

Mikrobiyotaya Güncel Bir Yaklaşım: Otizm ve Mikrobiyota

A Current Approach to Microbiota: Autism and Microbiota

Gül Eda KILINÇ,^a
Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT^a

^aBeslenme ve Diyetetik Bölümü,
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Samsun

Received: 04.08.2017
Received in revised form: 11.10.2017
Accepted: 17.10.2017
Available online: 09.04.2018

Correspondence:
Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Samsun,
TÜRKİYE/TURKEY
mehtap.sogut@omu.edu.tr

ÖZET Otizm; prevalansı gittikçe artan, ülkemizde ve dünya çapında çok sayıda bireyi etkileyen gelişimsel bir bozukluktur. Otizm, genetik ve çevresel etmenlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Fakat otizm etiyojisinde rol oynayan asıl mekanizma tam olarak bilinmemektedir. İntestinal mikrobiyotası, insan sağlığı için esansiyel olmakla birlikte; gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemi arasındaki iletişim yoluyla birçok nöropsikiyatrik hastalıkta rol oynamaktadır. Güncel veriler, intestinal mikrobiyotanın otizm ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. İntestinal mikrobiyota, aynı zamanda çeşitli mekanizmalarla gastrointestinal fizyoloji, immün foksion ve hatta davranışlar üzerinde etkili olabilmektedir. Aynı zamanda *Clostridium*, *Desulfovibrio* ve *Sutterella* üyeleri gibi bazı intestinal bakterilerin otizmlı bireylerde davranış değişikliklerine neden olarak, otizm patogenezinde rol oynayabileceği saptanmıştır. Bu bakımdan, otizm semptomlarının oluşum ve gelişiminde intestinal mikrobiyotadaki bozuklukların sebep olup olmadığını anlamak için otizm ile intestinal mikrobiyotadaki bazı spesifik türlerle ve mevcut çeşitli mekanizmalarla olan ilişkisinin incelenmesi oldukça önemlidir. Bu çalışmada, intestinal mikrobiyotanın otizm semptomları üzerindeki etkilerinin ve intestinal mikrobiyota ile immün sistem, barsak fonksiyonları ve davranışlar arasındaki mekanizmaların incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, intestinal mikrobiyotanın otizmde rol oynayabileceğini destekleyen çeşitli çalışmalarla bu mekanizmalar tartışılmıştır. Güncel bilgiler, çeşitli mekanizmalarla beyin ve davranışları etkileyen birçok hastalık için umut kaynağı olabilmekte ve intestinal mikrobiyotadaki değişikliklerle nörogelişimsel hastalıkların semptomlarının iyileşmesine katkıda bulunabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Metagenom; otistik bozukluk

ABSTRACT The prevalence of autism is a developmental disorder affecting a large number of individuals in our increasingly country and world-wide. Autism is caused by genetic and environmental factors. But the actual mechanism that plays a role in the etiology of autism is not fully known. Intestinal microbiota is essential for human health and plays a role in many neuropsychiatric diseases through communication between gastrointestinal system and central nervous system. Current data suggest that intestinal microbiota is associated with autism. Intestinal microbiota can also influence gastrointestinal physiology, immunological function and even behavior through various mechanisms. It has also been found that some intestinal bacteria such as *Clostridium*, *Desulfovibrio* and *Sutterella* may play a role in the pathogenesis of autism by causing behavioral changes in autistic individuals. In this regard, in order to understand whether the occurrence and development of autism symptoms are caused by intestinal microbiological disorders, it is important to examine the relationship between autism and some specific species in the intestinal microbiota and present various mechanisms. In this review, it is aimed to examine the effects of intestinal microbiota on autism symptoms and the mechanisms between intestinal microbiota and immunological system, intestinal functions and behaviors. In addition, these mechanisms have been discussed with various studies supporting the role of intestinal microbiota in autism. Contemporary information can be a source of hope for many diseases that affect brain and behavior through various mechanisms and may contribute to the improvement of symptoms of neurodevelopmental diseases with changes in intestinal microbiota.

