bozukluğu ve parkinson hastalığı da dahil olmak üzere nörogelişimsel ve nörodejeneratif bozuklukların patofizyolojisinde rol oynar. Geniş dağılımları nedeniyle, monoamin nörotransmitter sistemleri, farklı beyin bölgelerindeki duyuşal, motor ve limbik sistemleri koordine ederek sosyal iletişimi modüle etmeye çok uygundur (Kuo ve Liu, 2022). Çalışmamızda düzenli egzersize katılım sağlayan gruplarda adrenalin (epinefrin) ve noradrenalin (norepinefrin) parametrelerinin önemli derece yüksek olduğu tespit edilmiştir. Literatürü incelediğimizde, sempatik sinir sistemi ve plazma katekolamin konsantrasyonları, birçok egzersiz türünde egzersizin yoğunluğu ne olursa olsun katekolaminlerin salgılanması egzersiz bitinceye kadar sürekli olarak arttığı, hepatik glikoz üretimini ve lipid metabolizmasını

düzenlediği iyi bilinmektedir (Crewther ve diğerleri, 2011; Kim ve diğerleri, 2015; Kliszczewicz ve diğerleri, 2018; Zouhal ve diğerleri, 2008). Ayrıca yapılan çalışmalar, hipotalamik-hipofiz-adrenal ekseninin aktivitesinin, bağırsak ve beyin (bağırsak/beyin eksen) arasındaki karşılıklı modülasyon açısından önemli sonuçları olduğunu da göstermektedir. Örneğin, fiziksel ve psikolojik stres altında hipotalamik-hipofiz-adrenal ekseninin aktivasyonunun ve ardından çeşitli hormonların (kortikotropin, kortizol, noradrenalin, adrenalin, dopamin) salınmasının bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyozda rol oynayabileceği iyi bilinmektedir (Matijašić ve diğerleri, 2020). Bu çalışmada, düzenli egzersize katılımın beyin fonksiyonu için gerekli olan önemli nörotransmitterin salınımı olumlu yönde etkileyebileceği söylenebilir. Ayrıca bu çalışmada, otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde düzenli egzersize katılımın motor ve limbik sistemlerin koordineli bir şekilde çalışmasına katkı sağlayabildiğini kanıtlar niteliktedir.

Otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde yapılan nörogörüntüleme çalışmaları, özellikle striatum ve prefrontal kortekste değişen dopamin sinyalleme sinin otizm spektrum bozukluğu davranışsal belirtilerine potansiyel katılımını desteklemektedir. Çeşitli çalışmalarda otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda sosyal uyaranların tetiklediği fazık striatal dopamin olaylarında azalma olduğu rapor edilmiştir. Bununla birlikte, azalan sosyallik ve sınırlı, tekrarlayan davranışlar gibi temel otizm belirtilerinde dopaminin rolüne ilişkin insan çalışmalarından elde edilen kanıtlar ile korelasyoneldir. Dopamin; sosyallik, stereotipler ve diğer otizm spektrum bozukluğu ile ilgili belirtilere nedensel katılımını kesin olarak göstermektedir (Gunaydin ve diğerleri, 2014; Lee ve diğerleri, 2018). Ayrıca fiziksel aktiviteye katılımın merkezi sinir sistemindeki dopamin sistemini değiştirdiği ve dopamin reseptör kullanılabilirliğini artırdığı bilinmektedir (Lin ve Kuo, 2013; Juarez ve Samanez-Larkin, 2019). Bu ilişkinin anksiyete, depresyon ve diğer zihinsel sorunlarla ilgili semptomların şiddetinin azaltılması gibi olumlu sonuçları olabilmektedir (Bell ve diğerleri, 2019; Kandola ve diğerleri, 2018). Çalışmamızda, önemli nörotransmitterlerden biri olan dopamin parametresinde anlamlı farklılık tespit edilmemesine rağmen düzenli egzersize katılım sağlayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanların, düzenli egzersize katılım sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlara göre dopamin miktarlarının yüksek olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalar incelendiğinde, fiziksel aktivitenin nörotransmitterlerin salgılanmasını etkileyebileceği ve egzersizin dopamin üzerindeki potansiyel çift yönlü etkilerinin olabileceği belirtilmektedir (Marques ve diğerleri, 2021). Bu bağlamda çalışmamız, otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda düzenli egzersize katılımın dopamin üzerinde olumlu etkilerinin olduğu fikrini daha da güçlendirmektedir. Ayrıca çalışmamız, düzenli egzersize katılımın otizm spektrum

bozukluğu olan adölesanlarda merkezi sinir sistemindeki dopamin sistemini değiştirerek tekrarlayıcı ve stereotipik davranışlar üzerindeki olumlu etkisinin olduğunu kanıtlar niteliktedir. Bununla birlikte egzersiz protokollerinin (egzersizin; türü, sıklığı, süresi, yoğunluğu vb.) dopaminin üzerindeki etkisini açıklığa kavuşturmak için daha birçok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Serotonin, GABA ve histamin gibi merkezi nöronları aktive eden veya inhibe eden çeşitli nöroaktif bileşikler bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilir (Hsiao ve diğerleri, 2013; Eisenstein, 2016; Spiller ve Major, 2016; Yano ve diğerleri, 2015). Tanımlanan ilk otizm spektrum bozukluğu biyolojik belirteci, bağırsak-beyin ekseni için bir bağlantı olarak önerilen serotoninidir (Mulder ve diğerleri, 2004). Serotonin bağırsaklarda ve beyinde sentezlenir ve hem merkezi sinir sistemi hem de enterik sinir sistemi gelişimi gelişimini etkilediğinden otizm spektrum bozukluğunda hem beyin hem de bağırsak anomalilerinde önemli bir rol oynayabilir (Gaspar ve diğerleri, 2003; Israelyan ve diğerleri, 2019). İnsan vücudundaki serotoninin büyük çoğunluğu (>%90), bağırsaktaki enterokromafin hücreleri tarafından üretilir; burada L-triptofan, triptofan hidroksilaz 1 tarafından serotonine dönüştürülür (Terry ve diğerleri, 2017). Kan dolaşımına salındığında serotonin, anksiyete ve depresyonu önleyerek ruh halini iyileştirir (Jenkins ve diğerleri, 2016). Gerçekten de serotonin, ruh hali, anksiyete, uyku, iştah, sıcaklık, yeme ve cinsel davranış, hareket ve gastrointestinal motilite üzerinde çeşitli etkiler üretmek üzere 14 farklı serotonin reseptör tipi aracılığıyla etki gösteren vücutta bulunan bir nörotransmitterdir. Laboratuvarda yetiştirilen ve bağırsak mikrobiyotası eksik olan germ-free fareler, dolaşımdaki triptofan düzeylerinde artış ve serotonininde azalma sergiler (Clarke ve diğerleri, 2013; Wikoff ve diğerleri, 2009). Literatürdeki bu bilgiler ışığında çalışmamızda, katılımcıların serotonin düzeylerini belirlemek için serotoninin ana metaboliti olan 5-HIAA parametresinin, düzenli egzersize katılım sağlayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanların düzenli egzersize katılım sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlara göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu bağlamda çalışmamız, son yıllarda yapılan çalışmalarda da belirtilen egzersizin hipokampusta serotonin salınımını arttırdığı, hipokampal nöroenezin artmasında ve egzersizin tetiklediği antidepresan etkilerde serotoninin önemli rol oynadığını (Klempin ve diğerleri, 2013) destekler niteliktedir.

Triptofan metabolik sürecinin, çeşitli enzimleri veya ürünleri nörolojik bozukluklarla (alzheimer hastalığı, parkinson hastalığı, huntington hastalığı, amyotrofik lateral skleroz, multipl skleroz, otizm, epilepsi) ve psikiyatrik bozukluklarla (depresyon, şizofreni, bipolar bozukluk, anksiyete) son derece yakından ilişkili olduğu belirtilmektedir (Chen ve diğerleri, 2019). Kinurenin yolu, serotonin yolu ve indol yolu olmak üzere üç yolla metabolize edilen

triptofan, metabolik yollarındaki dengesizliklerin, özellikle spesifik nöroaktif özelliklere sahip metabolitlerin oranındaki fazlalığın veya değişikliğin, çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozukluklardan da sorumlu olduğu düşünülmektedir (Li ve diğerleri, 2022). Otizm spektrum bozukluğu ve gastrointestinal bozuklukları olan çocukların bağırsak mukozasında *Clostridia* prevalansının daha yüksek olması, biyopsilerde daha yüksek sitokin ve triptofan seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, otizm spektrum bozukluğu olan çocukların gastrointestinal kanalındaki daha yüksek triptofan seviyeleri (serotonin öncüsü), daha şiddetli otizm spektrum bozukluğu davranış semptomlarıyla ve beyindeki serotoninin daha düşük kullanılabilirliği ve senteziyle ilişkilendirilmiştir (Luna ve diğerleri, 2016). Bizim çalışmamızda, düzenli egzersize katılım sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanların düzenli egzersize katılım gösteren otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlara göre yüksek triptofan seviyeleri gözlenmiştir. Yapılan çalışmalar incelendiğinde, aerobik egzersiz, kas ve diğer yollarla dolaşımdaki ve merkezi sinir sistemindeki kinure düzeylerini azaltabildiği tespit edilmiştir. Uzun süreli egzersizin, kranyoserebral yaralanması olan farelerin beyin dokusunda bilişsel bozulmayı önlediği de gösterilmiştir (Piao ve diğerleri, 2013). Ayrıca 3-dioksijenaz aktivitesinin azaldığı, beyindeki triptofan/ kinure yolundaki metabolik ürün kinurenin içeriği azalır ve serbest triptofan konsantrasyonu artar, böylece beyne kan-beyin bariyeri yoluyla daha fazla girebilir (Liu ve diğerleri, 2021). Bu nedenle bu çalışma, düzenli egzersize katılan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanların triptofan ailesini düzenleyerek triptofan metabolizmasını da etkileyebildiğini kanıtlar niteliktedir. Ek olarak, bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyoz, konakçı için triptofanın kullanılabilirliğini etkiler ve bilişsel bozukluğu kötüleştirir. Bağırsak disbiyozunu düzenlemeye yönelik müdahaleler otizm spektrum bozukluğu semptomlarını iyileştirebilir (Garcia-Gutierrez ve diğerleri, 2020).

Verilerimizin alfa çeşitlilik analizi Chao1 indeksine göre, otizm spektrum bozukluğu olan adölesanların, düzenli egzersize katılım sağlayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlara göre bakteriyel yoğunluğun daha yüksek olduğu görülürken, Shannon ve Simpson indekslerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Çeşitli çalışmalarda bulgularımıza paralel olarak otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda alfa çeşitlilik indeksinin yüksek olduğu bulunmuştur (Coretti ve diğerleri, 2019; Ding ve diğerleri, 2020). Bugüne kadar, muhtemelen dünya çapında kabul edilen çeşitli kayıt kriterleri ve çalışmaya katılanların yaş farklılıkları nedeniyle otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde bağırsak mikrobiyotasının mikrobiyal zenginliğinin daha az olma eğilimde olduğunu kanıtlayan çelişkili veriler de mevcuttur (Kang ve diğerleri, 2013; Liu ve diğerleri, 2019). Otizm spektrum bozukluğu olan çocukların bağırsaklarında artan mikrobiyal toplulukların zenginliğinin ve

çeşitliliğinin, tekrarlayıcı davranış semptomların şiddetine katkıda bulunan zararlı cins veya türler içerdiği düşünülmektedir (Finegold ve diğerleri, 2010). Bu bağlamda verilerimiz, otizm spektrum bozukluğu olan adölesanların bağırsak mikrobiyotasındaki artan biyokütle, zenginlik ve çeşitliliğin tekrarlayıcı davranış semptomların şiddetine katkıda bulunan bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Literatürü incelediğimizde düzenli egzersiz programlarına katılımın tür çeşitliliğini (alfa çeşitliliği) artırdığı belirtilmektedir (Dohnalová ve diğerleri, 2022; Ortiz-Alvarez ve diğerleri, 2020; Wegierska ve diğerleri, 2022). Daha çeşitli bir bağırsak mikrobiyotası, bağırsak sağlığını destekleyen ve temel yapısal, metabolik ve sinyal fonksiyonlarını koruyan “daha sağlıklı” bir bağırsak mikrobiyotası anlamına da gelmektedir (Zhao ve diğerleri, 2018). Literatürdeki bu çelişkili sonuçların aydınlatılabilmesi için otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda alfa çeşitliliğini etkileyebilecek olası durumların rolünün daha fazla araştırılması gerekmektedir.

Verilerimizin beta çeşitlilik indeksi analizinde, otizm spektrum bozukluğu olan adölesanların, düzenli egzersize katılım sağlayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar ile düzenli egzersize katılım sağlayan/sağlamayan adölesanlara göre ayrı kümелendiğini ortaya koymasına rağmen anlamlı değildi. Literatürü incelediğimizde, otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda filogenetik çeşitlilikteki farklılıkları değerlendirmek için kantitatif ve kalitatif UniFrac mesafe ölçümleri aracılığıyla beta çeşitlilik değerlerinin farklılaştığı tespit edilmiştir (Coretti ve diğerleri, 2018; Ding ve diğerleri, 2020; Wan ve diğerleri, 2022). Çalışmamızın bulgularına paralel olarak, beta çeşitlilik indeksi açısından otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda karşılaştırılan diğer gruplar arasında anlamlı farklılığın olmadığını kanıtlayan çalışmalar mevcuttur (Chen ve diğerleri, 2021; Xie ve diğerleri, 2022). Yakın zamanda yapılan sistematik bir incelemelede, kısa süreli egzersiz programlarının (<8 hafta) bakteriyel alfa veya beta çeşitliliği üzerinde çok az etkisinin olduğunu veya hiç etkisinin olmadığı belirtilmiştir (Ortiz-Alvarez ve diğerleri, 2020). Egzersiz türünün ve diyetin, hem cins hem de tür düzeyinde mikrobiyotanın göreceli bolluğunu etkilemektedir (Jang ve diğerleri, 2019). Literatürdeki bu çelişkili sonuçlar, otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda beta çeşitliliği üzerinde beslenme alışkanlıklarından veya coğrafi konumdan etkilenebildiğini gösterebilir (Fouquier ve diğerleri, 2021; Tomova ve diğerleri, 2015).

Çalışmamızda, otizm spektrum bozukluğu olan adölesanların, düzenli egzersize katılım sağlayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlar ile düzenli egzersize katılım sağlayan/sağlamayan sağlıklı adölesanlara göre *Firmicutes/Bacteroidetes* oranının daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Literatürü incelediğimizde otizm spektrum bozukluğu olan bireylerin *Firmicutes*'in *Bacteroidetes*'e oranında azalma, önceki çalışmalarla tutarlı bir şekilde

gözlenmiştir (Strati ve diğerleri, 2017; Tomova ve diğerleri, 2015). Otizm spektrum bozukluğu olan çocukların dışkı numunelerinde *Firmicutes/Bacteroidetes* oranının azalmasıyla birlikte *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* filumlarındaki bir dengesizlikten kaynaklandığı belirtilmektedir (Tomova ve diğerleri, 2015). Çeşitli çalışmalarda, düzenli egzersiz programlarına katılımın *Firmicutes* şubesindeki bakteri türlerini arttırdığı kanıtlanmıştır (Allen ve diğerleri, 2018; Choi ve diğerleri, 2013; Estaki ve diğerleri, 2016; Queipo-Ortuno ve diğerleri, 2013). Bu bağlamda bağırsak mikrobiyotası, sayısız fizyolojik sürecin düzenlenmesinde bir bütündür ve egzersiz programlarına katılımın bağırsak mikrobiyal bileşimi için yararlı etkilerine ilişkin daha fazla bilgi, insan sağlığını geliştirmeye yönelik tedavilere rehberlik etmeye yardımcı olabilir (Durk ve diğerleri, 2019).

Otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda bağırsak mikrobiyotasının göreceli bolluğu açısından *Ruminococcaceae_Clostridium*, *Bifidobacterium_s*, *Lactobacillus ruminis* ve *Clostridiaceae_Clostridium_s*; düzenli egzersize katılım sağlayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda *Leptotrichiaceae*, *Neisseriaceae*, *Megasphaera*, *Veillonella*, *Megamonas*, *Neisseria*, *Lactobacillus iners*, *Megasphaera_s*, *Megamonas_s*, *Prevotella melaninogenica*, *Veillonella_s* ve *Neisseria_s* göreceli bollunda değişiklikler olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte çalışmamızın bulgularına paralel olarak, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* ve *Actinobacteria* gibi filotiplerin göreceli bolluğunda değişiklikler olduğu literatürdeki çalışmalarda da görülmüştür (De Angelis ve diğerleri, 2015; Liu ve diğerleri, 2019; Strati ve diğerleri, 2017; Tomova ve diğerleri, 2015). Nörotipik deneklere göre otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde *Clostridium*, *Sutterella*, *Lactobacillus*, *Desulfovibrio genera* ve *Bacteroides vulgatur* bolluğu daha yüksek bulunmuştur (De Angelis ve diğerleri, 2013; Finegold ve diğerleri, 2010; Song ve diğerleri, 2004; Parracho ve diğerleri, 2005; Williams ve diğerleri, 2011). Bunun tersine, bazı çalışmalarda *Bifidobacterium*, *Prevotella* ve *Akkermansia muciniphila*'nın otizm spektrum bozukluğu olan çocukların bağırsak mikrobiyotasında azaldığı bulunmuştur (Finegold ve diğerleri, 2010; Kang ve diğerleri, 2013; Wang ve diğerleri, 2011). Daha yakın zamanlarda, otizm spektrum bozukluğu olan genç bireylerde *Bacteroidetes*'in azaldığı ve cins düzeyinde *Collinsella*, *Corynebacterium*, *Dorea* ve *Lactobacillus*'un arttığı ve *Alistipes*, *Bilophila*, *Dialister*, *Parabacteroides* ve *Veillonella*'nın önemli ölçüde azaldığı rapor edilmiştir (Strati ve diğerleri, 2017). Liu ve diğerleri (2019), *Asidobacteria*, *Enterobacteria*, *Pseudomonadaceae*, *Veillonellaceae* ve *Megamonas* dahil olmak üzere otizm spektrum bozukluğu olan gruptaki taksonların bolluğunda da artışlar gözlemlenmiştir. Ayrıca sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Dialister*, *Prevotella*, *Veillonella* ve *Turicibacter* bolluğu

azaldığı tespit edilmiştir (Liu ve diğerleri, 2019). Egzersizin bağırsak mikrobiyomunun bileşimi ve işlevindeki değişiklikleri inceleyen Akazawa ve diğerleri (2023), *Prevotella*, *Bifidobacterium*, *Alitipes* ve *Parabacteroides* gibi cinslerin bolluğunda önemli farklılıklar gözlemlemiştir. Çalışmalarda büyük farklılıklar olmasına rağmen *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia hominis*, *Akkermansia muciniphila* ve *Prevotella* türleri sağlıklı veya sağlığı teşvik eden bağırsak türleri olarak en yaygın olarak bahsedilenlerinden bazılarıdır (Mohr ve diğerleri, 2020). Mikrobiyomu oluşturan mikroorganizmaların çeşitliliğine ek olarak, dayanıklılık egzersizleri yapan bireylerde *Veillonella*'da çok sayıda tür tespit edilirken (Scheiman ve diğerleri, 2019), *Prevotella* cinsi bakteri bolluğunda da artışlar olduğu gözlenmiştir (Mohr ve diğerleri, 2020). Bu bağlamda çalışmamızda düzenli egzersize katılım sağlayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda daha yüksek bollukta bulunan *Prevotella melaninogenica*, *Lactobacillus iners*, *Veillonella* ve *Veillonella_s* bakterilerin düzenli egzersize katılım ile artmış olabileceğini düşündürmektedir. Bu bakteri popülasyonunun otizm spektrum bozukluğu olan adölesanların bağırsak mikrobiyotası üzerinde ne gibi etkileri olduğu literatürde hala belirsizdir. Düzenli egzersize katılımın otizm üzerinde bir etkisinin olup olmadığını aydınlatmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yayınlanan bazı meta-analizlerde, *Bacteroides*'in otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar arasında daha yaygın olduğu belirtilmiştir (Andreo-Martínez ve diğerleri, 2022; Iglesias-Vázquez ve diğerleri, 2020). Diğer çalışmalar ise bunların daha düşük olduğunu iddia etmiştir (West ve diğerleri, 2022; Xu ve diğerleri, 2019). Eğer *Bacteroides* azalırsa, bunun sızıntılı bağırsak olarak adlandırılan duruma yol açabileceğine ve mikroorganizmalar ile onların toksinlerinin kan dolaşımına girebileceğine dair teoriler vardır (Ding ve diğerleri, 2020). Hayvan deneyleri incelendiğinde, hareketsiz bir kontrolle karşılaştırıldığında, koşu tekerliği egzersizi yapan farelerin *Firmicutes* filumunun daha yüksek, ancak *Tenericutes* ve *Bacteroidetes* filumlarının daha az olduğu bildirilmiştir (Choi ve diğerleri, 2013). Evans ve diğerleri (2014), egzersizin farelerde *Bacteroidetes*'i artırırken *Firmicutes*'i azalttığı sonucuna varmıştır, bu da egzersizin zayıf farelere benzer bir mikrobiyal bileşim üreterek diyetle bağlı obezitenin önlenmesinde önemli bir rol oynadığı söylenebilir. Çalışmamızın bulgularına bakıldığında, düzenli egzersize katılım sağlamayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda *Firmicutes* filumunun cins düzeyinde *Ruminococcaceae_Clostridium*'un yüksek oranda bulunması otizm spektrum bozukluğu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, düzenli egzersize katılımın otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda *Firmicutes* ailesinden *Clostridia* sınıfına ait cins düzeyinde *Megasphaera*, *Megamonas*, *Megasphaera_s* ve *Megamonas_s*, göreceli bolluğunun arttığı gözlenmiştir.

Literatürü incelediğimizde düşük *Megasphaera* bolluğu hem enfeksiyon sırasında hem de ishal semptomlarıyla ilişkili olduğu belirtilmektedir (Carey ve diğerleri, 2021). Otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde, *Clostridium*'un anlamlı derecede farklı olduğu ve kontrollere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (Berding ve Donovan, 2018; Coretti ve diğerleri, 2018; Li ve diğerleri, 2019; Zhang ve diğerleri, 2018). Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda bu cinsin yüzdesinin arttığını bildiren önceki meta-analizlerle uyumluydu (Iglesias-Vázquez ve diğerleri, 2020; Xu ve diğerleri, 2019). Bazı çalışmalarda *Bacteroidetes* filumundan cins düzeyinde *Prevotella* anlamlı derecede farklıydı ve çoğunluğunda bolluğu azalmıştı (Ma ve diğerleri, 2019; Plaza-Díaz ve diğerleri, 2019; Zou ve diğerleri, 2020). Bir meta-analizde, *Prevotella*'nın otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda rolünü araştırdı ancak anlamlı sonuçlar bildirmemiştir (Andreo-Martínez ve diğerleri, 2022). Otizm spektrum bozukluğu ile ilişkili olanın *Prevotella* cinsinde bir artış mı yoksa azalma mı olduğu belirsizliğini korumaktadır (Levkova ve diğerleri, 2023). Bununla birlikte *Prevotella* bolluğunun azalması aynı zamanda dahil edilen otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar tarafından tüketilen Batı gıdalarının tüketimi ile de açıklanabilir (Gorvitovskaia ve diğerleri, 2016). Bu nedenle *Prevotella* cinsinin rolü açık bir soru olmaya devam etmektedir.

5.1. Sonuç

Çalışmamızda sonuç olarak, düzenli egzersize katılan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanların düzenli egzersize katılmayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlara göre daha yüksek filum düzeyinde *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria* ve *Proteobacteria* göreceli bolluğunu arttırdığını bulduk. Ayrıca düzenli egzersize katılım sağlayan otizm spektrum bozukluğu olan adölesanların egzersize katılım göstermeyen otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlara göre *Leptotrichiaceae*, *Neisseriaceae*, *Megasphaera*, *Veillonella*, *Megamonas*, *Neisseria*, *Lactobacillus iners*, *Megasphaera_s_*, *Megamonas_s_*, *Prevotella melaninogenica*, *Veillonella_s_* ve *Neisseria_s_* göreceli bolluğunun daha yüksek olduğunu tespit ettik. Çok sayıda çalışma, otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda bağırsak mikrobiyotasının değiştiğini zaten göstermiştir (Liu ve diğerleri, 2019; Ma ve diğerleri, 2019; Zhang ve diğerleri, 2018). Bu bağlamda egzersiz aracılığıyla otizm spektrum bozukluğu bireylerde gastrointestinal semptomlarını ve tekrarlayıcı davranışlarını iyileştirmek için egzersizin bu bireyler üzerindeki olası potansiyel etkilerini ve bağırsak mikrobiyotasının otizm spektrum bozukluğu olan bireyler için bir egzersiz tedavisi olarak potansiyelini araştırmaya yönelik daha birçok deneysel çalışmalara ihtiyacın olduğu görülmektedir (Xue ve diğerleri, 2023). Bu çalışma, bağırsak mikrobiyota topluluğunun yapısı düzenli egzersize katılım ile

ilişkiliydi ve bağırsak mikrobiyota analizi otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda semptomolojiye katkıda bulunabilir. Bu nedenle farmakolojik olmayan bir tedavi yöntemi olarak egzersiz programları aracılığı ile bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi gelecekte otizm spektrum bozukluğu tedavisi için yeni bir strateji olabilir.

5.2. Öneriler

Bu çalışmanın çeşitli sınırlılıkları ve eksiklikleri bulunmaktadır. İlk olarak, çalışmada egzersiz türü kategorileri ve gastrointestinal sistemle ilgili klinik veriler eksiktir. İkinci olarak, idrar metabolitleri ile bağırsak mikrobiyotasındaki bakterilerin göreceli bollukları arasında korelasyona bakılamamıştır. Üçüncü olarak, çeşitli faktörler nedeniyle katılımcıların diyetlerinin derinlemesine bir analizi yapılamamıştır. Egzersiz ve diyet bağırsak mikrobiyotasını etkileyen en önemli faktörler arasında yer almaktadır. Bu nedenle, düzenli egzersize katılım dahil olmak üzere diyetin rolünü analiz etmek için egzersiz ve diyetle ilgili fizyolojik verilere dayanan çalışmaların yürütülmesi gerekmektedir.

Kullanılan farklı mikrobiyolojik yöntemler ile bakterilerin tür düzeyindeki kantitatif ve fonksiyonel değişiklikleri de farklı sonuçlar ortaya çıkarabilmektedir. Bu bağlamda araştırmacıların ileri mikrobiyolojik yöntemler kullanarak veya geliştirerek sonuçların detaylandırılması adına katkı sağlayabilecektir.

Katılımcıların bağırsak mikrobiyotasını etkileyebilecek durumlara (iştah alımını etkileyen ilaçlar kullanma, antibiyotik, prebiyotik, probiyotik veya simbiyotik tedaviler almak vb.) sahip olmamasına rağmen; beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzındaki ve haftalık fiziksel aktivite düzeyindeki farklılıklar, coğrafi bölge ve genetik gibi faktörler çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir. Bu bağlamda bu faktörler göz önünde bulundurularak çalışmaların dizayn edilmesi oldukça kritik bir öneme sahip olacaktır.

Çalışmamızdan elde edilen veriler ışığında, egzersizin otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde tekrarlayıcı davranışları azalttığı kanıtlamıştır. Bu doğrultuda, düzenli egzersize katılımın otizm spektrum bozukluğu belirti şiddetinde düşme ve davranış problemlerinde iyileşme sağlayarak daha sağlıklı bir bağırsak mikrobiyal yapısına sahip olmasını desteklediğini söyleyebiliriz. Otizm spektrum bozukluğu sınıflandırması (otizm belirti şiddetine göre sınıflandırılan), cinsiyet ve yaş faktörleri bağırsak mikrobiyota kompozisyonunun oluşumunu etkileyebilmektedir. Çalışmamızın güçlü yönlerinden biri de otizm spektrum bozukluğu olan katılımcıların erkek ağır otizm spektrum bozukluğu sınıfına sahip aynı yaş aralıklarında olmasıydı. Gelecekte yapılacak olan çalışmalarda otizm spektrum bozukluğu olan bireylerin sınıflandırmaları arasında (hafif-orta-ağır), cinsiyetler arasında (erkek-kız) veya farklı yaş

grupları arasında (bebek, çocuk, genç yetişkin) bağırsak mikrobiyal kompozisyon değerlendirmesi ve mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini üzerinde rol oynayan metabolitlerin karşılaştırılması bu alanda yapılacak pek çok çalışmaya ışık tutacaktır.

Çalışmamız, düzenli egzersize katılım gösteren otizm spektrum bozukluğu olan adölesanların bağırsak mikrobiyota bileşiminin düzenli egzersize katılım göstermeyen çocuklardan farklı olduğunu ortaya koymuştur. Pek çok klinik araştırmalar ve hayvan çalışmaları, antibiyotik, probiyotik, prebiyotik kullanarak ve mikrobiyota transfer tedavisi ile bağırsak mikrobiyotasının bileşiminin yeniden dengelenmesinin ardından otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar ve adölesanların nörolojik fonksiyonunda, davranışında ve komorbid semptomlarında değişiklikler olduğunu bildirmiştir. Bağırsak mikrobiyotasının modülasyonuna dayalı yeni tedavilerin ortaya çıkışı göz önüne alındığında, müdahale tedavilerinin etkinliğini değerlendiren bireysel bağırsak bakteri profilinin karakterize edilmesi, otizm spektrum bozukluğu olan bireyler için daha iyi bir yaşam kalitesi sağlamasına yardımcı olabilir. Bu bağlamda çalışmamız, otizm spektrum bozukluğu olan adölesanların bağırsak mikrobiyotasını değerlendirerek, tamamlayıcı bir tedavi yöntemi olarak egzersizin, otizm spektrum bozukluğu olan adölesanlarda kişiselleştirilmiş mikrobiyal müdahaleye katkıda bulunduğunu söyleyebiliriz. Bu bulgulara dayanarak, bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesinde oldukça önemli bir yere sahip olan egzersiz programları, otizm spektrum bozukluğu olan adölesanların fiziksel uygunluk durumları da göz önünde bulundurularak iyi planlanmış (egzersiz türü, şiddeti, süresi, yoğunluğu vb.), diyet kontrolü ile sağlığı teşvik eden bakteri türlerinin daha fazla bolluğunu, mikrobiyal çeşitliliğin artmasını ve mikrobiyal ilişkili metabolitleri module etmesi ve gelişmiş gastrointestinal bariyer fonksiyonu sağlayabilir.

KAYNAKÇA

- Aas, J.A., Griffen, A.L., Dardis, S.R., Lee, A.M., Olsen, I., Dewhirst, F.E., Leys, E.J., Paster, B.J. (2008). Bacteria of dental caries in primary and permanent teeth in children and young adults, *J Clin Microbiol*, 46(4):1407–1417. <https://doi.org/10.1128/jcm.01410-07>.
- Adams, J.B., Johansen, L.J., Powell, L.D., Quig, D., Rubin, R.A. (2011). Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism—comparisons to typical children and correlation with autism severity, *BMC Gastroenterology*, 11(1), 2. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-11-22>.
- Agus, A., Planchais, J., Sokol, H. (2018). Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host Microbe*, 23 716–724. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.003>.
- Ajram, L.A., Horder, J., Mendez, M.A., Galanopoulos, A., Brennan, L.P., Wichers, R.H., Robertson, D.M., Murphy, C.M., Zinkstok, J., Ivin, G., Heasman, M., Meek, D., Tricklebank, M.D., Barker, G.J., Lythgoe, D.J., Edden, R.A.E., Williams. S.C., Murphy. D.G.M., McAlonan, G.M. (2017). Shifting brain inhibitory balance and connectivity of the prefrontal cortex of adults with autism spectrum disorder. *Transl Psychiatry*, 7(5):e1137. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.104>.
- Akazawa, N., Nakamura, M., Eda, N., Murakami, H., Nakagata, T., Nanri, H., Park, J., Hosomi, K., Mizuguchi, K., Kunisawa, J., Miyachi, M., Hoshikawa, M. (2023). Gut microbiota alternation with training periodization and physical fitness in Japanese elite athletes. *Front Sports Act Living*. 5:1219345. <https://doi: 10.3389/fspor.2023.1219345>.
- Akbari, E., Asemi, Z., Daneshvar Kakhaki, R., Bahmani, F., Kouchaki, E., Tamtaji, O. R., Hamidi, G.A., Salami, M. (2016). Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer’s Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. *Front. Aging Neurosci*, 8, 256. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00256>.
- Allen, J.M., Berg, Miller, M.E., Pence, B.D., Whitlock, K., Nehra, V., Gaskins, H.R., White, B.A., Fryer, J.D., Woods, J.A. (2015). Voluntary and forced exercise differentially alters the gut microbiome in C57BL/6J mice. *J Appl Physiol*. 118(8):1059–1066. <https://doi: 10.1152/japplphysiol.01077.2014>.
- Allen, J.M., Mailing, L.J., Niemi, G.M., Moore, R., Cook, M.D., White, B.A., Holscher, H.D., Woods, J.A. (2018). Exercise alters gut microbiota composition and function in lean

- and obese humans. *Med Sci Sports Exerc.* 50:747–757. <https://doi:10.1249/MSS.0000000000001495>.
- Almeida, A., Mitchell, A. L., Boland, M., Forster, S. C., Gloor, G. B., Tarkowska, A., Lawley, T. D., Finn, R.D. (2019). A new genomic blueprint of the human gut microbiota. *Nature* 2019, 568, 499–504. <https://doi:10.1038/s41586-019-0965-1>.
- Al-Otaish, H., Al-Ayadhi, L., Bjorklund, G., Chirumbolo, S., Urbina, M.A., El-Ansary, A. (2018). Relationship between absolute and relative ratios of glutamate, glutamine and GABA and severity of autism spectrum disorder. *Metab. Brain Dis.* 33:843–854. <https://doi:10.1007/s11011-018-0186-6>.
- Al-Qabandi, M., Gorter, J.W., Rosenbaum, P. (2011). Early autism detection: are we ready for routine screening? *Pediatrics* 2011; 128: e211–17 <https://doi:10.1542/peds.2010-1881>.
- Aman, M.G., Kasper, W., Manos, G., Mathew, S., Marcus, R., Owen, R., et al. (2010). Line-Item Analysis of the Aberrant Behavior Checklist: Results from Two Studies of Aripiprazole in the Treatment of Irritability Associated with Autistic Disorder. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 20 415–422. <https://doi:10.1089/cap.2009.0120>.
- American Psychiatric Association (APA) (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* DSM-3 3rd (1980).
- American Psychiatric Association (APA) (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth Edn (American Psychiatric Association, 1994).
- American Psychiatric Association (APA) (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. APA; Arlington, VA, USA.
- Amon, P., Sanderson, I. (2017). What is the microbiome? *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 102(5):257-260. <https://doi:10.1136/archdischild-2016-311643>
- An, J.Y., Lin, K., Zhu, L., Werling, D.M., Dong, S., Brand, H., Wang, H.Z., Zhao, X., Schwartz, G.B., Collins, R.L., et al. (2018). Genome-wide de novo risk score implicates promoter variation in autism spectrum disorder. *Science.* 362:eaat6576. <https://doi:10.1126/science.aat6576>.
- Andrade, S. E., Raebel, M. A., Brown, J., Lane, K., Livingston, J., Boudreau, D., ... Platt, R. (2008). Use of antidepressant medications during pregnancy: A multisite study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 198 (194 e1-e5). <https://doi:10.1016/j.ajog.2007.07.036>.
- Andre, P., Laugerette, F., Feart, C. (2019). Metabolic Endotoxemia: A Potential Underlying Mechanism of the Relationship between Dietary Fat Intake and Risk for Cognitive Impairments in Humans? *Nutrients.* 11. <https://doi:10.3390/nu11081887>.

- Andreo-Martínez, P., Rubio-Aparicio, M., Sánchez-Meca, J., Veas, A., Martínez-González, A.E. (2022). A meta-analysis of gut microbiota in children with autism. *J. Autism Dev. Disord.* 52:1374–1387. [https://doi: 10.1007/s10803-021-05002-y](https://doi.org/10.1007/s10803-021-05002-y).
- Aniszewski, E., Almeida, H., Alvernaz, A. (2020). Benefits of Physical Activity for the Development of Autistic Children. *Int. Phys. Med. Rehabil. J.* 5:79–80. [https://doi: 10.15406/ipmrj.2020.05.00233](https://doi.org/10.15406/ipmrj.2020.05.00233).
- Anitha, M., Vijay-Kumar, M., Sitaraman, S.V., Gewirtz, A.T., Srinivasan, S. (2012). Gut microbial products regulate murine gastrointestinal motility via Toll-like receptor 4 signaling. *Gastroenterology*. 143(4):1006-16.e4. [https://doi: 10.1053/j.gastro.2012.06.034](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.034).
- Ansari, F., Pourjafar, H., Tabrizi, A., Homayouni, A. (2020). The Effects of Probiotics and Prebiotics on Mental Disorders: A Review on Depression, Anxiety, Alzheimer, and Autism Spectrum Disorders. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 21, 555–565. [https://doi: 10.2174/1389201021666200107113812](https://doi.org/10.2174/1389201021666200107113812).
- Aragon-Vela, J., Solis-Urra, P., Ruiz-Ojeda, F.J., Alvarez-Mercado, A.I., Olivares-Arancibia, J., Plaza-Diaz, J. (2021). Impact of Exercise on Gut Microbiota in Obesity. *Nutrients*. 13:3999. [https://doi: 10.3390/nu13113999](https://doi.org/10.3390/nu13113999).
- Araque, A., Parpura, V., Sanzgiri, R.P., Haydon, P.G. (1999). Tripartite synapses: Glia, the unacknowledged partner. *Trends Neurosci.* 22:208–215. [https://doi: 10.1016/S0166-2236\(98\)01349-6](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(98)01349-6).
- Arentsen, T., Qian, Y., Gkotzis, S., Femenia, T., Wang, T., Udekwu, K., Forssberg, H., Diaz Heijtz, R. (2017). The bacterial peptidoglycan-sensing molecule Pglyrp2 modulates brain development and behavior. *Mol Psychiatry*. 22(2):257-266. [https://doi: 10.1038/mp.2016.182](https://doi.org/10.1038/mp.2016.182).
- Asano, Y., Hiramoto, T., Nishino, R., Aiba, Y., Kimura, T., Yoshihara, K., Koga, Y., Sudo, N. (2012). Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am. J. Physiol. Liver Physiol.* 303:G1288–G1295. [https://doi: 10.1152/ajpgi.00341.2012](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00341.2012).
- Asperger, H. (1944). Die “autistischen Psychopathen” im Kindersalter. *Arch. Psychiatr. Nervenkrankheiten*. 117:76–136. [https://doi: 10.1007/BF01837709](https://doi.org/10.1007/BF01837709).
- Astbury, S.M., Corfe, B.M. (2012). Uptake and metabolism of the short-chain fatty acid butyrate, a critical review of the literature. *Curr Drug Metab.* 13(6):815-21. [https://doi: 10.2174/138920012800840428](https://doi.org/10.2174/138920012800840428).

- Astorino, T., Baker, J., Brock, S., Dalleck, L., Goulet, E., Gotshall, R., Hutchison, A., Knight-Maloney, M., Kravitz, L., Laskin, J. (2012). Beneficial Effects of Clinical Exercise Rehabilitation for Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder (ASD) *J. Exerc. Physiol.* 15:71–79.
- Averill, C., Anthony, M. A., Baldrian P., Finkbeiner, F., van den Hoogen, J., Kiers, T., Kohout, P., Hirt, E., Smith, G. R., Crowther, T.W. (2022). Defending Earth's terrestrial microbiome. *Nat. Microbiol.* 7, 1717. [https://doi: 10.1038/s41564-022-01228-3](https://doi.org/10.1038/s41564-022-01228-3).
- Ayvazoglu, N.R., Kozub, F.M., Butera, G., Murray, M.J. (2015). Determinants and challenges in physical activity participation in families with children with high functioning autism spectrum disorders from a family systems perspective. *Research in Developmental Disabilities*, 47, 93–105. [https://doi: 10.1016/j.ridd.2015.08.015](https://doi.org/10.1016/j.ridd.2015.08.015).
- Babinska, K., Celusakova, H., Belica, I., Szapuova, Z., Waczulikova, I., Nemcsicsova, D., Tomova, A., Ostatnikova, D. (2020). Gastrointestinal symptoms and feeding problems and their associations with dietary interventions, food supplement use, and behavioral characteristics in a sample of children and adolescents with autism spectrum disorders. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 17:6372. [https://doi: 10.3390/ijerph17176372](https://doi.org/10.3390/ijerph17176372).
- Bahrami, F., Movahedi, A., Marandi, S.M., Abedi, A. (2012). Kata techniques training consistently decreases stereotypy in children with autism spectrum disorder. *Res. Dev. Disabil.* 33:1183–1193. [https://doi: 10.1016/j.ridd.2012.01.018](https://doi.org/10.1016/j.ridd.2012.01.018).
- Bahrami, F., Movahedi, A., Marandi, S.M., Sorensen, C. (2016). The Effect of Karate Techniques Training on Communication Deficit of Children with Autism Spectrum Disorders. *J. Autism Dev. Disord.* 46:978–986. [https://doi: 10.1007/s10803-015-2643-y](https://doi.org/10.1007/s10803-015-2643-y).
- Baio, J., Wiggins, L., Christensen, D.L., Maenner, M.J., Daniels, J., Warren, Z., Kurzius-Spencer, M., Zahorodny, W., Robinson Rosenberg, C., White, T., et al. (2018). Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill. Summ.* 67:1–23. [https://doi: 10.15585/mmwr.ss6706a1](https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6706a1).
- Baker, E., Richdale, A., Short, M., Gradisar, M. (2013). An investigation of sleep patterns in adolescents with high-functioning autism spectrum disorder compared with typically developing adolescents. *Developmental Neuropsychology*, 16(3), 155–165. [https://doi: 10.3109/17518423.2013.765518](https://doi.org/10.3109/17518423.2013.765518).
- Baleato, C. L., Ferguson, J. J. A., Oldmeadow, C., Mishra, G. D., Garg, M. L. (2022). Plant-

- Based Dietary Patterns versus Meat Consumption and Prevalence of Impaired Glucose Intolerance and Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study in Australian Women. *Nutrients*. 14, 4152. [https://doi: 10.3390/nu14194152](https://doi.org/10.3390/nu14194152).
- Bandini, L.G., Gleason, J., Curtin, C., Lividini, K., Anderson, S.E., Cermak, S.A., ... Must, A. (2013). Comparison of physical activity between children with autism spectrum disorders and typically developing children. *Autism*, 17(1), 44–54. [https://doi: 10.1177/1362361312437416](https://doi.org/10.1177/1362361312437416).
- Baquero, F., Nombela, C. (2012). The microbiome as a human organ. *Clin Microbiol Infect*. 18 (Suppl 4), 2–4. [https://doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03916.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03916.x).
- Barbosa, R.S.D., Vieira-Coelho, M.A. (2020). Probiotics and prebiotics: focus on psychiatric disorders - a systematic review. *Nutr. Rev*. 78, 437–450. [https://doi: 10.1093/nutrit/nuz080](https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz080).
- Barcenilla, A., Pryde, S.E., Martin, J.C., Duncan, S.H., Stewart, C.S., Henderson, C., Flint, H. J. (2000). Phylogenetic relationships of butyrate-producing bacteria from the human gut. *Appl. Environ. Microbiol*. 66, 1654–1661. [https://doi: 10.1128/AEM.66.4.1654-1661.2000](https://doi.org/10.1128/AEM.66.4.1654-1661.2000).
- Barka, E.A., Vatsa, P., Sanchez, L., Gaveau-Vaillant, N., Jacquard, C., Meier-Kolthoff, J.P., Klenk, H.P., Clément, C., Ouhdouch, Y., van Wezel, G.P. (2015). Taxonomy, Physiology, and Natural Products of Actinobacteria. *Microbiol Mol Biol Rev*. 80(1):1-43. [https://doi: 10.1128/MMBR.00019-15](https://doi.org/10.1128/MMBR.00019-15).
- Barker, J., Smith Byrne, K., Doherty, A., Foster, C., Rahimi, K., Ramakrishnan, R., Woodward, M., Dwyer, T. (2019). Physical activity of UK adults with chronic disease: Cross-sectional analysis of accelerometer-measured physical activity in 96 706 UK Biobank participants. *Int. J. Epidemiol*. 48:1167–1174. [https://doi: 10.1093/ije/dyz148](https://doi.org/10.1093/ije/dyz148).
- Baron-Cohen, S., Leslie, A.M., Frith, U. (1985). Does the autistic child have a “theory of mind”? *Cognition*. 21:37–46. [https://doi: 10.1016/0010-0277\(85\)90022-8](https://doi.org/10.1016/0010-0277(85)90022-8).
- Barrett, E., Ross, R.P., O’Toole, P.W., Fitzgerald, G.F., Stanton, C. (2012). γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J. Appl. Microbiol*. 113, 411–417. [https://doi: 10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x).
- Bartak, L., Rutter, M. (1973). Special educational treatment of autistic children: A comparative study–II. Follow-up findings and implications for services. *J. Child Psychol. Psychiatry*. 14:161–179. [https://doi: 10.1111/j.1469-7610.1973.tb01185.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1973.tb01185.x).
- Barton, W., Penney, N.C., Cronin, O., Garcia-Perez, I., Molloy, M.G., Holmes, E., Shanahan, F., Cotter, P.D., O’Sullivan, O. (2018). The microbiome of professional athletes differs

- from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level. *Gut*. 67(4):625–633. [https://doi: 10.1136/gutjnl-2016-313627](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313627).
- Bashir, Y., Khan, A.U. (2022). The interplay between the gut-brain axis and the microbiome: A perspective on psychiatric and neurodegenerative disorders. *Front Neurosci*. 16:1030694. [https://doi: 10.3389/fnins.2022.1030694](https://doi.org/10.3389/fnins.2022.1030694).
- Baum, S., Stevenson, R., Wallace, M. (2015). Behavioral, perceptual, and neural alterations in sensory and multisensory function in autism spectrum disorder. *Progress in Neurobiology*. 134, 140–160. [https://doi: 10.1016/j.pneurobio.2015.09.007](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.09.007).
- Bauman, M.L. (2010). Medical comorbidities in autism: challenges to diagnosis and treatment, *Neurotherapeutics*. 7, 320–7. [https://doi: 10.1016/j.nurt.2010.06.001](https://doi.org/10.1016/j.nurt.2010.06.001).
- Beaumont, W. (1833). *Experiments and Observations on the Gastric Juice and the Physiology of Digestion*. Edinburgh: Maclachlan and Stewart, 1833.
- Begeer, S., Mandell, D., Wijnker-Holmes, B., Venderbosch, S., Rem, D., Stekelenburg, F., Koot, H.M. (2013). Sex differences in the timing of identification among children and adults with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 43(5):1151-6. [https://doi: 10.1007/s10803-012-1656-z](https://doi.org/10.1007/s10803-012-1656-z).
- Belda-Ferre, P., Alcaraz, L.D., Cabrera-Rubio, R., Romero, H., Simón-Soro, A., Pignatelli, M., Mira, A. (2011). The oral metagenome in health and disease. *The ISME journal*. 6(1):46–56. [https://doi: 10.1038/ismej.2011.85](https://doi.org/10.1038/ismej.2011.85).
- Belizário, J. E., Napolitano, M. (2015). Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. *Front. Microbiol*. 6, 1050. [https://doi: 10.3389/fmicb.2015.01050](https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01050).
- Bell, S.L., Audrey, S., Gunnell, D., Cooper, A., Campbell, R. (2019). The relationship between physical activity, mental wellbeing and symptoms of mental health disorder in adolescents: A cohort study. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* 16:1–12. [https://doi: 10.1186/s12966-019-0901-7](https://doi.org/10.1186/s12966-019-0901-7).
- Bellono, N. W., Bayrer, J. R., Leitch, D.B., Castro, J., Zhang, C., O'Donnell, T.A., Brierley, S.M., Ingraham, H.A., Julius, D. (2017). Enterochromaffin Cells Are Gut Chemosensors that Couple to Sensory Neural Pathways. *Cell*. 170, 185–198.e16. [https://doi: 10.1016/j.cell.2017.05.034](https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.034).
- Bercik, P., Park, A.J., Sinclair, D., Khoshdel, A., Lu, J., Huang, X., Deng, Y., Blennerhassett, P.A., Fahnstock, M., Moine, D., Berger, B., Huizinga, J.D., Kunze, W., McLean, P.G., Bergonzelli, G.E., Collins, S.M., Verdu, E.F. (2011). The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain

- communication. *Neurogastroenterol Motil.* 23(12):1132-9. [https://doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01796.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01796.x).
- Berding, K., Donovan, S.M. (2018). Diet can impact microbiota composition in children with autism spectrum disorder. *Front. Neurosci.* 12:515. [https://doi: 10.3389/fnins.2018.00515](https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00515).
- Berer, K., Gerdes, L.A., Cekanaviciute, E., Jia, X., Xiao, L., Xia, Z., Liu, C., Klotz, L., Stauffer, U., Baranzini, S.E., Kümpfel, T., Hohlfeld, R., Krishnamoorthy, G., Wekerle, H. (2017). Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 114(40):10719-10724. [https://doi: 10.1073/pnas.1711233114](https://doi.org/10.1073/pnas.1711233114).
- Berer, K., Mues, M., Koutoulos, M., Rasbi, Z.A., Boziki, M., Johnner, C., Wekerle, H., Krishnamoorthy, G. (2011). Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination, *Nature*, 479, 538–541. [https://doi: 10.1038/nature10554](https://doi.org/10.1038/nature10554).
- Berg, G., Rybakova, D., Fischer, D., Cernava, T., Vergès, M.-C.C., Charles, T., Chen, X., Cocolin, L., Eversole, K., Corral, G.H., et al. (2020). Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 8, 103. [https://doi: 10.1186/s40168-020-00875-0](https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0).
- Berman, S., Suyenobu, B., Naliboff, B.D., Bueller, J., Stains, J., Wong, H., et al. (2012). Evidence for alterations in central noradrenergic signaling in irritable bowel syndrome. *Neuroimage*. 63(4):1854-63. [https://doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.08.028](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.08.028).
- Bermon, S., Petrizz, B., Kajenienė, A., Prestes, J., Castell, L., Franco, O.L. (2015). The microbiota: an exercise immunology perspective. *Exerc Immunol Rev.* 21:9.
- Bernard-Raichon, L., Venzon, M., Klein, J., Axelrad, J.E., Zhang, C., Sullivan, A.P., Hussey, G.A., Casanovas-Massana, A., Noval, M.G., Valero-Jimenez, A.M., et al. (2022). Gut microbiome dysbiosis in antibiotic-treated COVID-19 patients is associated with microbial translocation and bacteremia. *Nat. Commun.* 13, 5926. [https://doi: 10.1038/s41467-022-33395-6](https://doi.org/10.1038/s41467-022-33395-6).
- Bernasconi, R., Jones, R.S., Bittiger, H., Olpe, H.R., Heid, J., Martin, P., Klein, M., Loo, P., Braunwalder, A., Schmutz, M. (1986). Dose pipicolinic acid interact with the central GABA-ergic system?. *J. Neural Transm.* 67, 175–189. [https://doi: 10.1007/BF01243346](https://doi.org/10.1007/BF01243346).
- Berthoud, H.-R., Neuhuber, W.L. (2000). Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. *Auton. Neurosci.* 85:1–17. [https://doi: 10.1016/S1566-0702\(00\)00215-](https://doi.org/10.1016/S1566-0702(00)00215-)

0.