Otizm; kısıtlanmış, yinelenen davranış örünümleri, sözlü ve sözel olmayan iletişimde bozukluk gibi belirtilerle karakterize yaşamın ilk yıllarında ortaya çıkan ve yaşam boyu devam eden karmaşık gelişimsel bir bozukluktur.¹ Otizm klinik olarak karmaşık olup, semptomları kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Birçok faktörün bir araya gelmesiyle oluştuğu düşünülse de diğer pek çok hastalıkta olduğu gibi otizmin de henüz belirlenebilmiş bir nedeni mevcut değildir. Bununla birlikte, santral sinir sistemi (SSS)'nde bir anomali ve beyin ile hücreler arasındaki kimyasal iletilerinde bozukluktan dolayı hastalığın meydana geldiği düşünülmektedir.² Genetik faktörler de hastalığın oluşumunda etkili olabilmektedir. Kardeş ve ikiz çalışmaları da bu bilgiyi doğrulamaktadır. Tek yumurta ikizlerinde, iki kardeşin de otizmlili olma ihtimali, çift yumurta ikizlerinden daha fazladır.³ Genetik faktörlerin yanında; annenin beslenme durumu, ilaç kullanımı, sigara ve alkol kullanımı otizmin oluşum riskini artırmaktadır. Ayrıca, annenin doğum öncesi ve sonrası folat, demir ve çoklu doymamış yağ asitleri kullanımındaki yetersizlikler de önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır.⁴ İlk nöronal gelişim nöral tüpün oluşumu ve beyin gelişimi şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu gelişim insanda gestasyonel dönemin 3-4. haftaları arasında meydana gelmekte ve 2,5 yaşına kadar devam etmektedir. Bundan dolayı annenin beslenmesi, mikrobiyal enfeksiyonları ve prenatal stresi; şizofreni ve otizm gibi nörogelişimsel hastalıklarla yakından ilişkilidir. Beyin ve nöronal gelişim; doğum şekli, annenin yaşı, anne sütü kullanımı gibi faktörlere bağlıdır ve bu faktörler postnatal dönemde de beyin ve nöronal gelişimi etkilemeye devam etmektedir. Aynı zamanda, çocukluk ve adölesan dönem de beyin ve nöronal gelişimde önemli evrelerdir. Bu periyotların şizofreni, otizm, duyu durumu bozuklukları ve birçok nöropsikiyatrik hastalıkların başlangıç dönemini oluşturduğu düşünülmektedir.⁵

Bu bilgilere rağmen otizmin altta yatan asıl nedeni henüz bilinmemektedir. Ayrıca, yapılan klinik çalışmaların yetersiz oluşu hastalığın etiolojisinin anlaşılmasında sınırlamalar oluşturmaktadır. Otizmin gastrointestinal patolojisi ile ilgili çalışma sayılarının artması ve yeni gözlemlerin ya-

pılması bu hastalığın önlenmesi ve iyileştirilmesinde önemli bir adımın atılmasına yardımcı olabilmektedir. Değişen intestinal mikrobiyotaya bağlı olarak bozulan barsak fonksiyonunun davranış değişikliklerine yol açabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, otizmin etiolojisini anlamak ve hastalığa klinik çözümler sağlanması için, çeşitli çalışmalardan yararlanılarak otizm ve mikrobiyota özellikle de intestinal mikrobiyota arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

OTİZM VE MİKROBİYOTA İLİŞKİSİNDE İLERİ SÜRÜLEN MEKANİZMALAR

Otizm ve intestinal mikrobiyota arasındaki ilişkinin açıklanmasında; barsak geçirgenliğinde bozulmalar, toksinlerin üretimi, immünolojik ve metabolik anormallikler gibi çeşitli mekanizmaları sürdürmektedir.

SIZDIRAN BARSAK HİPOTEZİ

“Sızdıran Barsak Hipotezi”, ince ve kalın barsağın epitel bariyer fonksiyonlarında oluşan bir bozulma sebebiyle, çeşitli sayıda ve türde metabolitin kan-beyin bariyerinden dolaşım sistemine geçmesini ifade etmektedir. Barsak epitel hücrelerindeki sıkı bağlantılar epitel bariyer fonksiyonları için elzemdir. Bu sıkı bağlantılar barsak boyunca uzanmaktadır ve komşu epitel hücreleri arasında difüzyon ile geçişi sağlayan birçok proteinden oluşmuştur. Otizmlili bireylerde artan barsak geçirgenliğinin, otizm patogenezindeki barsak-beyin ilişkisinin temelini oluşturduğu düşünülmektedir.⁶

İntestinal yolda çeşitli bakterilerin ürettiği kısa zincirli yağ asitlerinin barsak-kan ve kan-beyin bariyerinden geçerek beyni ve davranışları etkilediği saptanmıştır. Bu bakterilerin ürettiği propiyonik asit ve diğer kısa zincirli yağ asitleri otizm ile ilişkili birçok biyokimyasal süreçte rol oynamakta ve beyin, immün sistem, metabolik fonksiyonlar ve davranışlar üzerinde değişimlere neden olmaktadır. Ayrıca, artan propiyonik asit ve diğer kısa zincirli yağ asit seviyeleri gelişim geriliği, nöbetler, metabolik asidozlar ve gastrointestinal semptomlara neden olmaktadır. Kısa zincirli yağ asitlerinin majör etkileri arasında, karnitin metabolizması ve

sitrik asit döngüsü yolu ile otizm ile ilişkili genlerde mitokondriyal değişimlere neden olabilmektedir.⁷

Barsak inflamasyonu, barsak geçirgenliğini bozan önemli etkiler arasında yer almaktadır. *Clostridia* ve *Desulfovibrio* türlerinin ürettiği toksinler, çeşitli gram-negatif bakterilerin hücre duvarlarını oluşturan lipopolisakkaritler ve endotoksinler ya da barsaktaki çeşitli patojen bakterilerin oluşturduğu sülfatlanmamış fenolik bileşenler ve ağır metaller barsak inflamasyonuna neden olabilmektedir.⁸ Ayrıca, gluten gibi besin allerjenleri de barsak geçirgenliğinin artmasına neden olabilmektedir. Barsaktaki sıkı bağlantıların bozulmasına neden olan önemli faktörlerden biri “zonulin” moleküldür. Zonulin; çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, irritabl barsak sendromu gibi otoimmün hastalıklarda artan seviyelerde seyretmektedir. Otizmlı bireylerde, bozulmuş epitel bariyer fonksiyonu ve glutene karşı oluşan allerjilerden dolayı zonulin molekülü otizm patogeneğinde önemli bir rol oynayabilmektedir.⁹

BARSAK-BEYİN EKSENİ İLİŞKİSİ

Barsak-beyin eksen, barsak ve beyin arasındaki çift yönlü nöronal iletişim sistemidir. Barsak-beyin eksen ile ilgili önceki çalışmalar, irritabl barsak hastalığı gibi gastrointestinal semptomların ağırlıkta olduğu hastalıklara yoğunlaşsa da son zamanlarda barsak-beyin eksen ve davranışlar üzerine yapılan çalışmalara ağırlık verilmiştir. Bu çift yönlü iletişim sistemi, hem nöroendokrin ve nöroimmün mekanizmaları hem de SSS ile enterik sinir sistemini etkilemektedir. Beyinden intestinal mikrobiyotaya sinyali sağlayan birincil bileşenler, SSS'nin sempatik ve parasempatik kollarıdır. Sempatik sistem, barsak salgısını azaltarak ve barsak motor fonksiyonlarını önleyerek barsakta inhibe edici özellik göstermektedir. Stres durumlarında sempatik sinir sistemi aktive olmakta ve barsak hareketliliğini değiştirmektedir.¹⁰

Hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) eksen, intestinal mikrobiyotanın beyni etkilediği diğer bir mekanizmadır. HPA eksen aktive olduğu zaman, kortizol seviyesi ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı artmaktadır. Stres gelişimi ile barsak inflamasyonunun arttığı, intestinal mikrobiyota iç-

eriğinin değiştiği ve bununla birlikte kortikotropin hormonunun seviyelerinin arttığı deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda gözlemlenmiştir. Artan kortikotropin hormonu seviyeleri ile depresyon benzeri davranışların olduğu ve intestinal mikrobiyota içeriğinin değiştiği saptanmıştır.¹¹

Ayrıca intestinal mikrobiyotanın ürettiği metabolitler de kan-beyin bariyerinden geçerek serebral fonksiyonlar üzerinde etkili olabilmektedir. Örneğin; *Lactobacillus rhamnosus* beyin için önemli bir inhibitör nörotransmitter olan gama-bütirik asit [gamma aminobutyric acid (GABA)]'in üretimini sağlamaktadır. Bununla beraber; intestinal mikrobiyota nöradrenalin, dopamin ve serotonin gibi birçok monoaminlerin üretimini sağlamaktadır.¹²

Serotonin (5-hidroksitriptamin veya 5-HT), birçok organda düzenleyici rol oynayan önemli bir monoamindir. Güncel çalışmalarda, serotonin sentezi ve intestinal mikrobiyota arasında bir ilişkinin mevcut olduğu gösterilmiştir. Deney hayvanları üzerinde yürütülen çalışmalarda, intestinal mikrobiyotadaki bakterilerin 5-HT biyosentezini gerçekleştirdiği ve kan ile barsak arasındaki geçişi sağladığı saptanmıştır.¹³

Ayrıca, mikroorganizmadan arındırılmış (germ-free) ve intestinal mikrobiyota transplantasyonu yapılmış deney hayvanlarının karşılaştırıldığı çalışmada; iki grup arasında beyin aktivitesini düzenleyen serebral konsantrasyondaki 38 metabolitte önemli derecede farklılıklar olduğu saptanmıştır.¹⁴