- Bertoldi, M., Cellini, B., Paiardini, A., Di Salvo, M., Borrivoltattorni, C. (2003). Treponema denticola cystalysin exhibits significant alanine racemase activity accompanied by transamination: Mechanistic implications. *Biochem. J.* 371:473–483. . [https://doi: 10.1042/bj20020875](https://doi.org/10.1042/bj20020875).
- Bhattacharya, A., Kaphzan, H., Alvarez-Dieppa, A.C., Murphy, J.P., Pierre, P., Klann, E. (2012). Genetic removal of p70 S6 kinase 1 corrects molecular, synaptic, and behavioral phenotypes in fragile X syndrome mice. *Neuron*. 76(2):325-37. . [https://doi: 10.1016/j.neuron.2012.07.022](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.07.022).
- Bhattarai, Y., Williams, B.B., Battaglioli, E.J., Whitaker, W.R., Till, L., Grover, M., Linden, D.R., Akiba, Y., Kandimalla, K.K., Zachos, N.C., Kaunitz, J.D., Sonnenburg, J.L., Fischbach, M.A., Farrugia, G., Kashyap, P.C. (2018). Gut Microbiota-Produced Tryptamine Activates an Epithelial G-Protein-Coupled Receptor to Increase Colonic Secretion. *Cell Host Microbe*. 23(6):775-785.e5. [https://doi: 10.1016/j.chom.2018.05.004](https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.004).
- Bidell, M.R., Hobbs, A.L.V., Lodise, T.P. (2022). Gut microbiome health and dysbiosis: A clinical primer. *Pharmacotherapy*. 42(11):849-857. . [https://doi: 10.1002/phar.2731](https://doi.org/10.1002/phar.2731).
- 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., Relman, D.A. (2010). Bacterial diversity in the oral cavity of ten healthy individuals. *The ISME journal*. 4(8):962–974. . [https://doi: 10.1038/ismej.2010.30](https://doi.org/10.1038/ismej.2010.30).
- Birney, E., Stamatoyannopoulos, J.A., Dutta, A., Guigó, R., Gingeras, T.R., Margulies, E.H., Weng, Z., Snyder, M., Dermitzakis, E.T., Stamatoyannopoulos, J.A., et al. (2007). Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. *Nature*. 447, 799–816. . [https://doi: 10.1038/nature05874](https://doi.org/10.1038/nature05874).
- Blacher, E., Bashiardes, S., Shapiro, H., Rothschild, D., Mor, U., Dori-Bachash, M., Kleimeyer, C., Moresi, C., Harnik, Y., Zur, M., Zabari, M., Brik, R.B., Kviatcovsky, D., Zmora, N., Cohen, Y., Bar, N., Levi, I., Amar, N., Mehlman, T., Brandis, A., Biton, I., Kuperman, Y., Tsoory, M., Alfahel, L., Harmelin, A., Schwartz, M., Israelson, A., Arike, L., Johansson, M.E.V., Hansson, G.C., Gotkine, M., Segal, E., Elinav, E. (2019). Potential roles of gut microbiome and metabolites in modulating ALS in mice. *Nature*. 572(7770):474-480. [https://doi: 10.1038/s41586-019-1443-5](https://doi.org/10.1038/s41586-019-1443-5).
- Bleuze, L., Triaca, V., Borreca A. (2021). FMRP-Driven Neuropathology in Autistic Spectrum Disorder and Alzheimer’s disease: A Losing Game. *Front. Mol. Biosci.* 8:699613.

- [https://doi: 10.3389/fmolb.2021.699613](https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.699613).
- Bohórquez, D.V., Shahid, R.A., Erdmann, A., Kreger, A.M., Wang, Y., Calakos, N., Wang, F., Liddle, R.A. (2015). Neuroepithelial circuit formed by innervation of sensory enteroendocrine cells. *J Clin Invest.* 125(2):782-6. [https://doi: 10.1172/JCI78361](https://doi.org/10.1172/JCI78361).
- Bolton, P., Macdonald, H., Pickles, A., Rios, P., Goode, S., Crowson, M., ... Rutter, M. (1994). A case-control family history study of autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 35(5), 877–900.
- Bonaz, B., Bazin, T., Pellissier S. (2018). The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front. Neurosci.* 12:49. [https://doi: 10.3389/fnins.2018.00049](https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00049).
- Bonnel, A., Mottron, L., Peretz, I., Trudel, M., Gallun, E., & Bonnel, A. M. (2003). Enhanced pitch sensitivity in individuals with autism: A signal detection analysis. *Journal of Cognitive Neuroscience* 15(2), 226–235. [https://doi: 10.1162/089892903321208169](https://doi.org/10.1162/089892903321208169).
- Borgi, M., Loliva, D., Cerino, S., Chiarotti, F., Venerosi, A., Bramini, M., Nonnis, E., Marcelli, M., Vinti, C., De Santis, C., et al. (2016). Effectiveness of a Standardized Equine-Assisted Therapy Program for Children with Autism Spectrum Disorder. *J. Autism Dev. Disord.* 46:1–9. [https://doi: 10.1007/s10803-015-2530-6](https://doi.org/10.1007/s10803-015-2530-6).
- Borodovitsyna, O., Flamini, M., Chandler, D. (2017). Noradrenergic Modulation of Cognition in Health and Disease. *Neural Plast.* 2017:1–14. [https://doi: 10.1155/2017/6031478](https://doi.org/10.1155/2017/6031478).
- Borremans, E., Rintala, P., McCubbin, J.A. (2010). Physical fitness and physical activity in adolescents with asperger syndrome: a comparative study. *Adapted Physical Activity Quarterly.* 2010;27(4):308–320. [https://doi: 10.1123/apaq.27.4.308](https://doi.org/10.1123/apaq.27.4.308).
- Bosenberg, A.T., Brock-Utne, J.G., Gaffin, S.L., Wells, M.T., Blake, G.T. (1985). Strenuous exercise causes systemic endotoxemia. *J Appl Physiol.* 1988 Jul;65(1):106-8. [https://doi: 10.1152/jappl.1988.65.1.106](https://doi.org/10.1152/jappl.1988.65.1.106).
- Bougeard, C., Picarel-Blanchot, F., Schmid, R., Campbell, R., Buitelaar, J. (2021). Prevalence of autism spectrum disorder and co-morbidities in children and adolescents: a systematic literature review. *Front Psychiatry.* 12:744709. [https://doi: 10.3389/fpsy.2021.744709](https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.744709).
- Boukhris, T., Sheehy, O., Mottron, L., & Bérard, A. (2016). Antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in children. *JAMA Pediatrics* 170(2) (117-112). [https://doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3356](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.3356).
- Bowery, N.G., Smart, T.G. (2006). GABA and glycine as neurotransmitters: A brief history. *Br. J. Pharmacol.* 147((Suppl. 1)):S109–S119. [https://doi: 10.1038/sj.bjp.0706443](https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706443).

- Bozdagi, O., Tavassoli, T., Buxbaum, J.D. (2013). Insulin-like growth factor-1 rescues synaptic and motor deficits in a mouse model of autism and developmental delay. *Mol. Autism*. 4:9. [https://doi: 10.1186/2040-2392-4-9](https://doi.org/10.1186/2040-2392-4-9).
- Braak, H., Rüb, U., Gai, W. P., Del Tredici, K. (2003). Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J. Neural Transm (Vienna)*. 110, 517–536. <https://doi.org/10.1007/s00702-002-0808-2>.
- Braniste, V., Al-Asmakh, M., Kowal, C., Anuar, F., Abbaspour, A., Tóth, M., Korecka, A., Bakocevic, N., Ng, L.G., Kundu, P., Gulyás, B., Halldin, C., Hultenby, K., Nilsson, H., Hebert, H., Volpe, B.T., Diamond, B., Pettersson, S. (2014). The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med*. 6(263):263ra158. [https://doi: 10.1126/scitranslmed.3009759](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009759).
- Bravo, J.A., Forsythe, P., Chew, M.V., Escaravage, E., Savignac, H.M. Dinan, T.G., Bienenstock, J., Cryan, J.F. (2011). Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 16050–16055. <https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108>.
- Bray N. (2019). The microbiota–gut–brain axis. <https://www.nature.com/articles/d42859-019-00021-3> [Erişim Tarihi: 28.08.2023]
- Breit, S., Kupferberg, A., Rogler, G., Hasler, G. (2018). Vagus Nerve as Modulator of the Brain–Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders. *Front. Psychiatry*. 9:44. [https://doi: 10.3389/fpsy.2018.00044](https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00044).
- Breit, S., Kupferberg, A., Rogler, G., Hasler, G. (2018). Vagus Nerve as Modulator of the Brain–Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders. *Front. Psychiatry*. 9:44. [https://doi: 10.3389/fpsy.2018.00044](https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00044).
- Bremer, E., Crozier, M., Lloyd, M. (2016). A systematic review of the behavioural outcomes following exercise interventions for children and youth with autism spectrum disorder. *Autism*. 20:899–915. [https://doi: 10.1177/1362361315616002](https://doi.org/10.1177/1362361315616002).
- Bresnahan, M., Hornig, M., Schultz, A.F., Gunnes, N., Hirtz, D., Lie, K.K., Magnus, P., Reichborn-Kjennerud, T., Roth, C., Schjølberg, S. (2015). Association of maternal report of infant and toddler gastrointestinal symptoms with autism: Evidence from a prospective birth cohort. *JAMA Psychiatry*. 72:466-474. [https://doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.3034](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.3034).
- Bressa, C., Bailén-Andrino, M., Pérez-Santiago, J., González-Soltero, R., Pérez, M., Montalvo-

- Lominchar, M.G., Maté-Muñoz, J.L., Domínguez, R., Moreno, D., Larrosa, M., et al. (2017). Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. *PLoS One*. 12(2):e0171352. [https://doi:10.1371/journal.pone.0171352](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171352).
- Brock-Utne, J.G., Gaffin, S.L., Wells, M.T., Gathiram, P., Sohar, E., James, M.F., Morrell, D.F., Norman, R.J. (1988). Endotoxaemia in exhausted runners after a long-distance race. *S Afr Med J*. 73(9):533-6. PMID: 3375945.
- Broder-Fingert, S., Brazauskas, K., Lindgren, K., Iannuzzi, D., Van Cleave, J. (2014). Prevalence of overweight and obesity in a large clinical sample of children with autism. *Academic Pediatrics*. 14(4):408–414. [https://doi:10.1016/j.acap.2014.04.004](https://doi.org/10.1016/j.acap.2014.04.004).
- Bron, P. A., Kleerebezem, M., Brummer, R.J., Cani, P.D. Mercenier, A., MacDonald, T.T., Garcia-Ródenas, C.L., Wells, J.M. (2017). Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function?. *Br. J. Nutr.* 117, 93–107. [https://doi:10.1017/S0007114516004037](https://doi.org/10.1017/S0007114516004037).
- Brown, A.J., Goldsworthy, S.M., Barnes, A.A., Eilert, M.M., Tcheang, L., Daniels, D., Muir, A.I., Wigglesworth, M.J., Kinghorn, I., Fraser, N.J., et al. (2003). The Orphan G Protein-coupled Receptors GPR41 and GPR43 Are Activated by Propionate and Other Short Chain Carboxylic Acids. *J. Biol. Chem.* 278:11312–11319. [https://doi:10.1074/jbc.M211609200](https://doi.org/10.1074/jbc.M211609200).
- Brown, W.M., Davison, G.W., McClean, C.M., Murphy, M.H. (2015). A Systematic Review of the Acute Effects of Exercise on Immune and Inflammatory Indices in Untrained Adults. *Sports Med Open*. 1(1):35. [https://doi:10.1186/s40798-015-0032-x](https://doi.org/10.1186/s40798-015-0032-x).
- Bruce-Keller, A.J., Salbaum, J.M., Luo, M., Blanchard, E.I.V., Taylor, C.M., Welsh, D.A., Berthoud, H-R. (2015). Obese-type gut microbiota induce neurobehavioral changes in the absence of obesity. *Biol Psychiatry*. 77(7):607–615. [https://doi:10.1016/j.biopsych.2014.07.012](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.07.012).
- Brun, P., Giron, M.C., Qesari, M., Porzionato, A., Caputi, V., Zoppellaro, C., Banzato, S., Grillo, A.R., Spagnol, L., De Caro, R., Pizzuti, D., Barbieri, V., Rosato, A., Sturniolo, G.C., Martines, D., Zaninotto, G., Palù, G., Castagliuolo, I. (2013). Toll-like receptor 2 regulates intestinal inflammation by controlling integrity of the enteric nervous system. *Gastroenterology*. 145(6):1323-33. [https://doi:10.1053/j.gastro.2013.08.047](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.08.047).
- Brun, P., Gobbo, S., Caputi, V., Spagnol, L., Schirato, G., Pasqualin, M., Levorato, E., Palù, G., Giron, C., Castagliuolo, I. (2015). Toll like receptor-2 regulates production of glial-derived neurotrophic factors in murine intestinal smooth muscle cells. *Mol. Cell*.

- Neurosci.* 68:24–35. [https://doi: 10.1016/j.mcn.2015.03.018](https://doi.org/10.1016/j.mcn.2015.03.018).
- Buffington, S.A., Di Prisco, G.V., Auchtung, T.A., Ajami, N.J., Petrosino, J.F., Costa-Mattioli, M. (2016). Microbial Reconstitution Reverses Maternal Diet-Induced Social and Synaptic Deficits in Offspring. *Cell*. 165(7):1762-1775. [https://doi: 10.1016/j.cell.2016.06.001](https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.06.001).
- Buie, T., Campbell, D.B., Fuchs, G.J., Furuta, G.T., Levy, J., VandeWater, J., Whitaker, A.H., Atkins, D., Bauman, M.L., Beaudet, A.L. (2010). Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: A consensus report. *Pediatrics*. 125:S1–S18. [https://doi: 10.1542/peds.2009-1878C](https://doi.org/10.1542/peds.2009-1878C).
- Bull, M.J., Plummer, N.T. (2014). Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. *Integr. Med.* 13, 17–22.
- Burchill, E., Lymberopoulos, E., Menozzi, E., Budhdeo, S., McIlroy, J.R., Macnaughtan, J., Sharma, N. (2021). The Unique Impact of COVID-19 on Human Gut Microbiome Research. *Frontiers in Medicine*. 8, 652464. [https://10.3389/fmed.2021.652464](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.652464).
- Burton, C.E., Anderson, D.H., Prater, M.A., Dyches, T.T. (2013). Video self-modeling on an iPad to teach functional math skills to adolescents with autism and intellectual disability. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*, 28(2), 67–77. [https://10.1177/1088357613478829](https://doi.org/10.1177/1088357613478829).
- Butler, M.I., Mörk, S., Sandhu, K.V., Cryan, J.F., Dinan, T.G. (2019). The Gut Microbiome and Mental Health: What Should We Tell Our Patients?: Le microbiote Intestinal et la Santé Mentale: que Devrions-Nous dire à nos Patients?. *Can. J. Psychiatry*. 64, 747–760. [https://10.1177/0706743719874168](https://doi.org/10.1177/0706743719874168).
- Butterfield, D.A., Favia, M., Spera, I., Campanella, A., Lanza, M., Castegna, A. (2022). Metabolic Features of Brain Function with Relevance to Clinical Features of Alzheimer and Parkinson Diseases. *Molecules*. 27:951. [https://doi: 10.3390/molecules27030951](https://doi.org/10.3390/molecules27030951).
- Caballero, S., Pamer, E.G. (2015). Microbiota-mediated inflammation and antimicrobial defense in the intestine. *Annu. Rev. Immunol.* 33, 227–256. [https://10.1146/annurev-immunol-032713-120238](https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120238).
- Calvani, R., Picca, A., Lo Monaco, M.R., Landi, F., Bernabei, R., Marzetti, E. (2018). Of microbes and minds: a narrative review on the second brain aging. *Front Med*. 5:53. [https://doi: 10.3389/fmed.2018.00053](https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00053)
- Campistol, J., Díez-Juan, M., Callejón, L., Fernandez-De, Miguel, A., Casado, M., Garcia Cazorla, A., Lozano, R., Artuch, R. (2016). Inborn error metabolic screening in individuals with nonsyndromic autism spectrum disorders. *Dev. Med. Child Neurol*.

- 58:842–847. [https://doi: 10.1111/dmcn.13114](https://doi.org/10.1111/dmcn.13114).
- Canani, R.B., Costanzo, M.D., Leone, L., Pedata, M., Meli, R., Calignano, A. (2011). Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World J Gastroenterol.* 17(12):1519-28. [https://doi: 10.3748/wjg.v17.i12.1519](https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i12.1519).
- Cani, P.D. (2018). Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut.* 67, 1716–1725. <https://10.1136/gutjnl-2018-316723>.
- Carey, M.A., Medlock, G.L., Alam, M., Kabi, r M., Uddin, M.J., Nayak, U., Papin, J., Faruque, A.S.G., Haque, R., Petri, W.A., Gilchrist, C.A. (2021). Megasphaera in the Stool Microbiota Is Negatively Associated With Diarrheal Cryptosporidiosis. *Clin Infect Dis.* 73(6):e1242-e1251. [https://doi: 10.1093/cid/ciab207](https://doi.org/10.1093/cid/ciab207).
- Carey, M., Sheehan, D., Healy, S., Knott, F., Kinsella, S. (2022). The Effects of a 16-Week School-Based Exercise Program on Anxiety in Children with Autism Spectrum Disorder. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 19:5471. [https://doi: 10.3390/ijerph19095471](https://doi.org/10.3390/ijerph19095471).
- Caruso, R., Lo, B.C. Núñez, G. (2020). Host-microbiota interactions in inflammatory bowel disease. *Nat. Rev. Immunol.* 20, 411–426. <https://10.1038/s41577-019-0268-7>.
- Casanova, M.F. (2006). Neuropathological and genetic findings in autism: the significance of a putative minicolumnopathy. *Neuroscientist.* 12:435–441. [https://doi: 10.1177/1073858406290375](https://doi.org/10.1177/1073858406290375).
- Caspani, G., Kennedy, S., Foster, J.A., Swann, J. (2019). Gut microbial metabolites in depression: understanding the biochemical mechanisms. *Microbial cell (Graz, Austria).* 6, 454–481. <https://10.15698/mic2019.10.693>.
- Caspani, G., Swann, J. (2019). Small talk: Microbial metabolites involved in the signaling from microbiota to brain. *Curr. Opin. Pharmacol.* 48:99–106. [https://doi: 10.1016/j.coph.2019.08.001](https://doi.org/10.1016/j.coph.2019.08.001).
- Caspersen, C.J., Powell, K.E., Christenson, G.M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: Definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.* 100:126.
- Castro, J., Garcia, R.I., Kwok, S., Banerjee, A., Petravic, J., Woodson, J., Mellios, N., Tropea, D., Sur, M. (2014). Functional recovery with recombinant human IGF1 treatment in a mouse model of Rett Syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 111(27):9941-6. [https://doi: 10.1073/pnas.1311685111](https://doi.org/10.1073/pnas.1311685111).
- Castro-Nallar, E., Bendall, M., Perez-Losada, M., Sabuncyan, S., Severance, E.G., Dickerson, F.B., Schroeder, J.R., Yolken, R.H., Crandall, K.A. (2015). Composition, taxonomy and

- functional diversity of the oropharynx microbiome in individuals with schizophrenia and controls. *PeerJ*. 3:e1140. [https://doi: 10.7717/peerj.1140](https://doi.org/10.7717/peerj.1140).
- Cat, L.A. The Decade Of The Microbiome. <https://www.forbes.com/sites/linhanhcat/2019/12/31/decade-of-the-microbiome/?sh=7e621a679961> [Erişim Tarihi: 28.08.2023]
- Cella, V., Bimonte, V.M., Sabato, C., Paoli, A., Baldari, C., Campanella, M., Lenzi, A., et al. (2021). Nutrition and Physical Activity-Induced Changes in Gut Microbiota: Possible Implications for Human Health and Athletic Performance, *Foods*. 10(12), 3075. [https://doi: 10.3390/foods10123075](https://doi.org/10.3390/foods10123075).
- Cenit, M.C., Nuevo, I.C., Codoñer-Franch, P., Dinan, T.G., Sanz, Y. (2017). Gut microbiota and attention deficit hyperactivity disorder: new perspectives for a challenging condition. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 26:1081–92. [https://doi: 10.1007/s00787-017-0969-z](https://doi.org/10.1007/s00787-017-0969-z).
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2021). Autism Prevalence Higher in CDC’s ADDM Network. [(Yayınlanma tarihi; 02.12.2021)]; <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/p1202-autism.html> [Erişim Tarihi: 28.08.2023].
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2014). *2014 State Indicator Report on Physical Activity*, Atlanta, GA: Retrieved from <http://www.cdc.gov/physicalactivity/resources/reports.html>. [Erişim Tarihi: 28.08.2023].
- Cerdá, B., Pérez, M., Pérez-Santiago, J.D., Tornero-Aguilera, J.F., González-Soltero, R., Larrosa, M. (2016). Gut microbiota modification: another piece in the puzzle of the benefits of physical exercise in health?. *Front Physiol*. 7:51. [https://doi: 10.3389/fphys.2016.00051](https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00051).
- Cerliani, L., Mennes, M., Thomas, R. M., Di Martino, A., Thioux, M., & Keyzers, C. (2015). Increased functional connectivity between subcortical and cortical resting-state networks in autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry* 72(8), 767–777. [https://doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0101](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0101).
- Chaidez, V., Hansen, R.L., Hertz-Picciotto, I. (2014). Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development. *J. Autism Dev. Disord*. 44:1117–1127. [https://doi: 10.1007/s10803-013-1973-x](https://doi.org/10.1007/s10803-013-1973-x).
- Chandler, S., Carcani-Rathwell, I., Charman, T., Pickles, A., Loucas, T., Meldrum, D., Simonoff, E., Sullivan, P., Baird, G. (2013). Parent-reported gastro-intestinal symptoms

- in children with autism spectrum disorders. *J. Autism Dev. Disord.* 43:2737–2747. [https://doi: 10.1007/s10803-013-1768-0](https://doi.org/10.1007/s10803-013-1768-0).
- Chang, C.-H., Lin, C.-H., Lane, H.-Y. (2020). d-glutamate and Gut Microbiota in Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 21:2676. [https://doi: 10.3390/ijms21082676](https://doi.org/10.3390/ijms21082676).
- Chaput, J.-P., Gray, C.E., Poitras, V.J., Carson, V., Gruber, R., Olds, T., ... Tremblay, M.S. (2016). Systematic review of the relationships between sleep duration and health indicators in school-aged children and youth. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 41(6 (Suppl. 3)), S266–S282. [https://doi: 10.1139/apnm-2015-0627](https://doi.org/10.1139/apnm-2015-0627).
- Charman, T., Gotham, K. (2013). Measurement issues: screening and diagnostic instruments for autism spectrum disorders—lessons from research and practice. *Child Adolesc Ment Health*. 18: 52–63. [https://doi: 10.1111/j.1475-3588.2012.00664.x](https://doi.org/10.1111/j.1475-3588.2012.00664.x).
- Chawarska, K., Macari, S., Shic, F. (2013). Decreased spontaneous attention to social scenes in 6-month-old infants later diagnosed with autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry*. 74: 195–203. [https://doi: 10.1016/j.biopsych.2012.11.022](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.11.022).
- Chen, B., Li, J., Xie, Y., Ming, X., Li, G., Wang, J., Li, M., Li, X., Xiong, L. (2019). Cang-ai volatile oil improves depressive-like behaviors and regulates DA and 5-HT metabolism in the brains of CUMS-induced rats. *J Ethnopharmacol*. 244:112088. [https://doi: 10.1016/j.jep.2019.112088](https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112088).
- Chen, G., Trombley, P.Q., Pol, A.N.V.D. (1995). GABA receptors precede glutamate receptors in hypothalamic development; differential regulation by astrocytes. *J. Neurophysiol*. 74:1473–1484. [https://doi: 10.1152/jn.1995.74.4.1473](https://doi.org/10.1152/jn.1995.74.4.1473).
- Chen, H., Shen, L., Liu, Y., Ma, X., Long, L., Ma, X., Ma, L., et al. (2021). Strength exercise confers protection in central nervous system autoimmunity by altering the gut microbiota, *Front Immunol*, 12, 628629. [https://doi: 10.3389/fimmu.2021.628629](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.628629).
- Chen, Y., Xu, J., Chen, Y. (2021). Regulation of Neurotransmitters by the Gut Microbiota and Effects on Cognition in Neurological Disorders. *Nutrients*. 13:2099. [https://doi: 10.3390/nu13062099](https://doi.org/10.3390/nu13062099).
- Chen. H., Nwe, P.K., Yang, Y., Rosen, C.E., Bielecka, A.A., Kuchroo, M., Cline, G.W., Kruse, A.C., Ring, A.M., Crawford, J.M., Palm, N.W. (2019). A Forward Chemical Genetic Screen Reveals Gut Microbiota Metabolites That Modulate Host Physiology. *Cell*. 177(5):1217-1231.e18. [https://doi: 10.1016/j.cell.2019.03.036](https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.03.036).
- Chernikova, M.A., Flores, G.D., Kilroy, E., Labus, J.S., Mayer, E.A., Aziz-Zadeh, L. (2021). The Brain-Gut-Microbiome System: Pathways and Implications for Autism Spectrum Disorder. *Nutrients*. 13(12):4497. [https://doi: 10.3390/nu13124497](https://doi.org/10.3390/nu13124497).

- Choi, C.H., Jo, S.Y., Park, H.J., Chang, S.K., Byeon, J.-S., Myung, S.-J. (2011). A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of *Saccharomyces boulardii* in irritable bowel syndrome: effect on quality of life. *J Clin Gastroenterol.* 45(8):679–683. [https://doi: 10.1097/MCG.0b013e318204593e](https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318204593e).
- Choi, J.J., Eum, S.Y., Rampersaud, E., Daunert, S., Abreu, M.T., Toborek, M. (2013). Exercise attenuates PCB-induced changes in the mouse gut microbiome. *Environ Health Perspect*, 121(6), 725–730. [https://doi: 10.1289/ehp.1306534](https://doi.org/10.1289/ehp.1306534).
- Chonchaiya, W., Nuntnarumit, P., Pruksananonda, C. (2011). Comparison of television viewing between children with autism spectrum disorder and controls. *Acta Paediatrica*, 100(7), 1033–1037. [https://doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02166.x](https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02166.x).
- Christensen, D. L., Baio, J., Van Naarden, B. K., Bilder, D., Charles, J., Constantino, J. N., ... Centers for Disease Control and Prevention (2016). Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ.* 65(3):1-23. [https://doi: 10.15585/mmwr.ss6503a1](https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6503a1).
- Chu, C., Murdock, M.H., Jing, D., Won, T.H., Chung, H., Kressel, A.M., Tsaava, T., Addorisio, M.E., Putzel, G.G., Zhou, L., Bessman, N.J., Yang, R., Moriyama, S., Parkhurst, C.N., Li, A., Meyer, H.C., Teng, F., Chavan, S.S., Tracey, K.J., Regev, A., Schroeder, F.C., Lee, F.S., Liston, C., Artis, D. (2019). The microbiota regulate neuronal function and fear extinction learning. *Nature.* 574(7779):543-548. [https://doi: 10.1038/s41586-019-1644-y](https://doi.org/10.1038/s41586-019-1644-y).
- Chu, H., Mazmanian, S.K. (2013). Innate immune recognition of the microbiota promotes host-microbial symbiosis. *Nat Immunol.* 14:668–75. [https://doi: 10.1038/ni.2635](https://doi.org/10.1038/ni.2635).
- Chung, C., Ha, S., Kang, H., Lee, J., Um, S.M., Yan, H., Yoo, Y.E., Yoo, T., Jung, H., Lee, D., et al. (2019). Early Correction of N-Methyl-D-Aspartate Receptor Function Improves Autistic-like Social Behaviors in Adult Shank2(-/-) Mice. *Biol. Psychiatry.* 85:534–543. [https://doi: 10.1016/j.biopsych.2018.09.025](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.09.025).
- Clark, A., Mach, N. (2016). Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. *J Int Soc Sports Nutr.* 13:43. [https://doi: 10.1186/s12970-016-0155-6](https://doi.org/10.1186/s12970-016-0155-6).
- Clarke, G., Grenham, S., Scully, P., Fitzgerald, P., Moloney, R.D., Shanahan, F., Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2013). The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry.* 18(6):666-73. [https://doi: 10.1038/mp.2012.77](https://doi.org/10.1038/mp.2012.77).

- Clarke, M.B., Hughes, D.T., Zhu, C., Boedeker, E.C., Sperandio, V. (2006). The QseC sensor kinase: A bacterial adrenergic receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 103:10420–10425. [https://doi: 10.1073/pnas.0604343103](https://doi.org/10.1073/pnas.0604343103).
- Clarke, S.F., Murphy, E.F., O'sullivan, O., Lucey, A.J., Humphreys, M., Hogan, A., Hayes, P., O'Reilly, M., Jeffery, I.B., Wood-Martin, R., et al. (2014). Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*. 63(12):1913–1920. [https://doi: 10.1136/gutjnl2013-306541](https://doi.org/10.1136/gutjnl2013-306541).
- Clemente, F., Bravini, E., Corna, S., Colombo, E., Sartorio, F., Rinaldi, C., Vercelli S. (2021). The relationship between physical exercise and gut microbiota in the human being: a systematic review, *Epidemol Prev.* 45(4), 2545-2553. [https://doi: 10.19191/EP21.4.P245.080](https://doi.org/10.19191/EP21.4.P245.080).
- Coffey, C., Carey, M., Kinsella, S., Byrne, P.J., Sheehan, D., Lloyd, R.S. (2021). Exercise Programming for Children with Autism Spectrum Disorder: Recommendations for Strength and Conditioning Specialists. *Strength Cond. J.* 43:64–74. [https://doi: 10.1519/SSC.0000000000000599](https://doi.org/10.1519/SSC.0000000000000599).
- Cohen, L.J., Esterhazy, D., Kim, S.H., Lemetre, C., Aguilar, R.R., Gordon, E.A., Pickard, A.J., Cross, J.R., Emiliano, A.B., Han, S.M., Chu, J., Vila-Farres, X., Kaplitt, J., Rogoz, A., Calle, P.Y., Hunter, C., Bitok, J.K., Brady, S.F. (2017). Commensal bacteria make GPCR ligands that mimic human signalling molecules. *Nature*. 549(7670):48-53. [https://doi: 10.1038/nature23874](https://doi.org/10.1038/nature23874).
- Cohen-Sacks, H., Elazar, V., Gao, J., Golomb, A., Adwan, H., Korchoy, N., Levy, R.J., Berger, M.R., Golomb, G. (2004). Delivery and expression of pDNA embedded in collagen matrices. *J. Controlled Release*. 95, 309–320. [https://doi: 10.1016/j.jconrel.2003.11.001](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2003.11.001).
- Colcombe, S., Kramer, A.F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci*. 14(2):125–130. [https://doi: 10.1111/1467-9280.t01-1-01430](https://doi.org/10.1111/1467-9280.t01-1-01430).
- Colcombe, S.J., Erickson, K.I., Scalf, P.E., Kim, J.S., Prakash, R., McAuley, E., Elavsky, S., Marquez, D.X., Hu, L., Kramer, A.F. (2006). Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 61(11):1166–1170. [https://doi: 10.1093/gerona/61.11.1166](https://doi.org/10.1093/gerona/61.11.1166).
- Coleman, M., Gillberg, C. (2012). The autisms, 4th edn. New York, NY: Oxford University Press.
- Collins, S. M., Bercik, P. (2009). The relationship between intestinal microbiota and the central

- nervous system in normal gastrointestinal function and disease. *Gastroenterology*. 136 2003–2014. <https://doi: 10.1053/j.gastro.2009.01.075>
- Collins, S.M. (2014). A role for the gut microbiota in IBS. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 11:497–505. <https://doi: 10.1038/nrgastro.2014.40>.
- Collins, S.M., Surette, M., Bercik, P. (2012). The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol.* 10:735–42. <https://doi: 10.1038/nrmicro2876>.
- Colosimo, D.A., Kohn, J.A., Luo, P.M., Piscotta, F.J., Han, S.M., Pickard, A.J., Rao, A., Cross, J.R., Cohen, L.J., Brady, S.F. (2019). Mapping Interactions of Microbial Metabolites with Human G-Protein-Coupled Receptors. *Cell Host Microbe*. 26(2):273-282.e7. <https://doi: 10.1016/j.chom.2019.07.002>.
- Constantino, J.N., Charman, T. (2016). Diagnosis of autism spectrum disorder: reconciling the syndrome, its diverse origins, and variation in expression. *Lancet Neurol.* 15:279–291. [https://doi: 10.1016/S1474-4422\(15\)00151-9](https://doi: 10.1016/S1474-4422(15)00151-9).
- Cook, M.D., Martin, S.A., Williams, C., Whitlock, K., Wallig, M.A., Pence, B.D., Woods, J.A. (2013). Forced treadmill exercise training exacerbates inflammation and causes mortality while voluntary wheel training is protective in a mouse model of colitis. *Brain Behav Immun.* 33:46–56. <https://doi: 10.1016/j.bbi.2013.05.005>.
- Coretti, L., Paparo, L., Riccio, M.P., Amato, F., Cuomo, M., Natale, A., Borrelli, L., Corrado, G., De Caro, C., Comegna, M. (2018). Gut Microbiota Features in Young Children With Autism Spectrum Disorders. *Front Microbiol.* 9:3146. <https://doi: 10.3389/fmicb.2018.03146>.
- Cortesi, F., Giannotti, F., Ivanenko, A., Johnson, K. (2010). Sleep in children with autistic spectrum disorder. *Sleep Medicine*, 11(7), 659–664. <https://doi: 10.1016/j.sleep.2010.01.010>.
- Costa, K.A., Soares, A.D., Wanner, S.P., Santos, R.D., Fernandes, S.O., Martins Fdos, S., Nicoli, J.R., Coimbra, C.C., Cardoso, V.N. (2014). L-arginine supplementation prevents increases in intestinal permeability and bacterial translocation in male Swiss mice subjected to physical exercise under environmental heat stress. *J Nutr.* 144(2):218-23. <https://doi: 10.3945/jn.113.183186>.
- Couve, A., Moss, S.J., Pangalos, M.N. (2000). GABAB Receptors: A New Paradigm in G Protein Signaling. *Mol. Cell. Neurosci.* 16:296–312. <https://doi: 10.1006/mcne.2000.0908>.
- Cramer, H., Lauche, R., Langhorst, J., Dobos, G. (2013). Yoga for depression: A systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety.* 30(11):1068–1083. <https://doi:>

10.1002/da.22166.

- Crane, L., Batty, R., Adeyinka, H., Goddard, L., Henry, L.A., Hill, E.L. (2018). Autism diagnosis in the United Kingdom: Perspectives of autistic adults, parents and professionals. *J. Autism Dev. Disord.* 48:3761–3772. [https://doi: 10.1007/s10803-018-3639-1](https://doi.org/10.1007/s10803-018-3639-1).
- Cresci, G.A.M., Izzo, K. (2019). Chapter 4 - Gut Microbiome. In *Adult Short Bowel Syndrome*; Corrigan, M. L., Roberts K., Steiger E., Eds.; Academic Press, pp 45–54.
- Crewther, B.T., Cook, C., Cardinale, M., Weatherby, R.P., Lowe, T. (2011). Two Emerging Concepts for Elite Athletes Neuromuscular System and the Dose-Response Training Role of these Endogenous Hormones. *Sport Med.* 41(2):103–23. [https://doi: 10.2165/11539170-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11539170-000000000-00000).
- Croen, L. A., Grether, J. K., Yoshida, C. K., Odouli, R., Hendrick, V. (2011). Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders. *Archives of General Psychiatry* 68, 1104–1112. [https://doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.73](https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.73).
- Cronin, O., Barton, W., Skuse, P., Penney, N.C., Garcia-Perez, I., Murphy, E.F., Woods, T., Nugent, H., Fanning, A., Melgar, S., Falvey, E.C., Holmes, E., Cotter, P.D., O'Sullivan, O., Molloy, M.G., Shanahan, F. (2018). A Prospective Metagenomic and Metabolomic Analysis of the Impact of Exercise and/or Whey Protein Supplementation on the Gut Microbiome of Sedentary Adults. *mSystems.* 3(3):e00044-18. [https://doi: 10.1128/mSystems.00044-18](https://doi.org/10.1128/mSystems.00044-18).
- Cryan, J.F., Dinan, T.G. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behavior”, *Nat Rev Neurosci.*,13(10), 701-12. [https://doi: 10.1038/nrn3346](https://doi.org/10.1038/nrn3346).
- Cryan, J.F., O'mahony, S. (2011). The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterol Motil.* 23(3):187–192. [https://doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01664.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01664.x).
- Cryan, J.F., O'Riordan, K.J., Cowan, C.S.M., Sandhu, K.V., Bastiaanssen, T.F.S., Boehme, M., Codagnone, M.G., Cusotto, S., Fulling, C., Golubeva, A.V., Guzzetta, K.E., Jaggar, M., Long-Smith, C.M., Lyte, J.M., Martin, J.A., Molinero-Perez, A., Moloney, G., Morelli, E., Morillas, E., O'Connor, R., Cruz-Pereira, J.S., Peterson, V.L., Rea, K., Ritz, N.L., Sherwin, E., Spichak, S., Teichman, E.M., van de Wouw, M., Ventura-Silva, A.P., Wallace-Fitzsimons, S.E., Hyland, N., Clarke, G., Dinan, T.G. (2019). The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev.* 99(4):1877-2013. [https://doi: 10.1152/physrev.00018.2018](https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018).

- Cryan, J.F., O'Riordan, K.J., Sandhu, K., Peterson, V., Dinan, T.G. (2020). The gut microbiome in neurological disorders, *Lancet Neurol.* 19(2), 179-194. [https://doi: 10.1016/S1474-4422\(19\)30356-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30356-4).
- Curtin, C., Anderson, S.E., Must, A., Bandini, L. (2010). The prevalence of obesity in children with autism: a secondary data analysis using nationally representative data from the National Survey of Children's Health. *BMC Pediatrics.* 10:11. [https://doi: 10.1186/1471-2431-10-11](https://doi.org/10.1186/1471-2431-10-11).
- Curtin, C., Jojic, M., Bandini, L.G. (2014). Obesity in children with autism spectrum disorder", *Harv Rev Psychiatry*, 22(2), 93-103. [https://doi: 10.1097/HRP.0000000000000031](https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000031).
- Dalile, B., Van Oudenhove, L., Vervliet, B., Verbeke, K. (2019). The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 16:461–78. [https://doi: 10.1038/s41575-019-0157-3](https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3)
- Dalton, A., Mermier, C., Zuhl, M. (2019). Exercise influence on the microbiome-gut-brain axis. *Gut Microbes.* 10(5):555-568. [https://doi: 10.1080/19490976.2018.1562268](https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1562268).
- David, L.A., Maurice, C.F., Carmody, R.N., Gootenberg, D.B., Button, J.E., Wolfe, B.E., Ling, A.V., Devlin, A.S., Varma, Y., Fischbach, M.A., Biddinger, S.B., Dutton, R.J., Turnbaugh, P.J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 505(7484):559-63. [https://doi: 10.1038/nature12820](https://doi.org/10.1038/nature12820).
- Davidson, G.L., Cooke, A.C., Johnson, C.N., Quinn, J.L. (2018). The gut microbiome as a driver of individual variation in cognition and functional behaviour. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 373(1756):20170286. [https://doi: 10.1098/rstb.2017.0286](https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0286).
- De Angelis, M., Francavilla, R., Piccolo, M., De Giacomo, A., Gobetti, M. (2015). Autism spectrum disorders and intestinal microbiota. *Gut Microbes.* 6(3):207-13. [https://doi: 10.1080/19490976.2015.1035855](https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1035855).
- De Angelis, M., Piccolo, M., Vannini, L., Siragusa, S., De Giacomo, A., Serrazanetti, D. I., et al. (2013). Fecal microbiota and metabolome of children with autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified. *PLoS One* 8:e76993. [https://doi: 10.1371/journal.pone.0076993](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076993).
- De Bartolomeis, A., Manchia, M., Marmo, F., Vellucci, L., Iasevoli, F., Barone, A. (2020). Glycine Signaling in the Framework of Dopamine-Glutamate Interaction and Postsynaptic Density. Implications for Treatment-Resistant Schizophrenia. *Front. Psychiatry.* 11:369. [https://doi: 10.3389/fpsy.2020.00369](https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00369).
- De Caro, C., Iannone, L.F., Citraro, R., Striano, P., De Sarro, G., Constanti, A., Cryan, J.F., Russo, E. (2019). Can we 'seize' the gut microbiota to treat epilepsy?. *Neurosci*

- Biobehav Rev.* 107:750-764. [https://doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.10.002](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.10.002).
- de la Torre-Ubieta, L., Won, H., Stein, J.L., Geschwind, D.H. (2016). Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics. *Nat. Med.* 22:345–361. [https://doi: 10.1038/nm.4071](https://doi.org/10.1038/nm.4071).
- de Magistris, L., Familiari, V., Pascotto, A., Sapone, A., Froli, A., Iardino, P., Carteni, M., De Rosa, M., Francavilla, R., Riegler, G., Militerni, R., Bravaccio, C. (2010). Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 51(4):418-24. [https://doi: 10.1097/MPG.0b013e3181dcc4a5](https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181dcc4a5).
- de Oliveira, E.P., Burini, R.C., Jeukendrup, A. (2014). Gastrointestinal complaints during exercise: Prevalence, etiology, and nutritional recommendations. *Sports Med.* 44(Suppl 1):S79–85. [https://doi: 10.1007/s40279-014-0153-2](https://doi.org/10.1007/s40279-014-0153-2).
- De Silva, A., Bloom, S.R. (2012). Gut Hormones and Appetite Control: A Focus on PYY and GLP-1 as Therapeutic Targets in Obesity. *Gut Liver.* 6:10–20. [https://doi: 10.5009/gnl.2012.6.1.10](https://doi.org/10.5009/gnl.2012.6.1.10).
- De Vadder, F., Grasset, E., Holm, L.M., Karsenty, G., MacPherson, A.J., Olofsson, L.E., Bäckhed, F. (2018). Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 115:6458–6463. [https://doi: 10.1073/pnas.1720017115](https://doi.org/10.1073/pnas.1720017115).
- de Vos, W.M., Tilg, H., Van Hul, M., Cani, P.D. (2022). Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut.* 71(5):1020-1032. [https://doi: 10.1136/gutjnl-2021-326789](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326789).
- Del Colle, A., Israelyan, N., Gross Margolis, K. (2020). Novel aspects of enteric serotonergic signaling in health and brain-gut disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 318(1):G130-G143. [https://doi: 10.1152/ajpgi.00173.2019](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00173.2019).
- den Besten, G., van Eunen, K., Groen, A.K., Venema, K., Reijngoud, D.J., Bakker, B.M. (2013). The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res.* 54(9):2325-40. [https://doi: 10.1194/jlr.R036012](https://doi.org/10.1194/jlr.R036012).
- Deng, P., Swanson, K.S. (2015). Gut microbiota of humans, dogs and cats: current knowledge and future opportunities and challenges. *Br. J. Nutr.* 113 (Suppl), S6–17. [https://doi: 10.1017/S0007114514002943](https://doi.org/10.1017/S0007114514002943).
- Desbonnet, L., Clarke, G., Traplin, A., O'Sullivan, O., Crispie, F., Moloney, R.D., Cotter, P.D., Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2015). Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: Implications for brain and behaviour. *Brain Behav Immun.* 48:165-73. [https://doi: 10.1016/j.bbi.2015.05.002](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.05.002).

10.1016/j.bbi.2015.04.004.

- DePape, A.M., Hall, G.B., Tillmann, B., Trainor, L.J. (2012). Auditory processing in high-functioning adolescents with Autism Spectrum Disorder. *PLoS One*. 7(9):e44084. [https://doi: 10.1371/journal.pone.0044084](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044084).
- Dey, S., Singh, R., Dey, P. (1992). Exercise training: significance of regional alterations in serotonin metabolism of rat brain in relation to antidepressant effect of exercise. *Physiol Behav*. 52:1095–1099. [https://doi: 10.1016/0031-9384\(92\)90465-e](https://doi.org/10.1016/0031-9384(92)90465-e).
- Dhuguru, J., Zviagin, E., Skouta, R. (2022). FDA-Approved Oximes and Their Significance in Medicinal Chemistry. *Pharmaceuticals*. 15:66. [https://doi: 10.3390/ph15010066](https://doi.org/10.3390/ph15010066).
- Dhulkifle, H., Agouni, A., Zeidan, A., Al-Kuwari, M.S., Parray, A., Tolefat, M., Korashy, H.M. (2021). Influence of the Aryl Hydrocarbon Receptor Activating Environmental Pollutants on Autism Spectrum Disorder. *Int. J. Mol. Sci*. 22:9258. [https://doi: 10.3390/ijms22179258](https://doi.org/10.3390/ijms22179258).
- Diaz Heijtz, R., Wang, S., Anuar, F., Qian, Y., Björkholm, B., Samuelsson, A., Hibberd, M.L., Forssberg, H., Pettersson, S. (2011). Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 108(7):3047-52. [https://doi: 10.1073/pnas.1010529108](https://doi.org/10.1073/pnas.1010529108).
- DiCarlo, G.E., Aguilar, J.I., Matthies, H.J., Harrison, F.E., Bundschuh, K.E., West, A., Hashemi, P., Herborg, F., Rickhag, M., Chen, H., Gether, U., Wallace, M.T., Galli, A. (2019). Autism-linked dopamine transporter mutation alters striatal dopamine neurotransmission and dopamine-dependent behaviors. *J. Clin. Investig*. 129:3407–3419. [https://doi: 10.1172/JCI127411](https://doi.org/10.1172/JCI127411).
- Dicks, L.M.T. (2022). Gut Bacteria and Neurotransmitters. *Microorganisms*. 10(9):1838. [https://doi: 10.3390/microorganisms10091838](https://doi.org/10.3390/microorganisms10091838).
- DiGuseppi, C., Hepburn, S., Davis, J.M., Fidler, D.J., Hartway, S., Lee, N.R., Miller, L., Ruttenber, M., Robinson, C. (2010). Screening for autism spectrum disorders in children with Down syndrome: population prevalence and screening test characteristics. *J Dev Behav Pediatr*. 31(3):181-91. [https://doi: 10.1097/DBP.0b013e3181d5aa6d](https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3181d5aa6d).
- Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2016). Mood by microbe: Towards clinical translation. *Genome Med*. 8:36. [https://doi: 10.1186/s13073-016-0292-1](https://doi.org/10.1186/s13073-016-0292-1).
- Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2017a). The microbiome-gut-brain axis in health and disease. *Gastroenterol. Clin. North Am*. 46 77–89. [https://doi: 10.1016/j.gtc.2016.09.007](https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.09.007).
- Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2017b). Gut-brain axis in 2016: Brain-gut-microbiota axis – mood,

- metabolism and behavior. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 14 69–70. <https://doi:10.1038/nrgastro.2016.200>.
- Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2015). The impact of gut microbiota on brain and behaviour: implications for psychiatry. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 18, 552–558. <https://doi:10.1097/MCO.0000000000000221>.
- Dinan, T.G., Stilling, R.M., Stanton, C., Cryan, J.F. (2015). Collective unconscious: How gut microbes shape human behavior. *J. Psychiatr. Res.* 63 1–9. <https://doi:10.1016/j.jpsychires.2015.02.021>.
- Ding, X., Xu, Y., Zhang, X., Zhang, L., Duan, G., Song, C., Li, Z., Yang, Y., Wang, Y., Wang, X. (2020). Gut microbiota changes in patients with autism spectrum disorders. *J. Psychiatr. Res.* 129:149–159. <https://doi:10.1016/j.jpsychires.2020.06.032>.
- Diop, L., Guillou, S., Durand, H. (2008). Probiotic food supplement reduces stress-induced gastrointestinal symptoms in volunteers: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Nutr Res.* 28(1):1–5. <https://doi:10.1016/j.nutres.2007.10.001>.
- Doan, R.N., Lim, E.T., De Rubeis, S., Betancur, C., Cutler, D.J., Chiocchetti, A.G., Overman, L.M., Soucy, A., Goetze, S. Autism Sequencing Consortium; Freitag, C.M., Daly, M.J., Walsh, C.A., Buxbaum, J.D., Yu, T.W. (2019). Recessive gene disruptions in autism spectrum disorder. *Nat Genet.* 51(7):1092–1098. <https://doi:10.1038/s41588-019-0433-8>.
- Dodd, D., Spitzer, M.H., Van Treuren, W., Merrill, B.D., Hryckowian, A.J., Higginbottom, S.K., Le, A., Cowan, T.M., Nolan, G.P., Fischbach, M.A., Sonnenburg, J.L. (2017). A gut bacterial pathway metabolizes aromatic amino acids into nine circulating metabolites. *Nature.* 551, 648–652. <https://doi:10.1038/nature24661>.
- Doenyas, C. (2018). Gut microbiota, inflammation, and probiotics on neural development in autism spectrum disorder. *Neuroscience.* 2018;374:271–286. <https://doi:10.1016/j.neuroscience.2018.01.060>.
- Dohn, A., Garza-Villarreal, E. A., Heaton, P., Vuust, P. (2012). Do musicians with perfect pitch have more autism traits than musicians without perfect pitch? An empirical study. *PLoS One.* 7(5), e37961. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037961>.
- Dohnalová, L., Lundgren, P., Carty, J.R.E., Goldstein, N., Wenski, S.L., et al. (2022). A microbiome-dependent gut-brain pathway regulates motivation for exercise. *Nature.* 612(7941):739–747. <https://doi:10.1038/s41586-022-05525-z>.
- Dokladny, K., Zuhl, M.N., Moseley, P.L. (2015). Intestinal epithelial barrier function and tight junction proteins with heat and exercise. *J Appl Physiol.* 120(6):692–701. <https://doi:10.1038/s41586-022-05525-z>.