İntestinal mikrobiyota aynı zamanda immün yanıtları düzenleyerek serebral hastalıklarda rol oynamaktadır. Patojen bakteriler ve onların metabolitleri barsak epitellerinden ve makrofajlardan salgılanan proinflamatuvar sitokinleri [interlökin (IL)-1, IL-6] uyarabilmektedir. Artan sitokin seviyeleri depresyon, anksiyete gibi çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklar ile yakından ilişkilidir. Otizmlı bireylerde bağışıklık sisteminde bozulmalar mevcut olmakla birlikte, çeşitli lökosit tiplerinin yanıt oluşturma veya dağılımında bozukluklar, beyin sitokinleri, kemokinler ve diğer inflamatuvar faktörlerin dolaşımında değişiklikler görülmektedir.¹⁵

Diğer bir mekanizma ise barsak-beyin eksenini iletişiminde nöronal devrelerin kullanımınıdır. İntestinal mikrobiyota sinyalleri beyne, vagus siniri aracılığıyla iletilmektedir. Vagus siniri çıkarılmış deney hayvanlarına *Bifidobacterium longum* verildiğinde, kronik kolit kaynaklı anksiyete gelişiminin önemli oranlarda azaldığı gözlenmiştir.¹⁶ Ayrıca *L. rhamnosus*'un stres kaynaklı yükselen kortikosteroidlerin yükselmesini azalttığı ve GABA reseptörlerinin salgılandığı bölgede değişimlere neden olduğu saptanmıştır.¹⁷

İNTESTİNAL MİKROBIYOTADA DEĞİŞİM

İntestinal mikrobiyota, mukozal bariyer zenginliğini artıran gen ekspresyonunu düzenlemesi ve doğum sonrası barsak olgunlaşması gibi kendi fonksiyonları nedeni ile yeni bir insan organı olma düşüncesini de beraberinde getirmiştir.¹⁸ İntestinal mikrobiyota, besin öğelerini çoğunlukla karbonhidratlardan karşılamaktadır. Sindirilemeyen oligosakkaritler, proksimal sindirimden kaçan karbonhidratların fermantasyonu *Bacteroides*, *Roseburia*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* ve *Enterobacter* gibi kolon bakterileri sayesinde konak için zengin enerji kaynağı olan bütirat, propiyonat ve asetat gibi kısa zincirli yağ asitlerinin sentezi ile sonuçlanmaktadır. Bu yağ asitlerinin oluşumuyla ince barsak ve kolondaki pH düşmekte ve bu durum iki etkiye sahiptir. Birincisi, düşük pH intestinal mikrobiyota kompozisyonu için gerekmektedir, ikincisi ise *Enterobacteriaceae* ve *Clostridia* gibi patojen bakterilerin gelişimi önlenmiş olmaktadır.¹⁹

Otizmlili bireylerin intestinal mikrobiyota içerikleri incelendiğinde, sağlıklı bireylere göre oldukça farklı olduğu saptanmıştır. Örneğin; otizmlili bireylerde antibiyotik kullanımı sonucu görülen kronik ishal ve gözlemlenen davranışsal semptomların muhtemel kaynağının *Clostridium spp.* olduğu düşünülmektedir. Bu bakterilerin bir kısmı barsağa yararlı olmakla birlikte, büyük bir çoğunluğu patojen organizmalar değildir. Ancak, *Clostridium tetani* ile *Clostridium perfringens* gibi türler toksinler üretmekte ve insanlarda çeşitli enfeksiyonlara neden olmaktadır. *Clostridium difficile* ise tipik olarak antibiyotik kullanımıyla ilişkili diyareden (psödomembranöz enterokolit) sorumludur.²⁰

Sandler ve ark. tarafından ortaya atılan *Clostridium* hipotezinde ise *Clostridia* türüne karşı aktivitesi olduğu bilinen bir antibiyotik olan vankomisin 6 haftalık tedavisi ile regresif otizmlili çocukların tedavi edilebileceği ileri sürülmüştür. Çalışılan 10 çocuktan sekizinde gastrointestinal semptomların iyileşmesinin yanında, nörodavranışsal semptomlarda iyileşmeler olduğu gözlenmiştir. Vankomisin tedavisi bitiminden sonra, bütün çocuklarda davranışsal semptomların yeniden ortaya çıktığı saptanmıştır.²¹

Ayrıca, otizmlili çocukların intestinal mikrobiyotasında *Prevotella*, *Coprococcus* ve *Veillonellaceae* türlerinin belirgin olarak azaldığı gözlemlenmiştir. Bu değişimlerin spesifik diyetler/ilave diyetler ve gastrointestinal semptomların şiddetiyle yakından ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, otizmlili bireylerdeki diyet farklılıkları veya yeme davranışları "Mikrobiyotayı etkiler." düşüncesi yerine, "İntestinal mikrobiyotaya ait belirli bakteriler otizmi etkilemektedir." düşüncesini desteklemektedir.²²