- 10.1152/japplphysiol.00536.2015.
- Dominguez-Bello, M.G., Costello, E.K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., Knight, R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 11971–11975. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107>.
- Dominy, S.S., Lynch, C., Ermini, F., Benedyk, M., Marczyk, A., Konradi, A., Nguyen, M., Haditsch, U., Raha, D., Griffin, C., Holsinger, L.J., Arastu-Kapur, S., Kaba, S., Lee, A., Ryder, M.I., Potempa, B., Mydel, P., Hellvard, A., Adamowicz, K., Hasturk, H., Walker, G.D., Reynolds, E.C., Faull, R.L.M., Curtis, M.A., Dragunow, M., Potempa, J. (2019). *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv.* 5(1):eaau3333. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau3333>.
- Donohoe, D.R., Garge, N., Zhang, X., Sun, W., O'Connell, T.M., Bunger, M.K., Bultman, S. J. (2011). The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metab.* 13, 517–526. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.02.018>.
- Donohoe, D.R., Wali, A., Brylawski, B.P., Bultman, S.J. (2012). Microbial regulation of glucose metabolism and cell-cycle progression in mammalian colonocytes. *PLoS One.* 7, e46589. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046589>.
- Doroszkievicz, J., Groblewska, M., Mroczko, B. (2021). The Role of Gut Microbiota and Gut-Brain Interplay in Selected Diseases of the Central Nervous System. *Int J Mol Sci.* 22(18):10028. <https://doi.org/10.3390/ijms221810028>.
- Dover, S., Halpern, Y.S. (1972). Utilization of γ -Aminobutyric Acid as the Sole Carbon and Nitrogen Source by *Escherichia coli* K-12 Mutants. *J. Bacteriol.* 109:835–843. <https://doi.org/10.1128/jb.109.2.835-843.1972>.
- Drews, G. (2000). The roots of microbiology and the influence of Ferdinand Cohn on microbiology of the 19th century. *FEMS Microbiol. Rev.* 24, 225–249. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2000.tb00540.x>.
- Dreyer Gillette, M.L., Borner, K.B., Nadler, C.B., Poppert, K.M., Odar Stough, C., Swinburne Romine, R., Davis, A.M. (2015). Prevalence and health correlates of overweight and obesity in children with autism spectrum disorder. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 36(7), 489–496. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000198>.
- Drossman, D.A., Hasler, W.L. (2016). Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 150, 1257–1261.

- [https://doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035).
- Dupuit, M., Rance, M., Morel, C., Bouillon, P., Boscaro, A., Martin, V., Vazeille, E., Barnich, N., Chassaing, B., Boisseau, N. (2022). Effect of Concurrent Training on Body Composition and Gut Microbiota in Postmenopausal Women with Overweight or Obesity. *Med Sci Sports Exerc.* 54(3):517-529. [https://doi: 10.1249/MSS.00000000000002809](https://doi.org/10.1249/MSS.00000000000002809).
- Durk, R.P., Castillo, E., Márquez-Magaña, L., Grosicki, G.J., Bolter, N.D., Lee, C.M., Bagley, J.R. (2019). Gut Microbiota Composition Is Related to Cardiorespiratory Fitness in Healthy Young Adults. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 29(3):249-253. [https://doi: 10.1123/ijsnem.2018-0024](https://doi.org/10.1123/ijsnem.2018-0024).
- Durkin, M.S., Maenner, M.J., Newschaffer, C.J., Lee, L.C., Cunniff, C.M., Daniels, J.L., Kirby, R.S., Leavitt, L., Miller, L., Zahorodny, W., Schieve, L.A. (2008). Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder. *Am J Epidemiol.* 168(11):1268-76. [https://doi: 10.1093/aje/kwn250](https://doi.org/10.1093/aje/kwn250).
- Edwards, J., Jeffrey, S., May, T., Rinehart, N.J., Barnett, L.M. (2017). Does playing a sports active video game improve object control skills of children with autism spectrum disorder?, *J Sport Health Sci.* 6(1), 17-24. [https://doi: 10.1016/j.jshs.2016.09.004](https://doi.org/10.1016/j.jshs.2016.09.004).
- Egan, A.M., Dreyer, M.L., Odar, C.C., Beckwith, M., Garrison, C.B. (2013). Obesity in young children with autism spectrum disorders: prevalence and associated factors. *Childhood Obesity (Print)*. 9(2):125–131. [https://doi: 10.1089/chi.2012.0028](https://doi.org/10.1089/chi.2012.0028).
- Eisenstein, M. (2016). Microbiome: Bacterial broadband. *Nature.* 533(7603):S104-6. [https://doi: 10.1038/533S104a](https://doi.org/10.1038/533S104a).
- El Hayek, L., Khalifeh, M., Zibara, V., Abi Assaad, R., Emmanuel, N., Karnib, N., El-Ghandour, R., Nasrallah, P., Bilen, M., Ibrahim, P., Younes, J., Abou Haidar, E., Barmo, N., Jabre, V., Stephan, J.S., Sleiman, S.F. (2019). Lactate Mediates the Effects of Exercise on Learning and Memory through SIRT1-Dependent Activation of Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). *J. Neurosci.* 39, 2369–2382. [https://doi: 10.1523/JNEUROSCI.1661-18.2019](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1661-18.2019).
- Elison, J.T., Paterson, S.J., Wolff, J.J., Reznick, J.S., Sasson, N.J., Gu, H., Botteron, K.N., Dager, S.R., Estes, A.M., Evans, A.C., Gerig, G., Hazlett, H.C., Schultz, R.T., Styner, M., Zwaigenbaum, L., Piven, J; IBIS Network. (2013). White matter microstructure and atypical visual orienting in 7-month-olds at risk for autism. *Am J Psychiatry.* 170(8):899-908. [https://doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12091150](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12091150).
- Elsabbagh, M., Fernandes, J., Jane Webb, S., Dawson, G., Charman, T., Johnson, M.H. (2013).

- Disengagement of visual attention in infancy is associated with emerging autism in toddlerhood. *Biol Psychiatry* 2013; 74: 189–94. [https://doi: 10.1016/j.biopsych.2012.11.030](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.11.030).
- Elsabbagh, M., Johnson, M.H. (2010). Getting answers from babies about autism. *Trends Cogn Sci.* 14(2):81-7. [https://doi: 10.1016/j.tics.2009.12.005](https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.12.005).
- El-Ansary, A., Bacha, A.B., Bjørklund, G., Al-Orf, N., Bhat, R.S., Moubayed, N., Abed, K. (2018). Probiotic treatment reduces the autistic-like excitation/inhibition imbalance in juvenile hamsters induced by orally administered propionic acid and clindamycin. *Metab Brain Dis.* 33(4):1155-1164. [https://doi: 10.1007/s11011-018-0212-8](https://doi.org/10.1007/s11011-018-0212-8).
- El-Salhy, M., Hatlebakk, J.G., Gilja, O.H., Bråthen Kristoffersen, A., Hausken, T. (2020). Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut.* 69, 859–867. [https://doi: 10.1136/gutjnl-2019-319630](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319630).
- El-Sayed, A., Aleya, L., Kamel, M. (2021). Microbiota's role in health and diseases. *Environ Sci Pollut Res Int.* 28(28):36967-36983. [https://doi: 10.1007/s11356-021-14593-z](https://doi.org/10.1007/s11356-021-14593-z).
- Eltokhi, A., Santuy, A., Merchan-Perez, A., Sprengel, R. (2020). Glutamatergic Dysfunction and Synaptic Ultrastructural Alterations in Schizophrenia and Autism Spectrum Disorder: Evidence from Human and Rodent Studies. *Int. J. Mol. Sci.* 22:59. [https://doi: 10.3390/ijms22010059](https://doi.org/10.3390/ijms22010059).
- Emanuele, E., Orsi, P., Boso, M., Broglia, D., Brondino, N., Barale, F., di Nemi, S.U., Politi, P. (2010). Low-grade endotoxemia in patients with severe autism. *Neurosci Lett.* 471(3):162-5. [https://doi: 10.1016/j.neulet.2010.01.033](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.01.033).
- Erny, D., Hrabě de Angelis, A.L., Jaitin, D., Wieghofer, P., Staszewski, O., David, E., Keren-Shaul, H., Muhlaker, T., Jakobshagen, K., Buch, T., Schwierzeck, V., Utermöhlen, O., Chun, E., Garrett, W.S., McCoy, K.D., Diefenbach, A., Staeheli, P., Stecher, B., Amit, I., Prinz, M. (2015). Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci.* 18(7):965-77. [https://doi: 10.1038/nn.4030](https://doi.org/10.1038/nn.4030).
- Esposito, M., Sloan, J., Nappo, R., Fadda, R., Fotia, F., Napoli, E., Vicari, E. (2019). Sensory processing, gastrointestinal symptoms and parental feeding practices in the explanation of food selectivity: Clustering children with and without autism. *Int. J. Autism Relat. Disabil.* 2019;2:1. [https://doi: 10.29011/IJARD-120.000020](https://doi.org/10.29011/IJARD-120.000020).
- Esposito, Z., Belli, L., Toniolo, S., Sancesario, G., Bianconi, C., Martorana, A. (2013). Amyloid β , glutamate, excitotoxicity in Alzheimer's disease: Are we on the right track? *CNS Neurosci. Ther.* 2013;19:549–555. [https://doi: 10.1111/cns.12095](https://doi.org/10.1111/cns.12095).

- Estaki, M., Pither, J., Baumeister, P., Little, J.P., Gill, S.K., Ghosh, S., Ahmadi-Vand, Z., Marsden, K.R., Gibson, D.L. (2016). Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions. *Microbiome*. 4(1):42. [https://doi: 10.1186/s40168-016-0189-7](https://doi.org/10.1186/s40168-016-0189-7).
- Estes, M.L., McAllister, A.K. (2015). Immune mediators in the brain and peripheral tissues in autism spectrum disorder. *Nat. Rev. Neurosci.* 16:469–486. [https://doi: 10.1038/nrn3978](https://doi.org/10.1038/nrn3978).
- Estes, M.L., McAllister, A.K. (2016). Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. *Science*. 353(6301):772-7. [https://doi: 10.1126/science.aag3194](https://doi.org/10.1126/science.aag3194).
- European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis, C. (1993). Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell*. 75:1305–1315. [https://doi: 10.1016/0092-8674\(93\)90618-Z](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90618-Z).
- Evans, C.C., LePard, K.J., Kwak, J.W., Stancukas, M.C., Laskowski, S., Dougherty, J., Moulton, L., Glawe, A., Wang, Y., Leone, V., Antonopoulos, D.A., Smith, D., Chang, E.B., Ciancio, M.J. (2014). Exercise prevents weight gain and alters the gut microbiota in a mouse model of high fat diet-induced obesity. *PLoS One*. 9(3):e92193. [https://doi: 10.1371/journal.pone.0092193](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092193).
- Evans, J.M., Morris, L.S., Marchesi, J.R. (2013). The gut microbiome: the role of a virtual organ in the endocrinology of the host. *J. Endocrinol.* 218, R37–R47. [https://doi: 10.1530/JOE-13-0131](https://doi.org/10.1530/JOE-13-0131).
- Everard, A., Belzer, C., Geurts, L., Ouwerkerk, J.P., Druart, C., Bindels, L.B., Guiot, Y., Derrien, M., Muccioli, G.G., Delzenne, N.M., de Vos, W.M., Cani, P.D. (2013). Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 110(22):9066–9071. [https://doi: 10.1073/pnas.1219451110](https://doi.org/10.1073/pnas.1219451110).
- Everard, A., Lazarevic, V., Gaïa, N., Johansson, M., Ståhlman, M., Backhed, F., Delzenne, N.M., Schrenzel, J., François, P., Cani, P.D. (2014). Microbiome of prebiotic-treated mice reveals novel targets involved in host response during obesity. *ISME J*. 8:2116–2130. [https://doi: 10.1038/ismej.2014.45](https://doi.org/10.1038/ismej.2014.45).
- Eversole, M., Collins, D.M., Karmarkar, A., Colton, L., Quinn, J.P., Karsbaek, R., Johnson, J.R., Callier, N.P., Hilton, C.L. (2016). Leisure activity enjoyment of children with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46(1), 10–20. [https://doi: 10.1007/s10803-015-2529-z](https://doi.org/10.1007/s10803-015-2529-z).

- Fakhouri, T.I., Hughes, J.P., Burt, V.L., Song, M., Fulton, J.E., Ogden, C.L. (2014). Physical activity in U.S. youth aged 12–15 years, 2012. *NCHS Data Brief*. (141):1–8.
- Fakhoury, M. (2015). Autistic spectrum disorders: A review of clinical features, theories and diagnosis. *Int. J. Dev. Neurosci.* 43:70–77. [https://doi: 10.1016/j.ijdevneu.2015.04.003](https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2015.04.003).
- Farache, J., Zigmond, E., Shakhar, G., Jung, S. (2013). Contributions of dendritic cells and macrophages to intestinal homeostasis and immune defense. *Immunol Cell Biol.* 91(3):232-9. [https://doi: 10.1038/icb.2012.79](https://doi.org/10.1038/icb.2012.79).
- Fattorusso, A., Di Genova, L., Dell'Isola, G.B., Mencaroni, E., Esposito, S. (2019). Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. *Nutrients*. 11(3):521. [https://doi: 10.3390/nu11030521](https://doi.org/10.3390/nu11030521).
- Federici, S., Kredon-Russo, S., Valdés-Mas, R., Kviatcovsky, D., Weinstock, E., Matiuhin, Y., Silberberg, Y., Atarashi, K., Furuichi, M., Oka, A., et al. (2022). Targeted suppression of human IBD-associated gut microbiota commensals by phage consortia for treatment of intestinal inflammation. *Cell*. 185, 2879–2898.e24. [https://doi: 10.1016/j.cell.2022.07.003](https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.07.003).
- Feng, W., Wang, Y., Liu, Z.Q., Zhang, X., Han, R., Miao, Y.Z., Qin, Z.H. (2017). Microglia activation contributes to quinolinic acid-induced neuronal excitotoxicity through TNF- α . *Apoptosis*. 22(5):696-709. [https://doi: 10.1007/s10495-017-1363-5](https://doi.org/10.1007/s10495-017-1363-5).
- Feng, X.W., Hadizadeh, M., Cheong, J.P.G. (2022). Global Trends in Physical-Activity Research of Autism: Bibliometric Analysis Based on the Web of Science Database (1980-2021). *Int J Environ Res Public Health*. 19(12):7278. [https://doi: 10.3390/ijerph19127278](https://doi.org/10.3390/ijerph19127278).
- Ferguson, B.J., Dovgan, K., Takahashi, N., Beversdorf, D.Q. (2019). The relationship among gastrointestinal symptoms, problem behaviors, and internalizing symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Front. Psychiatry*. 10:194. [https://doi: 10.3389/fpsy.2019.00194](https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00194).
- Fernandez, M., Mollinedo-Gajate, I., Penagarikano, O. (2018). Neural Circuits for Social Cognition: Implications for Autism. *Neuroscience*. 370:148–162. [https://doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.07.013](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.07.013).
- Ferreira, J.P., Ghiarone, T., Junior, C.R.C., Furtado, G.E., Carvalho, H.M., Rodrigues, A.M., Toscano, C.V.A. (2019). Effects of Physical Exercise on the Stereotyped Behavior of Children with Autism Spectrum Disorders. *Medicina*. 55:685. [https://doi: 10.3390/medicina55100685](https://doi.org/10.3390/medicina55100685).

- Ferrier, L. (2008). Significance of increased human colonic permeability in response to corticotrophin-releasing hormone (crh) *Gut*. 57:7–9. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.129841>.
- Fields, V.L., Soke, G.N., Reynolds, A., Tian, L.H., Wiggins, L., Maenner, M., DiGuseppi, C., Kral, T.V., Hightshoe, K., Ladd-Acosta, C. (2021). Association between pica and gastrointestinal symptoms in preschoolers with and without autism spectrum disorder: Study to Explore Early Development. *Disabil. Health J.* 14:101052. <https://doi.org/10.1016/j.dhjo.2020.101052>.
- Finegold, S. M., Dowd, S. E., Gontcharova, V., Liu, C., Henley, K. E., Wolcott, R. D., et al. (2010). Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe*. 16. 444–453. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2010.06.008>.
- Fiorentino, M., Sapone, A., Senger, S., Camhi, S.S., Kadzielski, S.M., Buie, T.M., Kelly, D.L., Cascella, N., Fasano, A. (2016). Blood-brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders. *Mol Autism*. 2016 Nov 29;7:49. <https://doi.org/10.1186/s13229-016-0110-z>.
- Fishman, I., Keown, C.L., Lincoln, A.J., Pineda, J.A., Müller, R.A. (2014). Atypical cross talk between mentalizing and mirror neuron networks in autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry*. 71(7):751–60. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.83>.
- Flint, H.J. (2016). Gut microbial metabolites in health and disease. *Gut Microbes*. 7(3):187–8. <https://doi.org/10.1080/19490976.2016.1182295>.
- Flint, H.J., Bayer, E.A., Rincon, M.T., Lamed, R., White, B.A. (2008). Polysaccharide utilization by gut bacteria: potential for new insights from genomic analysis. *Nat Rev Microbiol*. 6(2):121–31. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1817>.
- Folstein, S., Rutter, M. (1977). Genetic influences and infantile autism. *Nature*. 265:726–728. <https://doi.org/10.1038/265726a0>.
- Fontaine, C.J., Pinar, C., Yang, W., Pang, A.F., Suesser, K.E., Choi, J.S.J., Christie, B.R. (2019). Impaired Bidirectional Synaptic Plasticity in Juvenile Offspring Following Prenatal Ethanol Exposure. *Alcohol Clin. Exp. Res*. 43:2153–2166. <https://doi.org/10.1111/acer.14170>.
- Ford, A.C., Harris, L.A., Lacy, B.E., Quigley, E.M.M., Moayyedi, P. (2018). Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 48, 1044–1060. <https://doi.org/10.1111/apt.15001>.
- Forsythe, P., Bienenstock, J., Kunze, W.A. (2014). *Vagal pathways for microbiome-Brain-Gut*

- axis communication BT - microbial endocrinology: the microbiota-Gut-Brain axis in health and disease*. Lyte M, Cryan JF, editors. New York, NY: Springer New York. 115–33. [https://doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_5).
- Foster, J.A., McVey, Neufeld, K.A. (2013). Gut-brain axis: How the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 36 305–312. <https://10.1016/j.tins.2013.01.005>
- Foster, J.A., Rinaman, L., Cryan, J.F. (2017). Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol. Stress* 7. 124–136. <https://10.1016/j.ynstr.2017.03.001>
- Fournier, K.A., Hass, C.J., Naik, S.K., Lodha, N., Cauraugh, J.H. (2010). Motor Coordination in Autism Spectrum Disorders: A Synthesis and Meta-Analysis. *J. Autism Dev. Disord.* 40:1227–1240. [https://doi: 10.1007/s10803-010-0981-3](https://doi.org/10.1007/s10803-010-0981-3).
- Fouquier, J., Moreno Huizar, N., Donnelly, J., et al. (2021). The gut microbiome in autism: study-site effects and longitudinal analysis of behavior change. *mSystems.* 6(2):e00848-e00820. [https://doi:10.1128/mSystems.00848-20](https://doi.org/10.1128/mSystems.00848-20).
- Frazier, K., Chang, E.B. (2020). Intersection of the Gut Microbiome and Circadian Rhythms in Metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 31, 25–36. [https://doi: 10.1016/j.tem.2019.08.013](https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.08.013)
- Friedland, R.P. (2015). Mechanisms of molecular mimicry involving the microbiota in neurodegeneration. *J. Alzheimers Dis.* 45 349–362. [https://doi: 10.3233/JAD-142841](https://doi.org/10.3233/JAD-142841)
- Frost, G., Sleeth, M.L., Sahuri-Arisoylu, M., Lizarbe, B., Cerdan, S., Brody, L., Anastasovska, J., Ghourab, S., Hankir, M., Zhang, S., Carling, D., Swann, J.R., Gibson, G., Viardot, A., Morrison, D., Louise Thomas, E., Bell, J.D. (2014). The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun.* 5:3611. [https://doi: 10.1038/ncomms4611](https://doi.org/10.1038/ncomms4611).
- Fukudo, S., Okumura, T., Inamori, M., Okuyama, Y., Kanazawa, M., Kamiya, T., Sato, K., Shiotani, A., Naito, Y., Fujikawa, Y., Hokari, R., Masaoka, T., Fujimoto, K., Kaneko, H., Torii, A., Matsueda, K., Miwa, H., Enomoto, N., Shimosegawa, T., Koike, K. (2021). Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome 2020. *J. Gastroenterol.* 56, 193–217. [https://doi: 10.1007/s00535-020-01746-z](https://doi.org/10.1007/s00535-020-01746-z).
- Fulceri, F., Morelli, M., Santocchi, E., Cena, H., Del Bianco, T., Narzisi, A., Calderoni, S., Muratori, F. (2016). Gastrointestinal symptoms and behavioral problems in preschoolers with Autism Spectrum Disorder. *Dig. Liver Dis.* 48:248–254. [https://doi: 10.1016/j.dld.2015.11.026](https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.11.026).
- Fulling, C., Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2019). Gut Microbe to Brain Signaling: What Happens in

- Vagus. *Neuron*. 101:998–1002. [https://doi: 10.1016/j.neuron.2019.02.008](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.02.008).
- Fung, T.C., Olson, C.A., Hsiao, E.Y. (2017). Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci*. 20:145–55. [https://doi: 10.1038/nn.4476](https://doi.org/10.1038/nn.4476).
- Fung, T.C., Vuong, H.E., Luna, C.D.G., Pronovost, G.N., Aleksandrova, A.A., Riley, N.G., Vavilina, A., McGinn, J., Rendon, T., Forrest, L.R., Hsiao, E.Y. (2019). Intestinal serotonin and fluoxetine exposure modulate bacterial colonization in the gut. *Nat. Microbiol*. 4:2064–2073. [https://doi: 10.1038/s41564-019-0540-4](https://doi.org/10.1038/s41564-019-0540-4).
- Furlan, R., Piazza, S., Dell'Orto, S., Gentile, E., Cerutti, S., Pagani, M., Malliani, A. (1993). Early and late effects of exercise and athletic training on neural mechanisms controlling heart rate. *Cardiovasc Res*. 27(3):482-8. [https://doi: 10.1093/cvr/27.3.482](https://doi.org/10.1093/cvr/27.3.482).
- Furusawa, Y., Obata, Y., Fukuda, S., Endo, T.A., Nakato, G., Takahashi, D., Nakanishi, Y., Uetake, C., Kato, K., Kato, T., Takahashi, M., Fukuda, N.N., Murakami, S., Miyauchi, E., Hino, S., Atarashi, K., Onawa, S., Fujimura, Y., Lockett, T., Clarke, J.M., Topping, D.L., Tomita, M., Hori, S., Ohara, O., Morita, T., Koseki, H., Kikuchi, J., Honda, K., Hase, K., Ohno, H. (2013). Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*. 504(7480):446-50. [https://doi: 10.1038/nature12721](https://doi.org/10.1038/nature12721).
- Gabriels, R.L., Agnew, J.A., Holt, K.D., Shoffner, A., Zhaoxing, P., Ruzzano, S., Clayton, G.H., Mesibov, G. (2012). Pilot study measuring the effects of therapeutic horseback riding on school-age children and adolescents with autism spectrum disorders. *Res. Autism Spectr. Disord*. 6:578–588. [https://doi: 10.1016/j.rasd.2011.09.007](https://doi.org/10.1016/j.rasd.2011.09.007).
- Gabriels, R.L., Pan, Z.X., Dechant, B., Agnew, J.A., Brim, N., Mesibov, G. (2015). Randomized Controlled Trial of Therapeutic Horseback Riding in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*. 54:541–549. [https://doi: 10.1016/j.jaac.2015.04.007](https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.04.007).
- Gacias, M., Gaspari, S., Santos, P.-M.G., Tamburini, S., Andrade, M., Zhang, F., Shen, N., Tolstikov, V., Kiebish, M.A., Dupree, J.L. Zachariou, V., Clemente, J.C., Casaccia, P. (2016). Microbiota-driven transcriptional changes in prefrontal cortex override genetic differences in social behavior. *eLife*. 5, e13442. [https://doi: 10.7554/eLife.13442](https://doi.org/10.7554/eLife.13442).
- Galland, L. (2014). The gut microbiome and the brain. *J. Med. Food*. 17, 1261–1272. [https://doi: 10.1089/jmf.2014.7000](https://doi.org/10.1089/jmf.2014.7000).
- Galligan, J.J. (2018). Beneficial actions of microbiota-derived tryptophan metabolites. *Neurogastroenterol Motil*. 30(2). [https://doi: 10.1111/nmo.13283](https://doi.org/10.1111/nmo.13283).

- Gallo, A., Passaro, G., Gasbarrini, A., Landolfi, R., Montalto, M. (2016). Modulation of microbiota as treatment for intestinal inflammatory disorders: An update. *World J. Gastroenterol.* 22, 7186–7202. [https://doi: 10.3748/wjg.v22.i32.7186](https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i32.7186).
- Gan, H., Su, Y., Zhang, L., Huang, G., Lai, C., Lv, Y., Li, Y. (2023). Questionnaire-based analysis of autism spectrum disorders and gastrointestinal symptoms in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr.* 11:1120728. [https://doi: 10.3389/fped.2023.1120728](https://doi.org/10.3389/fped.2023.1120728).
- Gandal, M.J., Zhang, P., Hadjimichael, E., Walker, R.L., Chen, C., Liu, S., Won, H., van Bakel, H., Varghese, M., Wang, Y., et al. (2018). Transcriptome-wide isoform-level dysregulation in ASD, schizophrenia, and bipolar disorder. *Science.* 362:eaat8127. [https://doi: 10.1126/science.aat8127](https://doi.org/10.1126/science.aat8127).
- Gao, R., Penzes, P. (2015). Common mechanisms of excitatory and inhibitory imbalance in schizophrenia and autism spectrum disorders. *Curr. Mol. Med.* 15:146–167. [https://doi: 10.2174/1566524015666150303003028](https://doi.org/10.2174/1566524015666150303003028).
- Garcia-Gutierrez, E., Narbad, A., Rodríguez, J.M. (2020). Autism Spectrum Disorder Associated With Gut Microbiota at Immune, Metabolomic, and Neuroactive Level. *Front Neurosci.* 14:578666. [https://doi: 10.3389/fnins.2020.578666](https://doi.org/10.3389/fnins.2020.578666).
- Gareau, M.G. (2014). Microbiota-gut-brain axis and cognitive function. *Adv Exp Med Biol.* 817:357–71. [https://doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4_16](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_16).
- Gareau, M.G., Silva, M.A., Perdue, M.H. (2008). Pathophysiological mechanisms of stress-induced intestinal damage. *Curr Mol Med.* 8:274–81. [https://doi: 10.2174/156652408784533760](https://doi.org/10.2174/156652408784533760).
- Gaspar, P., Cases, O., Maroteaux, L. (2003). The developmental role of serotonin: news from mouse molecular genetics. *Nat Rev Neurosci.* 4(12):1002-12. [https://doi: 10.1038/nrn1256](https://doi.org/10.1038/nrn1256).
- Geerlings, S.Y., Ouwerkerk, J.P., Koehorst, J.J., Ritari, J., Aalvink, S., Stecher, B., Schaap, P. J., Paulin, L., de Vos, W.M., Belzer, C. (2021). Genomic convergence between *Akkermansia muciniphila* in different mammalian hosts. *BMC Microbiol.* 21, 298. [https://doi: 10.1186/s12866-021-02360-6](https://doi.org/10.1186/s12866-021-02360-6).
- Gershon, M.D. (2005). Nerves, reflexes, and the enteric nervous system: pathogenesis of the irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 39:S184–S193. [https://doi: 10.1097/01.mcg.0000156403.37240.30](https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000156403.37240.30).
- Gershon, M.D. (2013). 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 20:14–21. [https://doi: 10.1097/MED](https://doi.org/10.1097/MED).

- Geslak, D.S., Boudreaux, B.D. (2021). Exercise is a Life-Changer for those with autism. *ACSM's Health Fit. J.* 25:12–19. <https://doi: 10.1249/FIT.0000000000000668>.
- Ghalichi, F., Ghaemmaghami, J., Malek, A., Ostadrahimi, A. (2016). Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: A randomized clinical trial. *World J. Pediatrics.* 12:436–442. <https://doi: 10.1007/s12519-016-0040-z>.
- Gheorghe, C.E., Martin, J.A., Manriquez, F.V., Dinan, T.G., Cryan, J.F., Clarke, G. (2019). Focus on the essentials: tryptophan metabolism and the microbiome-gut-brain axis. *Curr Opin Pharmacol.* 48:137-145. <https://doi: 10.1016/j.coph.2019.08.004>.
- Ghosh, S., Pramanik, S. (2021). Structural diversity, functional aspects and future therapeutic applications of human gut microbiome. *Arch. Microbiol.* 203, 5281–5308. <https://doi: 10.1007/s00203-021-02516-y>.
- Giarelli, E., Wiggins, L.D., Rice, C.E., Levy, S.E., Kirby, R.S., Pinto-Martin, J., Mandell, D. (2010). Sex differences in the evaluation and diagnosis of autism spectrum disorders among children. *Disabil Health J.* 3(2):107-16. <https://doi: 10.1016/j.dhjo.2009.07.001>.
- Gibson, J.M., Howland, C.P., Ren, C., Howland, C., Vernino, A., Tsai, P.T.A (2022). Critical Period for Development of Cerebellar-Mediated Autism-Relevant Social Behavior. *J. Neurosci.* 42:2804–2823. <https://doi: 10.1523/JNEUROSCI.1230-21.2021>.
- Gidaya, N.B., Lee, B.K., Burstyn, I., Yudell, M., Mortensen, E.L., Newschaffer, C.J. (2014). In utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and risk for autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 44(10):2558-67. <https://doi: 10.1007/s10803-014-2128-4>.
- Glebov, K., Löchner, M., Jabs, R., Lau, T., Merkel, O., Schloss, P., Steinhäuser, C., Walter, J. (2015). Serotonin stimulates secretion of exosomes from microglia cells. *Glia.* 63(4):626-34. <https://doi: 10.1002/glia.22772>.
- Gleeson, M. (2007). Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol (1985).* 103:693–9. <https://doi: 10.1152/japplphysiol.00008.2007>.
- Golden, D., Getchell, N. (2017). Physical Activity Levels in Children With and Without Autism Spectrum Disorder When Playing Active and Sedentary Xbox Kinect Videogames. *Games Health J.* 6(2):97-103. <https://doi: 10.1089/g4h.2016.0083>.
- Goncalves, S., Nunes-Costa, D., Cardoso, S.M., Empadinhas, N., Marugg, J.D. (2022). Enzyme Promiscuity in Serotonin Biosynthesis, From Bacteria to Plants and Humans. *Front. Microbiol.* 13:873555. <https://doi: 10.3389/fmicb.2022.873555>.
- Gorrindo, P., Williams, K.C., Lee, E.B., Walker, L.S., McGrew, S.G., Levitt, P. (2012).

- Gastrointestinal dysfunction in autism: Parental report, clinical evaluation, and associated factors. *Autism Res.* 5:101–108. [https://doi: 10.1002/aur.237](https://doi.org/10.1002/aur.237).
- Gorvitovskaia, A., Holmes, S.P., Huse, S.M. (2016). Interpreting Prevotella and Bacteroides as biomarkers of diet and lifestyle. *Microbiome.* 4:15. [https://doi: 10.1186/s40168-016-0160-7](https://doi.org/10.1186/s40168-016-0160-7).
- Goyal, D., Ali, S.A., Singh, R.K. (2021). Emerging role of gut microbiota in modulation of neuroinflammation and neurodegeneration with emphasis on Alzheimer's disease. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 106:110112. [https://doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110112](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110112).
- Grasa, L., Abecia, L., Forcén, R., Castro, M., de Jalón, J.A., Latorre, E., Alcalde, A.I., Murillo, M.D. (2015). Antibiotic-Induced Depletion of Murine Microbiota Induces Mild Inflammation and Changes in Toll-Like Receptor Patterns and Intestinal Motility. *Microb Ecol.* 70(3):835-48. [https://doi: 10.1007/s00248-015-0613-8](https://doi.org/10.1007/s00248-015-0613-8).
- Grenham, S., Clarke, G., Cryan, J.F., Dinan, T.G. (2011). Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front. Physiol.* 2:94. [https://doi: 10.3389/fphys.2011.00094](https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00094).
- Gribble, F.M., Reimann, F. (2016). Enteroendocrine Cells: Chemosensors in the Intestinal Epithelium. *Annu. Rev. Physiol.* 78:277–299. [https://doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105439](https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105439).
- Grice, E.A., Segre, J.A. (2012). The human microbiome: our second genome. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 13:151–170. [https://doi: 10.1146/annurev-genom-090711-163814](https://doi.org/10.1146/annurev-genom-090711-163814).
- Grimaldi, R., Cela, D., Swann, J., Vulevic, J., Gibson, G., Tzortzis, G., Costabile, A. (2017). In Vitro Fermentation of B-GOS: Impact on Faecal Bacterial Populations and Metabolic Activity in Autistic and Non-Autistic Children. *Microbiol. Ecol.* 93:233. [https://doi: 10.1093/femsec/fiw233](https://doi.org/10.1093/femsec/fiw233).
- Grochowska, M., Laskus, T., Radkowski, M. (2019). Gut Microbiota in Neurological Disorders. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 67:375–83. [https://doi: 10.1007/s00005-019-00561-6](https://doi.org/10.1007/s00005-019-00561-6).
- Gubert, C., Kong, G., Renoir, T., Hannan, A.J. (2020). Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: Implications for neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis.* 134:104621. [https://doi: 10.1016/j.nbd.2019.104621](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104621).
- Gunaydin, L.A., Grosenick, L., Finkelstein, J.C., Kauvar, I.V., Fenno, L.E., Adhikari, A., Lammel, S., Mirzabekov, J.J., Airan, R.D., Zalocusky, K.A., Tye, K.M., Anikeeva, P., Malenka, R.C., Deisseroth, K. (2014). Natural neural projection dynamics underlying

- social behavior. *Cell*. 157:1535–1551. [https://doi: 10.1016/j.cell.2014.05.017](https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.017).
- Gupta, R.S., Sethi, M. (2014). Phylogeny and molecular signatures for the phylum Fusobacteria and its distinct subclades. *Anaerobe*. 28, 182–198. [https://doi: 10.1016/j.anaerobe.2014.06.007](https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2014.06.007).
- Gupta, S., Ellis, S.E., Ashar, F.N., Moes, A., Bader, J.S., Zhan, J., West, A.B., Arking, D.E. (2014). Transcriptome analysis reveals dysregulation of innate immune response genes and neuronal activity-dependent genes in autism. *Nat Commun*. 5:5748. [https://doi: 10.1038/ncomms6748](https://doi.org/10.1038/ncomms6748).
- Gutierrez Lopez, D.E., Lashinger, L.M., Weinstock, G.M., Bray, M.S. (2021). Circadian rhythms and the gut microbiome synchronize the host's metabolic response to diet. *Cell Metab*. 33, 873–887. [https://doi: 10.1016/j.cmet.2021.03.015](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.03.015).
- Gwak, M.-G., Chang, S.-Y. (2021). Gut-Brain Connection: Microbiome, Gut Barrier, and Environmental Sensors. *Immune Netw*. 21:e20. [https://doi: 10.4110/in.2021.21.e20](https://doi.org/10.4110/in.2021.21.e20).
- Halfvarson, J., Brislawn, C.J., Lamendella, R., Vázquez-Baeza, Y., Walters, W.A., Bramer, L. M., D'Amato, M., Bonfiglio, F., McDonald, D., Gonzalez, A., McClure, E.E., Dunklebarger, M.F., Knight, R., Jansson, J.K. (2017). Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease. *Nat. Microbiol*. 2, 17004. [https://doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.4](https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.4).
- Hall, S.S., Lightbody, A.A., Reiss, A.L. (2008). Compulsive, self-injurious, and autistic behavior in children and adolescents with fragile X syndrome. *American Journal of Mental Retardation* 113(1), 44–53. [https://doi: 10.1352/0895-8017\(2008\)113\[44:CSAABI\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1352/0895-8017(2008)113[44:CSAABI]2.0.CO;2).
- Hallmayer, J., Cleveland, S., Torres, A., Phillips, J., Cohen, B., Torigoe, T., ... Risch, N. (2011). Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Archives of General Psychiatry* 68(11), 1095–1102. [https://doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.76](https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.76).
- Han, W., Tellez, L.A., Perkins, M.H., Perez, I.O., Qu, T., Ferreira, J., Ferreira, T.L., Quinn, D., Liu, Z.W., Gao, X.B., Kaelberer, M.M., Bohórquez, D.V., Shammah-Lagnado, S.J., de Lartigue, G., de Araujo, I.E. (2018). A Neural Circuit for Gut-Induced Reward. *Cell*. 175(3):665-678.e23. [https://doi: 10.1016/j.cell.2018.08.049](https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.049).
- Hasan, N., Yang, H. (2019). Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *PeerJ*. 7, e7502. [https://doi: 10.7717/peerj.7502](https://doi.org/10.7717/peerj.7502).
- Haseeb, A., Shahzad, I., Ghulam, H., Muhammad Naeem, F., Humaira, M., Imtiaz, M., Imran, M., Saima, M., Muhammad Irfan, U.. (2019). Gut Microbiome: A New Organ System

- in Body. In *Parasitology and Microbiology Research*; Gilberto Antonio Bastidas P., Asghar Ali K., Eds.; IntechOpen: Rijeka, Croatia, 2019.
- Healy, S., Aigner, C.J., Haegele, J.A. (2019). Prevalence of overweight and obesity among US youth with autism spectrum disorder. *Autism*. 23(4):1046-1050. [https://doi: 10.1177/1362361318791817](https://doi.org/10.1177/1362361318791817).
- Healy, S., Haegele, J.A., Grenier, M., Garcia, J.M. (2017). Physical activity, screen-time behavior, and obesity among 13-year olds in Ireland with and without autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 47(1), 49–57. [https://doi: 10.1007/s10803-016-2920-4](https://doi.org/10.1007/s10803-016-2920-4).
- Healy, S., Msetfi, R., Gallagher, S. (2013). Happy and a bit nervous: The experiences of children with autism in physical education. *Br. J. Learn. Disabil.* 41:222–228. [https://doi: 10.1111/bld.12053](https://doi.org/10.1111/bld.12053).
- Healy, S., Nacario, A., Braithwaite, R.E., Hopper, C. (2018). The effect of physical activity interventions on youth with autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Autism Research*, 11(6), 818–833. [https://doi: 10.1002/aur.1955](https://doi.org/10.1002/aur.1955).
- Heijtz, R. D., Wang, S., Anuar, F., Qian, Y., Björkholm, B., Samuelsson, A., Hibberd, M.L., Forssberg, H., Pettersson, S. (2011). Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 3047–3052. [https://doi: 10.1073/pnas.1010529108](https://doi.org/10.1073/pnas.1010529108).
- Heil, K.M., Schaaf, C.P. (2013). The genetics of Autism Spectrum Disorders--a guide for clinicians. *Curr Psychiatry Rep.* 15(1):334. [https://doi: 10.1007/s11920-012-0334-3](https://doi.org/10.1007/s11920-012-0334-3).
- Heneka, M.T., Carson, M.J., El Khoury, J., Landreth, G.E., Brosseron, F., Feinstein, D.L., Jacobs, A.H., Wyss-Coray, T., Vitorica, J., Ransohoff, R.M., et al. (2015). Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 14, 388–405. [https://doi: 10.1016/S1474-4422\(15\)70016-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)70016-5).
- Hidalgo-Cantabrana, C., Delgado, S., Ruiz, L., Ruas-Madiedo, P., Sánchez, B., Margolles, A. (2017). Bifidobacteria and Their Health-Promoting Effects. *Microbiol Spectr.* 5, 5.3.21. [https://doi: 10.1128/microbiolspec.BAD-0010-2016](https://doi.org/10.1128/microbiolspec.BAD-0010-2016).
- Hill, A.P., Zuckerman, K.E., Fombonne, E. (2015). Obesity and Autism. *Pediatrics*. 136(6):1051–1061. [https://doi: 10.1542/peds.2015-1437](https://doi.org/10.1542/peds.2015-1437).
- Hill, C.J., Lynch, D.B., Murphy, K., Ulaszewska, M., Jeffery, I.B., O'Shea, C.A., Watkins, C., Dempsey, E., Mattivi, F., Tuohy, K., et al. (2017). Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome* 2017, 5, 4. [https://doi: 10.1186/s40168-016-0213-y](https://doi.org/10.1186/s40168-016-0213-y).

- Hippler, K., Klicpera, C. (2003). A retrospective analysis of the clinical case records of ‘autistic psychopaths’ diagnosed by Hans Asperger and his team at the University Children’s Hospital, Vienna. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 358:291–301. [https://doi: 10.1098/rstb.2002.1197](https://doi.org/10.1098/rstb.2002.1197).
- Hodge, D., Carollo, T.M., Lewin, M., Hoffman, C.D., Sweeney, D.P. (2014). Sleep patterns in children with and without autism spectrum disorders: Developmental comparisons. *Research in Developmental Disabilities*, 35(7), 1631–1638. [https://doi: 10.1016/j.ridd.2014.03.037](https://doi.org/10.1016/j.ridd.2014.03.037).
- Hodges, K., (2010). Gill R. Infectious diarrhea: Cellular and molecular mechanisms. *Gut Microbes*. 1, 4–21. [https://doi: 10.4161/gmic.1.1.11036](https://doi.org/10.4161/gmic.1.1.11036).
- Holingue, C., Poku, O., Pfeiffer, D., Murray, S., Fallin, M.D. (2021). Gastrointestinal concerns in children with autism spectrum disorder: a qualitative study of family experiences. *Autism*. 26(7):698–1711. [https://doi: 10.1177/13623613211062667](https://doi.org/10.1177/13623613211062667).
- Holland, A.M., Hyatt, H.W., Smuder, A.J., Sollanek, K.J., Morton, A.B., Roberts, M.D., Kavazis, A.N. (2015). Influence of endurance exercise training on antioxidant enzymes, tight junction proteins, and inflammatory markers in the rat ileum. *BMC Res Notes*. 8:514. [https://doi: 10.1186/s13104-015-1500-6](https://doi.org/10.1186/s13104-015-1500-6).
- Horder, J., Petrinovic, M.M., Mendez, M.A., Bruns, A., Takumi, T., Spooren, W., Barker, G.J., Kunnecke, B., Murphy, D.G. (2018). Glutamate and GABA in autism spectrum disorder-a translational magnetic resonance spectroscopy study in man and rodent models. *Transl. Psychiatry*. 8:106. [https://doi: 10.1038/s41398-018-0155-1](https://doi.org/10.1038/s41398-018-0155-1).
- Hoyles, L., Pontifex, M.G., Rodriguez-Ramiro, I., Anis-Alavi, M.A., Jelane, K.S., Snelling, T., Solito, E., Fonseca, S., Carvalho, A.L., Carding, S.R., et al. (2021). Regulation of blood–brain barrier integrity by microbiome-associated methylamines and cognition by trimethylamine N-oxide. *Microbiome*. 9, 235. [https://doi: 10.1186/s40168-021-01181-z](https://doi.org/10.1186/s40168-021-01181-z).
- Hoyles, L., Snelling, T., Umlai, U.-K., Nicholson, J.K., Carding, S.R., Glen, R.C., McArthur, S. (2018). Microbiome–host systems interactions: protective effects of propionate upon the blood–brain barrier. *Microbiome*. 6, 55. [https://doi: 10.1186/s40168-018-0439-y](https://doi.org/10.1186/s40168-018-0439-y).
- Hsiao, E.Y. (2014). Gastrointestinal issues in autism spectrum disorder. *Harv. Rev. Psychiatry*. 22:104–111. [https://doi: 10.1097/HRP.0000000000000029](https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000029).
- Hsiao, E.Y., McBride, S.W., Hsien, S., Sharon, G., Hyde, E.R., McCue, T., Codelli, J.A., Chow, J., Reisman, S.E., Petrosino, J.F., Patterson, P.H., Mazmanian, S.K. (2013). Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with

- neurodevelopmental disorders. *Cell*. 155(7):1451-63. <https://doi:10.1016/j.cell.2013.11.024>.
- Hsu, B.B., Gibson, T.E., Yeliseyev, V., Liu, Q., Lyon, L., Bry, L., Silver, P.A., Gerber, G.K. (2019). Dynamic Modulation of the Gut Microbiota and Metabolome by Bacteriophages in a Mouse Model. *Cell Host Microbe*. 25:803–814.e5. <https://doi:10.1016/j.chom.2019.05.001>.
- Huang, J., Du, C., Liu, J., Tan, G. (2020). Meta-Analysis on Intervention Effects of Physical Activities on Children and Adolescents with Autism. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 17:1950. <https://doi:10.3390/ijerph17061950>.
- Huang, M., Liu, K., Wei, Z., Feng, Z., Chen, J., Yang, J., Zhong, Q., et.al. (2021). Serum Oxytocin Level Correlates With Gut Microbiome Dysbiosis in Children With Autism Spectrum Disorder, *Front Neurosci*. 15, 721884. <https://doi:10.3389/fnins.2021.721884>.
- Hughes, D.T., Sperandio, V. (2008). Inter-kingdom signalling: Communication between bacteria and their hosts. *Nat. Rev. Genet*. 6:111–120. <https://doi:10.1038/nrmicro1836>.
- Hughes, H.K., Rose, D., Ashwood, P.(2018). The Gut Microbiota and Dysbiosis in Autism Spectrum Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 18:81. <https://doi:10.1007/s11910-018-0887-6>.
- Hume, K., Wong, C., Plavnick, J., Schultz, T. (2014). *Handbook of Early Intervention for Autism Spectrum Disorders*. Springer; Berlin/Heidelberg, Germany: 2014. Use of visual supports with young children with autism spectrum disorders; pp. 293–313.
- Hungate, R.E., Chapter IV A Roll Tube Method for Cultivation of Strict Anaerobes. In *Methods in Microbiology*, Vol. 3; Norris J. R., Ribbons D. W., Eds.; Academic Press, 1969; pp 117–132.
- Hviid, A., Melbye, M., Pasternak, B. (2013). Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism. *The New England Journal of Medicine* 369 (25), 2406–2415. <https://doi:10.1056/NEJMoA1301449>.
- Iannone, L.F., Preda, A., Blottière, H.M., Clarke, G., Albani, D., Belcastro, V., Carotenuto, M., Cattaneo, A., Citraro, R., Ferraris, C., Ronchi, F., Luongo, G., Santocchi, E., Guiducci, L., Baldelli, P., Iannetti, P., Pedersen, S., Petretto, A., Provasi, S., Selmer, K., Spalice, A., Tagliabue, A., Verrotti, A., Segata, N., Zimmermann, J., Minetti, C., Mainardi, P., Giordano, C., Sisodiya, S., Zara, F., Russo, E., Striano, P. (2019). Microbiota-gut brain axis involvement in neuropsychiatric disorders. *Expert Rev Neurother*. 19(10):1037-

1050. [https://doi: 10.1080/14737175.2019.1638763](https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1638763).
- Iglesias-Vázquez, L., Van Ginkel Riba, G., Arija, V., Canals, J. (2020). Composition of gut microbiota in children with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 12:792. [https://doi: 10.3390/nu12030792](https://doi.org/10.3390/nu12030792).
- Ignacio, Z.M., da Silva, R.S., Plissari, M.E., Quevedo, J., Reus, G.Z. (2019). Physical Exercise and Neuroinflammation in Major Depressive Disorder. *Mol. Neurobiol.* 56:8323–8335. [https://doi: 10.1007/s12035-019-01670-1](https://doi.org/10.1007/s12035-019-01670-1).
- International Human Genome Sequencing Consortium. (2004). Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*. 431(7011):931-45. [https://doi: 10.1038/nature03001](https://doi.org/10.1038/nature03001).
- Islam, K.U.S., Meli, N., Blaess, S. (2021). The Development of the Mesoprefrontal Dopaminergic System in Health and Disease. *Front. Neural Circuits*. 15:746582. [https://doi: 10.3389/fncir.2021.746582](https://doi.org/10.3389/fncir.2021.746582).
- Israelyan, N., Margolis, K.G. (2019). Reprint of: Serotonin as a link between the gut-brain-microbiome axis in autism spectrum disorders. *Pharmacol. Res.* 140:115–120. [https://doi: 10.1016/j.phrs.2018.12.023](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.12.023).
- Jameson K.G., Olson C.A., Kazmi S.A., Hsiao E.Y. (2020). Toward Understanding Microbiome-Neuronal Signaling. *Mol. Cell.* 78:577–583. [https://doi: 10.1016/j.molcel.2020.03.006](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.03.006).
- Jandhyala, S.M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., Nageshwar Reddy, D. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World J. Gastroenterol.* 21, 8787–8803. [https://10.3748/wjg.v21.i29.8787](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787).
- Jandhyala, S.M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., Nageshwar Reddy, D. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World J. Gastroenterol.* 21, 8787–8803. [https://10.3748/wjg.v21.i29.8787](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787).
- Jang, L.G., Choi, G., Kim, S.W., Kim, B.Y., Lee, S., Park, H. (2019). The combination of sport and sport-specific diet is associated with characteristics of gut microbiota: an observational study. *J Int Soc Sports Nutr.* 16(1):21. doi: 10.1186/s12970-019-0290-y.
- Janik, R., Thomason, L.A., Stanis, A.M., Forsythe, P., Bienenstock, J., Stanis, G.J. (2016). Magnetic resonance spectroscopy reveals oral Lactobacillus promotion of increases in brain GABA, N-acetyl aspartate and glutamate. *NeuroImage*. 125:988–995. [https://doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.11.018](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.11.018).
- Jarret, A., Jackson, R., Duizer, C., Healy, M.E., Zhao J., Rone J.M., Bielecki, P., Sefik, E., Roulis, M., Rice, T., Sivanathan, K.N., Zhou, T., Solis, A.G., Honcharova-Biletska, H.,

- Vélez, K., Hartner, S., Low, J.S., Qu, R., de Zoete, M.R., Palm, N.W., Ring, A.M., Weber, A., Moor, A.E., Kluger, Y., Nowarski, R., Flavell, R.A. (2020). Enteric Nervous System-Derived IL-18 Orchestrates Mucosal Barrier Immunity. *Cell*. 180(4):813-814. [https://doi: 10.1016/j.cell.2020.02.004](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.004).
- Jeffery, I.B., O'toole, P.W., Öhman, L., Claesson, M.J., Deane, J., Quigley, E.M., Simrén, M. (2012). An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut*. 61(7):997–1006. [https://doi: 10.1136/gutjnl-2011-301501](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301501).
- Jenkins, T.A., Nguyen, J.C., Polglaze, K.E., Bertrand, P.P. (2016). Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. *Nutrients*. 8(1):56. [https://doi: 10.3390/nu8010056](https://doi.org/10.3390/nu8010056).
- Jennings, L., Basiri, R. (2022). Amino Acids, B Vitamins, and Choline May Independently and Collaboratively Influence the Incidence and Core Symptoms of Autism Spectrum Disorder. *Nutrients*. 14:2896. [https://doi: 10.3390/nu14142896](https://doi.org/10.3390/nu14142896).
- Jeukendrup, A.E., Vet-Joop, K., Sturk, A., Stegen, J.H., Senden, J., Saris, W.H., Wagenmakers, A.J. (2000). Relationship between gastro-intestinal complaints and endotoxaemia, cytokine release and the acute-phase reaction during and after a long-distance triathlon in highly trained men. *Clin Sci (Lond)*. 98(1):47-55.
- Ji, C., Yang, J., Lin, L., Chen, S. (2022). Executive Function Improvement for Children with Autism Spectrum Disorder: A Comparative Study between Virtual Training and Physical Exercise Methods. *Children*. 9:507. [https://doi: 10.3390/children9040507](https://doi.org/10.3390/children9040507).
- Jiang, C.C., Lin, L.S., Long, S., Ke, X.Y., Fukunaga, K., Lu, Y.M., Han, F. (2022). Signalling pathways in autism spectrum disorder: mechanisms and therapeutic implications. *Signal Transduct Target Ther*. 7(1):229. [https://doi: 10.1038/s41392-022-01081-0](https://doi.org/10.1038/s41392-022-01081-0).
- Jiang, F., Xu, D.Q. (2018). Study on Influences of Sports on Autistic Children—An Example of Service Center for Disabled in Ningxin Yangguang Jiayuan of Nanjing City. *Sichuan Sports Sci*. 37:51–54.
- Jiang, H., Ling, Z., Zhang, Y., Mao, H., Ma, Z., Yin, Y., Wang, W., Tang, W., Tan, Z., Shi, J., et al. (2015). Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav. Immun*. 48:186–194. [https://doi: 10.1016/j.bbi.2015.03.016](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.03.016).
- Jiang, X., Matson, J.L., Cervantes, P.E., Matheis, M., Burns, C.O. (2017). Gastrointestinal issues in infants and children with autism and developmental delays. *J. Dev. Phys. Disabil*. 29:407–417. [https://doi: 10.1007/s10882-017-9532-6](https://doi.org/10.1007/s10882-017-9532-6).
- Juarez, E.J., Samanez-Larkin, G.R. (2019). Exercise, Dopamine, and Cognition in Older Age. *Trends Cogn. Sci*. 23:986–988. [https://doi: 10.1016/j.tics.2019.10.006](https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.10.006).