Otizmlili ve sağlıklı bireylerde farklılık gösteren bir başka tür gram-negatif ve anaerobik özellik gösteren bakteri ise *Desulfovibrio spp.*'dir. 10 otistik çocuk, 9 otistik olmayan kardeş ve 10 otistik olmayan sağlıklı kontrol grubuyla yapılan çalışmada, 4 ay boyunca günde 3 kez olmak üzere; 3 suş *Lactobacillus* (%60), 2 suş *Bifidobacterium* (%25) ve 1 suş *Streptococcus* (%15) takviyesi yapılmıştır. Probiyotik takviyesi öncesinde fekal örnekler incelendiğinde, otistik çocuklarda kontrol grubuna kıyasla *Bacteroidetes/Firmicutes* oranının belirgin olarak düşük olduğu görülmüştür. Otistik çocuklarda *Clostridia* ve *Desulfovibrio* yoğunluğunun kontrol gruplarına göre oldukça fazla olduğu saptanmıştır. Probiyotik tedavisi sonrasında fekal örnekler incelendiğinde, *Bacteroidetes/Firmicutes* oranının arttığı ve *Desulfovibrio* yoğunluğunun azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca, otistik çocuklarda probiyotik tedavisi sonrasında bir inflamasyon belirteci olan tümör nekrozis faktör alfa seviyelerinde azalma gözlemlenmiştir.¹

Sutterella spp., otizmde rol oynadığı saptanan bir diğer bakteri türüdür. 23 otizmlili çocuk, 22 kardeş ve ailesinde otizm olmayan 9 kontrol grubunun fekal örneklerinin incelendiği bir çalışmada, *Sutte-*

rella spp. ve *Ruminococcus torques* miktarlarının yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmada, *Sutterella spp.* ve otizm arasında kesin kanıtlar bulunmasa da *Sutterella spp.*'nin otizmlı çocukların gastrointestinal semptomlarıyla birlikte enfeksiyon göstergesi olabileceği belirtilmektedir.²³

Sutterella türünün otizmdeki rolü *Clostridia* kadar kesin kanıtlara dayalı olmamasına rağmen, *Sutterella spp.*'nin *Betaproteobacteria* sınıfında olması ve *Neisseria gonorrhoeae* ve *Neisseria meningitidis*, *Bordetella pertussis* ve *Burkholderia cepacia* türleriyle benzer ilişkiler göstermesi otizmde rolü olma ihtimalini güçlü kılmaktadır.²⁰

SÜLFÜR METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Otizmlı bireylerde sülfür içeren metionin ve sistein aminoasitlerinin metabolizması ile ilişkili transmetilasyon ve transsülfürasyon metabolik yollarının eksiklikleri mevcuttur. Metionin, transmetilasyon ve transsülfürasyon yollarıyla sistein sentezini sağlamaktadır. Oksidatif stresin metionin sentaz aktivitesini engelleyerek S-adenozil homosisteinin homosisteine dönüşümünü engellediği bilinmektedir. Homosistein, yeniden metillenerek metionine veya sisteine dönüşüm için gerekli bir metabolittir. Bu metabolik eksiklikler birçok zararlı sonucu da beraberinde getirebilmektedir.²⁴ Sistein glutatyon üretimi yaparak, vücudun doğal antioksidanı olma göreviyle ağır toksik metallerin atılımını sağlamaktadır. Ayrıca, kontrol grubu ile kıyaslandığında otizmlı bireylerde ağır metal atılımının bozulmuş olduğu ve civa seviyelerinin arttığı saptanmıştır. Metionin eksikliğinde ise gen salınımında bozulmalar meydana gelmekte ve sonucunda otizm ve diğer hastalıkların oluşumuna neden olabilmektedir.²⁵

İntestinal mikrobiyota, barsak ve karaciğerdeki birçok ksenobiyotik metabolizma enzimlerini etkileyebilmektedir. Bakterilerin ilaçlar üzerindeki etkileri tam olarak keşfedilebilmiş olmamasına rağmen mikrobiyotanın, ksenobiyotiklerin metabolize edilmesini içeren kompleks bir metabolizmaya sahip olmasından dolayı etkileşim hâlinde olduğu insan vücudunun alt sistemlerinde eylem, eğilim ve ilaçların toksisitesinin modüle edilmesinde önemli rollerinin olduğu öngörülmektedir.²⁶ Otizmlı bireylerde özellikle fenolik bileşikler gibi bazı ksenobiyotik bi-

leşenlerde bozulmalar meydana gelebilmektedir. Örneğin; parasetamol gibi ilaçların detoksifikasyonunda ksenobiyotik bileşenine transfer aşamasında sülfat gerekmektedir. Sülfat bileşeninin üretilmesi için sisteine ihtiyaç duyulmaktadır ve bu şekilde oksidatif stresten oluşabilecek hasarlar engellenebilmektedir. Bundan dolayı otizmlı bireyler oksidatif strese, ağır metallerin oluşturabileceği toksik etkilere karşı korunmasız durumdadırlar.²⁷ Ayrıca, metionin transsülfürasyonu ve androjen yollardaki bozukluktan kaynaklı testosteron hormonunda bozukluklar meydana gelmesi, otizmin kızlara kıyasla neden erkeklerde daha fazla görüldüğü sorusuna da yanıt oluşturabilmektedir.²⁸

GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR VE MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ

Otizmlı bireylerde intestinal mikrobiyotanın değişiminden kaynaklı olarak diyare, konstipasyon, kusma veya karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomlar sıklıkla görülmektedir. Ayrıca, çoğu otizmlı bireyde inflamatuvar barsak hastalığının da geliştiği bildirilmektedir. Otizm tanısı konulmuş bebeklerde, gastrointestinal semptomların görülme prevalansının oldukça yüksek olduğu ve bu çocuklarda yaşamın ilk 3 yılında diyare, konstipasyon, besin allerjisi/intoleransı gibi gastrointestinal semptomların daha fazla görüldüğü rapor edilmiştir.²⁹

Gastrointestinal semptomlar ve otizm semptomları arasındaki ilişkinin; mitokondri fonksiyonlarında bozulma ve barsak inflamasyonu arasındaki bir etkileşimden kaynaklandığı düşünülmektedir. Mitokondri enzimlerinde bozulma veya taşınmasında meydana gelen hasarlar otizmlı bireylerde oldukça sık görülmekle birlikte, mitokondriyal diğer hastalıklarda da gastrointestinal semptomlarla çoğunlukla karşılaşmaktadır. Örneğin; intestinal mikrobiyotanın bir yıkım ürünü olan propiyonatin mitokondri metabolizmasını etkileyerek nörotoksisiteye neden olabilen bir mitokondriyal toksin olmasından dolayı mitokondriyal bozukluklar oluşturarak gastrointestinal semptomları tetiklediği düşünülmektedir.³⁰

Ayrıca, otizmlı çocuklarda beraberinde eşlik eden gastrointestinal semptomlar; heksoz (sodyuma bağımlı glukoz taşıyıcıları) ve glukoz taşıyıcılarının, karbonhidratların sindirimini yapan

enzimlerin (sükraz, izomaltaz, maltaz vb.) yapımını sağlayan mesajcı RNA'nın ekspresyonunu azaltmaktadır. Böylece barsak ortamında *Bacteroides spp.*, *Firmicutes spp.* ve *Betaproteobacteria spp.* 'de artışla beraber karbonhidratların sindirimi ile emiliminde bozukluklar meydana gelmektedir. Barsakta sindirilemeyen karbonhidratların birikmesi sonucunda, barsak inflamasyonu oluşmakta ve bu durum otizmlili bireylerde davranışsal problemlerin artmasına neden olmaktadır.³¹

Bununla birlikte bireyin beslenme düzeni, intestinal mikrobiyota içeriğini değiştirerek barsak-beyin eksenini üzerinde etkili olmaktadır. Otizmlili çocukların problemlili yeme davranışları; gastrointestinal semptomları, besin allerjilerini veya metabolik anomalilikleri de beraberinde getirmektedir. Otizmlili çocukların %90'ının yeme ile ilişkili problemlerinin olduğu, süt ve süt ürünleri, kabuklu kuruyemişler ve meyvelere allerjileri olduğu saptanmıştır. Seçici yeme, besini reddetme gibi davranışlar gösteren otizmlili çocuklar genellikle karbonhidrat içeriği yüksek besinler, atıştırmalıklar ve işlenmiş besinleri yemeyi tercih eder iken; meyve-sebze ve protein içeriği yüksek besinleri yemeyi reddettikleri görülmüştür. Yüksek karbonhidrat içerikli besinler ve atıştırmalıklar aşırı kalori alımından dolayı ağırlık kazanımına ve otizmlili çocuklar arasında obezite prevalansının artmasına neden olmaktadır.³²