- Johannesson, E., Simrén, M., Strid, H., Bajor, A., Sadik, R. (2011). Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 106(5):915. [https://doi: 10.1038/ajg.2010.480](https://doi.org/10.1038/ajg.2010.480).
- Johnson, C.R., Smith, T., DeMand, A., Lecavalier, L., Evans, V., Gurka, M., ... Seahill, L. (2018). Exploring sleep quality of young children with autism spectrum disorder and disruptive behaviors. *Sleep Medicine*, 44, 61–66. [https://doi: 10.1016/J.SLEEP.2018.01.008](https://doi.org/10.1016/J.SLEEP.2018.01.008).
- Jokiranta, E., Brown, A. S., Heinimaa, M., Cheslack-Postava, K., Suominen, A., Sourander, A. (2013). Parental psychiatric disorders and autism spectrum disorders. *Psychiatry Research* 207(3), 203–211. [https://doi: 10.1016/j.psychres.2013.01.005](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.01.005).
- Jyonouchi, H. (2010). Autism spectrum disorders and allergy: Observation from a pediatric allergy/immunology clinic. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 6:397–411. [https://doi: 10.1586/eci.10.18](https://doi.org/10.1586/eci.10.18).
- Kajander, K., Myllyluoma, E., Rajilić-Stojanović, M., Kyrönpalo, S., Rasmussen, M., Järvenpää, S., Zoetendal, E.G., de Vos, W.M., Vapaatalo, H., Korpela, R. (2008). Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther.* 27(1):48–57. [https://doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03542.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03542.x).
- Kana, R. K., Keller, T. A., Cherkassky, V. L., Minshew, N. J., Just, M. A. (2009). Atypical frontal-posterior synchronization of theory of mind regions in autism during mental state attribution. *Social Neuroscience* 4(2), 135–152. [https://doi: 10.1080/17470910802198510](https://doi.org/10.1080/17470910802198510).
- Kandola, A., Vancampfort, D., Herring, M., Rebar, A., Hallgren, M., Firth, J., Stubbs, B. (2018). Moving to Beat Anxiety: Epidemiology and Therapeutic Issues with Physical Activity for Anxiety. *Curr. Psychiatry Rep.* 20:1–9. [https://doi: 10.1007/s11920-018-0923-x](https://doi.org/10.1007/s11920-018-0923-x).
- Kang, D.W., Adams, J.B., Coleman, D.M., Pollard, E.L., Maldonado, J., McDonough-Means, S., Caporaso, J.G., Krajmalnik-Brown, R. (2019). Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Sci. Rep.* 9:5821. [https://doi: 10.1038/s41598-019-42183-0](https://doi.org/10.1038/s41598-019-42183-0).
- Kang, D.-W., Adams, J.B., Gregory, A.C., Borody, T., Chittick, L., Fasano, A., Khoruts, A., Geis, E., Maldonado, J., McDonough-Means, S. (2017). Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: An open-label study. *Microbiome*. 5:10. [https://doi: 10.1186/s40168-016-0225-7](https://doi.org/10.1186/s40168-016-0225-7).

- Kang, D. W., Park, J. G., Ilhan, Z. E., Wallstrom, G., LaBaer, J., Adams, J. B., et al. (2013). Reduced incidence of prevotella and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. *PLoS One*. 8:e68322. [https://doi: 10.1371/journal.pone.0068322](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068322).
- Kang, S.S., Jeraldo, P.R., Kurti, A., Miller, M.E., Cook, M.D., Whitlock, K., Goldenfeld, N., Woods, J.A., White, B.A., Chia, N., Fryer, J.D. (2014). Diet and exercise orthogonally alter the gut microbiome and reveal independent associations with anxiety and cognition. *Mol Neurodegener*. 9:36. [https://doi: 10.1186/1750-1326-9-36](https://doi.org/10.1186/1750-1326-9-36).
- Kang, V., Wagner, G.C., Ming, X. (2014). Gastrointestinal dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Autism Res*. 7(4):501–6. [https://doi: 10.1002/aur.1386](https://doi.org/10.1002/aur.1386).
- Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affect contact. *Nerv. Child*. 2:217–250.
- Karlsson, O., Roman, E., Berg, A.L., Brittebo, E.B. (2011). Early hippocampal cell death, and late learning and memory deficits in rats exposed to the environmental toxin BMAA (β -N-methylamino-L-alanine) during the neonatal period. *Behav. Brain Res*. 219, 310–320. [https://10.1016/j.bbr.2011.01.056](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.01.056).
- Kawase, T., Nagasawa, M., Ikeda, H., Yasuo, S., Koga, Y., Furuse, M. (2017). Gut microbiota of mice putatively modifies amino acid metabolism in the host brain. *Br. J. Nutr*. 117:775–783. [https://doi: 10.1017/S0007114517000678](https://doi.org/10.1017/S0007114517000678).
- Keaver, L., Ruan, M., Chen, F., Du, M., Ding, C., Wang, J., Shan, Z., Liu, J., Zhang, F.F. (2021). Plant- and animal-based diet quality and mortality among US adults: a cohort study. *Br. J. Nutr*. 125, 1405–1415. [https://10.1017/S0007114520003670](https://doi.org/10.1017/S0007114520003670).
- Keightley, P.C., Koloski, N.A., Talley, N.J. (2015). Pathways in gut-brain communication: evidence for distinct gut-to-brain and brain-to-gut syndromes. *Aust. NZ J. Psychiatry*, 49, 207-214. [https://doi:10.1177/0004867415569801](https://doi.org/10.1177/0004867415569801).
- Kelly, J.R., Clarke, G., Cryan, J.F., Dinan, T.G. (2016). Brain-gut-microbiota axis: Challenges for translation in psychiatry. *Ann. Epidemiol*. 26:366–372. [https://doi: 10.1016/j.annepidem.2016.02.008](https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2016.02.008).
- Kelly, J.R., Kennedy, P.J., Cryan, J.F., Dinan, T.G., Clarke, G., Hyland, N.P. (2015). Breaking down the barriers: The gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front. Cell. Neurosci*. 9:392. [https://doi: 10.3389/fncel.2015.00392](https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00392).
- Kennedy, P.J., Cryan, J.F., Dinan, T.G., Clarke, G. (2017). Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology*. 112(Pt B):399-412. [https://doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.07.002](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.07.002).
- Kern, J.K., Geier, D.A., Adams, J.B., Troutman, M.R., Davis, G.A., King, P.G., Geier, M.R.

- (2013). Handgrip strength in autism spectrum disorder compared with controls. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 27(8):2277–2281. [https://doi: 10.1519/JSC.0b013e31827de068](https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e31827de068).
- Khalil, M., Azouz, H.G., Ahmed, S.A., Gad, H.A., Omar, O.M. (2021). Sensory Processing and Gastrointestinal Manifestations in Autism Spectrum Disorders: No Relation to Clostridium difficile. *J. Mol. Neurosci*. 71:153–161. [https://doi: 10.1007/s12031-020-01636-2](https://doi.org/10.1007/s12031-020-01636-2).
- Kho, Z.Y., Lal, S.K. (2018). The human gut microbiome – a potential controller of wellness and disease. *Front Microbiol*. 9:1835. [https://doi: 10.3389/fmicb.2018.01835](https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01835)
- Kim, D.-H. (2015). Gut Microbiota-Mediated Drug-Antibiotic Interactions. *Drug Metab. Dispos*. 43, 1581–1589. . [https://doi:10.1124/dmd.115.063867](https://doi.org/10.1124/dmd.115.063867).
- Kim, H.J., Leeds, P., Chuang, D.M. (2009). The HDAC inhibitor, sodium butyrate, stimulates neurogenesis in the ischemic brain. *J Neurochem*. 110(4):1226–1240. [https://doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06212.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06212.x).
- Kim, H.K., Konishi, M., Takahashi, M., et al. (2015). Effects of acute endurance exercise performed in the morning and evening on inflammatory cytokine and metabolic hormone responses. *PLoS ONE*. 10(9). [https://doi:10.1371/journal.pone.0137567](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137567).
- Kim, S.E., Choi, S.C., Park, K.S., Park, M.I., Shin, J.E., Lee, T.H., Jung, K.W., Koo, H.S., Myung, S.J. (2015). Change of Fecal Flora and Effectiveness of the Short-term VSL#3 Probiotic Treatment in Patients With Functional Constipation. *J. Neurogastroenterol. Motil*. 21, [https://doi: 111–120. 10.5056/jnm14048](https://doi.org/10.5056/jnm14048).
- Klempin, F., Beis, D., Mosienko, V., Kempermann, G., Bader, M., Alenina, N. (2013). Serotonin is required for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *J Neurosci*. 33(19):8270-5. [https://doi: 10.1523/JNEUROSCI.5855-12.2013](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5855-12.2013).
- Klin, A., Lang, J., Cicchetti, D.V., Volkmar, F.R. (2000). Brief report: Interrater reliability of clinical diagnosis and DSM-IV criteria for autistic disorder: Results of the DSM-IV autism field trial, *J Autism Dev Disord*. 30(2), 163-7. [https://doi: 10.1023/a:1005415823867](https://doi.org/10.1023/a:1005415823867).
- Kluszczewicz, B., Williamson, C., Bechke, E., McKenzie, M., Hoffstetter, W. (2018). Autonomic response to a short and long bout of high-intensity functional training. *J Sports Sci*. 36(16):1872–9. [https://doi: 10.1080/02640414.2018.1423857](https://doi.org/10.1080/02640414.2018.1423857).
- Ko, J.H., Strafella, A.P. (2012). Dopaminergic neurotransmission in the human brain: New lessons from perturbation and imaging. *Neuroscientist*. 18:149–168.

<https://doi.org/10.1177/1073858411401413>.

- Koenig, K.P., Buckley-Reen, A., Garg, S. (2012). Efficacy of the Get Ready to Learn yoga program among children with autism spectrum disorders: A pretest-posttest control group design. *Am. J. Occup. Ther.* 66:538–546. <https://doi.org/10.5014/ajot.2012.004390>.
- Kolodziejczyk, A.A., Zheng, D., Elinav, E. (2019). Diet-microbiota interactions and personalized nutrition. *Nat Rev Microbiol.* 17: 742–753. Epub 2019/09/22. doi: 10.1038/s41579-019-0256-8. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0256-8>
- Komatsuzaki, Y., Murakami, G., Tsurugizawa, T., Mukai, H., Tanabe, N., Mitsuhashi, K., Kawata, M., Kimoto, T., Ooishi, Y., Kawato, S. (2005). Rapid spinogenesis of pyramidal neurons induced by activation of glucocorticoid receptors in adult male rat hippocampus. *Biochem Biophys Res Commun.* 335(4):1002-7. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.07.173>.
- Koren, O., Spor, A., Felin, J., Fåk, F., Stombaugh, J., Tremaroli, V., Behre, C.J., Knight, R., Fagerberg, B., Ley, R.E., Bäckhed, F. (2011). Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 108(Suppl 1):4592–4598. <https://doi.org/10.1073/pnas.1011383107>.
- Korpela, K., de Vos, W.M. (2018). Early life colonization of the human gut: microbes matter everywhere. *Curr Opin Microbiol.* 44:70–8. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2018.06.003>
- Korpela, K., Helve, O., Kolho, K.L., Saisto, T., Skogberg, K., Dikareva, E., Stefanovic, V., Salonen, A., Andersson, S., de Vos, W.M. (2020). Maternal Fecal Microbiota Transplantation in Cesarean-Born Infants Rapidly Restores Normal Gut Microbial Development: A Proof-of-Concept Study. *Cell.* 183(2):324-334.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.047>.
- Kowalski, K., Mulak, A. (2019). Brain-gut-microbiota axis in Alzheimer's disease, *J. Neurogastroenterol. Motil.* 25, 48–60. <https://doi.org/10.5056/jnm18087>.
- Krakowiak, P., Goodlin-Jones, B., Hertz-Picciotto, I., Croen, L.A., Hansen, R.L. (2008). Sleep problems in children with autism spectrum disorders, developmental delays, and typical development: A population-based study. *Journal of Sleep Research*, 17(2), 197–206. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00650.x>.
- Kramer, A.F., Colcombe, S.J., McAuley, E., Scalf, P.E., Erickson, K.I. (2005). Fitness, aging and neurocognitive function. *Neurobiol Aging.* 26(1):124–127. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.009>.
- Kuo, H.Y., Liu, F.C. (2022). Pathophysiological Studies of Monoaminergic Neurotransmission Systems in Valproic Acid-Induced Model of Autism Spectrum Disorder. *Biomedicines*.

- 10(3):560. [https://doi: 10.3390/biomedicines10030560](https://doi:10.3390/biomedicines10030560).
- Lacy, B.E., Pimentel, M., Brenner, D.M., Chey, W.D., Keefer, L.A., Long, M.D., Moshiree, B. (2021). ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 116, 17. <https://10.14309/ajg.0000000000001036>.
- Lai, M.C., Kassee, C., Besney, R., Bonato, S., Hull, L., Mandy, W., Szatmari, P., Ameis, S.H (2019). Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 6(10):819-829. [https://doi: 10.1016/S2215-0366\(19\)30289-5](https://doi:10.1016/S2215-0366(19)30289-5).
- Lai, M.C., Lombardo, M.V., Baron-Cohen, S. (2014). Autism. *Lancet.* 383(9920):896-910. [https://doi: 10.1016/S0140-6736\(13\)61539-1](https://doi:10.1016/S0140-6736(13)61539-1).
- Lambert, G.P. (2008). Intestinal barrier dysfunction, endotoxemia, and gastrointestinal symptoms: the ‘canary in the coal mine’ during exercise-heat stress? In: *Thermoregulation and human performance. Med Sport Sci.* 53:61–73. [https://doi: 10.1159/000151550](https://doi:10.1159/000151550).
- Lambert, G.P. (2009). Stress-induced gastrointestinal barrier dysfunction and its inflammatory effects. *J Anim Sci.* 87:101–8. [https://doi: 10.2527/jas.2008-1339](https://doi:10.2527/jas.2008-1339).
- Lambert, J.E., Myslicki, J.P., Bomhof, M.R., Belke, D.D., Shearer, J., Reimer, R.A. (2015). Exercise training modifies gut microbiota in normal and diabetic mice. *Appl Physiol Nutr Metab.* 40(7):749-52. [https://doi: 10.1139/apnm-2014-0452](https://doi:10.1139/apnm-2014-0452).
- Lamoureux, E.V., Grandy, S.A., Langille, M.G.I. (2017). Moderate exercise has limited but distinguishable effects on the mouse microbiome. *mSystems.* 2:4. [https://doi: 10.1128/mSystems.00006-17](https://doi:10.1128/mSystems.00006-17).
- Lamprecht, M., Bogner, S., Schippinger, G., Steinbauer, K., Fankhauser, F., Hallstroem, S., Schuetz, B., Greilberger, J.F. (2012). Probiotic supplementation affects markers of intestinal barrier, oxidation, and inflammation in trained men; a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr.* 9(1):45. [https://doi: 10.1186/1550-2783-9-45](https://doi:10.1186/1550-2783-9-45).
- Lang, R., Koegel, L.K., Ashbaugh, K., Regehr, A., Ence, W., Smith, W. (2010). Physical exercise and individuals with autism spectrum disorders: a systematic review. *Res Autism Spectr Disord.* 4:565–76. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2010.01.006>.
- Landrigan, P.J. (2010). What causes autism? Exploring the environmental contribution. *Curr Opin Pediatr.* 22(2):219-25. [https://doi: 10.1097/MOP.0b013e328336eb9a](https://doi:10.1097/MOP.0b013e328336eb9a).
- Lau, A., Tymianski, M. (2010). Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflugers Arch.* 460:525–542. [https://doi: 10.1007/s00424-010-](https://doi:10.1007/s00424-010-)

0809-1.

- LaVesser, P., Berg, C. (2011). Participation patterns in preschool children with an autism spectrum disorder. *OTJR: Occupation, Participation and Health*. 31(1):33–39. [https://doi: 10.3928/15394492-20100823-01](https://doi.org/10.3928/15394492-20100823-01).
- Lawley, T.D., Walker, A.W. (2013). Intestinal colonization resistance. *Immunology*. 138(1):1–11. [https://doi: 10.1111/j.1365-2567.2012.03616.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2012.03616.x).
- Le Chatelier, E., Nielsen, T., Qin, J., Prifti, E., Hildebrand, F., Falony, G., Almeida, M., Arumugam, M., Batto, J.M., Kennedy, S., Leonard, P., Li, J., Burgdorf, K., et al. (2013). Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 500(7464):541–6. [https://doi: 10.1038/nature12506](https://doi.org/10.1038/nature12506). PMID: 23985870.
- Leader, G., O'Reilly, M., Gilroy, S.P., Chen, J.L., Ferrari, C., Mannion, A. (2021). Comorbid feeding and gastrointestinal symptoms, challenging behavior, sensory issues, adaptive functioning and quality of life in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Dev. Neuropsychol.* 24:35–44. [https://doi: 10.1080/17518423.2020.1770354](https://doi.org/10.1080/17518423.2020.1770354).
- Lee, Y., Kim, H., Kim, J. E., Park, J. Y., Choi, J., Lee, J. E., et al. (2018). Excessive D1 Dopamine Receptor Activation in the Dorsal Striatum Promotes Autistic-Like Behaviors. *Mol. Neurobiol.* 55 5658–5671. [https://doi: 10.1007/s12035-017-0770-5](https://doi.org/10.1007/s12035-017-0770-5).
- Lee, K.-C., Webb, R.I., Janssen, P.H., Sangwan, P., Romeo, T., Staley, J.T., Fuerst, J.A. (2009). Phylum Verrucomicrobia representatives share a compartmentalized cell plan with members of bacterial phylum Planctomycetes. *BMC Microbiol.* 9, 5. [https://doi: 10.1186/1471-2180-9-5](https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-5).
- Leidy, J. (1853). *A flora and fauna within living animals*. Smithsonian Institution: WA, 1853. [[Google Scholar](#)]
- Leishman, S.J., Do, H.L., Ford, P.J. (2010) Cardiovascular disease and the role of oral bacteria. *Journal of Oral Microbiology*. 2. [https://doi: 10.3402/jom.v2i0.5781](https://doi.org/10.3402/jom.v2i0.5781)
- Leng, Y., Musiek, E.S., Hu, K., Cappuccio, F.P., Yaffe, K. (2019). Association between circadian rhythms and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol.* 18, 307–318. [https://doi: 10.1016/S1474-4422\(18\)30461-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30461-7).
- Leone, V., Gibbons, S.M., Martinez, K., Hutchison, A.L., Huang, E.Y., Cham, C.M., Pierre, J. F., Heneghan, A.F., Nadimpalli, A., Hubert, N., et al. (2015). Effects of diurnal variation of gut microbes and high-fat feeding on host circadian clock function and metabolism. *Cell Host Microbe*. 17, 681–689. [https://doi: 10.1016/j.chom.2015.03.006](https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.03.006).
- Leser, T.D., Mølbaek, L. (2009). Better living through microbial action: the benefits of the

- mammalian gastrointestinal microbiota on the host. *Environ. Microbiol.* 11, 2194–2206. [https://doi: 10.1111/j.1462-2920.2009.01941.x](https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2009.01941.x).
- Levkova, M., Chervenkov, T., Pancheva, R. (2023). Genus-Level Analysis of Gut Microbiota in Children with Autism Spectrum Disorder: A Mini Review. *Children (Basel)*. 10(7):1103. [https://doi: 10.3390/children10071103](https://doi.org/10.3390/children10071103).
- Levine, M. (1987). M. Escherichia coli that cause diarrhea: enterotoxigenic, enteropathogenic, enteroinvasive, enterohemorrhagic, and enteroadherent. *J. Infect. Dis.* 155, 377–389. [https://doi: 10.1093/infdis/155.3.377](https://doi.org/10.1093/infdis/155.3.377).
- Levinson, L.J., Reid, G. (1993). The effects of exercise intensity on the stereotypic behaviors of individuals with autism. *Adapt Phys Activ Q.* 10:255–68.
- Ley, R.E., Turnbaugh, P.J., Klein, S., Gordon, J.I. (2006). Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 444(7122):1022–1023. [https://doi: 10.1038/4441022a](https://doi.org/10.1038/4441022a).
- Li, H., Gao, J., Chang, Y., Li, K., Wang, L., Ju, C., Zhang, F. (2021). JWX-A0108, a positive allosteric modulator of alpha7 nAChR, attenuates cognitive deficits in APP/PS1 mice by suppressing NF-kappaB-mediated inflammation. *Int. Immunopharmacol.* 96:107726. [https://doi: 10.1016/j.intimp.2021.107726](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107726).
- Li, H., Sun, J., Wang, F., Ding, G., Chen, W., Fang, R., Yao, Y., Pang, M., Lu, Z.Q., Liu, J. (2016). Sodium butyrate exerts neuroprotective effects by restoring the blood-brain barrier in traumatic brain injury mice. *Brain Res.* 1642, 70–78. [https://doi: 10.1016/j.brainres.2016.03.031](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.03.031).
- Li, N., Yang, J., Zhang, J., Liang, C., Wang, Y., Chen, B., Zhao, C., Wang, J., Zhang, G., Zhao, D. (2019). Correlation of gut microbiome between ASD children and mothers and potential biomarkers for risk assessment. *Genom. Proteom. Bioinform.* 17:26–38. [https://doi: 10.1016/j.gpb.2019.01.002](https://doi.org/10.1016/j.gpb.2019.01.002).
- Li, J., Jia, H., Cai, X., Zhong, H., Feng, Q., Sunagawa, S., Arumugam, M., Kultima, J.R., Prifti, E., Nielsen, T., Juncker, A.S., Manichanh, C., Chen, B., Zhang, W., Levenez, F., Wang, J., Xu, X., Xiao, L., Liang, S., et al. (2014). An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol.* 32(8):834–41. [https://doi: 10.1038/nbt.2942](https://doi.org/10.1038/nbt.2942).
- Li, Q., Han, Y., Dy, A.B.C., Hagerman, R.J. (2017). The gut microbiota and autism spectrum disorders. *Front Cell Neurosci.* 11:120. [https://doi: 10.3389/fncel.2017.00120](https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00120).
- Li, D., Yu, S., Long, Y., Shi, A., Deng, J., Ma, Y., Wen, J., Li, X., Liu, S., Zhang, Y., Wan, J., Li, N., Ao, R. (2022). Tryptophan metabolism: Mechanism-oriented therapy for

- neurological and psychiatric disorders. *Front Immunol.* 13:985378. [https://doi: 10.3389/fimmu.2022.985378](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.985378).
- Liang, X., Li, R., Wong, S.H.S., Sum, R.K.W., Wang, P., Yang, B., Sit, C.H.P. (2022). The Effects of Exercise Interventions on Executive Functions in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sport. Med.* 52:75–88. [https://doi: 10.1007/s40279-021-01545-3](https://doi.org/10.1007/s40279-021-01545-3).
- Lin, T.-W., Kuo, Y.-M. (2013). Exercise Benefits Brain Function: The Monoamine Connection. *Brain Sci.* 3:39–53. [https://doi: 10.3390/brainsci3010039](https://doi.org/10.3390/brainsci3010039).
- Lin, C., Zhao, S., Zhu, Y., Fan, Z., Wang, J., Zhang, B., Chen, Y. (2019). Microbiota-gut-brain axis and toll-like receptors in Alzheimer's disease. *Comput Struct Biotechnol J.* 17:1309-1317. [https://doi: 10.1016/j.csbj.2019.09.008](https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.09.008).
- Linares, D.M., Ross, P., Stanton, C. (2016). Beneficial Microbes: The pharmacy in the gut. *Bioengineered.* 7, 11–20. [https://doi: 10.1080/21655979.2015.1126015](https://doi.org/10.1080/21655979.2015.1126015).
- Linnarsson, S., Björklund, A., Ernfors, P. (1997). Learning deficit in BDNF mutant mice. *Eur J Neurosci.* 9:2581–2587. [https://doi: 10.1111/j.1460-9568.1997.tb01687.x](https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1997.tb01687.x).
- Liu, H., Zhang, H., Wang, X., Yu, X., Hu, C., Zhang, X. (2018). The family Coriobacteriaceae is a potential contributor to the beneficial effects of Roux-en-Y gastric bypass on type 2 diabetes. *Surg Obes Relat Dis.* 14(5):584–593. [https://doi: 10.1016/j.soard.2018.01.012](https://doi.org/10.1016/j.soard.2018.01.012).
- Liu, F., Li, J., Wu, F. *et al.* (2019). Altered composition and function of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry.* 9, 43. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0389-6>.
- Liu, J., Tan, Y., Cheng, H., Zhang, D., Feng, W., Peng, C. (2022). Functions of Gut Microbiota Metabolites, Current Status and Future Perspectives. *Aging Dis.* 13, 1106–1126. [https://doi: 10.14336/AD.2022.0104](https://doi.org/10.14336/AD.2022.0104).
- Liu, L., Huh, J.R., Shah, K. (2022). Microbiota and the gut-brain-axis: implications for new therapeutic design in the CNS. *eBioMedicine.* 77:103908. [https://doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103908](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103908).
- Liu, R., Qu, H. (2021). Effect of aerobic exercise on hippocampal neuroinflammation and improvement of NF- κ B, TNF- α /IDO/5-HT signal pathway against in CUMS depressive mice. *Chin J Immunol.* 37(13):1563–70. [https://doi: 10.3969/j.issn.1000-484X.2021.13.006](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-484X.2021.13.006).
- Liu, T., Fedak, A., Hamilton, M. (2015). Effect of physical activity on the stereotypic behaviors of children with autism spectrum disorder. *Int J Sch Heal.* 3:e28674.

- [https://doi: 10.17795/intjsh-28674](https://doi.org/10.17795/intjsh-28674).
- Liu, M.-J., Yang, J.-Y., Yan, Z.-H., Hu, S., Li, J.-Q., Xu, Z.-X., Jian, Y.-P. (2022). Recent findings in *Akkermansia muciniphila*-regulated metabolism and its role in intestinal diseases. *Clin. Nutr.* 41, 2333–2344. [https://doi: 10.1016/j.clnu.2022.08.029](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.08.029).
- Liu, X., Hubbard, J.A., Fabes, R.A., Adam, J.B. (2006). Sleep disturbances and correlates of children with autism spectrum disorders. *Child Psychiatry and Human Development*, 37(2), 179–191. [https://doi: 10.1007/s10578-006-0028-3](https://doi.org/10.1007/s10578-006-0028-3).
- Liu, Z., Dai, X., Zhang, H., Shi, R., Hui, Y., Jin, X., Zhang, W., Wang, L., Wang, Q., Wang, D., et al. (2020). Gut microbiota mediates intermittent-fasting alleviation of diabetes-induced cognitive impairment. *Nat. Commun.* 11, 855. [https://doi: 10.1038/s41467-020-14676-4](https://doi.org/10.1038/s41467-020-14676-4).
- Liu, Z., Wang, J., Xu, Q., Hong, Q., Zhu, J., Chi, X. (2021). Research Progress in Vitamin A and Autism Spectrum Disorder. *Behav. Neurol.* 2021:5417497. [https://doi: 10.1155/2021/5417497](https://doi.org/10.1155/2021/5417497).
- Lloyd-Price, J., Arze, C., Ananthakrishnan, A.N., Schirmer, M., Avila-Pacheco, J., Poon, T.W., Andrews, E., Ajami, N.J., Bonham, K.S., Brislawn, C.J., et al. (2019). Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature*. 569, 655–662. [https://doi: 10.1038/s41586-019-1237-9](https://doi.org/10.1038/s41586-019-1237-9).
- Lloyd-Price, J., Mahurkar, A., Rahnavard, G., et al. (2017). Strains, functions and dynamics in the expanded human microbiome project. *Nature*. 550:61–6. [https://doi: 10.1038/nature23889](https://doi.org/10.1038/nature23889).
- López-Corcuera, B., Geerlings, A., Aragón, C. (2001). Glycine neurotransmitter transporters: An update. *Mol. Membr. Biol.* 18:13–20. [https://doi: 10.1080/09687680010028762](https://doi.org/10.1080/09687680010028762).
- Lord, C., Risi, S., DiLavore, P.S., Shulman, C., Thurm, A., Pickles, A. (2006). Autism from 2 to 9 years of age. *Arch Gen Psychiatry*. 63(6):694-701. [https://doi: 10.1001/archpsyc.63.6.694](https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.6.694).
- Lotter, V. (1966). Epidemiology of Autistic Conditions in Young Children: I. *Soc. Psychiatry*. 1:124–135. [https://doi: 10.1007/BF00584048](https://doi.org/10.1007/BF00584048).
- Lou De Santis, G., Kavvadia, M., Alwardat, N., Abd Almajeed Abbaas, Bigioni, G., Zeppieri, C., Cascapera, S., De Lorenzo, A. (2017). Psychobiotics as integrative therapy for neuropsychiatric disorders with special emphasis on the microbiota-gut-brain axis. *Biomed Prev.* 2:111. [https://doi: 10.19252/000000006F](https://doi.org/10.19252/000000006F).
- Lourenço, C. (2015). The effect of a trampoline-based training program on the muscle strength of the inferior limbs and motor proficiency in children with autism spectrum

- disorders. *J. Phys. Educ. Sport.* 15:592–597. [https://doi: 10.7752/jpes.2015.03089](https://doi.org/10.7752/jpes.2015.03089).
- Lucidi, L., Pettorruso, M., Vellante, F., Carlo, F.D., Ceci, F., Santovito, M.C., Muzio, I.D. et al. (2021). Gut Microbiota and Bipolar Disorder: An Overview on a Novel Biomarker for Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(7): 3723. [https://doi: 10.3390/ijms22073723](https://doi.org/10.3390/ijms22073723).
- Ludwig, W., Schleifer, K.-H., Whitman, W.B. (2009). Revised road map to the phylum Firmicutes. In *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology: Vol. Three The Firmicutes*; De Vos P., Garrity G. M., Jones D., Krieg N. R., Ludwig W., Rainey F. A., Schleifer K.-H., Whitman W. B., Eds.; *Springer New York: New York*, pp 1–13.
- Luna, R.A., Oezguen, N., Balderas, M., Venkatachalam, A., Runge, J.K., Versalovic, J., Veenstra-VanderWeele, J., Anderson, G.M., Savidge, T., Williams, K.C. (2016). Distinct Microbiome-Neuroimmune Signatures Correlate With Functional Abdominal Pain in Children With Autism Spectrum Disorder. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 3(2):218-230. [https://doi: 10.1016/j.jcmgh.2016.11.008](https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2016.11.008).
- Lyte, M. (2014). Microbial endocrinology: Host-microbiota neuroendocrine interactions influencing brain and behavior. *Gut Microbes.* 5(3):381-9. [https://doi: 10.4161/gmic.28682](https://doi.org/10.4161/gmic.28682).
- Lyte, M. (2011). Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Bioessays* 33 574–581. [https://doi: 10.1002/bies.201100024](https://doi.org/10.1002/bies.201100024).
- Lyte, M., Varcoe, J.J., Bailey, M.T. (1998). Anxiogenic effect of subclinical bacterial infection in mice in the absence of overt immune activation. *Physiol. Behav.* 65:63–68. [https://doi: 10.1016/S0031-9384\(98\)00145-0](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(98)00145-0).
- Ma, B., Liang, J., Dai, M., Wang, J., Luo, J., Zhang, Z., Jing, J. (2019). Altered gut microbiota in Chinese children with autism spectrum disorders. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 9:40. [https://doi: 10.3389/fcimb.2019.00040](https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00040).
- MacDonald, M., Esposito, P., Ulrich, D. (2011). The physical activity patterns of children with autism. *BMC Research Notes.* 4:422. [https://doi: 10.1186/1756-0500-4-422](https://doi.org/10.1186/1756-0500-4-422).
- MacFabe, D.F., Cain, N.E., Boon, F., Ossenkopp, K.P., Cain, D.P. (2011). Effects of the enteric bacterial metabolic product propionic acid on object-directed behavior, social behavior, cognition, and neuroinflammation in adolescent rats: Relevance to autism spectrum disorder. *Behav Brain Res.* 217(1):47-54. [https://doi: 10.1016/j.bbr.2010.10.005](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.10.005).
- Macfarlane, G.T., Macfarlane, S. (2012). Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health. *J AOAC Int.* 95:50–60. [https://doi: 10.5740/jaoacint.sge_macfarlane](https://doi.org/10.5740/jaoacint.sge_macfarlane).

- Machado, S., Paes, F., Ferreira Rocha, N.B., Yuan, T.F., Mura, G., Arias-Carrión, O., Nardi A.E. (2015). Neuroscience of exercise: Association among neurobiological mechanisms and mental health, *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 14(10), 1315–1316. [https://doi: 10.2174/1871527315999151119122238](https://doi.org/10.2174/1871527315999151119122238).
- Macmullin, J.A., Lunskey, Y., Weiss, J.A. (2016). Plugged in: Electronics use in youth and young adults with autism spectrum disorder. *Autism*, 20(1), 45–54. [https://doi: 10.1177/1362361314566047](https://doi.org/10.1177/1362361314566047).
- Madhogaria, B., Bhowmik, P., Kundu, A. (2022). Correlation between human gut microbiome and diseases. *Infectious Medicine*. 1, 180–191. [https://doi: 10.1016/j.imj.2022.08.004](https://doi.org/10.1016/j.imj.2022.08.004).
- Madra, M., Ringel, R., Margolis, K.G. (2020). Gastrointestinal issues and autism spectrum disorder. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.* 29:501–513. [https://doi: 10.1016/j.chc.2020.02.005](https://doi.org/10.1016/j.chc.2020.02.005).
- Maenner, M.J., Shaw, K.A., Baio, J. (2020). Prevalence of Autism Spectrum Disorder among Children Aged 8 Years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. *MMWR Surveill. Summ.* 69:1. [https://doi: 10.15585/mmwr.ss6904a1](https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6904a1).
- Magistretti, P.J., Allaman, I. (2015). A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging. *Neuron*. 86, 883–901. [https://doi: 10.1016/j.neuron.2015.03.035](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.03.035).
- Magnúsdóttir, S., Ravcheev, D., de Crécy-Lagard, V., Thiele, I. (2015). Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes. *Frontiers in Genetics*. 6, 148. [https://doi: 10.3389/fgene.2015.00148](https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00148).
- Mahdavi, M., Kheirollahi, M., Riahi, R., Khorvash, F., Khorrami, M., Mirsafaie, M. (2018). Meta-Analysis of the Association between GABA Receptor Polymorphisms and Autism Spectrum Disorder (ASD) *J. Mol. Neurosci.* 65:1–9. [https://doi: 10.1007/s12031-018-1073-7](https://doi.org/10.1007/s12031-018-1073-7).
- Maier, L., Pruteanu, M., Kuhn, M., et al. (2018). Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria, *Nature*, 555(7698), 623–8. <https://doi.org/10.1038/nature25979>.
- Mailing, L.J., J.M. Allen, T.W. Buford, C.J. Fields, Woods, J.A. (2019). Exercise and the gut microbiome: a review of the evidence, potential mechanisms, and implications for human health, *Exerc. Sport Sci. Rev.*, 47(2), 75–85. [https://doi: 10.1249/JES.0000000000000183](https://doi.org/10.1249/JES.0000000000000183).
- Malathi, K.C., Wachi, M., Nagai, K. (1999). Isolation of the murI gene from *Brevibacterium lactofermentum* ATCC 13869 encoding D-glutamate racemase. *FEMS Microbiol. Lett.* 175:193–196. [https://doi: 10.1016/S0378-1097\(99\)00192-5](https://doi.org/10.1016/S0378-1097(99)00192-5).

- Maldonado-Contreras, A., Noel, S.E., Ward, D.V., Velez, M., Mangano, K.M. (2020). Associations between Diet, the Gut Microbiome, and Short-Chain Fatty Acid Production among Older Caribbean Latino Adults. *J. Acad. Nutr. Diet.* 120, 2047–2060.e46. [https://doi: 10.1016/j.jand.2020.04.018](https://doi.org/10.1016/j.jand.2020.04.018).
- Malick, M., Gilbert, K., Daniel, J., Arseneault-Breard, J., Tompkins, T., Godbout, R., Rousseau, G. (2015). Vagotomy prevents the effect of probiotics on caspase activity in a model of postmyocardial infarction depression. *Neurogastroenterol Motil.* 27(5):663–671. [https://doi: 10.1111/nmo.12540](https://doi.org/10.1111/nmo.12540).
- Malkova, N.V., Yu, C.Z., Hsiao, E.Y., Moore, M.J., Patterson, P.H. (2012). Maternal immune activation yields offspring displaying mouse versions of the three core symptoms of autism. *Brain Behav. Immun.* 26:607–616. [https://doi: 10.1016/j.bbi.2012.01.011](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.01.011).
- Malla, M.A., Dubey, A., Kumar, A., Yadav, S., Hashem, A., Abd_Allah, E.F. (2019). Exploring the Human Microbiome: The Potential Future Role of Next-Generation Sequencing in Disease Diagnosis and Treatment. *Front. Immunol.* 9, 02868. [https://doi: 10.3389/fimmu.2018.02868](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02868).
- Mancabelli, L., Milani, C., Lugli, G.A., Turrone, F., Mangifesta, M., Viappiani, A., Ticinesi, A., Nouvenne, A., Meschi, T., van Sinderen, D., et al. (2017). Unveiling the gut microbiota composition and functionality associated with constipation through metagenomic analyses. *Sci. Rep.* 7, 9879. [https://doi: 10.1038/s41598-017-10663-w](https://doi.org/10.1038/s41598-017-10663-w).
- Mandell, D.S., Novak, M.M., Zubritsky, C.D. (2005). Factors associated with age of diagnosis among children with autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 116: 1480–86. [https://doi: 10.1542/peds.2005-0185](https://doi.org/10.1542/peds.2005-0185).
- Manderino, L., Carroll, I., Azcarate-Peril, M. A., Rochette, A., Heinberg, L., Peat, C., Steffen, K., Mitchell, J., Gunstad, J. (2017). Preliminary Evidence for an Association Between the Composition of the Gut Microbiome and Cognitive Function in Neurologically Healthy Older Adults. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 23, 700–705. [https://doi: 10.1017/S1355617717000492](https://doi.org/10.1017/S1355617717000492).
- Mandic-Maravic, V., Grujicic, R., Milutinovic, L., Munjiza-Jovanovic, A., Pejovic-Milovancevic, M. (2021). Dopamine in Autism Spectrum Disorders-Focus on D2/D3 Partial Agonists and Their Possible Use in Treatment. *Front. Psychiatry.* 12:787097. [https://doi: 10.3389/fpsy.2021.787097](https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.787097).
- Mandy, W., Lai, M.C. (2016). Annual Research Review: The role of the environment in the developmental psychopathology of autism spectrum condition. *J. Child Psychol. Psychiatry.* 57:271–292. [https://doi: 10.1111/jcpp.12501](https://doi.org/10.1111/jcpp.12501).

- Mannion, A., Leader, G. (2013). An analysis of the predictors of comorbid psychopathology, gastrointestinal symptoms and epilepsy in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Res. Autism Spectr. Disord.* 7:1663–1671. [https://doi: 10.1016/j.rasd.2013.10.002](https://doi.org/10.1016/j.rasd.2013.10.002).
- Mannion, A., Leader, G. (2014). Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A literature review. *Rev. J. Autism Dev. Disord.* 1:11–17. [https://doi: 10.1007/s40489-013-0007-0](https://doi.org/10.1007/s40489-013-0007-0).
- Mannion, A., Leader, G. (2016). An investigation of comorbid psychological disorders, sleep problems, gastrointestinal symptoms and epilepsy in children and adolescents with autism spectrum disorder: A two year follow-up. *Res. Autism Spectr. Disord.* 22:20–33. [https://doi: 10.1016/j.rasd.2015.11.002](https://doi.org/10.1016/j.rasd.2015.11.002).
- Manson, J.M., Rauch, M., Gilmore, M.S. (2008). The Commensal Microbiology of the Gastrointestinal Tract. In *GI Microbiota and Regulation of the Immune System*; Huffnagle G. B., Noverr M. C., Eds.; Landes Bioscience and Springer Science+Business Media, LLC: New York, pp 15–28.
- Mao, J.-H., Kim, Y.-M., Zhou, Y.-X., Hu, D., Zhong, C., Chang, H., Brislawn, C.J., Fansler, S., Langley, S., Wang, Y., et al. (2020). Genetic and metabolic links between the murine microbiome and memory. *Microbiome.* 8, 53. [https://doi: 10.1186/s40168-020-00817-w](https://doi.org/10.1186/s40168-020-00817-w).
- Marchesi, J.R., Adams, D.H., Fava, F., Hermes, G.D., Hirschfield, G.M., Hold, G., Quraishi, M.N., Kinross, J., Smidt, H., Tuohy, K.M., Thomas, L.V., Zoetendal, E.G., Hart, A. (2016). The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut.* 65(2):330-9. [https://doi: 10.1136/gutjnl-2015-309990](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309990).
- Marchesi, J.R., Holmes, E., Khan, F., Kochhar, S., Scanlan, P., Shanahan, F., Wilson, I.D., Wang, Y. (2007). Rapid and noninvasive metabonomic characterization of inflammatory bowel disease. *J. Proteome Res.* 6, 546–551. [https://doi: 10.1021/pr060470d](https://doi.org/10.1021/pr060470d).
- Marcus, R.N., Owen, R., Manos, G., Mankoski, R., Kamen, L., Mcquade, R. D., et al. (2011). Safety and Tolerability of Aripiprazole for Irritability in Pediatric Patients With Autistic Disorder. *J. Clin. Psychiatry.* 72 1270–1276. [https://doi: 10.4088/jcp.09m05933](https://doi.org/10.4088/jcp.09m05933).
- Margolis, K.G., Cryan, J.F., Mayer, E.A. (2021). The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology.* 160(5):1486-1501. [https://doi: 10.1053/j.gastro.2020.10.066](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.066).
- Marro, S.G., Chanda, S., Yang, N., Janas, J.A., Valperga, G., Trotter, J., Zhou, B., Merrill, S., Yousif, I., Shelby, H., et al. (2019). Neuroligin-4 Regulates Excitatory Synaptic

- Transmission in Human Neurons. *Neuron*. 103:617–626.e6. [https://doi: 10.1016/j.neuron.2019.05.043](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.043).
- Mars, R.A.T., Yang, Y., Ward, T., Houtti, M., Priya, S., Lekatz, H.R., Tang, X., Sun, Z., Kalari, K.R., Korem, T., et al. (2020). Longitudinal Multi-omics Reveals Subset-Specific Mechanisms Underlying Irritable Bowel Syndrome. *Cell*. 182, 1460–1473.e17. [https://doi: 10.1016/j.cell.2020.08.007](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.007).
- Martin, C.R., Osadchiy, V., Kalani, A., Mayer, E.A. (2018). The brain-gut-microbiome axis, *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 6(2), 133-148. [https://doi: 10.1016/j.jcmgh.2018.04.003](https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.003).
- Martinez, I., Wallace, G., Zhang, C., Legge, R., Benson, A.K., Carr, T.P., Moriyama, E.N., Walter, J. (2009). Diet-induced metabolic improvements in a hamster model of hypercholesterolemia are strongly linked to alterations of the gut microbiota. *Appl Environ Microbiol*. 75(12):4175–4184. [https://doi: 10.1128/AEM.00380-09](https://doi.org/10.1128/AEM.00380-09).
- Marques, A., Marconcin, P., Werneck, A.O., Ferrari, G., Gouveia, É.R., Kliegel, M., Peralta, M., Ihle, A. (2021). Bidirectional Association between Physical Activity and Dopamine Across Adulthood-A Systematic Review. *Brain Sci*. 11(7):829. [https://doi: 10.3390/brainsci11070829](https://doi.org/10.3390/brainsci11070829).
- Matijašić, M., Meštrović, T., Paljetak, H.Č., Perić, M., Barešić, A., Verbanac, D. (2020). Gut microbiota beyond bacteria-mycobiome, virome, archaeome, and eukaryotic parasites in IBD. *Int J Mol Sci*. 21(8):2668. [https://doi: 10.3390/ijms21082668](https://doi.org/10.3390/ijms21082668).
- Matson, J.L., Goldin, R.L. (2013). Comorbidity and autism: Trends, topics and future directions. *Res. Autism Spectr. Disord*. 7:1228–1233. [https://doi: 10.1016/j.rasd.2013.07.003](https://doi.org/10.1016/j.rasd.2013.07.003).
- Matsumoto, M., Inoue, R., Tsukahara, T., Ushida, K., Chiji, H., Matsubara, N., Hara, H. (2008). Voluntary running exercise alters microbiota composition and increases n-butyrate concentration in the rat cecum. *Biosci Biotechnol Biochem*. 72(2):572-6. [https://doi: 10.1271/bbb.70474](https://doi.org/10.1271/bbb.70474).
- Matsumoto, M., Kibe, R., Ooga, T., Aiba, Y., Sawaki, E., Koga, Y., Benno, Y. (2013). Cerebral Low-Molecular Metabolites Influenced by Intestinal Microbiota: A Pilot Study. *Front. Syst. Neurosci*. 7:9. [https://doi: 10.3389/fnsys.2013.00009](https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00009).
- May, M., Garrison, C., Dreyer, M., Schweiger, A. (2010). *Abstract presented at: Society for Developmental & Behavioral Pediatrics Annual Meeting*. Boston, MA.: Sep 11-14, Screen time use in children with autism spectrum disorders compared to typical peers.
- Mayer, E. A. (2011). Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat. Rev*.