Otizmlili bireylerin farklı diyet tercihlerinden dolayı intestinal mikrobiyota içeriklerinde farklılık oluşmaktadır. Otizmlili bireylerin fekal örnekleri incelendiğinde, serbest aminoasitlerin oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Bu metabolitler otizmlili çocuklarda yüksek miktarda bulunan proteolitik bakterilerin (örneğin; *Clostridium* ve *Bacteroides*) mevcut olmasıyla ilişkilidir. Glutamin gibi bazı serbest aminoasitlerin aşırı birikmesi nöronal hücre ölümüne neden olmakta ve nöropsikiyatrik hastalıklara öncüllük etmektedir. Otizmlili çocukların fekal örneklerinde ise glutamin düzeylerinin yüksek olduğu; bunun tam tersi olarak da glisin, serin, treonin, alanin, histidin aminoasitlerinin otizmlili çocuklarda düşük olduğu saptanmıştır.³³

Ayrıca, bazı besin öğelerinin otizmlili bireyler üzerinde terapötik etkileri mevcuttur. Glutensiz ve kazeinsiz diyetlerin otizmlili bireylerin semptomlarını iyileştirdiğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Bu

diyetlerin davranışlar üzerinde yararlı etkiler oluşturarak toplumsal reddedilme, sosyal kısıtlamalar, damgalanma gibi olumsuz etkileri minimize ettiği ve otizmlili bireylerin tedavisine yardımcı olduğu belirlenmiştir.³⁴

SONUÇ VE ÖNERİLER

Mevcut çalışmalar, intestinal mikrobiyotanın değişimi ile otizm semptomları arasında güçlü bir ilişkinin olduğuna işaret etmektedir. İntestinal mikrobiyota kompozisyonu çeşitli mekanizmalar ile otistik davranışlarını kontrol edebilmektedir. Ayrıca, yapılan probiyotik takviyelerinin otizm semptomlarını azalttığı saptanmıştır. Probiyotik tedavilerinin otizmlili bireyler üzerindeki olumlu etkilerinden yola çıkılarak, otizmlili bireylerle yapılacak probiyotik çalışmalar yeni bilgiler için yol gösterici olabilmektedir.

Başta diyet olmak üzere; çalışma popülasyonunda, metodolojide ve diğer faktörlerdeki farklılıklar otizm ve mikrobiyota kompozisyonu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara sınırlılık getirmektedir. Bu bilgiler ışığında, otizm ve mikrobiyota ilişkisinin daha iyi anlaşılabilmesi açısından otizmlili bireylerde beslenme ve mikrobiyota ile ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Nedene dayalı ve etki odaklı gelecekte yapılacak olan çalışmalar, mikrobiyota ve otizm arasındaki ilişkinin aydınlatılması için faydalı olacaktır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Gül Eda Kılınç, Mehtap Ünlü Söğüt; **Denetleme/Danışmanlık:** Mehtap Ünlü Söğüt; **Kaynak Taraması:** Gül Eda Kılınç; **Makalenin Yazımı:** Gül Eda Kılınç, Mehtap Ünlü Söğüt; **Eleştirel İnceleme:** Gül Eda Kılınç, Mehtap Ünlü Söğüt.