- Neurosci.* 12, 453–466. <https://doi: 10.1038/nrn3071>.
- Mayer, E.A., Knight, R., Mazmanian, S.K., Cryan, J.F., Tillisch, K. (2014). Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J. Neurosci.* 34, 15490–15496. <https://doi: 10.1523/JNEUROSCI.3299-14.2014>.
- Mayer, E.A., Nance, K., Chen, S. (2022). The Gut-Brain Axis. *Annu. Rev. Med.* 73, 439–453. <https://doi: 10.1146/annurev-med-042320-014032>.
- Mayer, E.A., Tillisch, K., Gupta, A. (2015). Gut/brain, axis and the microbiota, *J Clin Invest.* 125, 926–938. <https://doi: 10.1172/JCI76304>.
- Mazefsky, C.A., Schreiber, D.R., Olin, T.M., Minshew, N.J. (2014). The association between emotional and behavioral problems and gastrointestinal symptoms among children with high-functioning autism. *Autism.* 18:493–501. <https://doi: 10.1177/1362361313485164>.
- Mazina, V., Gerds, J., Trinh, S., Ankenman, K., Ward, T., Dennis, M.Y., Girirajan, S., Eichler, E.E., Bernier, R. (2015). Epigenetics of autism-related impairment: Copy number variation and maternal infection. *J. Dev. Behav. Pediatrics.* 36:61–67. <https://doi: 10.1097/DBP.0000000000000126>.
- Mazurek, M.O. (2014). Loneliness, friendship, and well-being in adults with autism spectrum disorders. *Autism.* 18:223–232. <https://doi: 10.1177/1362361312474121>.
- Mazurek, M.O., Sohl, K. (2016). Sleep and behavioral problems in children with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46(6), 1906–1915. <https://doi: 10.1007/s10803-016-2723-7>.
- Mazurek, M.O., Wenstrup, C. (2013). Television, Video Game and Social Media Use Among Children with ASD and Typically Developing Siblings. *J. Autism Dev. Disord.* 43(6):1258–1271. <https://doi: 10.1007/s10803-012-1659-9>.
- McBurney, M.I., Davis, C., Fraser, C.M., et al. (2019). Establishing what constitutes a healthy human gut microbiome: state of the science, regulatory considerations, and future directions. *J Nutr.* 149(11):1882–1895. <https://doi: 10.1093/jn/nxz154>.
- McCoy, A., Holloway, J., Healy, O., Rispoli, M., Neely, L. (2016). A systematic review and evaluation of video modeling, role-play and computer-based instruction as social skills interventions for children and adolescents with high-functioning autism. *Review Journal of Autism and Developmental Disorders*, 3(1), 48–67. <https://doi: 10.1007/s40489-015-0065-6>.
- McCoy, S.M., Jakicic, J.M., Gibbs, B.B. (2016). Comparison of obesity, physical activity, and sedentary behaviors between adolescents with autism spectrum disorders and

- without. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46(7), 2317–2326. [https://doi: 10.1007/s10803-016-2762-0](https://doi.org/10.1007/s10803-016-2762-0).
- McCue, L.M., Flick, L.H., Twyman, K.A., Xian, H. (2017). Gastrointestinal dysfunctions as a risk factor for sleep disorders in children with idiopathic autism spectrum disorder: A retrospective cohort study. *Autism*. 21:1010–1020. [https://doi: 10.1177/1362361316667061](https://doi.org/10.1177/1362361316667061).
- McElhanon, B.O., McCracken, C., Karpen, S., Sharp, W.G. (2014). Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis, *Pediatrics*, 133, 872–83. [https://doi: 10.1542/peds.2013-3995](https://doi.org/10.1542/peds.2013-3995).
- McKee, L.S., La Rosa, S.L., Westereng, B., Eijssink, V.G., Pope, P.B., Larsbrink, J. (2021). Polysaccharide degradation by the Bacteroidetes: mechanisms and nomenclature. *Environ. Microbiol. Rep.* 13, 559–581. [https://doi: 10.1111/1758-2229.12980](https://doi.org/10.1111/1758-2229.12980).
- McNeil, J.K., LeBlanc, E.M., Joyner, M. (1991). The effect of exercise on depressive symptoms in the moderately depressed elderly. *Psychol Aging*. 6(3):487. [https://doi: 10.1037/0882-7974.6.3.487](https://doi.org/10.1037/0882-7974.6.3.487).
- McVey Neufeld, K.-A., Kay, S., Bienenstock, J. (2018). Mouse Strain Affects Behavioral and Neuroendocrine Stress Responses Following Administration of Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* JB-1 or Traditional Antidepressant Fluoxetine. *Front Neurosci*. 12:294. [https://doi: 10.3389/fnins.2018.00294](https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00294).
- Mehra, A., Arora, G., Sahni, G., Kaur, M., Singh, H., Singh, B., Kaur, S. (2022). Gut microbiota and Autism Spectrum Disorder: From pathogenesis to potential therapeutic perspectives. *J Tradit Complement Med*. 13(2):135-149. [https://doi: 10.1016/j.jtcme.2022.03.001](https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2022.03.001).
- Memari, A.H., Panahi, N., Ranjbar, E., Moshayedi, P., Shafiei, M., Kordi, R., Ziaee, V (2015). Children with autism spectrum disorder and patterns of participation in daily physical and play activities. *Neurology Research International*. 2015:531906. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/531906>.
- Menear, K.S., Neumeier, W.H. (2015). Promoting Physical Activity for Students with Autism Spectrum Disorder: Barriers, Benefits, and Strategies for Success. *J. Phys. Educ. Recreat. Danc*. 86:43–48. [https://doi: 10.1080/07303084.2014.998395](https://doi.org/10.1080/07303084.2014.998395).
- Menear, K.S., Smith, S. (2008). Physical education for students with autism: Teaching tips and strategies. *Teach. Except. Child*. 40:32–37. [https://doi: 10.1177/004005990804000504](https://doi.org/10.1177/004005990804000504).

- Messaoudi, M., Lalonde, R., Violle, N., Javelot, H., Desor, D., Nejdi, A., Bisson, J.-F., Rougeot, C., Pichelin, M., Cazaubiel, M., et al. (2011). Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr.* 105(5):755–764. [https://doi: 10.1017/S0007114510004319](https://doi.org/10.1017/S0007114510004319).
- Messinger, D., Young, G.S., Ozonoff, S., et al. (2013). Beyond autism: a baby siblings research consortium study of high-risk children at three years of age. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 52: 300–08. [https://doi: 10.1016/j.jaac.2012.12.011](https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.12.011).
- MetaHIT (2012). <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/metahit/> (accessed October 6, 2022).
- Metchnikoff E. (1923). *Prolongation of Life: Optimistic Studies*. [Google Scholar]
- Michalon, A., Sidorov, M., Ballard, T.M., Ozmen, L., Spooren, W., Wettstein, J.G., Jaeschke, G., Bear, M.F., Lindemann, L. (2012). Chronic pharmacological mGlu5 inhibition corrects fragile X in adult mice. *Neuron.* 74(1):49-56. [https://doi: 10.1016/j.neuron.2012.03.009](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.03.009).
- Michel, L., Prat, A. (2016). One more role for the gut: Microbiota and blood brain barrier. *Ann. Transl. Med.* 4:15. [https://doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.10.16](https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.10.16)
- Micheli P. A. (1729). *Nova plantarum genera iuxta Tournefortii methodum disposita*. [Google Scholar]
- Mika, A., Van Treuren, W., González, A., Herrera, J.J., Knight, R., Fleshner, M. (2015). Exercise is more effective at altering gut microbial composition and producing stable changes in lean mass in juvenile versus adult male F344 rats. *PLoS One.* 10(5):e0125889. [https://doi: 10.1371/journal.pone.0125889](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125889).
- Mikkelsen, H.B., Rumessen, J.J. (1992). Characterization of macrophage-like cells in the external layers of human small and large intestine. *Cell Tissue Res.* 270:273–9. [https://doi: 10.1007/BF00328013](https://doi.org/10.1007/BF00328013).
- Miller, D.T., Adam, M.P., Aradhya, S., et al. (2010). Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 86: 749–64. [https://doi: 10.1016/j.ajhg.2010.04.006](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.04.006).
- Miquel, S., Martín, R., Rossi, O., Bermúdez-Humarán, L.G., Chatel, J.M., Sokol, H., Thomas, M., Wells, J.M., Langella, P. (2013). *Faecalibacterium prausnitzii* and human intestinal health. *Curr. Opin. Microbiol.* 16, 255–261. [https://doi: 10.1016/j.mib.2013.06.003](https://doi.org/10.1016/j.mib.2013.06.003).
- Misgeld, U., Bijak, M., Jarolimek, W. (1995). A physiological role for GABAB receptors and

- the effects of baclofen in the mammalian central nervous system. *Prog. Neurobiol.* 46:423–462. [https://doi: 10.1016/0301-0082\(95\)00012-K](https://doi.org/10.1016/0301-0082(95)00012-K).
- Moayyedi, P., Andrews, C.N., MacQueen, G., Korownyk, C., Marsiglio, M., Graff, L., Kvern, B., Lazarescu, A., Liu, L., Paterson, W.G., et al. (2019). Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Irritable Bowel Syndrome (IBS). *J. Can. Assoc Gastroenterol.* 2, 6–29. [https://doi: 10.1093/jcag/gwy071](https://doi.org/10.1093/jcag/gwy071).
- Mohamadxani, A. (2018). Gut Microbiota and Fecal Metabolome Perturbation in Children with Autism Spectrum Disorder. *Middle East J Dig Dis.* 10(4):205-212. [https://doi: 10.15171/mejdd.2018.112](https://doi.org/10.15171/mejdd.2018.112).
- Mohr, A.E., Jäger, R., Carpenter, K.C., Kerksick, C.M., Purpura, M., Townsend, J.R., et. al. (2020). The athletic gut microbiota. *J Int Soc Sports Nutr.* 17(1):24. [https://doi: 10.1186/s12970-020-00353-w](https://doi.org/10.1186/s12970-020-00353-w).
- Molloy, C.A., Manning-Courtney, P. (2003). Prevalence of chronic gastrointestinal symptoms in children with autism and autistic spectrum disorders. *Autism.* 7:165–171. [https://doi: 10.1177/1362361303007002004](https://doi.org/10.1177/1362361303007002004).
- Moloney, R.D., Desbonnet, L., Clarke, G., Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2014). The microbiome: stress, health and disease. *Mamm. Genome.* 25, 49–74. [https://doi: 10.1007/s00335-013-9488-5](https://doi.org/10.1007/s00335-013-9488-5).
- Molteni, R., Wu, A., Vaynman, S., Ying, Z., Barnard, R., Gomez-Pinilla, F. (2004). Exercise reverses the harmful effects of consumption of a high-fat diet on synaptic and behavioral plasticity associated to the action of brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience.* 123:429–440. [https://doi: 10.1016/j.neuroscience.2003.09.020](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2003.09.020).
- Monda, V., Villano, I., Messina, A., Valenzano, A., Esposito, T., Moscatelli, F., Viggiano, A., Cibelli, G., Chieffi, S., Monda, M., et al. (2017). Exercise modifies the gut microbiota with positive health effects, *Oxid Med Cell Longev.* 2017:3831972. [https://doi: 10.1155/2017/3831972](https://doi.org/10.1155/2017/3831972).
- Montes, G. (2016). Children with autism spectrum disorder and screen time: Results from a large, nationally representative US study. *Academic Pediatrics*, 16(2), 122–128. [https://doi: 10.1016/j.acap.2015.08.007](https://doi.org/10.1016/j.acap.2015.08.007).
- Montiel-Castro, A., González-Cervantes, R., Bravo-Ruiseco, G., Pacheco-Lopez, G. (2013). The microbiota-gut-brain axis: neurobehavioral correlates, health and sociality. *Front Integr Neurosci.* 7:70. [https://doi: 10.3389/fnint.2013.00070](https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00070).
- Moos ,W.H., Faller, D.V., Harpp, D.N., Kanara, I., Pernokas, J., Powers, W.R., Steliou, K.

- (2016). Microbiota and Neurological Disorders: A Gut Feeling. *Biores Open Access*. 5(1):137-45. [https://doi: 10.1089/biores.2016.0010](https://doi.org/10.1089/biores.2016.0010).
- Moran, C.P. Shanahan, F. (2014). Gut microbiota and obesity: role in aetiology and potential therapeutic target. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 28, 585–597. [https://doi: 10.1016/j.bpg.2014.07.005](https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.07.005).
- Mottawea, W., Chiang, C.-K., Mühlbauer, M., Starr, A.E., Butcher, J., Abujamel, T., Deeke, S. A., Brandel, A., Zhou, H., Shokralla, S., et al. (2016). Altered intestinal microbiota–host mitochondria crosstalk in new onset Crohn’s disease. *Nat. Commun.* 7, 13419. [https://doi: 10.1038/ncomms13419](https://doi.org/10.1038/ncomms13419).
- Movahedi, A., Bahrami, F., Marandi, S.M., Abedi, A. (2013). Improvement in social dysfunction of children with autism spectrum disorder following long term Kata techniques training. *Res. Autism Spectr. Disord.* 7:1054–1061. [https://doi: 10.1016/j.rasd.2013.04.012](https://doi.org/10.1016/j.rasd.2013.04.012).
- Movahedi, A., Bahrami, F., Marandi, S.M., Abedi, A. (2013). Improvement in social dysfunction of children with autism spectrum disorder following long term Kata techniques training. *Res. Autism Spectr. Disord.* 7:1054–1061. [https://doi: 10.1016/j.rasd.2013.04.012](https://doi.org/10.1016/j.rasd.2013.04.012).
- Möhle, L., Mattei, D., Heimesaat, M.M., Bereswill, S., Fischer, A., Alutis, M., French, T., Hambardzumyan, D., Matzinger, P., Dunay, I.R., et al. (2016). Ly6Chi monocytes provide a link between antibiotic-induced changes in gut microbiota and adult hippocampal neurogenesis. *Cell Rep.* 15(9):1945–1956. [https://doi: 10.1016/j.celrep.2016.04.074](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.04.074).
- Mu, C., Yang, Y., Zhu, W. (2016). Gut Microbiota: The brain peacekeeper. *Front. Microbiol.* 17:345. [https://doi: 10.3389/fmicb.2016.00345](https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00345).
- Mudd, A.T., Berding, K., Wang, M., Donovan, S.M., Dilger, R.N. (2017). Serum cortisol mediates the relationship between fecal ruminococcus and brain n-acetylaspartate in the young pig. *Gut Microbes.* 8:589–600. [https://doi: 10.1080/19490976.2017.1353849](https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1353849).
- Mukudai, S., Sugiyama, Y., Hisa, Y. (2016). *Neuroanatomy and Neurophysiology of the Larynx*. Springer; Tokyo, Japan: Dorsal motor nucleus of the vagus; pp. 97–102.
- Mulak, A., Bonaz, B. (2015). Brain-gut-microbiota axis in Parkinson’s disease. *World J. Gastroenterol.* 21 10609–10620. [https://doi: 10.3748/wjg.v21.i37.10609](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i37.10609).
- Mulder, E.J., Anderson, G.M., Kema, I.P., de Bildt, A., van Lang, N.D., den Boer, J.A., Minderaa, R.B. (2004). Platelet serotonin levels in pervasive developmental disorders and mental retardation: diagnostic group differences, within-group distribution, and

- behavioral correlates. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 43(4):491-9. [https://doi: 10.1097/00004583-200404000-00016](https://doi.org/10.1097/00004583-200404000-00016).
- Muller, P.A., Schneeberger, M., Matheis, F., Wang, P., Kerner, Z., Ilanges, A., Pellegrino, K., et al. (2020). Microbiota modulate sympathetic neurons via a gut-brain circuit. *Nature*. 583(7816):441-446. [https://doi: 10.1038/s41586-020-2474-7](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2474-7).
- Muller, P.A., Koscsó, B., Rajani, G.M., Stevanovic, K., Berres, M.L., Hashimoto, D., Mortha, A., Leboeuf, M., Li, X.M., Mucida, D., Stanley, E.R., Dahan, S., Margolis, K.G., Gershon, M.D., Merad, M., Bogunovic, M. (2014). Crosstalk between Muscularis Macrophages and Enteric Neurons Regulates Gastrointestinal Motility. *Cell*. 158(5):1210. [https://doi: 10.1016/j.cell.2014.08.002](https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.08.002).
- Musso, G., Gambino, R., Cassader, M. (2011). Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes. *Ann Rev Med*. 62:361–380. [https://doi: 10.1146/annurev-med-012510-175505](https://doi.org/10.1146/annurev-med-012510-175505).
- Must, A., Eliasziw, M., Phillips, S., Curtin, C., Kral, T.V.E., Segal, M., Sherwood, N.E., Sikich, L., Stanish, H.I., Bandini, L.G. (2016). The effect of age on the prevalence of obesity among US youth with autism spectrum disorder. *Childhood Obesity*. [https://doi: 10.1089/chi.2016.0079](https://doi.org/10.1089/chi.2016.0079).
- Must, A., Phillips, S., Curtin, C., Bandini, L.G. (2015). Barriers to physical activity in children with autism spectrum disorders: Relationship to physical activity and screen time. *Journal of Physical Activity and Health*, 12(4), 529–534. [https://doi: 10.1123/jpah.2013-0271](https://doi.org/10.1123/jpah.2013-0271).
- Must, A., Phillips, S.M., Curtin, C., Anderson, S.E., Maslin, M., Lividini, K., Bandini, L.G. (2014). Comparison of sedentary behaviors between children with autism spectrum disorders and typically developing children. *Autism*, 18(4), 376–384. [https://doi: 10.1177/1362361313479039](https://doi.org/10.1177/1362361313479039).
- Nagalingam, N.A., Lynch, S. V. (2012). Role of the microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm. Bowel Dis*. 18, 968–984. [https://doi: 10.1002/ibd.21866](https://doi.org/10.1002/ibd.21866).
- Nakayama, Y., Hashimoto, K.-I., Sawada, Y., Sokabe, M., Kawasaki, H., Martinac, B. (2018). Corynebacterium glutamicum mechanosensitive channels: Towards unpuzzling “glutamate efflux” for amino acid production. *Biophys. Rev*. 10:1359–1369. [https://doi: 10.1007/s12551-018-0452-1](https://doi.org/10.1007/s12551-018-0452-1).
- Nankova, B.B., Agarwal, R., MacFabe, D.F., La Gamma, E.F. (2014). Enteric bacterial metabolites propionic and butyric acid modulate gene expression, including CREB-dependent catecholaminergic neurotransmission, in PC12 cells--possible relevance to

- autism spectrum disorders. *PLoS One*. 9(8):e103740. <https://doi:10.1371/journal.pone.0103740>.
- Naseer, M., Poola, S., Uraz, S., Tahan, V. (2020). Therapeutic Effects of Prebiotics on Constipation: A Schematic Review. *Curr. Clin. Pharmacol*. 15, 207–215. <https://doi:10.2174/1574884715666200212125035>.
- Naseribafrouei, A., Hestad, K., Avershina, E., Sekelja, M., Linløkken, A., Wilson, R., et al. (2014). Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol. Motil*. 26 1155–1162. <https://doi:10.1111/nmo.12378>
- National Autism Center (NAC). (2009). *National Standards Project Findings and Conclusions*. National Autism Center; Randolph, MA, USA.
- Nay, K., Smiles, W.J., Kaiser, J., McAloon, L.M., Loh, K., Galic, S., Oakhill, J.S., Gundlach, A.L., Scott, J.W. (2021). Molecular Mechanisms Underlying the Beneficial Effects of Exercise on Brain Function and Neurological Disorders. *Int J Mol Sci*. 22(8):4052. <https://doi:10.3390/ijms22084052>.
- Needham, B.D., Funabashi, M., Adame, M.D., Wang, Z., Boktor, J.C., Haney, J., Wu, W.-L., Rabut, C., Ladinsky, M.S., Hwang, S.-J., et al. (2022). A gut-derived metabolite alters brain activity and anxiety behaviour in mice. *Nature*. 602, 647–653. <https://doi:10.1038/s41586-022-04396-8>.
- Nieman, D.C., Wentz, L.M. (2019). The compelling link between physical activity and the body's defense system. *J Sport Health Sci*. 8(3):201-217. doi: 10.1016/j.jshs.2018.09.009.
- Neuhaus, E., Bernier, R.A., Tham, S.W., Webb, S.J. (2018). Gastrointestinal and psychiatric symptoms among children and adolescents with autism spectrum disorder. *Front. Psychiatry*. 9:515. <https://doi:10.3389/fpsyt.2018.00515>.
- Neumeyer, A.M., Anixt, J., Chan, J., Perrin, J.M., Murray, D., Coury, D.L., Bennett, A., Farmer, J., Parker, R.A. (2019). Identifying associations among co-occurring medical conditions in children with autism spectrum disorders. *Acad. Pediatrics*. 19:300–306. <https://doi:10.1016/j.acap.2018.06.014>.
- NIH (2013). Human Microbiome Project. <https://www.hmpdacc.org/overview/> [Erişim tarihi: 01.09.2023].
- Nicholson, J.K., Holmes, E., Kinross, J., Burcelin, R., Gibson, G., Jia, W., Pettersson, S. (2012). Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*. 336, 1262–1267. <https://doi:10.1126/science.1223813>.
- Nimgampalle, M., Kuna, Y. (2017). Anti-Alzheimer Properties of Probiotic, *Lactobacillus*

- plantarum MTCC 1325 in Alzheimer's Disease induced Albino Rats. *J. Clin. Diagn. Res.* 11, Kc01–kc05. [https://doi: 10.7860/JCDR/2017/26106.10428](https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/26106.10428).
- Ning, N., Zhang, Y.S., Yang, G.X. (2015). Review of studies on repetitive stereotyped behaviors in children with autism spectrum disorders. *Spec. Educ. China.* 2:46–52.
- Noble, E.E., Hsu, T.M., Kanoski, S.E. (2017). Gut to brain dysbiosis: Mechanisms linking western diet consumption, the microbiome, and cognitive impairment. *Front. Behav. Neurosci.* 11:9. [https://doi: 10.3389/fnbeh.2017.00009](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00009).
- Noble, E.E., Hsu, T.M., Kanoski, S.E. (2017). Gut to brain dysbiosis: mechanisms linking western diet consumption, the microbiome, and cognitive impairment. *Front Behav Neurosci.* 11:9. [https://doi: 10.3389/fnbeh.2017.00246](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00246).
- Nunes-Costa, D., Magalhães, J.D., G-Fernandes, M., Cardoso, S.M., Empadinhas, N. (2020). Microbial BMAA and the Pathway for Parkinson's Disease Neurodegeneration. *Front. Aging Neurosci.* 12, 26. [https://doi: 10.3389/fnagi.2020.00026](https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00026).
- O'Donnell, J., Zeppenfeld, D., McConnell, E., Pena, S., Nedergaard, M. (2012). Norepinephrine: A Neuromodulator That Boosts the Function of Multiple Cell Types to Optimize CNS Performance. *Neurochem. Res.* 37:2496–2512. [https://doi: 10.1007/s11064-012-0818-x](https://doi.org/10.1007/s11064-012-0818-x).
- O'Donnell, P.M., Aviles, H., Lyte, M., Sonnenfeld, G. (2006). Enhancement of In Vitro Growth of Pathogenic Bacteria by Norepinephrine: Importance of Inoculum Density and Role of Transferrin. *Appl. Environ. Microbiol.* 72:5097–5099. [https://doi: 10.1128/AEM.00075-06](https://doi.org/10.1128/AEM.00075-06).
- O'Hagan, C., Li, J.V., Marchesi, J.R., Plummer, S., Garaiova, I., Good, M.A. (2017). Long-term multi-species Lactobacillus and Bifidobacterium dietary supplement enhances memory and changes regional brain metabolites in middle-aged rats. *Neurobiol Learn Mem.* 144, 36–47. [https://doi: 10.1016/j.nlm.2017.05.015](https://doi.org/10.1016/j.nlm.2017.05.015).
- O'Hara, A. M., Shanahan, F. (2006). The gut flora as a forgotten organ. *EMBO reports.* 7, 688–693. [https://doi: 10.1038/sj.embor.7400731](https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400731).
- Obata, Y., Pachnis, V. (2016). The Effect of Microbiota and the Immune System on the Development and Organization of the Enteric Nervous System. *Gastroenterology.* 151:836–844. [https://doi: 10.1053/j.gastro.2016.07.044](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.07.044).
- Obrusnikova, I., Cavalier, A. (2011). Perceived barriers and facilitators of participation in after-school physical activity by children with autism spectrum disorders. *Journal of Developmental and Physical Disabilities.* 23(3):195–211. [https://doi: 10.1007/s10882-010-9215-z](https://doi.org/10.1007/s10882-010-9215-z).

- Obrusnikova, I., Miccinello, D.L. (2012). Parent perceptions of factors influencing after-school physical activity of children with autism spectrum disorders. *Adapt Phys Activ Q.* 29(1):63–80. [https://doi: 10.1123/apaq.29.1.63](https://doi.org/10.1123/apaq.29.1.63).
- Ochoa-Repáraz, J., Mielcarz, D.W., Ditrio, L.E., Burroughs, A.R., Begum-Haque, S., Dasgupta, S., Kasper, D.L., Kasper, L.H. (2010). Central nervous system demyelinating disease protection by the human commensal *Bacteroides fragilis* depends on polysaccharide A expression. *J Immunol.* 185(7):4101-8. [https://doi: 10.4049/jimmunol.1001443](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001443).
- Ohira, H., Tsutsui, W., Fujioka, Y. (2017). Are short chain fatty acids in gut microbiota defensive players for inflammation and atherosclerosis? *J Atheroscler Thromb.* 24(7):660–672. [https://doi: 10.5551/jat.RV17006](https://doi.org/10.5551/jat.RV17006).
- Olguín, H.J., Guzmán, D.C., García, E.H., Mejía, G.B. (2015). The Role of Dopamine and Its Dysfunction as a Consequence of Oxidative Stress. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2016:1–13. [https://doi: 10.1155/2016/9730467](https://doi.org/10.1155/2016/9730467).
- Oleskin, A.V., Shenderov, B.A., Rogovsky, V.S. (2017). Role of neurochemicals in the interaction between the microbiota and the immune and the nervous system of the host organism. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2017;9:215–234. [https://doi: 10.1007/s12602-017-9262-1](https://doi.org/10.1007/s12602-017-9262-1).
- Olsen, R.W., DeLorey, T.M. (1999). *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. 6th ed. American Society for Neurochemistry; Philadelphia, PA, USA: Glycine receptor physiology and pharmacology; pp. 335–346.
- Olson, C.A., Vuong, H.E., Yano, J.M., Liang, Q.Y., Nusbaum, D.J., Hsiao, E.Y. (2018). The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. *Cell.* 173:1728–1741.e13. [https://doi: 10.1016/j.cell.2018.04.027](https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.04.027).
- Onore, C., Careaga, M., Ashwood, P. (2012). The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain Behav. Immun.* 26:383–392. [https://doi: 10.1016/j.bbi.2011.08.007](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.08.007).
- Oriel, K.N., George, C.L., Peckus, R., Semon, A. (2011). The effects of aerobic exercise on academic engagement in young children with autism spectrum disorder. *Pediatr. Phys. Ther.* 23:187–193. [https://doi: 10.1097/PEP.0b013e318218f149](https://doi.org/10.1097/PEP.0b013e318218f149).
- Oriel, K.N., Kanupka, J.W., DeLong, K.S., Noel, K. (2016). The impact of aquatic exercise on sleep behaviors in children with autism spectrum disorder: A pilot study. *Focus Autism Other Dev. Disabil.* 31:254–261. [https://doi: 10.1177/1088357614559212](https://doi.org/10.1177/1088357614559212).
- Ortiz-Alvarez, L., Xu, H., Martinez-Tellez, B. (2020). Influence of Exercise on the Human Gut

- Microbiota of Healthy Adults: A Systematic Review. *Clin Transl Gastroenterol.* 11(2):e00126. [https://doi: 10.14309/ctg.000000000000126](https://doi.org/10.14309/ctg.000000000000126).
- Orsmond, G.I., Kuo, H.-Y. (2011). The daily lives of adolescents with an autism spectrum disorder: discretionary time use and activity partners. *Autism*, 15(5), 579–599. [https://doi: 10.1177/1362361310386503](https://doi.org/10.1177/1362361310386503).
- Osadchiy, V., Labus, J.S., Gupta, A., Jacobs, J., Ashe-McNalley, C., Hsiao, E.Y., Mayer, E.A. (2018). Correlation of tryptophan metabolites with connectivity of extended central reward network in healthy subjects. *PLoS One*. 13(8):e0201772. [https://doi: 10.1371/journal.pone.0201772](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201772).
- Osadchiy, V., Martin, C.R., Mayer, E.A. (2019). Gut Microbiome and Modulation of CNS Function. *Compr Physiol*. 10:57–72. [https://doi: 10.1002/cphy.c180031](https://doi.org/10.1002/cphy.c180031).
- Ozonoff, S., Goodlin-Jones, B.L., Solomon, M. (2005). Evidence-based assessment of autism spectrum disorders in children and adolescents. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 34: 523–40. [https://doi: 10.1207/s15374424jccp3403_8](https://doi.org/10.1207/s15374424jccp3403_8).
- Ozonoff, S., Iosif, A.M., Baguio, F., et al. (2010). A prospective study of the emergence of early behavioral signs of autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 49: 256–66.
- Özoğul, F. (2004). Production of biogenic amines by *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae* and *Hafnia alvei* using a rapid HPLC method. *Eur Food Res Technol*. 219(5):465–469. [https://doi: 10.1007/s00217-004-0988-0](https://doi.org/10.1007/s00217-004-0988-0).
- Özoğul, F., Kuley, E., Özoğul, Y., Özoğul, İ. (2012). The function of lactic acid bacteria on biogenic amines production by food-borne pathogens in arginine decarboxylase broth. *Food Sci Technol Res*. 18(6):795–804. [https://doi: 10.3136/fstr.18.795](https://doi.org/10.3136/fstr.18.795).
- Palmela, I., Correia, L., Silva, R.F.M., Sasaki, H., Kim, K.S., Brites, D., Brito, M. A. (2015). Hydrophilic bile acids protect human blood-brain barrier endothelial cells from disruption by unconjugated bilirubin: an in vitro study. *Front. Neurosci*. 9, 80. [https://doi: 10.3389/fnins.2015.00080](https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00080).
- Pan, C., Tsai, C.L., Chu, C.H., Sung, M.C., Ma, W.Y, Huang, C.Y. (2016). Objectively measured physical activity and health-related physical fitness in secondary school-aged male students with autism spectrum disorders. *Physical Therapy*, 96(4), 511–520. [https://doi: 10.2522/ptj.20140353](https://doi.org/10.2522/ptj.20140353).
- Pan, C.-Y. (2008). Objectively measured physical activity between children with autism spectrum disorders and children without disabilities during inclusive recess settings in Taiwan. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(7), 1292–1301. [https://doi: 10.1007/s10803-007-0518-6](https://doi.org/10.1007/s10803-007-0518-6).

- Pan, C.Y. (2010). Effects of water exercise swimming program on aquatic skills and social behaviors in children with autism spectrum disorders. *Autism*. 14:9–28. [https://doi: 10.1177/1362361309339496](https://doi.org/10.1177/1362361309339496).
- Pan, C.Y. (2014). Motor proficiency and physical fitness in adolescent males with and without autism spectrum disorders. *Autism*. 18(2):156-65. [https://doi: 10.1177/1362361312458597](https://doi.org/10.1177/1362361312458597).
- Pan, C.Y., Chu, C.H., Tsai, C.L., Sung, M.C., Huang, C.Y., Ma, W.Y. (2016). The impacts of physical activity intervention on physical and cognitive outcomes in children with autism spectrum disorder. *Autism*. 21:190–202. [https://doi: 10.1177/1362361316633562](https://doi.org/10.1177/1362361316633562).
- Pan, C.Y., Frey, G.C. (2006). Physical activity patterns in youth with autism spectrum disorders. *J. Autism Dev. Disord.* 36:597–606. [https://doi: 10.1007/s10803-006-0101-6](https://doi.org/10.1007/s10803-006-0101-6).
- Pariente, N. (2019). A field is born. 2019. <https://www.nature.com/articles/d42859-019-00006-2>. [Erişim Tarihi: 01.09.2023]
- Parikshak, N.N., Swarup, V., Belgard, T.G., Irimia, M., Ramaswami, G., Gandal, M.J., Hartl, C., Leppa, V., Ubieta, L.T., Huang, J., Lowe, J.K., Blencowe, B.J., Horvath, S., Geschwind, D.H. (2016). Genome-wide changes in lncRNA, splicing, and regional gene expression patterns in autism. *Nature*. 540(7633):423-427. [https://doi: 10.1038/nature20612](https://doi.org/10.1038/nature20612).
- Pascale, A., Marchesi, N., Govoni, S., Barbieri, A. (2020). Targeting the microbiota in pharmacology of psychiatric disorders. *Pharmacol. Res.* 157:104856. [https://doi: 10.1016/j.phrs.2020.104856](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104856)
- Passani, M.B., Panula, P., Lin, J.S. (2014). Histamine in the brain. *Front. Syst. Neurosci.* 2014;8:64. [https://doi: 10.3389/fnsys.2014.00064](https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00064).
- Patel, S., Masi, A., Dale, R.C., Whitehouse, A.J.O., Pokorski, I., Alvares, G.A., Hickie, I.B., Breen, E., Guastella, A.J. (2018). Social impairments in autism spectrum disorder are related to maternal immune history profile. *Mol Psychiatry*. 23(8):1794-1797. [https://doi: 10.1038/mp.2017.201](https://doi.org/10.1038/mp.2017.201).
- Patrakka, O., Pienimäki, J.-P., Tuomisto, S., Ollikainen, J., Lehtimäki, T., Karhunen, P.J., Martiskainen, M. (2019). Oral bacterial signatures in cerebral thrombi of patients with acute ischemic stroke treated with thrombectomy. *J Am Heart Assoc.* 8(11):e012330. [https://doi: 10.1161/JAHA.119.012330](https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012330).
- Patterson, P. H. (2009). Immune involvement in schizophrenia and autism: Etiology, pathology

- and animal models. *Behavioural Brain Research*. 204(2), 313–321. <https://doi:10.1016/j.bbr.2008.12.016>.
- Pavlov, I. (1897). *Lectures on Activities of Major Gastrointestinal Glands (Lekcji o Robotie Glawnych Piszcziewaritielnych zielez)*. St. Petersburg, Russia, IN: Kushnereff & Ko.
- Penders, J., Thijs, C., Vink, C., et al. (2006). Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 118(2), 511–21. <https://doi:10.1542/peds.2005-2824>.
- Pendyala, G., Chou, S., Jung, Y., Coiro, P., Spartz, E., Padmashri, R., ... Dunaevsky, A. (2017). Maternal immune activation causes behavioral impairments and altered cerebellar cytokine and synaptic protein expression. *Neuropsychopharmacology*. 42(7), 1435–1446. <https://doi:10.1038/npp.2017.7>.
- Peng, L., He, Z., Chen, W., Holzman, I.R., Lin, J. (2007). Effects of Butyrate on Intestinal Barrier Function in a Caco-2 Cell Monolayer Model of Intestinal Barrier. *Pediatr. Res*. 61:37–41. <https://doi:10.1203/01.pdr.0000250014.92242.f3>.
- Peralta-Marzal, L., Prince, N., Bajic, D., Roussin, L., Naudon, L., Rabot, S., Garssen, J., et. al. (2021). The Impact of Gut Microbiota-Derived Metabolites in Autism Spectrum Disorders, *Int J Mol Sci*. 22(18), 10052. <https://doi:10.3390/ijms221810052>.
- Perez-Burgos, A., Wang, B., Mao, Y.-K., Mistry, B., Neufeld, K.-A.M., Bienenstock, J., Kunze, W. (2012). Psychoactive bacteria *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) elicits rapid frequency facilitation in vagal afferents. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 304(2):G211–G220. <https://doi:10.1152/ajpgi.00128.2012>.
- Perez-Muñoz, M.E., Arrieta, M.-C., Ramer-Tait, A.E., Walter, J. (2017). A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*. 5, 48. <https://doi:10.1186/s40168-017-0268-4>.
- Perez-Pardo, P., Dodiya, H.B., Engen, P.A., Forsyth, C.B., Huschens, A.M., Shaikh, M., Voigt, R.M., Naqib, A., Green, S.J., Kordower, J.H., Shannon, K.M., Garssen, J., Kraneveld, A.D., Keshavarzian, A. (2019). Role of TLR4 in the gut-brain axis in Parkinson's disease: a translational study from men to mice. *Gut*. 68(5):829-843. <https://doi:10.1136/gutjnl-2018-316844>.
- Petrus, C., Adamson, S.R., Block, L., Einarson, S.J., Sharifnejad, M., Harris, S.R. (2008). Effects of exercise interventions on stereotypic behaviours in children with autism spectrum disorder. *Physiother. Can*. 60:134–145. <https://doi:10.3138/physio.60.2.134>.
- Pezzimenti, F., Han, G.T., Vasa, R.A., Gotham, K. (2019). Depression in youth with autism

- spectrum disorder. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.* 28:397–409. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2019.02.009>.
- Piao, C.-S., Stoica, B.A., Wu, J., Sabirzhanov, B., Zhao, Z., Cabatbat, R., et al. (2013). Late exercise reduces neuroinflammation and cognitive dysfunction after traumatic brain injury. *Neurobiol Dis.* 54:252–63. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.12.017>.
- Pitetti, K.H., Rendoff, A.D., Grover, T., Beets, M.W. (2007). The efficacy of a 9-month treadmill walking program on the exercise capacity and weight reduction for adolescents with severe autism. *J. Autism Dev. Disord.* 37:997–1006. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0238-3>.
- Pittayanon, R., Lau, J. T., Yuan, Y., Leontiadis, G.I., Tse, F., Surette, M., Moayyedi, P. (2019). Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review. *Gastroenterology.* 157, 97–108. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.049>.
- Plaza-Díaz, J., Gómez-Fernández, A., Chueca, N., Torre-Aguilar, M.J.d.l., Gil, Á., Perez-Navero, J.L., Flores-Rojas, K., Martín-Borreguero, P., Solis-Urra, P., Ruiz-Ojeda, F.J. (2019). Autism spectrum disorder (ASD) with and without mental regression is associated with changes in the fecal microbiota. *Nutrients.* 11:337. <https://doi.org/10.3390/nu11020337>.
- Plaza-Díaz, J., Radar, A.M., Baig, A.T., Leyba, M.F., Costabel, M.M., Zavala-Crichton, J.P., Sanchez-Martinez, J., MacKenzie, A.E., Solis-Urra, P. (2022). Physical Activity, Gut Microbiota, and Genetic Background for Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Children (Basel).* 9(12):1834. <https://doi.org/10.3390/children9121834>.
- Plöger, S., Stumpff, F., Penner, G.B., Schulzke, J.-D., Gäbel, G., Martens, H., Shen, Z., Günzel, D., Aschenbach, J.R. (2012). Microbial butyrate and its role for barrier function in the gastrointestinal tract. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1258:52–59. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06553.x>.
- Pocivavsek, A., Wu, H.-Q., Potter, M.C., Elmer, G.I., Pellicciari, R., Schwarcz, R. (2011). Fluctuations in Endogenous Kynurenic Acid Control Hippocampal Glutamate and Memory. *Neuropsychopharmacology.* 36, 2357–2367. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.127>.
- Poitras, V.J., Gray, C.E., Borghese, M.M., Carson, V., Chaput, J.-P., Janssen, I., ... Tremblay, M.S. (2016). Systematic review of the relationships between objectively measured physical activity and health indicators in school-aged children and youth. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 41(6 (Suppl. 3)), S197–S239.

- <https://doi.org/10.1139/apnm-2015-0663>.
- Pokusaeva, K., Johnson, C., Luk, B., Uribe, G., Fu, Y., Oezguen, N., Matsunami, R.K., Lugo, M., Major, A., Mori-Akiyama, Y., Hollister, E.B., Dann, S.M., Shi, X.Z., Engler, D.A., Savidge, T., Versalovic, J. (2017). GABA-producing *Bifidobacterium dentium* modulates visceral sensitivity in the intestine. *Neurogastroenterol Motil.* 29(1):e12904. <https://doi.org/10.1111/nmo.12904>.
- Ponnusamy, K., Choi, J.N., Kim, J., Lee, S.Y., Lee, C.H. (2011). Microbial community and metabolomic comparison of irritable bowel syndrome faeces. *J. Med. Microbiol.* 60, 817–827. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.028126-0>.
- Potter, M.C., Elmer, G.I., Bergeron, R., Albuquerque, E.X., Guidetti, P., Wu, H.-Q., Schwarcz, R. (2010). Reduction of Endogenous Kynurenic Acid Formation Enhances Extracellular Glutamate, Hippocampal Plasticity, and Cognitive Behavior. *Neuropsychopharmacology*. 35, 1734–1742. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.39>.
- Pride, D.T., Salzman, J., Haynes, M., Rohwer, F., Davis-Long, C., White, R.A., Loomer, P., Armitage, G.C., Relman, D.A. (2012). Evidence of a robust resident bacteriophage population revealed through analysis of the human salivary virome. *The ISME journal*. 6(5):915–926. <https://doi.org/10.1038/ismej.2011.169>.
- Principi, N., Esposito, S. (2016). Gut microbiota and central nervous system development. *J Infect.* 73(6):536–546. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.09.010>.
- Priori, D., Colombo, M., Clavenzani, P., Jansman, A.J.M., Lallès, J.-P., Trevisi, P., Bosi, P. (2015). The Olfactory Receptor OR51E1 Is Present along the Gastrointestinal Tract of Pigs, Co-Localizes with Enteroendocrine Cells and Is Modulated by Intestinal Microbiota. *PLoS ONE*. 10:e0129501. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129501>.
- Proctor Lita, M. (2011). The Human Microbiome Project in 2011 and Beyond. *Cell Host Microbe*. 10, 287–291. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.10.001>.
- Proctor, C., Thiennimitr, P., Chattipakorn, N., Chattipakorn, S.C. (2017). Diet, gut microbiota and cognition. *Metab Brain Dis.* 32(1):1–17. <https://doi.org/10.1007/s11011-016-9917-8>.
- Prosperi, M., Santocchi, E., Balboni, G., Narzisi, A., Bozza, M., Fulceri, F., Apicella, F., Iglionzi, R., Cosenza, A., Tancredi, R. (2017). Behavioral phenotype of ASD preschoolers with gastrointestinal symptoms or food selectivity. *J. Autism Dev. Disord.* 47:3574–3588. <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3271-5>.
- Prosperi, M., Santocchi, E., Muratori, F., Narducci, C., Calderoni, S., Tancredi, R., Morales, M.A., Guiducci, L. (2019). Vocal and motor behaviors as a possible expression of

- gastrointestinal problems in preschoolers with Autism Spectrum Disorder. *BMC Pediatrics*. 19:466. [https://doi: 10.1186/s12887-019-1841-8](https://doi.org/10.1186/s12887-019-1841-8).
- Puddu, A., Sanguineti, R., Montecucco, F., Viviani, G.L. (2014). Evidence for the gut microbiota short-chain fatty acids as key pathophysiological molecules improving diabetes. *Mediators Inflamm*. 2014:162021. [https://doi: 10.1155/2014/162021](https://doi.org/10.1155/2014/162021).
- Puts, N.A.J., Wodka, E.L., Harris, A.D., Crocetti, D., Tommerdahl, M., Mostofsky, S.H., Edden, R.A.E. (2017). Reduced GABA and altered somatosensory function in children with autism spectrum disorder. *Autism Res*. 10:608–619. [https://doi: 10.1002/aur.1691](https://doi.org/10.1002/aur.1691).
- Qamar, M.I., Read, A.E. (1987). Effects of exercise on mesenteric blood flow in man. *Gut*. 28(5):583-7. [https://doi: 10.1136/gut.28.5.583](https://doi.org/10.1136/gut.28.5.583).
- Qian, X., Yanagi, K., Kane, A.V., Alden, N., Lei, M., Snyderman, D.R., Vickers, R.J., Lee, K., Thorpe, C.M. (2020). Ridinilazole, a narrow spectrum antibiotic for treatment of *Clostridioides difficile* infection, enhances preservation of microbiota-dependent bile acids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 319(2):G227-G237. [https://doi: 10.1152/ajpgi.00046.2020](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00046.2020).
- Qin, J., Li R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K.S., Manichanh, C., Nielsen, T., Pons, N., Levenez, F., Yamada, T., et al. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 464, 59–65. [https://doi: 10.1038/nature08821](https://doi.org/10.1038/nature08821).
- Qin, J., Li, Y., Cai, Z., Li, S., Zhu, J., Zhang, F., Liang, S., Zhang, W., Guan, Y., Shen, D., et al. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 490, 55–60. [https://doi: 10.1038/nature11450](https://doi.org/10.1038/nature11450).
- Quaney, B.M., Boyd, L.A., McDowd, J.M., Zahner, L.H., He, J., Mayo, M.S., Macko, R.F. (2009). Aerobic exercise improves cognition and motor function poststroke. *Neurorehab Neural Repair*. 23(9):879–885. [https://doi: 10.1177/1545968309338193](https://doi.org/10.1177/1545968309338193).
- Queipo-Ortuño, M.I., Seoane, L.M., Murri, M., Pardo, M., Gomez-Zumaquero, J.M., Cardona, F., Casanueva, F., Tinahones, F.J., Sanz, Y. (2013). Gut microbiota composition in male rat models under different nutritional status and physical activity and its association with serum leptin and ghrelin levels. *PLoS One*. 8(5):e65465. [https://doi: 10.1371/journal.pone.0065465](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065465).
- Quigley, E. M. (2016). Leaky gut-concept or clinical entity? *Curr. Opin. Gastroenterol*. 32, 74–79. [https://doi: 10.1097/MOG.0000000000000243](https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000243)
- Quillin, S.J., Tran, P., Prindle, A. (2021). Potential Roles for Gamma-Aminobutyric Acid

- Signaling in Bacterial Communities. *Bioelectricity*. 3:120–125. [https://doi: 10.1089/bioe.2021.0012](https://doi.org/10.1089/bioe.2021.0012).
- Quinn, M., McMillin, M., Galindo, C., Frampton, G., Pae, H.Y., DeMorrow, S. (2014). Bile acids permeabilize the blood brain barrier after bile duct ligation in rats via Rac1-dependent mechanisms. *Dig. Liver Dis.* 46:527–534. [https://doi: 10.1016/j.dld.2014.01.159](https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.01.159).
- Rahman, M.M., Usman, O.L., Muniyandi, R.C., Sahran, S., Mohamed, S., Razak, R.A. (2020). A Review of Machine Learning Methods of Feature Selection and Classification for Autism Spectrum Disorder. *Brain Sci.* 10(12):949. [https://doi: https://10.3390/brainsci10120949](https://doi.org/10.3390/brainsci10120949).
- Rais, M., Binder, D.K., Razak, K.A., Ethell, I.M. (2018). Sensory Processing Phenotypes in Fragile X Syndrome. *ASN Neuro.* 10:1759091418801092. [https://doi: 10.1177/1759091418801092](https://doi.org/10.1177/1759091418801092).
- Rajilić-Stojanović, M., Biagi, E., Heilig, H.G., Kajander, K., Kekkonen, R.A., Tims, S., de Vos W.M. (2011). Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 141, 1792–1801. [https://doi: 10.1053/j.gastro.2011.07.043](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.07.043).
- Rakoff-Nahoum, S., Paglino, J., Eslami-Varzaneh, F., Edberg, S., Medzhitov, R. (2004). Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*. 118(2):229–41. [https://doi: 10.1016/j.cell.2004.07.002](https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.07.002).
- Ransohoff, R.M. (2016). How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. *Science*. 353, 777–783. [https://doi: 10.1126/science.aag2590](https://doi.org/10.1126/science.aag2590).
- Rao, M., Gershon, M.D. (2017). Neurogastroenterology: The dynamic cycle of life in the enteric nervous system. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 14:453–454. [https://doi: 10.1038/nrgastro.2017.85](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.85).
- Rao, R., Samak, G. (2012). Role of glutamine in protection of intestinal epithelial tight junctions. *J Epithel Biol Pharmacol.* 5:47–54. [https://doi: 10.2174/1875044301205010047](https://doi.org/10.2174/1875044301205010047).
- Rao, S. S., Rattanakovit, K., Patcharatrakul, T. (2016). Diagnosis and management of chronic constipation in adults. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 13, 295–305. [https://doi: 10.1038/nrgastro.2016.53](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.53).
- Roshchina, V.V. (2010). Evolutionary Considerations of Neurotransmitters in Microbial, Plant, and Animal Cells. In: Lyte M., Freestone P.P.E., editors. *Microbial Endocrinology: Interkingdom Signaling in Infectious Disease and Health*. Springer; New York, NY, USA:

pp. 17–52.