KAYNAKLAR

- Tomova A, Husarova V, Lakatosova S, Bakos J, Vlkova B, Babinska K, et al. Gastrointestinal microbiota in children with autism in slovakia. *Physiol Behav* 2015; 138:179-87.
- De Angelis M, Piccolo M, Vannini L, Siragusa S, De Giacomo A, Serrazanetti DI, et al. Fecal microbiota and metabolome of children with autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified. *Plos One* 2013;8(10):1-18.
- Colvert E, Tick B, McEwen F, Stewart C, Curran SR, Woodhouse E, et al. Heritability of autism spectrum disorder in a UK population-based twin sample. *JAMA Psychiatry* 2015;72(5):415-23.
- Kim YS, Leventhal BL. Genetic epidemiology and insights into interactive genetic and environmental effects in autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 2015;77(1):66-74.
- Borre YE, O'Keefe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med* 2014; 20(9):509-18.
- Makowska M, Kasarello K, Bialy M, Sajdel-Sulkowska EM. Autism: "leaky gut", prematurity and lactoferrin. *Austin J Autism & Relat Disabil* 2016;2(3):1021.
- MacFabe DF. Enteric short-chain fatty acids: microbial messengers of metabolism, mitochondria, and mind: implications in autism spectrum disorders. *Microb Ecol Health Dis* 2015;26(1):1-14.
- Heberling CA, Dhurjati PS, Sasser M. Hypothesis for a systems connectivity model of autism spectrum disorder pathogenesis: links to gut bacteria, oxidative stress, and intestinal permeability. *Med Hypotheses* 2013;80(3): 264-70.
- Lázaro CP, Pondé M, Rodrigues LE. Opioid peptides and gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorders. *Rev Bras Psiquiatr* 2016;38(3):243-6.
- Li Q, Zhou JM. The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. *Neuroscience* 2016;324: 131-9.
- Park AJ, Collins J, Blennerhassett PA, Ghia JE, Verdu EF, Bercik P, et al. Altered colonic function and microbiota profile in a mouse model of chronic depression. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25(73):733-e575.
- Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Minireview: gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol* 2014;28(8):1221-38.
- Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015;161(2):264-76.
- Matsumoto M, Kibe R, Ooga T, Aiba Y, Sawaki E, Koga Y, et al. Cerebral low-molecular metabolites influenced by intestinal microbiota: a pilot study. *Front Syst Neurosci* 2013;7(9):1-19.
- Vuong HE, Hsiao EY. Emerging roles for the gut microbiome in autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry* 2017;81(5):411-23.
- Bercik P, Verdu EF, Foster JA, Macri J, Potter M, Huang X, et al. Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice. *Gastroenterology* 2010;139(6):2102-12.e1.
- Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan T, et al. Ingestion of lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Pnas* 2011;108(38):16050-5.
- Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. *Nutr Rev* 2015;73 Suppl 1:32-40.
- Goffredo M, Mass K, Parks EJ, Wagner DA, McClure EA, Graf J, et al. Role of gut microbiota and short chain fatty acids in modulating energy harvest and fat partitioning in youth. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(11):4367-76.
- Ding HT, Taur Y, Walkup JT. Gut microbiota and autism: key concepts and findings. *J Autism Dev Disord* 2017;47(2):480-9.
- Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER, Buchanan CP, Maxwell AP, Väisänen ML, et al. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J Child Neurol* 2000;15(7):429-35.
- Kang DW, Park JG, Ilhan ZE, Wallstrom G, Labaer J, Adams JB, et al. Reduced incidence of prevotella and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. *PLoS One* 2013;8(7):1-14.
- Wang L, Christophersen CT, Sorich MJ, Gerber JP, Angley MT, Conlon MA. Increased abundance of *Sutterella* spp. and *Ruminococcus torques* in feces of children with autism spectrum disorder. *Mol Autism* 2013; 4(42):1-4.
- Palego L, Betti L, Giannaccini G. Sulfur metabolism and sulfur-containing amino acids derivatives-II: autism spectrum disorders, schizophrenia and fibromyalgia. *Biochem Pharmacol (Los Angel)* 2015;4(1):1-7.
- Goldani AA, Downs SR, Widjaja F, Lawton B, Hendren RL. Biomarkers in autism. *Front Psychiatry* 2014;5(100):1-13.
- Aziz RK, Saad R, Rizkallah MR. Pharmacomicrobiomics or how bugs modulate drugs: an educational initiative to explore the effects of human microbiome on drugs. *BMC Bioinformatics* 2011;12(Suppl 7):A10.
- Good P. Did acetaminophen provoke the autism epidemic? *Altern Med Rev* 2009;14(4): 364-72.
- Geier DA, Geier MR. A clinical and laboratory evaluation of methionine cycle-transsulfuration and androgen pathway markers in children with autistic disorders. *Horm Res* 2006;66(4):182-8.
- Bresnahan M, Hornig M, Schultz AF, Gunnes N, Hirtz D, Lie KK, et al. Association of maternal report of infant and toddler gastrointestinal symptoms with autism: evidence from a prospective birth cohort. *JAMA Psychiatry* 2015;72(5):466-74.
- Frye RE, Rose S, Slattery J, MacFabe DF. Gastrointestinal dysfunction in autism spectrum disorder: the role of the mitochondria and the enteric microbiome. *Microb Ecol Health Dis* 2015;26:1-17.
- Williams BL, Hornig M, Buie T, Bauman ML, Cho Paik M, Wick I, et al. Impaired carbohydrate digestion and transport and mucosal dysbiosis in the intestines of children with autism and gastrointestinal disturbances. *PLoS One* 2011;6(9):1-21.
- Hill AP, Zuckerman KE, Fombonne E. Obesity and autism. *Pediatrics* 2015;136(6):1051-61.
- De Angelis M, Francavilla R, Piccolo M, De Giacomo A, Gobbetti M. Autism spectrum disorders and intestinal microbiota. *Gut Microbes* 2015;6(3):207-13.
- Mari-Bauset S, Zazpe I, Mari-Sanchis A, Llopis-González A, Morales-Suárez-Varela M. Evidence of the gluten-free and casein-free diet in autism spectrum disorders: a systematic review. *J Child Neurol* 2014;29(12):1718-27.