- Rappé, M.S., Giovannoni, S.J. (2003). The Uncultured Microbial Majority. *Annu. Rev. Microbiol.* 57, 369–394. [https://doi: 10.1146/annurev.micro.57.030502.090759](https://doi.org/10.1146/annurev.micro.57.030502.090759).
- Rasmussen, P., Brassard, P., Adser, H., Pedersen, M.V., Leick, L., Hart, E., Secher, N.H., Pedersen, B.K., Pilegaard, H. (2009). Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Exp Physiol.* 94(10):1062–1069. [https://doi: 10.1113/expphysiol.2009.048512](https://doi.org/10.1113/expphysiol.2009.048512).
- Rauh, V. A., Garfinkel, R., Perera, F. P., Andrews, H. F., Hoepner, L., Barr, D. B., ... Whyatt, R. W. (2006). Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics* 118(6), e1845–1859. [https://doi: 10.1542/peds.2006-0338](https://doi.org/10.1542/peds.2006-0338).
- Reigstad, C.S., Salmonson, C.E., Rainey, J.F.III; Szurszewski, J.H., Linden, D.R., Sonnenburg, J.L., Farrugia, G., Kashyap, P.C. (2015). Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB J.* 29, 1395–1403. [https://doi: 10.1096/fj.14-259598](https://doi.org/10.1096/fj.14-259598).
- Reis de Assis, D., Szabo, A., Requena, Osete J., Puppo, F., O’Connell, K.S., Akkouch, I.A., Hughes, T., Frei, E., Andreassen, O.A., Djurovic, S. (2021). Using iPSC Models to Understand the Role of Estrogen in Neuron-Glia Interactions in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Cells*.10:209. [https://doi: 10.3390/cells10020209](https://doi.org/10.3390/cells10020209).
- Reis, D.J., Ilardi, S.S., Punt, S.E.W. (2018). The anxiolytic effect of probiotics: A systematic review and meta-analysis of the clinical and preclinical literature. *PloS One.* 13:e0199041. [https://doi: 10.1371/journal.pone.0199041](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199041).
- Rekdal, V.M., Bess, E.N., Bisanz, J.E., Turnbaugh, P.J., Balskus, E.P. (2019). Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. *Science*.364:6323. [https://doi: 10.1126/science.aau6323](https://doi.org/10.1126/science.aau6323).
- Ren, Z., Zhang, R., Li, Y., Li, Y., Yang, Z., Yang, H. (2017). Ferulic acid exerts neuroprotective effects against cerebral ischemia/reperfusion-induced injury via antioxidant and anti-apoptotic mechanisms in vitro and in vivo. *Int. J. Mol. Med.* 40, 1444–1456. [https://doi: 10.3892/ijmm.2017.3127](https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3127).
- Restrepo, B., Angkustsiri, K., Taylor, S.L., Rogers, S.J., Cabral, J., Heath, B., Hechtman, A., Solomon, M., Ashwood, P., Amaral, D.G. (2020). Developmental–behavioral profiles in children with autism spectrum disorder and co-occurring gastrointestinal symptoms. *Autism Res.* 13:1778–1789. [https://doi: 10.1002/aur.2354](https://doi.org/10.1002/aur.2354).
- Reynolds, A.M., Malow, B.A. (2011). Sleep and autism spectrum disorders. *Pediatric Clinics*

- of North America*, 58(3), 685–698. [https://doi: 10.1016/j.pcl.2011.03.009](https://doi.org/10.1016/j.pcl.2011.03.009).
- Reynolds, A.M., Soke, G.N., Sabourin, K.R., Croen, L.A., Daniels, J.L., Fallin, M.D., Kral, T.V., Lee, L.-C., Newschaffer, C.J., Pinto-Martin, J.A. (2021). Gastrointestinal Symptoms in 2-to 5-Year-Old Children in the Study to Explore Early Development. *J. Autism Dev. Disord.* 51:3806–3817. [https://doi: 10.1007/s10803-020-04786-9](https://doi.org/10.1007/s10803-020-04786-9).
- Rhee, S.H., Pothoulakis, C., Mayer, E.A. (2009). Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 6:306–14. [https://doi: 10.1038/nrgastro.2009.35](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2009.35).
- Richards, P., Parker, H.E., Adriaenssens, A.E., Hodgson, J.M., Cork, S.C., Trapp, S., Gribble, F.M., Reimann, F. (2014). Identification and Characterization of GLP-1 Receptor–Expressing Cells Using a New Transgenic Mouse Model. *Diabetes.* 63:1224–1233. [https://doi: 10.2337/db13-1440](https://doi.org/10.2337/db13-1440).
- Richdale, A.L., Schreck, K.A. (2009). Sleep problems in autism spectrum disorders: Prevalence, nature, & possible biopsychosocial aetiologies. *Sleep Medicine Reviews*, 13(6), 403–411. [https://doi: 10.1016/j.smrv.2009.02.003](https://doi.org/10.1016/j.smrv.2009.02.003).
- Riesenfeld, C.S., Schloss, P.D., Handelsman, J. (2004). Metagenomics: Genomic Analysis of Microbial Communities. *Annu. Rev. Genet.* 38, 525–552. [https://doi: 10.1146/annurev.genet.38.072902.091216](https://doi.org/10.1146/annurev.genet.38.072902.091216).
- Rimland, B. (1964). *Infantile Autism: The Syndrome and Its Implications for a Neural Theory of Behavior* (Appleton-Century-Crofts, 1964).
- Rinaldi, T., Kulangara, K., Antonello, K., Markram, H. Elevated, N.M.D. (2007). A receptor levels and enhanced postsynaptic long-term potentiation induced by prenatal exposure to valproic acid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 104:13501–13506. [https://doi: 10.1073/pnas.0704391104](https://doi.org/10.1073/pnas.0704391104).
- Rineninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G.A.D., Gasbarrini, A., Mele, M.C. (2019). What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases, *Microorganisms*, 7(1), 14. [https://doi: 10.3390/microorganisms7010014](https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014).
- Rinttilä, T., Lyra, A., Krogius-Kurikka, L., Palva, A. (2011). Real-time PCR analysis of enteric pathogens from fecal samples of irritable bowel syndrome subjects. *Gut Pathog.* 3, 6. [https://doi: 10.1186/1757-4749-3-6](https://doi.org/10.1186/1757-4749-3-6).
- Ritvo, E.R., Freeman, B.J. (1978). Current research on the syndrome of autism: introduction. The National Society for Autistic Children’s definition of the syndrome of autism. *J. Am. Acad. Child Psychiatry.* 17:565–575. [https://doi: 10.1016/S0002-7138\(09\)61011-](https://doi.org/10.1016/S0002-7138(09)61011-)

6.

- Rizzatti, G., Lopetuso, L.R., Gibiino, G., Binda, C., Gasbarrini, A. (2017). Proteobacteria: A Common Factor in Human Diseases. *BioMed. Research International*. 2017, 9351507. 10.1155/2017/9351507.
- Rodrigues, D.M., Li, A.Y., Nair, D.G., Blennerhassett, M.G. (2010). Glial cell line-derived neurotrophic factor is a key neurotrophin in the postnatal enteric nervous system. *Neurogastroenterol. Motil.* 23:e44–e56. [https://doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01626.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01626.x).
- Rose, D.R., Yang, H., Serena, G., Sturgeon, C., Ma B., Careaga, M., Hughes, H.K., Angkustsiri, K., Rose, M., Hertz-Picciotto, I. (2018). Differential immune responses and microbiota profiles in children with autism spectrum disorders and co-morbid gastrointestinal symptoms. *Brain Behav. Immun.* 70:354–368. [https://doi: 10.1016/j.bbi.2018.03.025](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.03.025).
- Rosenberg, R. E., Law, J. K., Yenokyan, G., McGready, J., Kaufmann, W. E., Law, P. A. (2009). Characteristics and concordance of autism spectrum disorders among 277 twin pairs. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 163(10), 907–914. [https://doi: 10.1001/archpediatrics.2009.98](https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2009.98).
- Rosenblatt, L.E., Gorantla, S., Torres, J.A., Yarmush, R.S., Rao, S., Park, E.R., Denninger, J.W., Benson, H., Fricchione, G.L., Bernstein, B., et al. (2011). Relaxation response-based yoga improves functioning in young children with autism: A pilot study. *J. Altern. Complement Med.* 17:1029–1035. [https://doi: 10.1089/acm.2010.0834](https://doi.org/10.1089/acm.2010.0834).
- Rosser Sandt, D.D., Frey, G.C. (2005). Comparison of physical activity levels of children with and without autism spectrum disorders. *Adapted Physical Activity Quarterly*. 22:146–159. <https://doi.org/10.1123/apaq.22.2.146>
- Rothhammer, V., Borucki, D.M., Tjon, E.C., Takenaka, M.C., Chao, C.C., Ardura-Fabregat, A., de Lima, K.A., Gutiérrez-Vázquez, C., Hewson, P., Staszewski, O., Blain, M., Healy, L., Neziraj, T., Borio, M., Wheeler, M., Dragin, L.L., Laplaud, D.A., Antel, J., Alvarez, J.I., Prinz, M., Quintana, F.J. (2018). Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites. *Nature*. 557(7707):724-728. [https://doi: 10.1038/s41586-018-0119-x](https://doi.org/10.1038/s41586-018-0119-x).
- Rothhammer, V., Mascanfroni, I.D., Bunse, L., Takenaka, M.C., Kenison, J.E., Mayo, L., et al. (2016). Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor. *Nat Med*. 22(6):586-97. [https://doi: 10.1038/nm.4106](https://doi.org/10.1038/nm.4106).
- Rottenberg, J. (2007). Cardiac vagal control in depression: a critical analysis. *Biol Psychol*.

- 74(2):200–211. [https://doi: 10.1016/j.biopsycho.2005.08.010](https://doi:10.1016/j.biopsycho.2005.08.010).
- Roubalová, R., Procházková, P., Papežová, H., Smitka, K., Bilej, M., Tlaskalová-Hogenová, H. (2020). Anorexia nervosa: Gut microbiota-immune-brain interactions. *Clin. Nutr.* 39, 676–684. [https://doi: 10.1016/j.clnu.2019.03.023](https://doi:10.1016/j.clnu.2019.03.023).
- Roy Sarkar, S., Banerjee, S. (2019). Gut microbiota in neurodegenerative disorders. *J. Neuroimmunol.* 328, 98–104. [https://doi: 10.1016/j.jneuroim.2019.01.004](https://doi:10.1016/j.jneuroim.2019.01.004).
- Rusch, J.A., Layden, B.T., Dugas, L.R. (2023). Signalling cognition: the gut microbiota and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 14:1130689. [https://doi: 10.3389/fendo.2023.1130689](https://doi:10.3389/fendo.2023.1130689).
- Russell, S., Healy, S., Braithwaite, R.E. (2019). Hobby preferences and physical activity participation among children with and without autism spectrum disorder. *European Journal of Adapted Physical Activity*, 11(2), 1–9. [https://doi: 10.5507/euj.2018.008](https://doi:10.5507/euj.2018.008).
- Russell, W.R., Hoyles, L. Flint, H. J., Dumas, M.E. (2013). Colonic bacterial metabolites and human health. *Curr. Opin. Microbiol.* 16, 246–254. [https://doi: 10.1016/j.mib.2013.07.002](https://doi:10.1016/j.mib.2013.07.002).
- Rutsch, A., Kantsjö, J.B., Ronchi, F. (2020). The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammasome Influence Brain Physiology and Pathology. *Front Immunol.* 11:604179. [https://doi: 10.3389/fimmu.2020.604179](https://doi:10.3389/fimmu.2020.604179).
- Rutter, M. (1972). Childhood schizophrenia reconsidered. *J. Autism Child Schizophr.* 2:315–337. [https://doi: 10.1007/BF01537622](https://doi:10.1007/BF01537622).
- Rutter, M. (1978). Diagnosis and definition of childhood autism. *J. Autism Child Schizophr.* 8:139–161. [https://doi: 10.1007/BF01537863](https://doi:10.1007/BF01537863).
- Sacknoff, D.M., Gleim, G.W., Stachenfeld, N., Coplan, N.L. (1994). Effect of athletic training on heart rate variability. *Am Heart J.* 127(5):1275-8. [https://doi: 10.1016/0002-8703\(94\)90046-9](https://doi:10.1016/0002-8703(94)90046-9).
- Sam, K.-L., Chow, B.-C., Tong, K.-K. (2015). Effectiveness of exercise-based interventions for children with autism: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Learning and Teaching*, 1(2), 98–103. [https://doi: 10.18178/ijlt.1.2.98-103](https://doi:10.18178/ijlt.1.2.98-103).
- Sampson, T.R., Debelius, J.W., Thron, T., Janssen, S., Shastri, G.G., Ilhan, Z.E., Challis, C., Schretter, C.E., Rocha, S., Gradinaru, V., Chesselet, M.F., Keshavarzian, A., Shannon, K.M., Krajmalnik-Brown, R., Wittung-Stafshede, P., Knight, R., Mazmanian, S.K. (2016). Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell.* 167(6):1469-1480.e12. [https://doi: 10.1016/j.cell.2016.11.018](https://doi:10.1016/j.cell.2016.11.018).

- Sanborn, V., Gunstad, J. (2020). The Potential Mediation of the Effects of Physical Activity on Cognitive Function by the Gut Microbiome, *Geriatrics (Basel)*, 5(4), 63. <https://doi:10.3390/geriatrics5040063>.
- Sanctuary, M.R., Kain, J.N., Chen, S.Y., Kalanetra, K., Lemay, D.G., Rose, D.R., Yang, H.T., Tancredi, D.J., German, J.B., Slupsky, C.M. (2019). Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. *PLoS ONE*. 14:e0210064. <https://doi:10.1371/journal.pone.0210064>.
- Sanders, S.J., He, X., Willsey, A.J., Ercan-Sencicek, A.G., Samocha, K.E., Cicek, A.E., Murtha, M.T., Bal, V.H., Bishop, S.L., Dong, S., et al. (2015). Insights into autism spectrum disorder genomic architecture and biology from 71 risk loci. *Neuron*. 87:1215–1233. <https://doi:10.1016/j.neuron.2015.09.016>.
- Sanders, S.J., Murtha, M.T., Gupta, A.R., Murdoch, J.D., Raubeson, M.J., Willsey, A.J., Ercan-Sencicek, A.G., DiLullo, N.M., Parikshak, N.N., Stein, J.L., Walker, M.F., Ober, G.T., Teran, N.A., Song, Y., El-Fishawy, P., Murtha, R.C., Choi, M., Overton, J.D., Bjornson, R.D., Carriero, N.J., Meyer, K.A., Bilguvar, K., Mane, S.M., Sestan, N., Lifton, R.P., Günel, M., Roeder, K., Geschwind, D.H., Devlin, B., State, M.W. (2012). De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature*. 485(7397):237-41. <https://doi:10.1038/nature10945>.
- Sandt, D.D.R., Frey, G.C. (2005). Comparison of physical activity levels between children with and without autistic spectrum disorders. *Adapted Physical Activity Quarterly*, 22(2), 146–159. <https://doi:10.1123/apaq.22.2.146>.
- Sanger, G.J., Lee, K. (2008). Hormones of the gut-brain axis as targets for the treatment of upper gastrointestinal disorders, *Nat Rev Drug Discov.*, 7, 241-254. <https://doi:10.1038/nrd2444>.
- Sankar, S. A., Lagier, J.C., Pontarotti, P., Raoult, D., Fournier, P.E. (2015). The human gut microbiome, a taxonomic conundrum. *Syst. Appl. Microbiol.* 38, 276–286. <https://doi:10.1016/j.syapm.2015.03.004>.
- Sarabzadeh, M., Azari, B.B., Helalizadeh, M. (2019). The effect of six weeks of Tai Chi Chuan training on the motor skills of children with Autism Spectrum Disorder. *J. Bodyw. Mov. Ther.* 23:284–290. <https://doi:10.1016/j.jbmt.2019.01.007>.
- Sarkar, A., Lehto, S.M., Harty, S., Dinan, T.G., Cryan, J.F., Burnet, P.W. (2016). Psychobiotics and the manipulation of bacteria–gut–brain signals. *Trends Neurosci.* 39(11):763–781. <https://doi:10.1016/j.tins.2016.09.002>.
- Sasso, J.M., Ammar, R.M., Tenchov, R., Lemmel, S., Kelber, O., Grieswelle, M., Zhoui, Q.A.

- (2023). Gut Microbiome-Brain Alliance: A Landscape View into Mental and Gastrointestinal Health and Disorders. *ACS Chem Neurosci.* 14(10):1717-1763. [https://doi: 10.1021/acscchemneuro.3c00127](https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.3c00127).
- Satyanarayana, M. (2019). Serotonin helps gut microbes thrive. The antidepressant Prozac may interrupt this gut-microbe communication. *Chem. Eng. News.* 2019. [Erişim Tarihi: 01.09.2023]. ISSN 0009-2347. Available online: <https://cen.acs.org/biological-chemistry/microbiome/Serotonin-helps-gut-microbes-thrive/97/i35>
- Saurman, V., Margolis, K.G., Luna, R.A. (2020). Autism Spectrum Disorder as a Brain-Gut-Microbiome Axis Disorder. *Dig Dis Sci.* 65(3):818-828. [https://doi: 10.1007/s10620-020-06133-5](https://doi.org/10.1007/s10620-020-06133-5).
- Savage, D.C. (2001). Microbial biota of the human intestine: a tribute to some pioneering scientists. *Curr. Issues Intest. Microbiol.* 2001, 2, 1–15.
- Scarpellini, E., Ianiro, G., Attili, F., Bassanelli, C., de Santis, A., Gasbarrini, A. (2015). The human gut microbiota and virome: potential therapeutic implications. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver.* 47(12):1007–1012. [https://doi: 10.1016/j.dld.2015.07.008](https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.07.008).
- Schaafsma, S.M., Gagnidze, K., Reyes, A., Norstedt, N., Mansson, K., Francis, K., Pfaff, D.W. (2017). Sex-specific gene-environment interactions underlying ASD-like behaviors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 114:1383–1388. [https://doi: 10.1073/pnas.1619312114](https://doi.org/10.1073/pnas.1619312114).
- Scharoun, S.M., Wright, K.T., Robertson-Wilson, J.E., Fletcher, P.C., Bryden, P.J. (2017). (2017). Physical Activity in Individuals with Autism Spectrum Disorders (ASD): A Review, *Autism-Paradigms, Recent Research and Clinical Applications.* 301–331. [https://doi: 10.5772/66680](https://doi.org/10.5772/66680).
- Schendel, D., Bhasin, T.K. (2008). Birth weight and gestational age characteristics of children with autism, including a comparison with other developmental disabilities. *Pediatrics.* 121(6), 1155–1164. [https://doi: 10.1542/peds.2007-1049](https://doi.org/10.1542/peds.2007-1049).
- Scheiman, J., Lubner, J.M., Chavkin, T.A., MacDonald, T., Tung, A., Pham, L.D., Wibowo, M.C., Wurth, R.C., Punthambaker, S., et. al. (2019). Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism. *Nat Med.* 25(7):1104-1109. [https://doi: 10.1038/s41591-019-0485-4](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0485-4).
- Schmitz Olin, S., McFadden, B.A., Golem, D.L., Pellegrino, J.K., Walker, A.J., Sanders, D.J., Arent, S.M. (2017). The Effects of Exercise Dose on Stereotypical Behavior in Children

- with Autism. *Med. Sci. Sport. Exerc.* 49:983–990.
[https://doi: 10.1249/MSS.0000000000001197](https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001197).
- Schopf, J. W. (1994). Disparate rates, differing fates: tempo and mode of evolution changed from the Precambrian to the Phanerozoic. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 91, 6735–6742.
[https://doi: 10.1073/pnas.91.15.6735](https://doi.org/10.1073/pnas.91.15.6735).
- Schumann, D., Anheyer, D., Lauche, R., Dobos, G., Langhorst, J., Cramer, H. (2016). Effect of yoga in the therapy of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 14(12):1720–1731. [https://doi: 10.1016/j.cgh.2016.04.026](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.04.026).
- Sgritta, M., Dooling, S.W., Buffington, S.A., Momin, E.N., Francis, M.B., Britton, R.A., Costa-Mattioli, M. (2019). Mechanisms Underlying Microbial-Mediated Changes in Social Behavior in Mouse Models of Autism Spectrum Disorder. *Neuron.* 101(2):246-259.e6.
[https://doi: 10.1016/j.neuron.2018.11.018](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.11.018).
- Shaaban, S.Y., El Gendy, Y.G., Mehanna, N.S., El-Senousy, W.M., El-Feki, H.S.A., Saad, K., El-Asheer, O.M. (2018). The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. *Nutr. Neurosci.* 21:676–681.
[https://doi: 10.1080/1028415X.2017.1347746](https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1347746).
- Shah, H.N., Olsen I., Bernard, K., Finegold, S.M., Gharbia, S., Gupta, R.S. (2009). Approaches to the study of the systematics of anaerobic, Gram-negative, non-sporeforming rods: Current status and perspectives. *Anaerobe.* 15, 179–194. [https://doi: 10.1016/j.anaerobe.2009.08.003](https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2009.08.003).
- Sharma, S.R., Gonda, X., Tarazi, F.I. (2018). Autism spectrum disorder: classification, diagnosis and therapy. *Pharm. Ther.* 190:91–104.
[https://doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.05.007](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.05.007).
- Sharon, G., Cruz, N.J., Kang, D.W., Gandal, M.J., Wang, B., Kim, Y.M., Zink, E.M., Casey, C.P., Taylor, B.C., Lane, C.J., Bramer, L.M., Isern, N.G., Hoyt, D.W., Noecker, C., Sweredoski, M.J., Moradian, A., Borenstein, E., Jansson, J.K., Knight, R., Metz, T.O., Lois, C., Geschwind, D.H., Krajaltnik-Brown, R., Mazmanian, S.K. (2019). Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. *Cell.* 177(6):1600-1618.e17. [https://doi: 10.1016/j.cell.2019.05.004](https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.05.004).
- Shcheglovitov, A., Shcheglovitova, O., Yazawa, M., Portmann, T., Shu, R., Sebastiano, V., Krawisz, A., Froehlich, W., Bernstein, J.A., Hallmayer, J.F., Dolmetsch, R.E. (2013). SHANK3 and IGF1 restore synaptic deficits in neurons from 22q13 deletion syndrome patients. *Nature.* 503(7475):267-71. [https://doi: 10.1038/nature12618](https://doi.org/10.1038/nature12618).
- Shedlock, K., Susi, A., Gorman, G.H., Hisle-Gorman, E., Erdie-Lalena, C.R., Nylund, C.M.

- (2016). Autism spectrum disorders and metabolic complications of obesity. *Journal of Pediatrics*, 178, 183–187.e1. [https://doi: 10.1016/j.jpeds.2016.07.055](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.07.055).
- Shen, A. (2015). A gut odyssey: the impact of the microbiota on *Clostridium difficile* spore formation and germination. *PLoS Pathog.* 11(10):e1005157. [https://doi: 10.1371/journal.ppat.1005157](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005157).
- Sherwin, E., Bordenstein, S.R., Quinn, J.L., Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2019). Microbiota and the social brain. *Science*. 366:eaar2016. [https://doi: 10.1126/science.aar2016](https://doi.org/10.1126/science.aar2016).
- Shimmura, C., Suda, S., Tsuchiya, K.J., Hashimoto, K., Ohno, K., Matsuzaki, H., Iwata, K., Matsumoto, K., Wakuda, T., Kamenno, Y., Suzuki, K., Tsujii, M., Nakamura, K., Takei, N., Mori, N. (2011). Alteration of plasma glutamate and glutamine levels in children with high-functioning autism. *PLoS One*. 6(10):e25340. [https://doi: 10.1371/journal.pone.0025340](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025340).
- Shin, H.E., Kwak, S.E., Lee, J.H., Zhang, D., Bae, J.H., Song, W. (2019). Exercise, the Gut Microbiome, and Frailty. *Ann Geriatr Med Res*. 23(3):105-114. [https://doi: 10.4235/agmr.19.0014](https://doi.org/10.4235/agmr.19.0014).
- Sinagra, E., Utzeri, E., Moreale, G.C., Fabbri, C., Pace, F., Anderloni, A. (2020). Microbiota-gut-brain axis and its affect inflammatory bowel disease: Pathophysiological concepts and insights for clinicians, *World J Clin Cases*, 8(6), 1013–1025. [https://doi: 10.12998/wjcc.v8.i6.1013](https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i6.1013).
- Sivamaruthi, B.S., Suganthi, N., Kesika, P., Chaiyasut, C. (2020). The Role of Microbiome, Dietary Supplements, and Probiotics in Autism Spectrum Disorder. *Int J Environ Res Public Health*. 17(8):2647. [https://doi: 10.3390/ijerph17082647](https://doi.org/10.3390/ijerph17082647).
- Sivertsen, B., Posserud, M.-B., Gillberg, C., Lundervold, A.J., Hysing, M. (2012). Sleep problems in children with autism spectrum problems: a longitudinal population-based study. *Autism*, 16(2), 139–150. [https://doi: 10.1177/1362361311404255](https://doi.org/10.1177/1362361311404255).
- Sjaarda, C.P., Hecht, P., McNaughton, A.J.M., Zhou, A., Hudson, M.L., Will, M.J., Smith, G., Ayub, M., Liang, P., Chen, N., et al. (2017). Interplay between maternal Slc6a4 mutation and prenatal stress: A possible mechanism for autistic behavior development. *Sci. Rep.* 7:8735. [https://doi: 10.1038/s41598-017-07405-3](https://doi.org/10.1038/s41598-017-07405-3).
- Skolnick, S.D., Greig, N.H. (2019). Microbes and Monoamines: Potential Neuropsychiatric Consequences of Dysbiosis. *Trends Neurosci.* 42(3):151-163. [https://doi: 10.1016/j.tins.2018.12.005](https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.12.005).
- Smith, F., Clark, J.E., Overman, B.L., Tozel, C.C., Huang, J.H., Rivier, J.E., Blikslager, A.T., Moeser, A.J. (2009). Early weaning stress impairs development of mucosal barrier

- function in the porcine intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 298(3):G352–G363. [https://doi: 10.1152/ajpgi.00081.2009](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00081.2009).
- Soda, T., Mapelli, L., Locatelli, F., Botta, L., Goldfarb, M., Prestori, F., D'Angelo, E. (2019). Hyperexcitability and Hyperplasticity Disrupt Cerebellar Signal Transfer in the IB2 KO Mouse Model of Autism. *J. Neurosci.* 39:2383–2397. [https://doi: 10.1523/JNEUROSCI.1985-18.2019](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1985-18.2019).
- Sohail, M.U., Yassine, H.M., Sohail, A., Thani, A.A.A. (2019). Impact of Physical Exercise on Gut Microbiome, Inflammation, and the Pathobiology of Metabolic Disorders, *Rev Diabet Stud.*, 15, 35-48. [https://doi: 10.1900/RDS.2019.15.35](https://doi.org/10.1900/RDS.2019.15.35).
- Soke, G.N., Maenner, M.J., Christensen, D., Kurzius-Spencer, M., Schieve, L.A. (2018). Prevalence of co-occurring medical and behavioral conditions/symptoms among 4- and 8-year-old children with autism spectrum disorder in selected areas of the United States in 2010. *J. Autism Dev. Disord.* 48:2663–2676. [https://doi: 10.1007/s10803-018-3521-1](https://doi.org/10.1007/s10803-018-3521-1).
- Soke, G.N., Rosenberg, S.A., Rosenberg, C.R., Vasa, R.A., Lee, L.C., DiGuseppi, C. (2018). Self-injurious behaviors in children with autism spectrum disorder enrolled in the study to explore early development. *Autism.* 22(5):625–35. [https://doi: 10.1177/1362361316689330](https://doi.org/10.1177/1362361316689330).
- Sonnenborn, U. (2016). Escherichia coli strain Nissle 1917—from bench to bedside and back: history of a special Escherichia coli strain with probiotic properties. *FEMS Microbiol. Lett.* 363, fnw212. [https://doi: 10.1093/femsle/fnw212](https://doi.org/10.1093/femsle/fnw212).
- Sorbara, M.T., Pamer, E.G. (2022). Microbiome-based therapeutics. *Nat Rev Microbiol.* 20(6):365-380. [https://doi: 10.1038/s41579-021-00667-9](https://doi.org/10.1038/s41579-021-00667-9).
- Sorensen, C., Zarrett, N. (2014). Benefits of Physical Activity for Adolescents with Autism Spectrum Disorders: A Comprehensive Review. *Rev. J. Autism Dev. Disord.* 1:344–353. [https://doi: 10.1007/s40489-014-0027-4](https://doi.org/10.1007/s40489-014-0027-4).
- Sørensen, M. J., Grønborg, T. K., Christensen, J., Parner, E. T., Vestergaard, M., Schendel, D., Pedersen, L.H. (2013). Antidepressant exposure in pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Clinical Epidemiology* 5, 449–459. [https://doi: 10.2147/CLEP.S53009](https://doi.org/10.2147/CLEP.S53009).
- Sowa, M., Meulenbroek, R. (2012). Effects of physical exercise on Autism Spectrum Disorders: A meta-analysis. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 6(1), 46–57. [https://doi: 10.1016/j.rasd.2011.09.001](https://doi.org/10.1016/j.rasd.2011.09.001).

- Sperandio, V., Torres, A.G., Jarvis, B., Nataro, J.P., Kaper, J.B. (2003). Bacteria–host communication: The language of hormones. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 100:8951–8956. [https://doi: 10.1073/pnas.1537100100](https://doi.org/10.1073/pnas.1537100100).
- Spielman, L.J. , Gibson, D.L. , Klegeris, A. (2018). Unhealthy gut, unhealthy brain: The role of the intestinal microbiota in neurodegenerative diseases. *Neurochem. Int.*, 120,149-163. [https://doi: 10.1016/j.neuint.2018.08.005](https://doi.org/10.1016/j.neuint.2018.08.005).
- Spiller, R., Major, G. (2016). IBS and IBD - separate entities or on a spectrum?. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 13(10):613-21. [https://doi: 10.1038/nrgastro.2016.141](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.141).
- Srikantha, P., Mohajeri, M.H. (2019). The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci*. 20(9):2115. [https://doi: 10.3390/ijms20092115](https://doi.org/10.3390/ijms20092115).
- Srinivasan, S.M., Pescatello, L.S., Bhat, A.N. (2014). Current perspectives on physical activity and exercise recommendations for children and adolescents with autism spectrum disorders. *Physical Therapy*, 94(6), 875–889. [https://doi: 10.2522/ptj.20130157](https://doi.org/10.2522/ptj.20130157).
- Stackebrandt, E., Murray, R.G.E., Trüper, H.G. (1988). Proteobacteria classis nov., a Name for the Phylogenetic Taxon That Includes the “Purple Bacteria and Their Relatives. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 38, 321–325. [https://doi: 10.1099/00207713-38-3-321](https://doi.org/10.1099/00207713-38-3-321).
- Stanaszek, P.M., Snell, J.F., O'Neill, J.J. (1977). Isolation, extraction, and measurement of acetylcholine from *Lactobacillus plantarum*. *Appl. Environ. Microbiol*. 34:237–239. [https://doi: 10.1128/aem.34.2.237-239.1977](https://doi.org/10.1128/aem.34.2.237-239.1977).
- Stanish, H., Curtin, C., Must, A., Phillips, S., Maslin, M., Bandini, L. (2015). Enjoyment, barriers, and beliefs about physical activity in adolescents with and without autism spectrum disorder. *Adapted Physical Activity Quarterly*, 32(4), 302–317. [https://doi: 10.1123/APAQ.2015-0038](https://doi.org/10.1123/APAQ.2015-0038).
- Stanish, H.I., Curtin, C., Must, A., Phillips, S., Maslin, M., Bandini, L.G. (2017). Physical activity levels, frequency, and type among adolescents with and without autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 47(3), 785–794. [https://doi: 10.1007/s10803-016-3001-4](https://doi.org/10.1007/s10803-016-3001-4).
- Starkie, R.L., Hargreaves, M., Rolland, J., Febbraio, M.A. (2005). Heat stress, cytokines, and the immune response to exercise. *Brain Behav Immun*. 19(5):404-12. [https://doi: 10.1016/j.bbi.2005.03.005](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2005.03.005).
- Stefano, G.B., Pilonis, N., Ptacek, R., Raboch, J., Vnukova, M., Kream, R.M. (2018). Gut, Microbiome, and Brain Regulatory Axis: Relevance to Neurodegenerative and

- Psychiatric Disorders. *Cell. Mol. Neurobiol.* 38:1197–1206. [https://doi: 10.1007/s10571-018-0589-2](https://doi.org/10.1007/s10571-018-0589-2).
- Stevens, B.R., Goel, R., Seungbum, K., et al. (2018). Increased human intestinal barrier permeability plasma biomarkers zonulin and FABP2 correlated with plasma LPS and altered gut microbiome in anxiety or depression, *Gut*, 67(8), 1555–7. [https://doi: 10.1136/gutjnl-2017-314759](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314759).
- Stiller, A., Mofile, T. (2018). Media use among children and adolescents with autism spectrum disorder: A systematic review. *Review Journal of Autism and Developmental Disorders.*, 5, 227–246. [https://doi: 10.1007/s40489-018-0135-7](https://doi.org/10.1007/s40489-018-0135-7).
- Stilling, R.M., Ryan, F.J., Hoban, A.E., Shanahan, F., Clarke, G., Claesson, M.J., Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2015). Microbes & neurodevelopment--Absence of microbiota during early life increases activity-related transcriptional pathways in the amygdala. *Brain Behav Immun.* 50:209-220. [https://doi: 10.1016/j.bbi.2015.07.009](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.07.009).
- Stojanovic, T., Capo, I., Aronica, E., Adle-Biasette, H., Høger, H., Sieghart, W., Kovacs, G.G., Milenkovic, I. (2016). The alpha1, alpha2, alpha3, and gamma2 subunits of GABAA receptors show characteristic spatial and temporal expression patterns in rhombencephalic structures during normal human brain development. *J. Comp. Neurol.* 524:1805–1824. [https://doi: 10.1002/cne.23923](https://doi.org/10.1002/cne.23923).
- Strandwitz, P. (2018). Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res.* 1693:128–133. [https://doi: 10.1016/j.brainres.2018.03.015](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.015).
- Strandwitz, P., Kim, K.H., Terekhova, D., Liu, J.K., Sharma, A., Levering, J., McDonald, D., Dietrich, D., Ramadhar, T.R., Lekbua, A., Mroue, N., Liston, C., Stewart, E.J., Dubin, M.J., Zengler, K., Knight, R., Gilbert, J.A., Clardy, J., Lewis, K. (2019). GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota. *Nat Microbiol.* 4(3):396-403. [https://doi: 10.1038/s41564-018-0307-3](https://doi.org/10.1038/s41564-018-0307-3).
- Strati, F., Cavalieri, D., Albanese, D., De Felice, C., Donati, C., Hayek, J., et al. (2017). New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome* 5:24. [https://doi: 10.1186/s40168-017-0242-1](https://doi.org/10.1186/s40168-017-0242-1).
- Su, T., Pei, L. (2021). Acupuncture and oxytocinergic system: The promising treatment for autism. *Transl. Neurosci.* 12:96–102. [https://doi: 10.1515/tnsci-2021-0011](https://doi.org/10.1515/tnsci-2021-0011).
- Suárez-Pereira, I., García-Domínguez, I., Bravo, L., Santiago, M., García-Revilla, J., Espinosa-Oliva, A.M., Alonso-Bellido, I.M., López-Martín, C., Pérez-Villegas, E.M., Armengol, J.A., et al. (2022). The Absence of Caspase-8 in the Dopaminergic System Leads to Mild Autism-like Behavior. *Front. Cell Dev. Biol.* 10:839715.

- [https://doi: 10.3389/fcell.2022.839715](https://doi.org/10.3389/fcell.2022.839715).
- Sudo, N., Chida, Y., Aiba, Y., Sonoda, J., Oyama, N., Yu, X.N., Kubo, C., Koga, Y. (2004). Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic–pituitary–adrenal system for stress response in mice. *J Physiol.* 2004;558(1):263–275. [https://doi: 10.1113/jphysiol.2004.063388](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.063388).
- Sun, B., Feng, D., Chu, M.L., Fish, I., Lovera, S., Sands, Z.A., Kelm, S., Valade, A., Wood, M., Ceska, T., et al. (2021). Crystal structure of dopamine D1 receptor in complex with G protein and a non-catechol agonist. *Nat. Commun.* 12:3305. [https://doi: 10.1038/s41467-021-23519-9](https://doi.org/10.1038/s41467-021-23519-9).
- Sun, L.-J., Li, J.-N., Nie, Y.-Z. (2020). Gut hormones in microbiota-gut-brain cross-talk. *Chin. Med. J.* 133:826–833. [https://doi: 10.1097/CM9.0000000000000706](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000706).
- Sun, P., Zhou, K., Wang, S., Li, P., Chen, S., Lin, G., Zhao, Y., Wang, T. (2013). Involvement of MAPK/NF- κ B signaling in the activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway in experimental colitis by chronic vagus nerve stimulation. *PLoS One.* 8(8):e69424. [https://doi: 10.1371/journal.pone.0069424](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069424).
- Swann, J.R., Want, E.J., Geier, F.M., Spagou, K., Wilson, I.D., Sidaway, J.E., , J.K., Holmes E. (2011). Systemic gut microbial modulation of bile acid metabolism in host tissue compartments. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 108:4523–4530. [https://doi: 10.1073/pnas.1006734107](https://doi.org/10.1073/pnas.1006734107).
- Takahama, K., Hashimoto, T., Wang, M. W., Akaike, N., Hitoshi, T., Okano, Y.; Kasé, Y., Miyata, T. (1986). Pipecolic acid enhancement of GABA response in single neurons of rat brain. *Neuropharmacology.* 25, 339–342. [https://doi: 10.1016/0028-3908\(86\)90263-7](https://doi.org/10.1016/0028-3908(86)90263-7).
- Takanaga, H., Ohtsuki, S., Hosoya, K.-I., Terasaki, T. (2001). GAT2/BGT-1 as a system responsible for the transport of γ -aminobutyric acid at the mouse blood-brain barrier. *J. Cereb. Blood Flow Metabol.* 21:1232–1239. [https://doi: 10.1097/00004647-200110000-00012](https://doi.org/10.1097/00004647-200110000-00012).
- Takano, T. (2015). Interneuron dysfunction in syndromic autism: Recent advances. *Dev. Neurosci.* 37:467–475. [https://doi: 10.1159/000434638](https://doi.org/10.1159/000434638).
- Takano, T. (2015). Role of Microglia in Autism: Recent Advances. *Dev. Neurosci.* 37:195–202. [https://doi: 10.1159/000398791](https://doi.org/10.1159/000398791).
- Tamanai-Shacoori, Z., Smida, I., Bousarghin, L., Loreal, O., Meuric, V., Fong, S. B., Bonnaure-Mallet, M., Jolivet-Gougeon, A. (2017). Roseburia spp.: a marker of health?. *Future Microbiol.* 12, 157–170. [https://doi: 10.2217/fmb-2016-0130](https://doi.org/10.2217/fmb-2016-0130).

- Tamtaji, O.R., Taghizadeh, M., Daneshvar Kakhaki, R., Kouchaki, E., Bahmani, F., Borzabadi, S., Oryan, S., Mafi, A., Asemi, Z. (2019). Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Nutr.* 38, 1031–1035. [https://doi: 10.1016/j.clnu.2018.05.018](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.018).
- Tan, J., McKenzie, C., Potamitis, M., Thorburn, A.N., Mackay, C.R., Macia, L.(2014). The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol.* 121:91–119. [https://doi: 10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9).
- Tan, S.Y., Tatsumura, Y. (2015). Alexander Fleming (1881–1955): Discoverer of penicillin. *Singapore Med. J.* 56, 366–367. [https://doi: 10.11622/smedj.2015105](https://doi.org/10.11622/smedj.2015105).
- Tan, Z., Wei, H., Song, X., Mai, W., Yan, J., Ye, W., Ling, X., Hou, L., Zhang, S., Yan, S., et al. (2022). Positron Emission Tomography in the Neuroimaging of Autism Spectrum Disorder: A Review. *Front. Neurosci.* 16:806876. [https://doi: 10.3389/fnins.2022.806876](https://doi.org/10.3389/fnins.2022.806876).
- Teh, E.J., Vijayakumar, R., Tan, T.X.J., Yap, M.J. (2022). Effects of Physical Exercise Interventions on Stereotyped Motor Behaviours in Children with ASD: A Meta-Analysis. *J. Autism Dev. Disord.* 52:2934–2957. [https://doi: 10.1007/s10803-021-05152-z](https://doi.org/10.1007/s10803-021-05152-z).
- Terry, N., Margolis, K.G. (2017). Serotonergic Mechanisms Regulating the GI Tract: Experimental Evidence and Therapeutic Relevance. *Handb Exp Pharmacol.* 239:319-342. [https://doi: 10.1007/164_2016_103](https://doi.org/10.1007/164_2016_103).
- Thomas, F., Hehemann, J.-H., Rebuffet, E., Czejek, M., Michel, G. (2011). Environmental and Gut Bacteroidetes: The Food Connection. *Front. Microbiol.* 2, 93. [https://doi: 10.3389/fmicb.2011.00093](https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00093).
- Thulasi, V., Steer, R.A., Monteiro, I.M., Ming, X. (2019). Overall severities of gastrointestinal symptoms in pediatric outpatients with and without autism spectrum disorder. *Autism.* 23:524–530. [https://doi: 10.1177/1362361318757564](https://doi.org/10.1177/1362361318757564).
- Thursby, E., Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 474(11):1823-1836. [https://doi: 10.1042/bcj20160510](https://doi.org/10.1042/bcj20160510)
- Tian, D., Stoppel, L.J., Heynen, A.J., Lindemann, L., Jaeschke, G., Mills, A.A., Bear, M.F. (2015). Contribution of mGluR5 to pathophysiology in a mouse model of human chromosome 16p11.2 microdeletion. *Nat Neurosci.* 18(2):182-4. [https://doi: 10.1038/nn.3911](https://doi.org/10.1038/nn.3911).
- Tierney, B. T., Yang, Z., Lubner, J.M., Beaudin, M., Wibowo, M.C., Baek, C., Mehlenbacher,

- E., Patel, C.J., Kostic, A.D. (2019). The Landscape of Genetic Content in the Gut and Oral Human Microbiome. *Cell Host Microbe*. 26, 283–295.e288. [https://doi: 10.1016/j.chom.2019.07.008](https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.07.008).
- Tiner, S., Cunningham, G.B., Pittman, A. (2021). Physical Activity Is Beneficial to Anyone, Including Those with ASD”: Antecedents of Nurses Recommending Physical Activity for People with Autism Spectrum Disorder. *Autism*. 25:576–587. [https://doi: 10.1177/1362361320970082](https://doi.org/10.1177/1362361320970082).
- Todd, T., Reid, G., Butler-Kisber, L. (2010). Cycling for students with ASD: Self-regulation promotes sustained physical activity. *Adapt. Phys. Act. Q*. 27:226–241. [https://doi: 10.1123/apaq.27.3.226](https://doi.org/10.1123/apaq.27.3.226).
- Tolhurst, G., Heffron, H., Lam, Y.S., Parker, H.E., Habib, A.M., Diakogiannaki, E., Cameron, J., Grosse, J., Reimann, F., Gribble, F.M. (2012). Short-Chain Fatty Acids Stimulate Glucagon-Like Peptide-1 Secretion via the G-Protein–Coupled Receptor FFAR2. *Diabetes*. 61:364–371. [https://doi: 10.2337/db11-1019](https://doi.org/10.2337/db11-1019).
- Tomas J.; Wrzosek L.; Bouznad N.; Bouet S.; Mayeur C.; Noordine M. L.; Honvo-Houeto E.; Langella P.; Thomas M.; Cherbuy C. Primocolonization is associated with colonic epithelial maturation during conventionalization. *FASEB J*. 2013, 27, 645–655. [https://doi: 10.1096/fj.12-216861](https://doi.org/10.1096/fj.12-216861).
- Tomova A., Husarova V., Lakatosova S., Bakos J., Vlkova B., Babinska K., Ostatnikova D. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiol. Behav*. 2015;138:179–187. [https://doi: 10.1016/j.physbeh.2014.10.033](https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.10.033).
- Toscano C.V.A., Barros L., Lima A.B., Nunes T., Carvalho H.M., Gaspar J.M. Neuroinflammation in autism spectrum disorders: Exercise as a “pharmacological” tool. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2021;129:63–74. [https://doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.07.023](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.07.023).
- Toscano C.V.A., Carvalho H.M., Ferreira J.P. Exercise Effects for Children with Autism Spectrum Disorder: Metabolic Health, Autistic Traits, and Quality of Life. *Percept. Mot. Ski*. 2018;125:126–146. [https://doi: 10.1177/0031512517743823](https://doi.org/10.1177/0031512517743823).
- Toscano, C.V.A., Ferreira, J.P., Quinaud, R.T., Silva, K.M.N., Carvalho, H.M., Gaspar, J.M. (2022). Exercise improves the social and behavioral skills of children and adolescent with autism spectrum disorders. *Front Psychiatry*. 13:1027799. [https://doi: 10.3389/fpsy.2022.1027799](https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1027799).
- Tramullas M, Finger BC, Moloney RD, Golubeva AV, Moloney G, Dinan TG, Cryan JF. Toll-like receptor 4 regulates chronic stress-induced visceral pain in mice. *Biol Psychiatry*.

- 2014 Aug 15;76(4):340-8. [https://doi: 10.1016/j.biopsych.2013.11.004](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.11.004).
- Tremblay MS, LeBlanc AG, Kho ME, Saunders TJ, Larouche R, Colley RC, . Gorber, S. (2011). Systematic review of sedentary behaviour and health indicators in school-aged children and youth. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 8(1), 98. [https://doi: 10.1186/1479-5868-8-98](https://doi.org/10.1186/1479-5868-8-98).
- Tremlett, H., Bauer, K.C., Appel-Cresswell, S., Finlay, B.B., Waubant, E. (2017). The gut microbiome in human neurological disease: a review. *Ann Neurol*. 81(3):369–382. [https://doi: 10.1002/ana.24901](https://doi.org/10.1002/ana.24901).
- Troca-Marin, J.A., Alves-Sampaio, A., Montesinos, M.L. (2012). Deregulated mTOR-mediated translation in intellectual disability. *Prog. Neurobiol*. 96:268–282. [https://doi: 10.1016/j.pneurobio.2012.01.005](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2012.01.005).
- Troiano, R.P., Berrigan, D., Dodd, K.W., Masse, L.C., Tilert, T., McDowell, M. (2008). Physical activity in the United States measured by accelerometer. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 40(1):181–188. [https://doi: 10.1249/mss.0b013e31815a51b3](https://doi.org/10.1249/mss.0b013e31815a51b3).
- Troisi, J., Autio, R., Beopoulos, T., Bravaccio, C., Carraturo, F., Corrivetti, G., Cunningham, S., Devane, S., Fallin, D., Fetissov, S. (2020). Genome, Environment, Microbiome and Metabolome in Autism (GEMMA) Study Design: Biomarkers Identification for Precision Treatment and Primary Prevention of Autism Spectrum Disorders by an Integrated Multi-Omics Systems Biology Approach. *Brain Sci*. 10:743. [https://doi: 10.3390/brainsci10100743](https://doi.org/10.3390/brainsci10100743).
- Trost, S.G., Rosenkranz, R.R., Dzewaltowski, D. (2008). Physical activity levels among children attending after-school programs. *Med. Sci. Sports Exerc*. 40(4):622–629. [https://doi: 10.1249/MSS.0b013e318161eaa5](https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318161eaa5).
- Tsai, M.-F., Miller, C. (2013). Substrate selectivity in arginine-dependent acid resistance in enteric bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 110:5893–5897. [https://doi: 10.1073/pnas.1301442110](https://doi.org/10.1073/pnas.1301442110).
- Tsai, P., Sahin, M. (2011). Mechanisms of neurocognitive dysfunction and therapeutic considerations in tuberous sclerosis complex. *Curr. Opin. Neurol*. 24:106–113. [https://doi: 10.1097/WCO.0b013e32834451c4](https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32834451c4).
- Tsavkelova, E., Botvinko, I.V., Kudrin, V., Oleskin, A. (2000). Detection of neurotransmitter amines in microorganisms with the use of high-performance liquid chromatography. *Dokl. Biochem*. 372:115–117.
- Tse, A.C.Y., Liu, V.H.L., Lee, P.H. (2021). Investigating the Matching Relationship between Physical Exercise and Stereotypic Behavior in Children with Autism. *Med Sci Sports*

- Exerc. 53(4):770-775. [https://doi: 10.1249/MSS.0000000000002525](https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002525).
- Tse, C.Y.A., Lee, H.P., Chan, K.S.K., Edgar, V.B., Wilkinson-Smith, A., Lai, W.H.E. (2019). Examining the impact of physical activity on sleep quality and executive functions in children with autism spectrum disorder: A randomized controlled trial. *Autism*. 23:1699–1710. [https://doi: 10.1177/1362361318823910](https://doi.org/10.1177/1362361318823910).
- Tyler, C.V., Schramm, S.C., Karafa, M., Tang, A.S., Jain, A.K. (2011). Chronic Disease Risks in Young Adults with Autism Spectrum Disorder: Forewarned Is Forearmed. *Am. J. Intellect. Dev. Disabil.* 116:371–380. [https://doi: 10.1352/1944-7558-116.5.371](https://doi.org/10.1352/1944-7558-116.5.371).
- Tyler, K., MacDonald, M., Menear, K. (2014). Physical activity and physical fitness of school-aged children and youth with autism spectrum disorders. *Autism Research and Treatment*, 1–6. [https://doi: 10.1155/2014/312163](https://doi.org/10.1155/2014/312163).
- U.S. Department of Health and Human Services (2020). *Office of Disease Prevention and Health Promotion. Healthy People 2020*. Available at <http://www.healthypeople.gov/2020/topicsobjectives2020/nationalsnapshot.aspx?topicId=33>. [Erişim Tarihi: 01.09.2023].
- Urdaneta, V., Casadesús, J. (2017). Interactions between bacteria and bile salts in the gastrointestinal and hepatobiliary tracts. *Front Med.* 4:1-13. [https://doi: 10.3389/fmed.2017.00163](https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00163).
- US Department of Health and Human Services (HHS) (2008a). Office of Disease Prevention and Health Promotion. *Physical activity guidelines advisory committee report*. Washington: HHS.
- US Department of Health and Human Services (HHS) (2008b). Office of Disease Prevention and Health Promotion. *Physical activity guidelines for Americans*. Washington: HHS.
- Valicenti-McDermott, M.D., McVicar, K., Cohen, H.J., Wershil, B.K., Shinnar, S. (2008). Gastrointestinal symptoms in children with an autism spectrum disorder and language regression. *Pediatric Neurol.* 39:392–398. [https://doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.07.019](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2008.07.019).
- Valles-Colomer, M., Falony, G., Darzi, Y., Tigchelaar, E.F., Wang, J., Tito, R.Y., Schiweck, C., Kurilshikov, A., Joossens, M., Wijmenga, C., Claes, S., Van Oudenhove, L., Zhernakova, A., Vieira-Silva, S., Raes, J. (2019). The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol.* 4(4):623-632. [https://doi: 10.1038/s41564-018-0337-x](https://doi.org/10.1038/s41564-018-0337-x).
- van de Wouw, M., Boehme, M., Lyte, J. M., Wiley, N., Strain, C., O’Sullivan, O., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2018). Short-chain fatty acids: microbial

- metabolites that alleviate stress-induced brain–gut axis alterations. *Journal of Physiology*. 596, 4923–4944. [https://doi: 10.1113/JP276431](https://doi.org/10.1113/JP276431).
- van der Heijden, K.B., Stoffelsen, R.J., Popma, A., Swaab, H. (2018). Sleep, chronotype, and sleep hygiene in children with attention-deficit/hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, and controls. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 27(1), 99–111. [https://doi: 10.1007/s00787-017-1025-8](https://doi.org/10.1007/s00787-017-1025-8).
- van Ekris, E., Altenburg, T.M., Singh, A.S., Proper, K.I., Heymans, M.W., Chinapaw, M.J.M. (2016). An evidence-update on the prospective relationship between childhood sedentary behaviour and biomedical health indicators: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 17(9), 833–849. [https://doi: 10.1111/obr.12426](https://doi.org/10.1111/obr.12426).
- Van Immerseel, F., Ducatelle, R., De Vos, M., Boon, N., Van De Wiele, T., Verbeke, K., Rutgeerts, P., Sas, B., Louis, P., Flint, H.J. (2010). Butyric acid-producing anaerobic bacteria as a novel probiotic treatment approach for inflammatory bowel disease. *J. Med. Microbiol.* 59, 141–143. [https://doi: 10.1099/jmm.0.017541-0](https://doi.org/10.1099/jmm.0.017541-0).
- van Wijck, K., Lenaerts, K., Grootjans, J., Wijnands, K.A., Poeze, M., van Loon, L.J., Dejong, C.H., Buurman, W.A. (2012). Physiology and pathophysiology of splanchnic hypoperfusion and intestinal injury during exercise: strategies for evaluation and prevention. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 303(2):G155-68. [https://doi: 10.1152/ajpgi.00066.2012](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00066.2012).
- Vargason, T., McGuinness, D.L., Hahn, J. (2019). Gastrointestinal symptoms and oral antibiotic use in children with autism spectrum disorder: Retrospective analysis of a privately insured US population. *J. Autism Dev. Disord.* 49:647–659. [https://doi: 10.1007/s10803-018-3743-2](https://doi.org/10.1007/s10803-018-3743-2).
- Vasant, D.H., Paine, P.A., Black, C.J., Houghton, L.A., Everitt, H.A. Corsetti, M., Agrawal, A., Aziz, I., Farmer, A.D., Eugenicos, M.P., et al. (2021). British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut.* 70, 1214–1240. [https://doi: 10.1136/gutjnl-2021-324598](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324598).
- Vatanen, T., Jabbar, K.S., Ruotula, T., Honkanen, J., Avila-Pacheco, J., Siljander, H., Stražar, M., Oikarinen, S., Hyöty, H., Ilonen, J., et al. (2022). Mobile genetic elements from the maternal microbiome shape infant gut microbial assembly and metabolism. *Cell.* 185, 4921–4936.e4915. [https://doi: 10.1016/j.cell.2022.11.023](https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.023).
- Vempati, R., Telles, S. (2002). Yoga-based guided relaxation reduces sympathetic activity judged from baseline levels. *Psychol Rep.* 90(2):487–494. [https://doi: 10.2466/pr0.2002.90.2.487](https://doi.org/10.2466/pr0.2002.90.2.487).

- Verzelloni, E., Pellacani, C., Tagliazucchi, D., Tagliaferri, S., Calani, L., Costa, L.G., Brighenti F., Borges, G., Crozier, A., Conte, A., et al. (2011). Antiglycative and neuroprotective activity of colon-derived polyphenol catabolites. *Mol. Nutr. Food Res.* 55, S35–S43. [https://doi: 10.1002/mnfr.201000525](https://doi.org/10.1002/mnfr.201000525).
- Vijay, A., Valdes, A.M. (2022). Role of the gut microbiome in chronic diseases: a narrative review. *Eur. J. Clin. Nutr.* 76, 489–501. [https://doi: 10.1038/s41430-021-00991-6](https://doi.org/10.1038/s41430-021-00991-6).
- Vinithakumari, A.A., Padhi, P., Hernandez, B., Lin, S.J., Dunkerson-Kurzhumov, A., Showman, L., Breitzman, M., Stokes, C., Sulaiman, Y., Tangu, C., et al. (2022). Clostridioides difficile Infection Dysregulates Brain Dopamine Metabolism. *Microbiol. Spectr.* 10:e0007322. [https://doi: 10.1128/spectrum.00073-22](https://doi.org/10.1128/spectrum.00073-22).
- Vogt, N.M., Kerby, R.L., Dill-McFarland, K.A., Harding, S.J., Merluzzi, A.P., Johnson, S.C., Carlsson, C.M., Asthana, S., Zetterberg, H., Blennow, K., et al. (2017). Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci. Rep.* 7, 13537. [https://doi: 10.1038/s41598-017-13601-y](https://doi.org/10.1038/s41598-017-13601-y).
- Voineagu, I., Wang, X., Johnston, P., Lowe, J.K., Tian, Y., Horvath, S., Mill, J., Cantor, R.M., Blencowe, B.J., Geschwind, D.H. (2011). Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology. *Nature.* 474(7351):380-4. [https://doi: 10.1038/nature10110](https://doi.org/10.1038/nature10110).
- Volk, L., Chiu, S.L., Sharma, K., Hagan, R.L. (2015). Glutamate synapses in human cognitive disorders. *Annu Rev. Neurosci.* 38:127–149. [https://doi: 10.1146/annurev-neuro-071714-033821](https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071714-033821).
- Volkmar, F.R., McPartland, J.C. (2014). From Kanner to DSM-5: autism as an evolving diagnostic concept. *Annu Rev. Clin. Psychol.* 10:193–212. [https://doi: 10.1146/annurev-clinpsy-032813-153710](https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153710).
- Vuong, H. E., Pronovost, G.N., Williams, D.W., Coley, E.J.L., Siegler, E.L., Qiu, A., Kazantsev, M., Wilson, C.J., Rendon, T., Hsiao, E.Y. (2020). The maternal microbiome modulates fetal neurodevelopment in mice. *Nature.* 586, 281–286. [https://doi: 10.1038/s41586-020-2745-3](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2745-3).
- Vuong, H.E., Hsiao, E.Y. (2017). Emerging roles for the gut microbiome in autism spectrum disorder, *Biol Psychiatry*, 81, 411–423. [https://doi: 10.1016/j.biopsych.2016.08.024](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.08.024).
- Vyleta, N.P., Smith, S.M. (2011). Spontaneous Glutamate Release Is Independent of Calcium Influx and Tonicly Activated by the Calcium-Sensing Receptor. *J. Neurosci.* 31:4593–4606. [https://doi: 10.1523/JNEUROSCI.6398-10.2011](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6398-10.2011).
- Wainer, A.L., Ingersoll, B.R. (2011). The use of innovative computer technology for teaching

- social communication to individuals with autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5(1), 96–107. [https://doi: 10.1016/j.rasd.2010.08.002](https://doi.org/10.1016/j.rasd.2010.08.002).
- Wallen, Z.D., Demirkan, A., Twa, G., Cohen, G., Dean, M.N., Standaert, D.G., Sampson, T.R., Payami, H. (2022). Metagenomics of Parkinson's disease implicates the gut microbiome in multiple disease mechanisms. *Nat. Commun.* 13, 6958. [https://doi: 10.1038/s41467-022-34667-x](https://doi.org/10.1038/s41467-022-34667-x).
- Wallon, C., Yang, P.C., Keita, A.V., Ericson, A.C., McKay, D.M., Sherman, P.M., Perdue, M.H., Söderholm, J.D. (2008). Corticotropin-releasing hormone (CRH) regulates macromolecular permeability via mast cells in normal human colonic biopsies in vitro. *Gut*. 57(1):50-8. [https://doi: 10.1136/gut.2006.117549](https://doi.org/10.1136/gut.2006.117549).
- Wan, M.W., Green, J., Elsabbagh, M., Johnson, M., Charman, T., Plummer, F. (2013). Quality of interaction between at-risk infants and caregiver at 12–15 months is associated with 3-year autism outcome. *J Child Psychol Psychiatry*. 54: 763–71. [https://doi: 10.1111/jcpp.12032](https://doi.org/10.1111/jcpp.12032).
- Wang, J.K., Yao, S.K. (2021). Roles of Gut Microbiota and Metabolites in Pathogenesis of Functional Constipation. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 5560310. [https://doi: 10.1155/2021/5560310](https://doi.org/10.1155/2021/5560310).
- Wang, L., Christophersen, C.T., Sorich, M.J., Gerber, J.P., Angley, M.T., Conlon, M. A. (2012). Elevated fecal short chain fatty acid and ammonia concentrations in children with autism spectrum disorder. *Dig. Dis. Sci.* 57, 2096–2102. [https://doi: 10.1007/s10620-012-2167-7](https://doi.org/10.1007/s10620-012-2167-7).
- Wang, L., Christophersen, C.T., Sorich, M.J., Gerber, J.P., Angley, M.T., Conlon, M.A. (2011). Low relative abundances of the mucolytic bacterium *Akkermansia muciniphila* and *Bifidobacterium* spp. in feces of children with autism, *Applied and environmental microbiology*. 77(18), 6718–21. [https://doi: 10.1128/AEM.05212-11](https://doi.org/10.1128/AEM.05212-11).
- Wang, L., Li, J., Shuang, M., Lu, T., Wang, Z., Zhang, T., Yue, W., Jia, M., Ruan, Y., Liu, J., et al. (2018). Association study and mutation sequencing of genes on chromosome 15q11-q13 identified GABRG3 as a susceptibility gene for autism in Chinese Han population. *Transl. Psychiatry*. 8:152. [https://doi: 10.1038/s41398-018-0197-4](https://doi.org/10.1038/s41398-018-0197-4).
- Wang, L., Wang, B., Wu, C., Wang, J., Sun, M. (2023). Autism Spectrum Disorder: Neurodevelopmental Risk Factors, Biological Mechanism, and Precision Therapy. *Int J Mol Sci*. 24(3):1819. [https://doi: 10.3390/ijms24031819](https://doi.org/10.3390/ijms24031819).
- Wang, L.W., Tancredi, D.J., Thomas, D.W. (2011). The prevalence of gastrointestinal problems in children across the United States with autism spectrum disorders from families with

- multiple affected members. *J. Dev. Behav. Pediatrics*. 32:351–360. [https://doi: 10.1097/DBP.0b013e31821bd06a](https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e31821bd06a).
- Wan, Y., Zuo, T., Xu, Z., Zhang, F., Zhan, H., Chan, D., Leung, T.F., Yeoh, Y.K., Chan, F.K.L., Chan, R., Ng, S.C. (2022). Underdevelopment of the gut microbiota and bacteria species as non-invasive markers of prediction in children with autism spectrum disorder. *Gut*. 71(5):910-918. [https://doi: 10.1136/gutjnl-2020-324015](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-324015).
- Wasilewska, J., Klukowski, M. (2015). Gastrointestinal symptoms and autism spectrum disorder: Links and risks—A possible new overlap syndrome. *Pediatric Health Med. Ther.* 6:153. [https://doi: 10.2147/PHMT.S85717](https://doi.org/10.2147/PHMT.S85717).
- Wegierska, A.E., Charitos, I.A., Topi, S., Potenza, M.A., Montagnani, M., Santacroce, L. (2022). The Connection Between Physical Exercise and Gut Microbiota: Implications for Competitive Sports Athletes. *Sports Med.* 52(10):2355-2369. [https://doi: 10.1007/s40279-022-01696-x](https://doi.org/10.1007/s40279-022-01696-x).
- Wei, G. Z., Martin, K.A., Xing, P.Y., Agrawal, R., Whiley, L., Wood, T.K., Hejndorf, S., Ng, Y.Z., Low, J.Z.Y., Rossant, J., et al. (2021). Tryptophan-metabolizing gut microbes regulate adult neurogenesis via the aryl hydrocarbon receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 118, e2021091118. [https://doi: 10.1073/pnas.2021091118](https://doi.org/10.1073/pnas.2021091118).
- Welly, R.J., Liu, T.-W., Zidon, T.M., Rowles, J.L.III., Park, Y.-M., Smith, T.N., Swanson, K.S., Padilla, J., Vieira-Potter, V.J. (2016). Comparison of diet vs. exercise on metabolic function & gut microbiota in obese rats. *Med Sci Sports Exerc.* 48(9):1688. [https://doi: 10.1249/MSS.0000000000000964](https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000964).
- Werling, D.M., Brand, H., An, J.Y., Stone, M.R., Zhu, L., Glessner, J.T., Collins, R.L., Dong, S., Layer, R.M., Markenscoff-Papadimitriou, E., Farrell, A., Schwartz, G.B., Wang, H.Z., Currall, B.B., Zhao, X., Dea, J., Duhn, C., Erdman, C.A., Gilson, M.C., Yadav, R., Handsaker, R.E., Kashin, S., Klei, L., et al. (2018). An analytical framework for whole-genome sequence association studies and its implications for autism spectrum disorder. *Nat Genet.* 50(5):727-736. [https://doi: 10.1038/s41588-018-0107-y](https://doi.org/10.1038/s41588-018-0107-y).
- West, K.A., Yin, X., Rutherford, E.M., Wee, B., Choi, J., Chrisman, B.S., Dunlap, K.L., Hannibal, R.L., Hartono, W., Lin, M. (2022). Multi-angle meta-analysis of the gut microbiome in Autism Spectrum Disorder: A step toward understanding patient subgroups. *Sci. Rep.* 12:17034. [https://doi: 10.1038/s41598-022-21327-9](https://doi.org/10.1038/s41598-022-21327-9).
- Wexler, A.G., Goodman, A.L. (2017). An insider's perspective: Bacteroides as a window into the microbiome. *Nat Microbiol.* 2:17026. [https://doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.26](https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.26)
- Whitt-Glover, M.C., Taylor, W.C., Floyd, M.F., Yore, M.M., Yancey, A.K., Matthews, C.E.

- (2009). Disparities in physical activity and sedentary behaviors among US children and adolescents: prevalence, correlates and intervention implications. *J. Public Health Policy*. 30:S309–S334. [https://doi: 10.1057/jphp.2008.46](https://doi.org/10.1057/jphp.2008.46).
- Wikoff, W.R., Anfora, A.T., Liu, J., Schultz, P.G., Lesley, S.A., Peters, E.C., Siuzdak, G. (2009). Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 3698–3703. [https://doi: 10.1073/pnas.0812874106](https://doi.org/10.1073/pnas.0812874106).
- Williams, B. L., Hornig, M., Buie, T., Bauman, M. L., Cho Paik, M., Wick, I., et al. (2011). Impaired carbohydrate digestion and transport and mucosal dysbiosis in the intestines of children with autism and gastrointestinal disturbances. *PLoS One*. 6:e24585. [https://doi: 10.1371/journal.pone.0024585](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024585).
- Williams, K.C., Christofi, F.L., Clemmons, T., Rosenberg, D., Fuchs, G.J. (2012). 342 chronic GI symptoms in children with autism spectrum disorders are associated with clinical anxiety. *Gastroenterology*. 5:S-79–S-80. [https://doi: 10.1016/S0016-5085\(12\)60303-5](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(12)60303-5).
- Williams, K.C., Fuchs, G.J., Furuta, G.T., Marcon, M.A., Coury, D.L. (2010). 511 Clinical Features Associated With GI Symptoms in Autism Spectrum Disorders (ASD) *Gastroenterology*. 5:S-74. [https://doi: 10.1016/S0016-5085\(10\)60337-X](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(10)60337-X).
- Williams, S., Leader, G., Mannion, A., Chen, J. (2015). An investigation of anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Res. Autism Spectr. Disord.* 10:30–40. [https://doi: 10.1016/j.rasd.2014.10.017](https://doi.org/10.1016/j.rasd.2014.10.017).
- Wilson, B., Rossi, M., Kanno, T., Parkes, G.C., Anderson, S., Mason, A.J., Irving, P.M., Lomer, M.C., Whelan, K. (2020). β -Galactooligosaccharide in Conjunction With Low FODMAP Diet Improves Irritable Bowel Syndrome Symptoms but Reduces Fecal Bifidobacteria. *Am. J. Gastroenterol.* 115, 906–915. [https://doi: 10.14309/ajg.0000000000000641](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000641).
- Winston, J.A., Theriot, C.M. (2016). Impact of microbial derived secondary bile acids on colonization resistance against *Clostridium difficile* in the gastrointestinal tract. *Anaerobe*. 41:44-50. [https://doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.05.003](https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2016.05.003).
- Wipfli, B., Landers, D., Nagoshi, C., Ringenbach, S. (2011). An examination of serotonin and psychological variables in the relationship between exercise and mental health. *Scand J Med Sci Sports*. 21(3):474–481. [https://doi: 10.1111/j.1600-0838.2009.01049.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2009.01049.x).
- Wiśniowiecka-Kowalnik, B., Nowakowska, B.A. (2019). Genetics and epigenetics of autism spectrum disorder-current evidence in the field. *J. Appl. Genet.* 60:37–47.

- [https://doi: 10.1007/s13353-018-00480-w](https://doi.org/10.1007/s13353-018-00480-w).
- Wolff, J.J., Gu, H., Gerig, G., et al. (2012). Differences in white matter fiber tract development present from 6 to 24 months in infants with autism. *Am J Psychiatry*. 169: 589–600. [https://doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11091447](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11091447).
- Wolin, K.Y., Yan, Y., Colditz, G.A., Lee, I. (2009). Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 100(4):611. [https://doi: 10.1038/sj.bjc.6604917](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604917).
- World Health Organ (WHO). (1990). *International Classification of Diseases* (Draft Version: Diagnostic Criteria for Research, 1990).
- World Health Organization (WHO). (2013). *Autism Spectrum Disorders & Other Developmental Disorders*, Geneva, Switzerland, World Health Organization 2013.
- Wu, C., Sun, D. (2015). GABA receptors in brain development, function, and injury. *Metab. Brain Dis*. 30:367–379. [https://doi: 10.1007/s11011-014-9560-1](https://doi.org/10.1007/s11011-014-9560-1).
- Wu, M.H., Lee, C.P., Hsu, S.C., Chang, C.M., Chen, C.Y. (2015). Effectiveness of high-intensity interval training on the mental and physical health of people with chronic schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 11:1255. [https://doi: 10.2147/NDT.S81482](https://doi.org/10.2147/NDT.S81482).
- Wu, Y., Gong, Q., Zou, Z., Li, H., Zhang, X. (2017). Short sleep duration and obesity among children: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Obesity Research & Clinical Practice*, 11(2), 140–150. [https://doi: 10.1016/J.ORCP.2016.05.005](https://doi.org/10.1016/J.ORCP.2016.05.005).
- Wu, Y.D. (2017). *Effects of Water Sports on Behavior and Serum IL Level of Autistic Children*. Guangzhou Sport University; Guangzhou, China.
- Wyss, M.T., Jolivet, R., Buck, A., Magistretti, P.J., Weber, B. (2011). In Vivo Evidence for Lactate as a Neuronal Energy Source. *J. Neurosci*. 31, 7477–7485. [https://doi: 10.1523/JNEUROSCI.0415-11.2011](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0415-11.2011).
- Xia, W., Zhou, Y., Sun, C., Wang, J., Wu, L. (2010). A preliminary study on nutritional status and intake in Chinese children with autism, *Eur J Pediatr*. 169 (10), 1201–6. [https://doi: 10.1007/s00431-010-1203-x](https://doi.org/10.1007/s00431-010-1203-x).
- Xie, X., Li, L., Wu, X., Hou, F., Chen, Y., Shi, L., et. al. (2022). Alteration of the fecal microbiota in Chinese children with autism spectrum disorder. *Autism Res*. 15(6):996–1007. [https://doi: 10.1002/aur.2718](https://doi.org/10.1002/aur.2718).
- Xu, J., Xu, C., Chen, X., Cai, X., Yang, S., Sheng, Y., Wang, T. (2014). Regulation of an antioxidant blend on intestinal redox status and major microbiota in early weaned piglets. *Nutrition*. 30(5):584–9. [https://doi: 10.1016/j.nut.2013.10.018](https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.10.018).

- Xu, M., Xu, X., Li, J., Li, F. (2019). Association between gut microbiota and autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Front. Psychiatry*. 10:473. [https://doi: 10.3389/fpsy.2019.00473](https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00473).
- Xue, Y., An, S., Qiu, W., Zhang, W., Fu, L., Zhen, Z. (2023). Exercise Changes Gut Microbiota: A New Idea to Explain that Exercise Improves Autism. *Int J Sports Med*. 44(7):473-483. [https://doi: 10.1055/a-2018-2477](https://doi.org/10.1055/a-2018-2477).
- Yang, M., Gu, Y., Li, L., Liu, T., Song, X., Sun, Y., Cao, X., Wang, B., Jiang, K., Cao, H. (2021). Bile Acid–Gut Microbiota Axis in Inflammatory Bowel Disease: From Bench to Bedside. *Nutrients*. 13, 3143. [https://doi: 10.3390/nu13093143](https://doi.org/10.3390/nu13093143).
- Yang, T., Xiao, T., Sun, Q., Wang, K. (2017). The current agonists and positive allosteric modulators of $\alpha 7$ nAChR for CNS indications in clinical trials. *Acta Pharm. Sin. B*. 7:611–622. [https://doi: 10.1016/j.apsb.2017.09.001](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2017.09.001).
- Yang, W., Liu, Y., Yang, G., Meng, B., Yi, Z., Yang, G., Chen, M., et al. (2021). Moderate-Intensity physical exercise affects the exercise performance and gut microbiota of mice, *Front cell Infect Microbiol*. 24(11), 712381. [https://doi: 10.3389/fcimb.2021.712381](https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.712381).
- Yang, X.-L., Liang, S., Zou, M.-Y., Sun, C.-H., Han, P.-P., Jiang, X.-T., Xia, W., Wu, L.-J. (2018). Are gastrointestinal and sleep problems associated with behavioral symptoms of autism spectrum disorder? *Psychiatry Res*. 259:229–235. [https://doi: 10.1016/j.psychres.2017.10.040](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.10.040).
- Yano, J.M., Yu, K., Donaldson, G.P., Shastri, G.G., Ann, P., Ma, L., Nagler, C.R., Ismagilov, R.F., Mazmanian, S.K., Hsiao, E.Y. (2015). Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*. 161, 264–276. [https://doi: 10.1016/j.cell.2015.02.047](https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.047).
- Yarımkaya, E., Esentürk, O.K. (2020). Promoting Physical Activity for Children with Autism Spectrum Disorders during Coronavirus Outbreak: Benefits, Strategies, and Examples. *Int. J. Dev. Disabil*. 1–6. [https://doi: 10.1080/20473869.2020.1756115](https://doi.org/10.1080/20473869.2020.1756115).
- Ye, L., Bae, M., Cassilly, C.D., Jabba, S.V., Thorpe, D.W., Martin, A.M., Lu, H.Y., Wang, J., Thompson, J.D., Lickwar, C.R., et al. (2021). Enteroendocrine cells sense bacterial tryptophan catabolites to activate enteric and vagal neuronal pathways. *Cell Host Microbe*. 29, 179–196.e79. [https://doi: 10.1016/j.chom.2020.11.011](https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.11.011).
- Ye, L., Liddle, R.A. (2017). Gastrointestinal hormones and the gut connectome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 24:9–14. [https://doi: 10.1097/MED.0000000000000299](https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000299).
- Yennawar, M., White, R.S., Jensen, F.E. (2019). AMPA Receptor Dysregulation and Therapeutic Interventions in a Mouse Model of CDKL5 Deficiency Disorder. *J*.

- Neurosci.* 39:4814–4828. [https://doi: 10.1523/JNEUROSCI.2041-18.2019](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2041-18.2019).
- Yeoh, Y. K., Zuo T., Lui, G.C.-Y., Zhang, F., Liu, Q., Li, A.Y., Chung, A.C., Cheung, C.P., Tso, E.Y. Fung, K.S., et al. (2021). Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut.* 70, 698–706. [https://doi: 10.1136/gutjnl-2020-323020](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323020).
- Yilmaz, I., Yanardağ, M., Birkan, B., Bumin, G. (2004). Effects of swimming training on physical fitness and water orientation in autism. *Pediatr. Int.* 46:624–626. [https://doi: 10.1111/j.1442-200x.2004.01938.x](https://doi.org/10.1111/j.1442-200x.2004.01938.x).
- Yitik, G. (2019). *Otizm spektrum bozukluğunun bağırsak bakteri florası (mikrobiyota) ile ilişkisinin araştırılması*. [Uzmanlık Tezi, Atatürk Üniversitesi]. den alınmıştır.
- Yoo, D.Y., Kim, W., Nam, S.M., Kim, D.W., Chung, J.Y., Choi, S.Y., Yoon, Y.S., Won, M.H., Hwang, I.K. (2011). Synergistic effects of sodium butyrate, a histone deacetylase inhibitor, on increase of neurogenesis induced by pyridoxine and increase of neural proliferation in the mouse dentate gyrus. *Neurochem Res.* 36(10):1850. [https://doi: 10.1007/s11064-011-0501-7](https://doi.org/10.1007/s11064-011-0501-7).
- Yoon, B.-E., Lee, C.J. (2014). GABA as a rising gliotransmitter. *Front. Neural Circuits.* 8:141. [https://doi: 10.3389/fncir.2014.00141](https://doi.org/10.3389/fncir.2014.00141).
- Yu, Y., Yang, W., Li, Y., Cong, Y. (2019). Enteroendocrine Cells: Sensing Gut Microbiota and Regulating Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm. Bowel Dis.* 26:11–20. [https://doi: 10.1093/ibd/izz217](https://doi.org/10.1093/ibd/izz217).
- Yunes, R.A., Poluektova, E.U., Dyachkova, M.S., Klimina, K.M., Kovtun, A.S., Averina, O.V., Orlova, V.S., Danilenko, V.N. (2016). GABA production and structure of gadB/gadC genes in Lactobacillus and Bifidobacterium strains from human microbiota. *Anaerobe.* 42:197-204. [https://doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.10.011](https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2016.10.011).
- Zablotsky, B., Black, L. I., Blumberg, S. J. (2017). Estimated prevalence of children with diagnosed developmental disabilities in the United States, 2014–2016. NCHS Data Brief, no 291. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics.
- Zachor, D.A., Vardi, S., Baron-Eitan, S., Brodai-Meir, I., Ginossar, N., Ben-Itzhak, E. (2017). The effectiveness of an outdoor adventure programme for young children with autism spectrum disorder: A controlled study. *Dev. Med. Child. Neurol.* 59:550–556. [https://doi: 10.1111/dmcn.13337](https://doi.org/10.1111/dmcn.13337).
- Zantomio, D., Chana, G., Laskaris, L., Testa, R., Everall, I., Pantelis, C., Skafidas, E. (2015). Convergent evidence for mGluR5 in synaptic and neuroinflammatory pathways implicated in ASD. *Neurosci Biobehav Rev.* 52:172-7. [https://doi: 10.1016/j.neubi.2015.06.001](https://doi.org/10.1016/j.neubi.2015.06.001).

- 10.1016/j.neubiorev.2015.02.006.
- Zeidan, J., Fombonne, E., Scora, J., Ibrahim, A., Durkin, M.S., Saxena, S., Yusuf, A., Shih, A., Elsabbagh, M. (2022). Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Res.* 15(5):778-790. [https://doi: 10.1002/aur.2696](https://doi.org/10.1002/aur.2696).
- Zeni, A.L.B., Camargo, A., Dalmagro, A.P. (2017). Ferulic acid reverses depression-like behavior and oxidative stress induced by chronic corticosterone treatment in mice. *Steroids*. 125, 131–136. [https://doi: 10.1016/j.steroids.2017.07.006](https://doi.org/10.1016/j.steroids.2017.07.006).
- Zhang, H., Chen, Y., Wang, Z., Xie, G., Liu, M., Yuan, B., Chai, H., Wang, W., Cheng, P. (2022). Implications of Gut Microbiota in Neurodegenerative Diseases. *Front. Immunol.* 13, 785644. [https://doi: 10.3389/fimmu.2022.785644](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.785644).
- Zhang, M., Ma, W., Zhang, J., He, Y., Wang, J. (2018). Analysis of gut microbiota profiles and microbe-disease associations in children with autism spectrum disorders in China. *Sci. Rep.* 18:13981. [https://doi: 10.1038/s41598-018-32219-2](https://doi.org/10.1038/s41598-018-32219-2).
- Zhang, L., Wang, Y., Xiayu, X., Shi C., Chen, W., Song, N., Fu, X., Zhou, R., Xu, Y. F., Huang, L., et al. (2017). Altered Gut Microbiota in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis.* 60, 1241–1257. [https://doi: 10.3233/JAD-170020](https://doi.org/10.3233/JAD-170020).
- Zhang, S., Wang, R., Li, D., Zhao, L., Zhu, L. (2021). Role of gut microbiota in functional constipation. *Gastroenterol. Rep.* 9, 392–401. [https://doi: 10.1093/gastro/goab035](https://doi.org/10.1093/gastro/goab035).
- Zhang, T., Zhang, C., Zhang, J., Sun, F., Duan, L. (2022). Efficacy of Probiotics for Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Cell Infect Microbiol.* 12, 859967. [https://doi: 10.3389/fcimb.2022.859967](https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.859967).
- Zhao, X., Zhang, Z., Hu, B., Huang, W., Yuan, C., Zou, L. (2018). Response of gut microbiota to metabolite changes induced by endurance exercise. *Front Microbiol.* 9:765. [https://doi: 10.3389/fmicb.2018.00765](https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00765).
- Zhao, Y., Yu, Y. B. (2016). Intestinal microbiota and chronic constipation. *SpringerPlus.* 5, 1130. [https://doi: 10.1186/s40064-016-2821-1](https://doi.org/10.1186/s40064-016-2821-1).
- Zheng, P., Zeng, B., Liu, M., Chen, J., Pan, J., Han, Y., Liu, Y., Cheng, K., Zhou, C., Wang, H., Zhou, X., Gui, S., Perry, S.W., Wong, M.L., Licinio, J., Wei, H., Xie, P. (2019). The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice. *Sci Adv.* 5(2):eaau8317. doi: 10.1126/sciadv.aau8317. Erratum in: *Sci Adv.* 2019 Jun 21;5(6):eaay2759. PMID: 30775438; PMCID: PMC6365110.
- Zhou, Y., Danbolt, N.C. (2014). Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *J Neural Transm (Vienna)*. 121(8):799-817. [https://doi: 10.1007/s00702-014-1180-8](https://doi.org/10.1007/s00702-014-1180-8).

- Zhu, L., Liu, W., Alkhouri, R., Baker, R.D., Bard, J.E., Quigley, E.M., Baker, S.S. (2014). Structural changes in the gut microbiome of constipated patients. *Physiol. Genomics*. 46, 679–686. [https://doi: 10.1152/physiolgenomics.00082.2014](https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00082.2014).
- Zhu, S., Jiang, Y., Xu, K., Cui, M., Ye, W., Zhao, G., et al. (2020). The progress of gut microbiome research related to brain disorders. *J Neuroinflamm.* 17:25. [https://doi: 10.1186/s12974-020-1705-z](https://doi.org/10.1186/s12974-020-1705-z).
- Zhuang, Z.Q., Shen, L.L., Li, W.W., Fu, X., Zeng, F., Gui, L., Lü, Y., Cai, M., Zhu, C., Tan, Y.L., et al. (2018). Gut Microbiota is Altered in Patients with Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis.* 63, 1337–1346. [https://doi: 10.3233/JAD-180176](https://doi.org/10.3233/JAD-180176).
- Zickgraf, H., Mayes, S.D. (2019). Psychological, health, and demographic correlates of atypical eating behaviors in children with autism. *J. Dev. Phys. Disabil.* 31:399–418. [https://doi: 10.1007/s10882-018-9645-6](https://doi.org/10.1007/s10882-018-9645-6).
- Zou, R., Xu, F., Wang, Y., Duan, M., Guo, M., Zhang, Q., Zhao, H., Zheng, H. (2020). Changes in the gut microbiota of children with autism spectrum disorder. *Autism Res.* 13:1614–1625. [https://doi: 10.1002/aur.2358](https://doi.org/10.1002/aur.2358).
- Zouhal, H., Jacob, C., Delamarche, P., Gratas-Delamarche, A. (2008). Catecholamines and the effects of exercise, training and gender. *Sport Med.* 38(5):401–23. [https://doi: 10.2165/00007256-200838050-00004](https://doi.org/10.2165/00007256-200838050-00004).
- Zuhl, M., Dokladny, K., Mermier, C., Schneider, S., Salgado, R., Moseley, P. (2015). The effects of acute oral glutamine supplementation on exercise-induced gastrointestinal permeability and heat shock protein expression in peripheral blood mononuclear cells. *Cell Stress Chaperones.* 20(1):85–93. [https://doi: 10.1007/s12192-014-0528-1](https://doi.org/10.1007/s12192-014-0528-1).
- Zuhl, M., Schneider, S., Lanphere, K., Conn, C., Dokladny, K., Moseley, P. (2014). Exercise regulation of intestinal tight junction proteins. *Br J Sports Med.* 48(12):980-6. [https://doi: 10.1136/bjsports-2012-091585](https://doi.org/10.1136/bjsports-2012-091585).
- Zwaigenbaum, L., Bryson, S., Lord, C., et al. (2009). Clinical assessment and management of toddlers with suspected autism spectrum disorder: insights from studies of high-risk infants. *Pediatrics.* 123: 1383–91. [https://doi: 10.1542/peds.2008-1606](https://doi.org/10.1542/peds.2008-1606).
- Zwaigenbaum, L., Thurm, A., Stone, W., Baranek, G., Bryson, S., Iverson, J., Kau, A., Klin, A., Lord, C., Landa, R., Rogers, S., Sigman, M. (2007). Studying the emergence of autism spectrum disorders in high-risk infants: methodological and practical issues. *J Autism Dev Disord.* 37(3):466-80. [https://doi: 10.1007/s10803-006-0179-x](https://doi.org/10.1007/s10803-006-0179-x).

EKLER

EK 1. Etik Kurul Raporu

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocuklar ve Ergenlerde Egzersizin Mikrobiyota-Bağırsak-Beyin Eksenindeki Etkisi			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2011-KAEK-26			
	AÇIK ADRESİ	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Rektörlük Binası Kat.1 Göztepe Kampüsü Nilüfer/ Bursa			
	TELEFON	0.224. 295 06 20			
	FAKS	0.224. 295 06 29			
	E-POSTA	unikaek@uludag.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Şerife Vatamever (Proje yürütücüsü)			
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bursa Uludağ Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Antrenörlük Eğitimi Bölümü			
	YARDEMCİ ARAŞTIRMACININ UNVANI/ADI/SOYADI	-Prof.Dr.Emre Sarıdoğru -Araş.Gör.Merve Özcan Bölükbaşı, Yüksek lisans öğrencisi Diyetisyen Esma Nur Kaya			
	YARDEMCİ ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	-Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı -Bursa Uludağ Üniversitesi Spor Bilimleri Fak. Antrenörlük Eğitimi Böl.			
	DESTEKLEYİCİ	Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi ve/veya TÜBİTAK			
	ARAŞTIRMANIN YÖRÜ	Prospektif araştırma/Anket çalışması/Antropometrik ölçümlere dayalı olarak yapılan araştırma			
	ARAŞTIRMANIN YAPILIŞ AMACI	Doktora tez çalışması			
	ARAŞTIRMANIN BAŞLAMA TARİHİ/ SÜRESİ	01.04.2022 / 3 yıl			
	GÖNÜLLÜ DÖŞYA SAYISI	60			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı		Tarihi	Dili	
	GİRİŞİMSİZ OLMAYAN ARAŞTIRMALAR İÇİN BAŞVURU FORMU		26.01.2022	Türkçe	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (harta grubu)		26.01.2022	Türkçe	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (sağlıklı kontrol grubu)		26.01.2022	Türkçe	
	Kişisel Bilgi Formu (OSB'li çocuk ve ergenler için), Kişisel Bilgi Formu (sağlıklı çocuk ve ergenler için)/Toleranslı Davranışlar Ölçeği-Revize-Türkçe Versiyonu (TEDÖ-R-TV), Beuchard Three-Day Physical Activity Ölçeği, Gastrointestinal Symptom Derecelendirme Ölçeği (GSDPV), 24 Saatlik İdrar Tüketim Sağlık Formu,		-	Türkçe	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama		
	ARAŞTIRMA BÜTÇE FORMU		☒ Tarih:26.01.2022		
	ARAŞTIRMACILAR İÇİN TAAHHÜTNAMESİ		☒ Tarih:26.01.2022		
	PROSPEKTİF ÖZELLİKLİ GİRİŞİMSİZ OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMA TAAHHÜTNAMESİ		☒ Tarih:26.01.2022		
	İKÜ Hareketin Ölçülmesi ile ilişkili araştırmalar		☒ Tarih:26.01.2022		
	SONUÇ ÖZET RAPORU		☐		
	DİĞER:		☒ Araştırma ilk başvuru da yasan (Tarih:26.01.2022), biyolojik materyal transfer formu (26.01.2022), Biyomedikal belgesi (Merve Özcan), Diagen AB-GE laboratuvar belgesi (25.01.2022), etik kurulun izni, sorumlu araştırmacı: Özgehan, 93m araştırmalar tarafından imzalandığı Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi, literatür		

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocuklar ve Ergenlerde Egzersizin Mikrobiyota-Bağırsak-Beyin Eksenindeki Etkisi					
Karar No: 2022-4/17		Tarih: 23 Şubat 2022					
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amacı, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelendi.						
	1-Araştırmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna,						
	2- Araştırmanın yürütülmesi sırasında Etik kurul kapsamı bulunan "Onam" formlarının kullanılması ve bu formların çalışmaya katılan gönüllülere çalışma hakkında özelliği bilgisi verilmesi sonrasında eksiksiz bir şekilde doldurulmasına,						
	3-Araştırmanın başlama tarihinin bildirilmesi ve araştırma tamamlanıldığında dört bir sonuç raporunun hazırlanarak kuruluza iletilmesine,						
4-Araştırma protokolünde ve başvuru formunda yapılacak tüm değişiklikler için Etik Kuruldan izin alınması gerektiğinin sorumlu araştırmacılara iletilmesine toplantıda katılan etik kurul üye bari sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.							
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ÇALIŞMA ESASI		Eğ ve Bireysel Ortamlarda Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İy Klinik Uygulamalar Kanunu					
BAŞKANIN UNVANI/ADI SOYADI		Prof.Dr. Mustafa HACİMİUSTAFAOĞLU					
ÜYELER							
Unvanı/Adı/Soyadı	Ünvanlık Alanı	Kurumu	Çağrıldı		Araştırma ile ilgili		Katılım *
Prof.Dr. Mustafa HACİMİUSTAFAOĞLU Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Bursa ULU Tip Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	☒	☐	☐	☒	☐
Prof.Dr. İSTİFAZİAN MOĞOL Başkan Yardımcısı	Araştırma	Bursa ULU Tip Fakültesi Araştırma ve Eğitim AD	☐	☒	☐	☒	☐
Prof.Dr. M. Serap YEMİAZ Üye	Farmakoloji	Bursa ULU Tip Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD	☒	☐	☐	☒	☐
Prof.Dr. Nihal ÖSKAN Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Bursa ULU Tip Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Yenidoğan BD	☐	☒	☐	☒	☐
Prof.Dr. Hasan ARI Üye	Kardiyoloji	Bursa Yüksek İhtisas GACH Kardiyoloji Kliniği	☒	☐	☐	☒	☐
Doç.Dr. Alperhan TÜRKCAN Üye	İç Hastalıkları	Bursa ULU Tip Fakültesi İç Hastalıkları AD	☒	☐	☒	☒	☐
Doç.Dr. Kadir MUTVAL Üye	Diş Hekimliği	Bursa Yüksek İhtisas GACH Diş Hekimliği	☒	☐	☐	☒	☐
Doç.Dr. Dursun GEL Üye	İç Hastalıkları Endokrin ve Metabolizma	BURU Tip Fakültesi İç Hastalıkları AD Endokrinoloji ve Metabolizma BD	☐	☒	☐	☒	☐
Doktora Öğrencisi Üyesi Ergin GÖZDEMİR Üye	Diş Hekimliği	Bursa ULU Tip Fakültesi Diş Hekimliği AD	☒	☐	☐	☒	☐
Doktora Öğrencisi Üyesi İsmail ERER KAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	Bursa ULU Tip Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik AD	☐	☒	☐	☒	☐
Av. Ahmet BAYRAM Üye	Hukuk	Bursa ULU Hukuk Fakültesi Hukuk	☒	☐	☐	☒	☐
Yrd. Doç. Dr. M. Z. AR Üye	İç Hastalıkları Endokrin ve Metabolizma	Bursa ULU Tip Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma BD	☒	☐	☐	☒	☐

* Katılmadı, İstisna

EK.3. GSB İzin Yazısı



T.C.
GENÇLİK VE SPOR BAKANLIĞI
Eğitim, Araştırma ve Koordinasyon Genel Müdürlüğü

Sayı : E-36592570-604.02-2395494

Konu : Araştırma İzni

DAĞITIM YERLERİNE

İlgi : a) 18.03.2022 tarihli ve E-94390400-302.08.01-51151 sayılı yazınız.
b) Bakanlığımız 27/07/2020 tarihli ve 754387 sayılı Araştırma İzinleri Genelgesi.

İlgi (a) yazı ile başvurusu yapılan "*Ortam Spektrum Bozukluğu olan Çocuklar ve Ergenlerde Egzersizin Mikrobiyota-Bağırsak-Beyin Ekseninde Etkisi*" başlıklı araştırma izni talebi, Gençlik ve Spor Bakanlığı Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu tarafından ilgi (b) Genelge çerçevesinde değerlendirilmiş ve söz konusu araştırmanın ilgili kurumlarda yürütülmesi uygun bulunmuştur. Tüm araştırma uygulamaları ilgi (a) yazı ile başvuruyu gerçekleştiren araştırmacılar tarafından yürütülecek olup, anket vb. uygulamalar kurum yetkilileri tarafından yürütülmeyecektir. Kurum yetkilileri araştırmalara gönüllülük esasına göre, katılımcı olarak destek verebileceklerdir. Buna göre;

a) Araştırma kapsamında veri toplama ile ilgili her türlü iş ve işlem ilgi (b) Genelge doğrultusunda araştırmacı(lar) tarafından yürütülecektir. Araştırmacı(lar) tarafından araştırmalarda elde edilen veri setlerinin uygulama tamamlandıktan sonra 30 (otuz) gün içerisinde Bakanlık tarafından istenilen formatta, araştırmaların sonuç raporlarının ise çalışma bitiminden itibaren 30 (otuz) gün içerisinde Eğitim, Araştırma ve Koordinasyon Genel Müdürlüğüne ulaştırılması gerekmektedir. Ayrıca araştırma raporlarında kurumsal gizliliğin korunması, üretilcek bildiri, tez, makale ve benzeri yayınlarda Bakanlık ve Bakanlığa bağlı birimlerin isimlerinin verilmemesi, katılımcıların kurumsal aidiyetlerinin ve kimliklerinin tahmin edilmesine imkân verebilecek hiçbir paylaşımın yapılmaması gerekmektedir.

b) Araştırma sürecinin gözetim ve denetimini, ilgili kurum müdürlükleri ile Gençlik ve Spor İl Müdürlükleri tarafından gerçekleştirilecektir. Bu çerçevede, (1) örneklemedeki kişilerin kayıt olmamaları durumunda velilerin yazılı izninin alınması, (2) onay verilen araştırma faaliyetleri kapsamı dışında hiçbir uygulama ve etkinlik yapılmaması, (3) araştırmanın uygulanması esnasında öncelikle kurum faaliyetlerinin aksatılmaması, (4) tüm araştırma süreçlerine katılımda gönüllülüğün esas alınması, (5) Eğitim, Araştırma ve Koordinasyon Genel Müdürlüğü tarafından mühürlenmiş veri toplama araçları dışında bir araç ya da form kullanılmaması, (6) araştırmanın kurumlarda uygulanmasından kaynaklanabilecek her türlü fiziksel zararın araştırmacı(lar) tarafından karşılanması, (7) araştırmada ticari amaç güdülmemesi ve katılımcılardan ücret talep edilmemesi ve (8) araştırmanın ilgi (b) Genelgeye uygun yürütülmesi hususlarında gerekli gözetim ve denetim ilgili kurum müdürlükleri ile Gençlik ve Spor İl Müdürlüklerinin yetki ve sorumluluğundadır.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Mehmet ATA ÖZTÜRK
Bakan a
Genel Müdür

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Doğrulama Kodu: E66C4913-BF6E-404A-B360-7381FAC3F927 Doğrulama Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/gsb-dtys>
Örnek Mahallisi Oruç Reis Caddesi No: 13/A Altındağ/ANKARA Bilgi için: Nilgün ÖZCAN
Telefon: 444 0 472 Faks No: (0 312) 517 67 99 V.H.K.1
İnternet Adresi: www.gsb.gov.tr Kurum Adresi: genclikvespor@gsb.gov.tr Telefon No: (312) 596 67 33



T.C.
BURSA VALİLİĞİ
İl Millî Eğitim Müdürlüğü

Sayı : E-56896125-605.01-47211939
Konu : Merve GEZEN BÖLÜKBAŞ'ın Araştırma İzni

05.04.2022

DAĞITIM YERLERİNE

İlgi : Bursa Uludağ Üniversitesi Rektörlüğü Öğrenci İşleri Daire Başkanlığının 09/03/2022 tarih ve 49956 sayılı yazısı.

Bursa Uludağ Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü Beden Eğitimi ve Spor Ana Bilim Dalı Doktora Programı öğrencilerinden Merve GEZEN BÖLÜKBAŞ'ın " " tez çalışmasını, ilimiz " okulunda uygulama yapma isteği, 05.04.2022 tarih ve 47196874 sayılı Makam Onayı ile uygun görülmektedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Mahmut KARAKAYA
Müdür a.
İl Millî Eğitim Şube Müdürü

Ek:

- 1-Makam Onayı (1 sayfa)
- 2-Ölçek (20 sayfa)

Dağıtım:

Gereği:

- 1-Osmangazi İlçe Millî Eğitim Müdürlüğüne
- 2-Nilüfer İlçe Millî Eğitim Müdürlüğüne

Bilgi: Bursa Uludağ Üniversitesi Rektörlüğü
Öğrenci İşleri Daire Başkanlığına

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Adres : Hodasız Mh. Elbazar Cad. No:38 (Yeni Hükümet Köşkü A Blok) 16050Osmangazi/BURSA
Telefon No : (0224) 225 25 78
Faks : 445 18 10
İnternet Adresi : <http://bursa.meb.gov.tr>
E-Posta : ugeli6@meb.gov.tr
Kop Adresi : meb@bilgi.kop.tr
Belge Doğrulama Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/meh-dbya>
Bilgi İsmi: Fatih ALTIN
Uyruş : Bilgiyayın/İletimci
Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır. <https://www.osmangazi.meb.gov.tr> adresinden 3969-1492-3397-4168-8498 kodu ile teyit edilebilir.

EK.5. Kişisel Bilgi Formu

Otizm Spektrum Bozukluğu olan Katılımcılar için Kişisel Bilgi Formu

Sayın Veli,

Bu araştırma Bursa Uludağ Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi’nde doktora tezi kapsamında **“Düzenli Egzersize Katılan Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Adölesanların Bağırsak Mikrobiyotasının İncelenmesi”** adlı çalışma Prof. Dr. Şerife Vatansever danışmanlığında yürütülmektedir. Elde edilen bilgiler bilimsel araştırma olup dışarıda hiçbir amaçla kullanılmayacaktır. Verdiğiniz cevaplar kesinlikle gizli tutulacaktır. Çalışma hakkında daha fazla bilgi almak için Bursa Uludağ Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Antrenörlük Eğitimi Bölümü Arş. Gör. Merve Gezen Bölükbaş ile iletişime geçebilirsiniz.

Bu çalışmaya çocuğumun gönüllü olarak katılmasına izin veriyorum ve istediğim zaman yarıda kesip bırakabileceğimi biliyorum. Verilen bilgilerin bilimsel amaçlı yayınlarda kullanılmasını kabul ediyorum.

İçtenlikle yardımcı olduğunuz ve zaman ayırdığınız için **TEŞEKKÜR EDERİZ.**

Tarih:

İmza:

A. Çocuğunuz ile ilgili bilgiler

S.N	Sorular	Cevaplar
1	Çocuğunuzun doğum tarihi (yıl olarak belirtiniz)	
2	Çocuğunuzun boy uzunluğu	 metre
3	Çocuğunuzun vücut ağırlığı	 kilogram
3	Çocuğunuzun kaç kardeşi vardır? (Çocuğunuz hariç)	
4	Çocuğunuz daha önce uzman psikiyatrist tarafından DSM-V (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı veya Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı) ölçütlerine göre klinik ve yapılandırılmış görüşmelerle otizm tanısı aldı mı?	1. () Evet 2. () Hayır (Yanıtınız “Hayır” ise formu sonlandırabilirsiniz)
5	Çocuğunuzun Otizm Spektrum Bozukluğu tanısının konulduğu zamanki yaşı (ay veya yıl olarak belirtebilirsiniz)	
6	Çocuğunuz daha önce uzman psikiyatrist tarafından Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeğinden hangi kategoride yer almıştır?	1. () 30-36,5 (hafif-orta düzeyde otistik) 2. () 37-60 (orta-ağır düzeyde otistik)
7	Çocuğunuzun egzersiz performansını sınırlayan hastalık ve/veya engellilik durumu	1. () Evet 2. () Hayır (Yanıtınız “Evet” ise formu sonlandırabilirsiniz)
8	Çocuğunuz son 3 ay içerisinde yiyecek veya iştah alımını etkileyen ilaçlar kullanma veya bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu etkileyebilecek antibiyotik, prebiyotik, probiyotik veya simbiyotik tedavi aldı mı?	1. () Evet 2. () Hayır (Yanıtınız “Evet” ise formu sonlandırabilirsiniz)
9	Çocuğunuzun genetik bozuklukları, aktif otoimmün veya kronik hastalıkları, diyabet veya akut hastalıkları veya son 3 ay içinde yatak istirahati gerektiren durumda mıdır?	1. () Evet 2. () Hayır (Yanıtınız “Evet” ise formu sonlandırabilirsiniz)

10	Çocuğunuz MR (Manyetik Rezonans) görüntüleme sonuçlarına göre belirlenmiş Beyin Anomalisi ve fokal nörolojik işaretleri var mıdır (Örneğin nörolojik bozukluklar; epilepsi vb.) ?	1. () Evet 2. () Hayır (Yanıtınız “Evet” ise formu sonlandırabilirsiniz)
11	Çocuğunuz son iki yıldır lisanslı aktif sporcu (yüzme, atletizm veya masa tenisi spor branşı sporcusu) durumu	1. () Sporcu değil 2. () Yüzme sporcusu 3. () Atletizm sporcusu 4. () Masa tenisi sporcusu
12	Çocuğunuz WHO 2020 yönergelerine göre hafta boyunca her gün en az 60 dakika orta-şiddetli (koşma, yüzme vb. etkinliklere katılma) yoğunlukta egzersiz oturumuna katılma durumu	1. () Evet, katıldı 2. () Hayır, katılmadı
13	Çocuğunuzun doğum şekli	1. () Normal doğum 2. () Sezeryan doğum
14	Çocuğunuzun doğum zamanı	1. () Premature (erken) doğum 2. () Zamanında doğum 3. () Postmature (geç) doğum
15	Çocuğunuzun doğduktan hemen sonraki vücut ağırlığı (doğum ağırlığı)	 kilogram
16	Çocuğunuzun doğduktan hemen sonraki boy uzunluğu	 santimetre
17	Çocuğunuzun doğumunda tıbbi bir sorun yaşandı mı?	1. () Hayır 2. () Erken doğum 3. () Zor ya da uzamış doğum 4. () Kordon dolanması 5. () Diğer (Belirtiniz)
18	Çocuğunuz doğum sonrasında tıbbi bir sorun yaşadı mı?	1. () Hayır 2. () Düşük doğum ağırlığı 3. () Solunum yetmezliği 4. () Havale 5. () Diğer (Belirtiniz)
19	Çocuğunuzun doğumundan itibaren ilk 6 ay içerisindeki ağırlıklı olarak beslenme şekli	1. () Evet, almıştır 2. () Hem anne sütü hem de formula mama almıştır 3. () Hayır, sadece formula mama almıştır
20	Çocuğunuzun doğumundan itibaren ilk 6 ay içerisinde antibiyotik kullandı mı?	1. () Evet, kullandı 2. () Hayır, kullanmadı

21	Çocuğunuz ek gıdaya geçerken herhangi bir sıkıntı yaşadı mı?	1. () Hayır 2. () Gıda alerjisi var 3. () Yemeği reddetti
22	Çocuğunuz kaç aylıkken başını tuttu?	
23	Çocuğunuz kaç aylıkken desteksiz oturdu?	
24	Çocuğunuz kaç aylıkken yürüdü?	
25	Çocuğunuz kaç aylıkken tek tek anlamlı kelimeler çıkardı?	
26	Çocuğunuz kaç yaşında cümle kurmaya başladı?	
27	Çocuğunuz kaç yaşında tuvalet eğitimi aldı?	
28	Çocuğunuzun bakımıyla daha çok kim ilgilenir?	1. () Anne 2. () Baba 3. () Diğer (Belirtiniz)

B. Anne ile ilgili bilgiler

S.N	Sorular	Cevaplar
1	Annenin yaşı (yıl olarak belirtiniz)	
2	Annenin eğitim düzeyi	1. () Okur yazar değil 2. () Okur yazar 3. () İlköğretim 4. () Ortaöğretim 5. () Lise 6. () Üniversite
3	Annenin mesleği	
4	Annenin tedavi gördüğü psikiyatrik rahatsızlık durumu (Birden fazla işaretleme yapabilirsiniz)	1. () Yok 2. () Depresyon 3. () Anksiyete 4. () Bipolar bozukluk 5. () Şizofreni 6. () Diğer (belirtiniz)
5	Annenin fiziken (bedensel) bir engeli var mı?	1. () Evet (belirtiniz) 2. () Hayır
6	Annenin sigara içme durumu	1. () Evet, günde 1 tane sigara içiyor 2. () Hayır, içmiyor 3. () Hayır, sigarayı bıraktı
7	Annenin alkol kullanma durumu	1. () Evet, içiyor 2. () Hayır, içmiyor 3. () Hayır, alkolü bıraktı

C. Baba ile ilgili bilgiler

S.N	Sorular	Cevaplar
1	Babanın yaşı (yıl olarak belirtiniz)	
2	Babanın eğitim düzeyi	1. () Okur yazar değil 2. () Okur yazar 3. () İlköğretim 4. () Ortaöğretim 5. () Lise 6. () Üniversite
3	Babanın mesleği	
4	Babanın tedavi gördüğü psikiyatrik rahatsızlık durumu (<i>Birden fazla işaretleme yapabilirsiniz</i>)	1. () Yok 2. () Depresyon 3. () Anksiyete 4. () Bipolar bozukluk 5. () Şizofreni 6. () Diğer (belirtiniz)
5	Babanın fiziken (bedensel) bir engeli var mı?	1. () Evet (belirtiniz) 2. () Hayır
6	Babanın sigara içme durumu	1. () Evet, günde 1 tane sigara içiyor 2. () Hayır, içmiyor 3. () Hayır, sigarayı bıraktı
7	Babanın alkol kullanma durumu	1. () Evet, içiyor 2. () Hayır, içmiyor 3. () Hayır, alkolü bıraktı

D. Aile ile ilgili bilgiler

S.N	Sorular	Cevaplar
1	Eve giren toplam para miktarı	1. () Asgari ücret altı 2. () Asgari ücret 3. () Asgari ücret üstü
2	Aile tipi	1. () Çekirdek aile 2. () Geniş aile 3. () Parçalanmış aile

Sağlıklı Katılımcılar için Kişisel Bilgi Formu

Sayın Veli,

Bu araştırma Bursa Uludağ Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi'nde doktora tezi kapsamında **“Düzenli Egzersize Katılan Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Adölesanların Bağırsak Mikrobiyotasının İncelenmesi”** adlı çalışma Prof. Dr. Şerife Vatansever danışmanlığında yürütülmektedir. Elde edilen bilgiler bilimsel araştırma olup dışarıda hiçbir amaçla kullanılmayacaktır. Verdiğiniz cevaplar kesinlikle gizli tutulacaktır. Çalışma hakkında daha fazla bilgi almak için Bursa Uludağ Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Antrenörlük Eğitimi Bölümü Arş. Gör. Merve Gezen Bölükbaş ile iletişime geçebilirsiniz.

Bu çalışmaya çocuğumun gönüllü olarak katılmasına izin veriyorum ve istediğim zaman yarıda kesip bırakabileceğimi biliyorum. Verilen bilgilerin bilimsel amaçlı yayınlarda kullanılmasını kabul ediyorum.

İçtenlikle yardımcı olduğunuz ve zaman ayırdığınız için **TEŞEKKÜR EDERİZ.**

Tarih:

İmza:

A. Çocuğunuz ile ilgili bilgiler

S.N	Sorular	Cevaplar
1	Çocuğunuzun doğum tarihi (yıl olarak belirtiniz)	
2	Çocuğunuzun boy uzunluğu	 metre
3	Çocuğunuzun vücut ağırlığı	 kilogram
3	Çocuğunuzun kaç kardeşi vardır? (Çocuğunuz hariç)	
4	Çocuğunuzun egzersiz performansını sınırlayan hastalık ve/veya engellik durumu	1. () Evet 2. () Hayır (Yanıtınız “Evet” ise formu sonlandırabilirsiniz)
5	Çocuğunuz son 3 ay içerisinde yiyecek veya iştah alımını etkileyen ilaçlar kullanma veya bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu etkileyebilecek antibiyotik, prebiyotik, probiyotik veya simbiyotik tedavi aldı mı?	1. () Evet 2. () Hayır (Yanıtınız “Evet” ise formu sonlandırabilirsiniz)
6	Çocuğunuzun genetik bozuklukları, aktif otoimmün veya kronik hastalıkları, diyabet veya akut hastalıkları veya son 3 ay içinde yatak istirahati gerektiren durumda mıdır?	1. () Evet 2. () Hayır (Yanıtınız “Evet” ise formu sonlandırabilirsiniz)
7	Çocuğunuz MR (Manyetik Rezonans) görüntüleme sonuçlarına göre belirlenmiş Beyin Anomalisi ve fokal nörolojik işaretleri var mıdır (Örneğin nörolojik bozukluklar; epilepsi vb.) ?	1. () Evet 2. () Hayır (Yanıtınız “Evet” ise formu sonlandırabilirsiniz)
8	Çocuğunuz son iki yıldır lisanslı aktif sporcu (yüzme, atletizm veya masa tenisi spor branşı sporcusu) durumu	1. () Sporcu değil 2. () Yüzme sporcusu 3. () Atletizm sporcusu 4. () Masa tenisi sporcusu

9	Çocuğunuz WHO 2020 yönergelerine göre hafta boyunca her gün en az 60 dakika orta-şiddetli (koşma, yüzme vb. etkinliklere katılma) yoğunlukta egzersiz oturumuna katılma durumu	1. () Evet, katıldı 2. () Hayır, katılmadı
10	Çocuğunuzun doğum şekli	1. () Normal doğum 2. () Sezeryan doğum
11	Çocuğunuzun doğum zamanı	1. () Premature (erken) doğum 2. () Zamanında doğum 3. () Postmature (geç) doğum
12	Çocuğunuzun doğduktan hemen sonraki vücut ağırlığı (doğum ağırlığı)	 kilogram
13	Çocuğunuzun doğduktan hemen sonraki boy uzunluğu	 santimetre
14	Çocuğunuzun doğumunda tıbbi bir sorun yaşandı mı?	1. () Hayır 2. () Erken doğum 3. () Zor ya da uzamış doğum 4. () Kordon dolanması 5. () Diğer (Belirtiniz)
15	Çocuğunuz doğum sonrasında tıbbi bir sorun yaşadı mı?	1. () Hayır 2. () Düşük doğum ağırlığı 3. () Solunum yetmezliği 4. () Havale 5. () Diğer (Belirtiniz)
16	Çocuğunuzun doğumundan itibaren ilk 6 ay içerisindeki ağırlıklı olarak beslenme şekli	1. () Evet, almıştır 2. () Hem anne sütü hem de formula mama almıştır 3. () Hayır, sadece formula mama almıştır
17	Çocuğunuzun doğumundan itibaren ilk 6 ay içerisinde antibiyotik kullandı mı?	1. () Evet, kullandı 2. () Hayır, kullanmadı
18	Çocuğunuz ek gıdaya geçerken herhangi bir sıkıntı yaşadı mı?	1. () Hayır 2. () Gıda alerjisi var 3. () Yemeği reddetti

19	Çocuğunuz kaç aylıkken başını tuttu?	
20	Çocuğunuz kaç aylıkken desteksiz oturdu?	
21	Çocuğunuz kaç aylıkken yürüdü?	
22	Çocuğunuz kaç aylıkken tek tek anlamlı kelimeler çıkardı?	
23	Çocuğunuz kaç yaşında cümle kurmaya başladı?	
24	Çocuğunuz kaç yaşında tuvalet eğitimi aldı?	
25	Çocuğunuzun bakımıyla daha çok kim ilgilenir?	1. () Anne 2. () Baba 3. () Diğer (Belirtiniz)

B. Anne ile ilgili bilgiler

S.N	Sorular	Cevaplar
1	Annenin yaşı (yıl olarak belirtiniz)	
2	Annenin eğitim düzeyi	1. () Okur yazar değil 2. () Okur yazar 3. () İlköğretim 4. () Ortaöğretim 5. () Lise 6. () Üniversite
3	Annenin mesleği	
4	Annenin tedavi gördüğü psikiyatrik rahatsızlık durumu (Birden fazla işaretleme yapabilirsiniz)	1. () Yok 2. () Depresyon 3. () Anksiyete 4. () Bipolar bozukluk 5. () Şizofreni 6. () Diğer (belirtiniz)
5	Annenin fiziken (bedensel) bir engeli var mı?	1. () Evet (belirtiniz) 2. () Hayır
6	Annenin sigara içme durumu	1. () Evet, günde 1 tane sigara içiyor 2. () Hayır, içmiyor 3. () Hayır, sigarayı bıraktı
7	Annenin alkol kullanma durumu	1. () Evet, içiyor 2. () Hayır, içmiyor 3. () Hayır, alkolü bıraktı

C. Baba ile ilgili bilgiler

S.N	Sorular	Cevaplar
1	Babanın yaşı (yıl olarak belirtiniz)	
2	Babanın eğitim düzeyi	7. () Okur yazar değil 8. () Okur yazar 9. () İlköğretim 10. () Ortaöğretim 11. () Lise 12. () Üniversite
3	Babanın mesleği	
4	Babanın tedavi gördüğü psikiyatrik rahatsızlık durumu (Birden fazla işaretleme yapabilirsiniz)	7. () Yok 8. () Depresyon 9. () Anksiyete 10. () Bipolar bozukluk 11. () Şizofreni 12. () Diğer (belirtiniz)
5	Babanın fiziken (bedensel) bir engeli var mı?	3. () Evet (belirtiniz) 4. () Hayır
6	Babanın sigara içme durumu	4. () Evet, günde 1 tane sigara içiyor 5. () Hayır, içmiyor 6. () Hayır, sigarayı bıraktı
7	Babanın alkol kullanma durumu	4. () Evet, içiyor 5. () Hayır, içmiyor 6. () Hayır, alkolü bıraktı

D.Aile ile ilgili bilgiler

S.N	Sorular	Cevaplar
1	Eve giren toplam para miktarı	4. () Asgari ücret altı 5. () Asgari ücret 6. () Asgari ücret üstü
2	Aile tipi	4. () Çekirdek aile 5. () Geniş aile 6. () Parçalanmış aile

EK.6. Bouchard Three–Day Physical Activity Ölçeği

Aktivite Sınıfı	Aktivite Örnekleri	Enerji Harcaması (kcal/kg/15 dk) MET	
1	Uyku yatarak dinlenme	0.26	1
2	Oturarak iş: (Ders, dinleme, Yemek yeme, TV seyretme, Radyo dinleme, Yazı yazma)	0.38	1.5
3	Ayakta iş– hafif aktiviteler: (El yüz yıkama, Toz alma, Saç bakımı, Yemek pişirme)	0.57	2.3
4	Giyinme banyo yürüyüş (salınarak)	0.70	2.8
5	Hafif el işleri: (Ev işleri, Orta düzeyde yürüyüş, Alış veriş, Yatak yapma, Boyama, Bitki bakımı, Motosiklete binmek)	0.83	3.3
6	Hafif spor aktiviteleri: (Voleybol, Masa tenisi, Basebol, Golf, Bisiklet ile dolaşma)	1.20	4.8
7	Orta düzey el işleri: (Kütüphane düzenleme, Giysi düzenleme, Çantaların hazırlanması)	1.40	5.6
8	Orta düzey spor aktiviteleri : (Badminton, Hafif koşu, Yüzme, Tenis, Cimnastik, Yoğun olmayan sokak oyunları, Ata binme, Bisikletle yarış)	1.50	6
9	Yoğun el işleri yoğun spor aktiviteleri: (Basketbol, Futbol, Sokak oyunları, Yarışma koşuları, Squash, Dağ tırmanma, Raketbol)	2.0	7.8

EK.7. Gastrointestinal Semptom Değerlendirme Ölçeği

Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği (GSRS)

Bu ankette son zamanlarda nasıl hissettiğiniz ve GI semptomlarınızın nasıl olduğuna dair sorular yer almaktadır. Geçtiğimiz hafta için durumunuzu en iyi anlatan seçeneği, kutunun içine "X" koyarak işaretleyiniz.

	Hiç rahatsızlık hissetmedim	Çok az rahatsızlık hissettim	Hafif rahatsızlık hissettim	Orta derecede rahatsızlık hissettim	Orta ila hafif şiddette rahatsızlık hissettim	Siddetli rahatsızlık hissettim	Çok şiddetli rahatsızlık hissettim
1. Geçtiğimiz hafta içinde KARNİNİZDA AĞRI ya da ACI şikayeti yaşadınız mı? (Karn ağrısı, midenizde veya kamınızdaki tüm ağrılara ya da acılara demektir.)	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6	☐ 7
2. Geçtiğimiz hafta içinde MİDE YANMA SI şikayeti yaşadınız mı? (Mide yanması ile göğsünüzde, göğüs kemiğinizin arkasındaki bir yanma hissi ya da rahatsızlığı kast ediyorum.)	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6	☐ 7
3. Geçtiğimiz hafta içinde REFLÜ şikayeti yaşadınız mı? (reflü; kusma ya da midenizden ağzınıza doğru ekşi veya acı bir sıvı akışı hissetmeniz demektir.)	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6	☐ 7
4. Geçtiğimiz hafta içinde midenizde veya kamınızda AÇLIK AĞRISI şikayeti yaşadınız mı? (Midedeki bu boşluk hissi, öğünler arasında da yeme ihtiyacından kaynaklanmaktadır.)	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6	☐ 7
5. Geçtiğimiz hafta içinde BULANTI şikayeti yaşadınız mı? (Bulantı, kusma ihtiyacı hissetmenizi sağlayan rahatsızlıktır.)	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6	☐ 7
6. Geçtiğimiz hafta içinde midenizde veya kamınızda GURULDAMA şikayeti yaşadınız mı? (Guruldama, midedeki titreşimler veya	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6	☐ 7

	Hiç rahatsızlık hissetmedim	Çok az rahatsızlık hissettim	Hafif rahatsızlık hissettim	Orta derecede rahatsızlık hissettim	Orta ila hafif şiddetle rahatsızlık hissettim	Şiddetli rahatsızlık hissettim	Çok şiddetli rahatsızlık hissettim
seslerdir.)							
7. Geçtiğimiz hafta içinde midenizde ŞİŞKİNLİK hissi yaşadınız mı? (Şişkinlik hissi, midenizde veya karnınızda şişme hissidir.)	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6	☐ 7
8. Geçtiğimiz hafta içinde midenizde GEĞİRME şikayeti yaşadınız mı? (Geğirme, ağızdan hava veya gaz çıkarmanızdır.)	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6	☐ 7
9. Geçtiğimiz hafta içinde GAZ ÇIKARMA şikayeti yaşadınız mı? (Gaz çıkarma ya da gaz, bağırsaklarınızdan hava ya da gaz çıkarmanız anlamına gelmektedir.)	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6	☐ 7
10. Geçtiğimiz hafta içinde KABIZLIK şikayeti yaşadınız mı? (Kabızlık, büyük tualete çıkmakta zorluk yaşamak anlamındadır.)	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6	☐ 7
11. Geçtiğimiz hafta içinde İSHAL şikayeti yaşadınız mı? (İshal, büyük tuvaletinizin genellikle sıvı olması veya katı olmaması demektir.)	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6	☐ 7
12. Geçtiğimiz hafta içinde BÜYÜK ABDESTİNİZİN SIVI olmasıyla ilgili bir şikayetiniz oldu mu? (Eğer büyük abdestiniz bazen katı, bazen de sulu ise, bu soruya büyük abdestinizin SIVI olmasının sizi ne kadar rahatsız ettiğini düşünerek cevap veriniz.)	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6	☐ 7
13. Geçtiğimiz hafta içinde BÜYÜK ABDESTİNİZİN KATI olmasıyla ilgili bir	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6	☐ 7
şikayetiniz oldu mu? (Eğer büyük abdestiniz bazen katı, bazen de sulu ise, bu soruya büyük abdestinizin KATI olmasının sizi ne kadar rahatsız ettiğini düşünerek cevap veriniz.)							
14. Geçtiğimiz hafta içinde ACİLEN TUVALETE ÇIKMA İHTİYACI şeklinde bir sorun yaşadınız mı? (Acilen tualete çıkma ihtiyacı, tualete en kısa süre içinde gitmenizi gerektirir.)	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6	☐ 7
15. Geçtiğimiz hafta içinde tualete çıkarken BAĞIRSAKLARINIZI TAMAMEN BOŞALTAMADIĞINIZ hissi yaşadınız mı? (Tuvaletinizi bitirdikten sonra, hala boşaltmanız gereken dışkı olduğu hissidir.)	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6	☐ 7

EK.8. Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği-Revize-Türkçe Versiyonu (TEDÖ-R-TV)

Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği-Revize-Türkçe Versiyonu (TEDÖ-R-TV)

Çocuğun/Bireyin Adı: _____ No#: _____

Cinsiyeti: () Kız () Erkek Doğum Tarihi: ____/____/____ Doldurulduğu Tarih: ____/____/____

Değerlendirenin Adı: _____

Yönerge:

Lütfen aşağıda listelenen her bir maddeyi okuyarak ölçeği doldurduğunuz. Kişinin problem davranışları ne kadar sergilediğini en iyi şekilde betimleyen ifadeye ilişkin rakamı işaretleyiniz. Lütfen tüm maddeler için değerlendirme yapınız. Puanlamalarınızı son bir ay içerisinde bireye ilişkin gözlemlerinize ve bireyle etkileşimlerinize dayalı olarak gerçekleştiriniz. Her bir maddeyi puanlamak için aşağıdaki kutuda verilen tanımları kullanınız.

0 = davranış yok, ortaya çıkmamaktadır.
1 = davranış ortaya çıkmaktadır ve hafif düzeyde sorun oluşturmaktadır.
2 = davranış ortaya çıkmaktadır ve orta düzeyde sorun oluşturmaktadır.
3 = davranış ortaya çıkmaktadır ve ağır düzeyde sorun oluşturmaktadır.

Her bir madde için puanlama yaparken şunları göz önünde bulundurunuz: (a) davranış ne sıklıkta ortaya çıkıyor (ör., haftada bir mi, saatte bir mi), (b) davranışı durdurmak ne kadar zor (ör., çok kolay yeniden yönlendirilebiliyor mu, yoksa durdurulduğunda sinirleniyor mu) ve (c) davranış devam eden etkinlikleri ne kadar kesintiye uğrattıyor (ör., görmezden gelinmesi kolay mı, yoksa tamamen etkinliği bozuyor mu).

I. Stereotipik Davranış Alt Ölçeği

(TANIM: benzer şekilde tekrarlanan amacı olmayan hareketler veya eylemler)

		Yok	Hafif Düzey	Orta Düzey	Ağır Düzey
1	TÜM VÜCUT (Tüm vücuduyla öne arkaya sallama, tüm vücuduyla sağa sola sallanma)	0	1	2	3
2	BAŞ (Başını sağa sola döndürme; başını öne arkaya sallama (evet-hayır gibi); başını çevirme)	0	1	2	3
3	EL / PARMAK (Ellerini sallama, Parmaklarını şıklatma veya kıvrıma; ellerini çırpma; elini veya kolunu sallama veya silkeleme)	0	1	2	3
4	HAREKET (Daire çizerek dönme; kendi etrafında dönme; zıplama; hoplama)	0	1	2	3
5	NESNE KULLANIMI (Nesneleri çevirme veya döndürme; nesneleri elinde çevirme veya nesneyi vurma veya fırlatma; nesnenin elinden düşmesine izin verme)	0	1	2	3
6	DUYUSAL (Gözlerini kapatma; ellerine veya nesnelere yakından bakma veya gözünü dikme; kulaklarını kapatma; nesneleri koklama veya nesnelerin kokusunu içine çekme; yüzeyleri ovalama)	0	1	2	3

II. Kendine Zarar Verme Davranışları Alt Ölçeği

(TANIM: benzer şekilde tekrarlanan; vücutta kırmızılık/morarma, zedelenme veya diğer türlü yaralanmaya neden olma ihtimali olan hareketler veya eylemler)

		Yok	Hafif Düzey	Orta Düzey	Ağır Düzey
7	KENDİNE VURMA (Başına, yüzüne veya vücudunun diğer bir parçasına vurma ya da tokat atma)	0	1	2	3
8	KENDİSİNİ BİR YERE VEYA NESNEYE VURMA (Başını veya vücudunun bir bölümünü masaya, yere veya diğer bir yüzeye vurma ya da çarpma)	0	1	2	3
9	KENDİNE BİR NESNEYLE VURMA (Başına veya vücudunun diğer bir bölümüne nesne ile vurma ya da çarpma)	0	1	2	3
10	KENDİNİ ISIRMA (Elini, bileğini, kolunu, dudaklarını veya dilini ısırma)	0	1	2	3
11	ÇEKME (Saçını veya derisini çekme)	0	1	2	3
12	KENDİSİNİ OVALAMA, TIRNAKLAMA YA DA KAŞIMA (Kollarında, bacağına, yüzünde veya gövdesinde belli noktaları ovalama, tırnaklama ya da kaşıma)	0	1	2	3
13	PARMAĞINI VEYA NESNEYİ SOKMA (Gözüne parmak sokma, kulağına parmak sokma ya da gözüne veya kulağına bir nesne sokma)	0	1	2	3
14	DERİSİNİ YOLMA (Yüzündeki, ellerindeki, kollarındaki, bacaklarındaki veya gövdesindeki deriyi yolma)	0	1	2	3

III. Kompulsif (Zorlantılı) Davranışlar Alt Ölçeği

(TANIM: bir kurala göre sergilenen veya tekrar edilen davranış, "belli bir sıraya" göre yapılan şeyleri de içerebilir)

		Yok	Hafif Düzey	Orta Düzey	Ağır Düzey
15	DÜZENLEME / SİRALAMA (Belirli nesneleri belirli bir örüntüye göre düzenleme / yerleştirme; nesnelerin düz veya simetrik olmasına gereksinim duyma)	0	1	2	3
16	TAMAMLAMA / BÜTÜNLÜK (Kapıların kapalı veya açık olmasına gereksinim duyma; bütün nesneleri bir kap ya da alanın dışına çıkarma)	0	1	2	3
17	YIKAMA / TEMİZLEME (Vücudun belirli bölümlerini aşırı şekilde temizleme; kıyafetlerdeki pamukları veya dökülmüş iplikleri toplama)	0	1	2	3
18	KONTROL ETME (Kapıları, pencereleri, dolapları, elektronik aletleri, saatleri, kilitleri, vb. tekrarlı şekilde kontrol etme)	0	1	2	3
19	SAYMA (Nesneleri sayma; belirli bir sayıya kadar veya belirli bir şekilde sayma)	0	1	2	3
20	SAKLAMA / BİRİKTİRME (Belirli nesneleri toplama, biriktirme ya da saklama)	0	1	2	3
21	TEKRAR ETME (Rutin etkinlikleri tekrar etmeye gereksinim duyma; içeri girme / dışarı çıkma, merdiveni tırmanma / inme, kıyafetlerini giyme / çıkarma)	0	1	2	3
22	DOKUNMA / HAFİFÇE VURMA (Nesnelerle, yüzeylere veya insanlara dokunma, hafifçe vurma veya ovalama)	0	1	2	3

IV. Törenselle Davranışlar Alt Ölçeği

(TANIM: günlük yaşam etkinliklerini benzer şekilde gerçekleştirme)

		Yok	Hafif Düzey	Orta Düzey	Ağır Düzey
23	YEMEK YEME/YEMEK ZAMANI (Sadece belirli şeyleri yeme / içme konusunda şiddetli şekilde ısrarcı olma, sadece belirli şeyleri yemeyi / içmeyi tercih etme; belirli bir sıraya göre yiyecekleri yeme veya içecekleri içme; yemek yeme ile ilgili materyallerin belirli bir biçimde yerleştirilmesi konusunda ısrarcı olma)	0	1	2	3
24	UYUMA / UYKU ZAMANI (Belirli uyku öncesi rutinlerde ısrarcı olma; uyumadan önce odadaki nesneleri belirli bir sıraya / kurala göre düzenleme; uyurken belirli nesnelerin yanında olması konusunda ısrarcı olma; uyumadan önce veya uyurken diğer bir kişinin yanında olması konusunda ısrarcı olma)	0	1	2	3
25	ÖZ-BAKIM – BANYO ve GİYİNME (Banyoyu kullanma, yıkanma, duş alma, banyo yapma veya giyinmeyle ilişkili etkinlikler veya becerilerin belirli bir sırada olması konusunda ısrarcı olma; banyodaki nesneleri belirli bir şekilde düzenleme veya banyodaki nesnelerin yerinin değiştirilmemesi konusunda ısrarcı olma; belirli kıyafetleri giyme konusunda ısrarcı olma)	0	1	2	3
26	ULAŞIM / YOLCULUK (Belirli rotayı / yolu takip etme konusunda ısrarcı olma; araçlarda belirli bir yerde oturmaya gereksinim duyma; yolculuk sırasında belirli nesnelerin, örneğin, oyuncak veya materyal, yanında olması konusunda ısrarcı olma; yolculuk sırasında işaretler veya mağazalar gibi belirli şeyleri veya yerleri görmek veya onlara dokunmak konusunda ısrarcı olma)	0	1	2	3
27	OYUN / BOŞ ZAMAN (Belirli oyun etkinlikleri konusunda ısrarcı olma; oyun / boş zaman etkinlikleri sırasında kalıplaşmış bir rutini takip etme; oyun / boş zaman etkinlikleri sırasında belirli nesnelerin olması / erişilebilir olması konusunda ısrarcı olma; oyun sırasında diğer kişilerin belirli şeyler yapması konusunda ısrarcı olma)	0	1	2	3
28	İLETİŞİM / SOSYAL ETKİLEŞİMLER (Sosyal etkileşimler sırasında aynı konuyu / konuları tekrar etme; tekrarı sorular sorma; sohbet sırasında belirli konularda konuşulmasında ısrarcı olma; etkileşimler sırasında diğerlerinin belirli şeyler söylemesi ve belirli şekilde tepkide bulunması için ısrarcı olma)	0	1	2	3

V. Aynılık/Tekdüzelik Davranışları Alt Ölçeği

(TANIM: değişime direnç, nesnelerin/olayların vb. aynı kalması konusunda ısrar etme)

		Yok	Hafif Düzey	Orta Düzey	Ağır Düzey
29	Nesnelerin (ör., oyuncaklar, araç-gereçler, mobilyalar, fotoğraflar, vb.) aynı yerde kalması konusunda ısrarcı olma	0	1	2	3
30	Yeni yerleri ziyaret etmeye itiraz etme	0	1	2	3
31	Yaptığı şey kesintiye uğratıldığında mutsuz olma	0	1	2	3
32	Belirli bir örüntü ile yürüme (ör., düz bir çizgide) konusunda ısrarcı olma	0	1	2	3
33	Aynı yerde oturmak için ısrarcı olma	0	1	2	3
34	Çevresindeki kişilerin görünümünde veya davranışlarındaki değişikliklerden hoşlanmama	0	1	2	3
35	Belirli bir kapıdan geçmek için ısrarcı olma	0	1	2	3
36	Aynı CD, teyp, kayıt veya müzik parçasının sürekli çalınmasından hoşlanma; aynı film/video veya bir film/videoonun bir parçasından hoşlanma	0	1	2	3
37	Etkinliklerin değiştirilmesine direnç gösterme; sınıf içindeki etkinlikler ya da ortamlar arasındaki geçişlerde zorluk yaşama	0	1	2	3
38	Her gün aynı rutin, ev işi, okul veya iş akışı / programı konusunda ısrarcı olma	0	1	2	3
39	Belirli şeylerin belirli zamanlarda gerçekleşmesi konusunda ısrarcı olma	0	1	2	3

VI. Sınırlı Davranışlar Alt Ölçeği

(TANIM: sınırlı ilgi alanına (etkinlik, oyun vb.) sahip olma)

		Yok	Hafif Düzey	Orta Düzey	Ağır Düzey
40	Tek bir konu veya etkinliğe (ör., trenler, bilgisayarlar, hava durumu, dinazorlar) dikkat olma veya tek bir konu veya etkinlikle meşgul olma ya da ilgilenme	0	1	2	3
41	Belirli bir nesneye güçlü bir şekilde bağlı olma	0	1	2	3
42	Nesnenin tamamı yerine bir parçasıyla / bazı parçalarıyla (ör., kıyafetlerin düğmeleri, oyuncak arabaların tekerlekleri) meşgul olma ya da ilgilenme	0	1	2	3
43	Hareket eden şeylerle / hareketlerle meşgul olma ya da ilgilenme, hareket eden şeylere / hareketlere (ör., pervane ya da saat vb.) dikkat olma	0	1	2	3

Puanlama Özeti:

1. Onaylanan alt ölçek madde sayısı: 1, 2 veya 3 ile puanlanan alt ölçek madde sayısı
2. Toplam alt ölçek puanı: Bir alt ölçekte maddelere verilen puanların toplamı
3. Onaylanan tüm maddelerin sayısı: "Onaylanan alt ölçek madde sayılarının" toplamı
4. Toplam puan: "Toplam alt ölçek puanları"nın toplamı

Alt ölçek	Onaylanan alt ölçek madde sayısı	Toplam alt ölçek puanı
I. Stereotipik Davranışlar		
II. Kendine Zarar Verme Davranışları		
III. Kompulsif (Zorlantılı) Davranışlar		
IV. Törenselle Davranışlar		
V. Aynılık / Tekdüzelik Davranışları		
VI. Sınırlı Davranışlar		

Onaylanan toplam madde sayısı	Toplam puan

TDÖ-R-TV için atf:

Ökcün-Akcamuş, M. Ç., Bakkaloğlu, H., Demir, Ş., & Bahap Kudret, Z. (2019). Otizm spektrum bozukluğunda Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği-Revize-Türkçe Sürümünün geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 20(Ek Sayı.1), 65-72.

TDÖ-R için atf:

Bodfish, J. W., Symons, F. J., Parker, D. E., & Lewis, M. H. (2000). Varieties of repetitive behavior in autism. *Journal of Autism and Developmental Disabilities*, 30, 237-243.

ÖZ GEÇMİŞ			
Adı-Soyadı	Merve Gezen Bölükbaş		
Bildiği Yabancı Diller	İngilizce		
Eğitim Durumu	Başlama - Bitirme		Kurum Adı
Lise	2008	2012	Beypazarı Lisesi
Lisans	2012	2016	Afyon Kocatepe Üniversitesi
Lisans	2014	2015	Gazi Üniversitesi
Lisans	2020	devam ediyor	İstanbul Üniversitesi
Yüksek Lisans	2016	2019	Uludağ Üniversitesi
Doktora	2019	devam ediyor	Bursa Uludağ Üniversitesi
Çalıştığı Kurum	Başlama - Ayrılma		Çalışılan Kurumun Adı
1.	2017	2018	Özel Şahinkaya Eğitim Kurumları (Görev: Beden Eğitimi Öğretmeni)
2.	2019	devam ediyor	Bursa Uludağ Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Antrenörlük Eğitimi Bölümü (Görev: Araştırma Görevlisi)
3.			
Üye Olduğu Bilimsel ve Meslekî Kuruluşlar			
Katıldığı Proje ve Toplantılar	1. Umudun Adı Mavi Projesi (Görev: Eğitimci), 2023, Bursa Otizm Derneği, İçişleri Bakanlığı Sivil Toplumla İlişkiler Genel Müdürlüğü		
Yayınlar:			
Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:			
1. Gezen Bölükbaş Merve, Vatansever Şerife (2023). Kanser Hastalarında Egzersiz Uygulamalarının Sağlıkla İlişkili Fiziksel Uygunluk Parametreleri Üzerindeki Etkileri: Sistematik Bir Derleme. Spormetre, 21(2), 178-199., Doi: 10.33689/spormetre.1224290.			
2. Gezen Bölükbaş Merve, Vatansever Şerife (2022). Zihinsel Engelli Bireylerde Egzersizin Fiziksel Uygunluğa Etkisi: Sistematik Bir Derleme. Spormetre The Journal Of Physical			

Education And Sport Sciences, 20(2), 117-132., Doi: 10.33689/Spormetre.991786 (Yayın No: 7726419)

3. Gezen Bölükbaş Merve, Kırak Barkın, Vatansever Şerife (2022). COVID-19 Pandemi Sürecinde Fiziksel Aktivite Düzeyi, Psikolojik Sağlık ve Koronavirüs Anksiyetesi Arasındaki İlişki. Türkiye Spor Bilimleri Dergisi, 6(1), 1-13., Doi: 10.32706/Tusbid.1107700 (Yayın No: 7726414).

4. Gezen Bölükbaş Merve, Vatansever Şerife, Güngör Ali Kamil (2022). Okul Öncesi Çocukların Fiziksel Aktivitelere Katılımının Bazı Fiziksel Uygunluk Parametrelerine ve Dikkat Toplama Becerisine Etkisi. Türkiye Klinikleri J Sports Sci., 14(1), 92-102. (Yayın No: 7321398).

5. Gezen Bölükbaş Merve, Vatansever Şerife (2022). Sporcuların Bağırsak Mikrobiyomu Üzerinde Egzersizin Etkisi: Sistemik Bir Derleme. Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi, 27(3), 357-369., Doi: 10.21673/Anadoluklin.1059732 (Yayın No: 7815797).

6. Vatansever Şerife, Gezen Merve (2019). Engelsiz Yaşam Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi Çalışanlarının Fiziksel Aktivite Düzeyi ve Yaşam Kalitesi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. Uluslararası Spor, Egzersiz Antrenman Bilimi Dergisi, 5(4), 251-259. (Yayın No: 5919255).

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında (proceedings) basılan bildiriler :

1. Gezen Bölükbaş Merve, Vatansever Şerife (2021). Aktif Kanser Tedavisi Görmekte Olan Yetişkinler İçin Egzersiz Yaklaşımları. 4. Uluslararası Herkes İçin Spor Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7178468).

2. Gezen Bölükbaş Merve, Vatansever Şerife (2021). Farklı Egzersiz Programlarının Nörodejeneratif Hastalığı Olan Bireyler Üzerindeki Etkisi: Multipl Skleroz İncelemesi. Erpa International Congresses On Education (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7178464).

3. Vurgun Bengisu, Vatansever Şerife, Gezen Bölükbaş Merve, Şahin Şenay, Aygün Fatmanur Buse (2021). Multiple Sclerosis And Exercise. The 5th International Eurasia Sports, Education And Society Congress (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7178488).
4. Aygün Fatmanur Buse, Vatansever Şerife, Gezen Bölükbaş Merve, Vurgun Bengisu (2021). The Effect Of Exercise Practices İn The Treatment Of Obesity. The 5th International Eurasia Sports, Education And Society Congress (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7178486).
5. Bilgin Esmâ, Vatansever Şerife, Gezen Bölükbaş Merve (2021). Genç Sporcularda Core Egzersizlerinin Çeşitli Sportif Parametreler Üzerine Etkisi. III. International Congress Of Athletic Performance & Health İn Sports (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7265203).
6. Bayram Gökçe, Gezen Bölükbaş Merve, Güngör Ali Kamil, Vatansever Şerife (2022). Aggression Level Of Athletes Playing Individual Sports: Comparison Of Different Sports Branches. 4. International Palandoken Scientific Studies Congress, 460-461. (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7696942).
7. Yenidünya Bulut Gözde, Vatansever Şerife, Bilgin Esmâ, Gezen Bölükbaş Merve (2022). Effects Of Physical Activity On Cognitive Development. Iı-International Congress On Modern Sciences (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:8183801).
8. Uyaroğlu Faruk, Vatansever Şerife, Gezen Bölükbaş Merve (2022). Egzersizde Whey Protein Ve Bcaa Takviyesinin Kas Hipertrofisi Ve Kas Hasarı Üzerine Etkileri. 8th International Congress On Nutrition Obesity And Community Health (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:8183686).
9. Çetinoğlu Gökhan, Vatansever Şerife, Gezen Bölükbaş Merve, Yolcu Emrullah (2022). Effect Of Contrast Training Method On Maximal Force And Vertical Jump İn Squat And Deadlift Exercises. 2.International Antalya Scientific Research And Innovative Studies Congress, 490-496. (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7653281).
10. Çetinoğlu Gökhan, Vatansever Şerife, Gezen Bölükbaş Merve (2022). Effects Of Aerobic

Exercise On Stress Management. 2.International Antalya Scientific Research And Innovative Studies Congress, 483-489. (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7653271).

11. Çetinoğlu Gökhan, Vatansever Şerife, Gezen Bölükbaş Merve (2022). Effects Of Yoga Practices On Type 2 Diabetes Mellitus Patients. III. International Halıç Congress On Multidisciplinary Scientific Research, 622-630. (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7644742).

12. Çetinoğlu Gökhan, Vatansever Şerife, Gezen Bölükbaş Merve, Arabacı Akif (2022). The Effect Of 6 Weeks Plyometric Trainings Applied To 14-16 Years Old Female Volleyballers On Some Selected Parameters. III. International Halıç Congress On Multidisciplinary Scientific Research, 391-400. (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7644733)

13. Gezen Bölükbaş Merve, Vatansever Şerife (2022). The Effect Of Exercise Practices On Children With Neuropsychological Diseases. International Euroasia Congress On Scientific Researches And Recent Trends 9, 634-641. (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7613188).

14. Gezen Bölükbaş Merve, Vatansever Şerife (2022). The Effect Of Exercise Practices On Patients With Down Syndrome. International Euroasia Congress On Scientific Researches And Recent Trends 9, 642-651. (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7613196).

15. Gezen Bölükbaş Merve, Vatansever Şerife (2022). Affecting Factors In The Composition Of Bottom Microbiota: The Role Of Physical Activity. 4.International Conference On Multidisciplinary Scientific Studies, 678-683. (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7611589).

16. Gezen Bölükbaş Merve, Vatansever Şerife (2022). Effects Of Combined Exercise Programs On Type 2 Diabetes Patients. 4.International Conference On Multidisciplinary Scientific Studies, 694-700. (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7611583).

17. Gezen Bölükbaş Merve, Vatansever Şerife (2021). Physical Activity For Individuals With Type 2 Diabetes. III. International Ankara Multidisciplinary Studies Congress (Tam Metin

Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7321365).

18. Gezen Bölükbaş Merve, Vatansever Şerife (2021). Exercise Practices In Children And Adolescents With Autism Spectrum Disorder: An Exergaming Review. 2. Uluslararası Haliç Multidisipliner Bilimsel Araştırmalar Kongresi (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7265209).

19. Gezen Bölükbaş Merve, Vatansever Şerife (2021). Effect Of Probiotic Intake On Gut Microbiota And Physical Performance In Athletic Performance. 2. Uluslararası Haliç Multidisipliner Bilimsel Araştırmalar Kongresi (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7265214).

20. Gezen Bölükbaş Merve, Vatansever Şerife (2021). The Relationship Between Exercise And Gut Microbiota İn Neurodegenerative Diseases. The 5th International Eurasia Sports, Education And Society Congress (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7178479).

21. Gezen Bölükbaş Merve, Vatansever Şerife (2021). The Effect Of Exercise Practices İn Childhood Cancers. The 5th International Eurasia Sports, Education And Society Congress (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7178481).

22. Gezen Bölükbaş Merve, Dalkılıç Tuncay, Vatansever Şerife (2021). Fiziksel Aktivitenin Bilişsel Gelişim Ve Akademik Başarıya Etkileri: Deneysel Çalışmaların Sistematik İncelemesi. International Multi - Disciplinary Children's Studies Congress (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7178474).

23. Gezen Bölükbaş Merve, Vatansever Şerife (2021). Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocuklarda Egzersizin Bilişsel İşlevler Üzerindeki Etkisi. International Multi - Disciplinary Children's Studies Congress (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7178471).

24. Kaya Esmanur, Vatansever Şerife, Kadakal Esmâ, Kaya Yaren, Gezen Bölükbaş Merve (2021). Evde Karantina Döneminin Beslenme Alışkanlıkları Ve Psikolojik Durum Üzerine Etkilerinin İncelenmesi. ERPA International Congresses On Education (Tam Metin

Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7178462).

25. Gezen Merve, Vatansever Şerife, Güngör Ali Kamil (2019). Okul Öncesi Eğitime Devam Eden 60-72 Aylık Çocukların Fiziksel Aktivitelere Katılımının bazı Fiziksel Uygunluk Parametrelerine Ve Dikkat Toplama Becerilerine Etkisinin incelenmesi. 17. Uluslararası Spor Bilimleri Kongresi (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:5919623).

26. Gezen Merve, Vatansever Şerife (2019). Engelsiz Yaşam Özel Eğitim Ve Rehabilitasyon Merkezi Çalışanlarının Fiziksel Aktivite düzeyi Ve Yaşam Kalitesi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. 17. Uluslararası Spor Bilimleri Kongresi (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:5919573).

27. Gezen Merve, Vatansever Şerife (2018). Okul Öncesi Öğretmenlerinde Fiziksel Aktivite Ve Yaşam Kalitesi İlişkisi. 16. Uluslararası Spor Bilimleri Kongresi (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:6888061).

Yazılan ulusal/uluslararası kitaplar:

1. Egzersiz Ve Spor Fizyolojisi (2021)., Tiryaki Sönmez Raziye Gül, Vatansever Şerife, Gezen Bölükbaş Merve, Palme Yayınevi, Basım Sayısı:2, Sayfa Sayısı 352, Isbn:9786052828199, Türkçe(Bilimsel Kitap), (Yayın No: 7288289).

Yazılan ulusal/uluslararası kitaplardaki bölümler:

1. Spor Bilimleri Alanındaki Gelişmeler, Bölüm Adı:(Alzheimer Hastalığı Ve Egzersiz) (2022)., Gezen Bölükbaş Merve, Vatansever Şerife, Duvar Yayınları, Editör:Kosova Sercin, Kosava Koca Merve, Basım Sayısı:1, Sayfa Sayısı 294, ISBN:978-625-8109-06-1, Türkçe(Bilimsel Kitap), (Yayın No: 7611559).

2. Spor Bilimleri Alanındaki Gelişmeler, Bölüm Adı:(Parkinson Hastalığı Ve Egzersiz) (2022)., Gezen Bölükbaş Merve, Vatansever Şerife, Duvar Yayınları, Editör:Kosova Sercin, Kosava Koca Merve, Basım Sayısı:1, Sayfa Sayısı 294, ISBN:978-625-8109-06-1, Türkçe(Bilimsel Kitap), (Yayın No: 7611563).

3. Spor Bilimlerinde Araştırma Ve Değerlendirmeler-Iı, Bölüm Adı:(Multipl Skleroz Ve

Egzersiz) (2021)., Gezen Bölükbaş Merve, Vatansever Şerife, Gece Kitaplığı, Editör:Karataş Özgür, Karataş Emine Öztürk, Basım Sayısı:1, Sayfa Sayısı 117, ISBN:978-625-8002-40-9, Türkçe(Bilimsel Kitap), (Yayın No: 7217440).

4. Spor Bilimleri Alanında Akademik Çalışmalar, Bölüm Adı:(Kas Hipertrofisi Mekanizmaları) (2021)., Tayşi Tayfun, Şahin Şenay, Vatansever Tayşi Şerife, Gezen Bölükbaş Merve, Duvar Yayınları, Editör:Karakoç Bilal, Basım Sayısı:1, Sayfa Sayısı 201, Isbn:978-625-7502-58-0, Türkçe(Bilimsel Kitap), (Yayın No: 7390080).

5. Spor Bilimleri Alanında Akademik Çalışmalar, Bölüm Adı:(Kanser Ve Egzersiz) (2021)., Gezen Bölükbaş Merve, Vatansever Şerife, Duvar Yayınları, Editör:Karakoç Bilal, Basım Sayısı:1, Sayfa Sayısı 201, ISBN:978-625-7502-58-0, Türkçe(Bilimsel Kitap), (Yayın No: 7390107).

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

1. Gezen Bölükbaş Merve, Yıldız Nurcan, Vatansever Şerife (2021). Covid-19 Pandemi Döneminde Üniversite Öğrencilerinin Fiziksel Aktivite Düzeyi İle Yaşam Kalitesi İlişkisinin İncelenmesi. 13. Ulusal Spor Bilimleri Öğrenci Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7178510).

2. Gezen Bölükbaş Merve, Kırak Barkın, Vatansever Şerife (2021). Covid-19 Pandemi Sürecinde Fiziksel Aktivite Düzeyinin Psikolojik Sağlamlık Ve Koronavirüs Anksiyetesi Üzerindeki Etkisi. 13. Ulusal Spor Bilimleri Öğrenci Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7178499).

3. Gezen Bölükbaş Merve, Vatansever Şerife, Özkınacı Fahriye, Kutlu Furkan (2021). 65 Yaş Ve Üzeri Bireylerde Fiziksel Aktivite Düzeyinin Çeşitli Değişkenler Açısından İncelenmesi (Bursa İli Örneği). 13. Ulusal Spor Bilimleri Öğrenci Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7178508).

4. Gezen Bölükbaş Merve, Çalışkan Duygu, Güngör Ali Kamil, Vatansever Şerife (2021). Menisküs Yaralanması Olan Yetişkin Bireylerde Su İçi Ve Ev Tabanlı Egzersizlerin Fiziksel Ve Sağlık İle İlişkili Bazı Parametreler Üzerindeki Etkisi . 13. Ulusal Spor Bilimleri Öğrenci

Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7178502).

5. Yenidünya Bulut Gözde, Vatansever Şerife, Gezen Bölükbaş Merve (2021). Fiziksel Aktivitenin Adölesanlarda Depresyon Ve Stres Üzerindeki Etkileri. 13. Ulusal Spor Bilimleri Öğrenci Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7178513).

6. Gezen Bölükbaş Merve, Vatansever Şerife (2022). Alzheimer Hastalığında Mikrobiyota-Bağırsak-Beyin Eksen: Egzersizin Rolü. 14. Ulusal Spor Bilimleri Öğrenci Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7696937).

Diğer:

	Tarih 29/09/2023
	İmza Adı-Soyadı Merve Gezen Bölükbaş