

Otizm Spektrum Bozukluğunun Enterik Sinir Sistemi ile İlişkisi

The Relationship Between Autism Spectrum Disorder and the Enteric Nervous System

Rabet Gözil¹, Esmâ Deniz Barç^{2,3}, Meltem Bahçelioğlu⁴

¹Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Yüksek İhtisas Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Odyometri programı, Ankara, Türkiye

⁴Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı ve NÖROM, Ankara, Türkiye

ÖZ

Bu derlemenin amacı, otizm spektrum bozukluğunda enterik sinir sisteminde olan değişikliklerle ilgili çalışmalarını değerlendirecek günümüz gelişmelerini ortaya koymaktır. Otizm spektrum bozukluğu, sosyal iletişimi negatif etkileyen, bozulmuş tekrarlayan davranışlar sergileyen genetik ve çevresel olarak değişkenlik gösteren kısıtlı sosyal iletişimle karakterize olan nörodejeneratif bozuklukların kombinasyonudur. Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabında (DSM-V); otizm spektrum bozukluğu, otistik bozukluk, Asperger bozukluğu, çocukluk çağı dezintegratif bozukluğu ve başka türlü tanımlanmayan yaygın gelişimsel bozukluk olarak alt gruplara ayrılarak tanımlanmıştır. Otizm spektrum bozukluğunun nöropatolojisinde serebellum, limbik sistem ve korteksteki belirli beyin alanlarının etkilendiği bildirilmiştir. Enterik sinir sistemi, bağırsak beyin eksenini oluşturan çok önemli bir yapıdır. Enterik sinir sistemi gastrointestinal fonksiyonun birçok yönünü koordine etmekten sorumlu olan nöron ve glial hücre ağından oluşmaktadır. Enterik sinir sistemi; gastrointestinal kanalda lokal hareketliliğin kontrolü ve koordinasyonundan, sıvıların mukoza epiteli boyunca hareketinden, kan akışındaki değişikliklerden ve bağışıklık sistemi ile etkileşimlerde görev almaktadır. Otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde bağırsak beyin arasındaki iletişimin bozulması bağırsak beyin ekseninin uyumsuzluğu ile sonuçlanmaktadır. Bunlara bağlı olarak sindirim sorunları ve gastrointestinal disfonksiyon ortaya çıkmaktadır. Bağırsak- beyin ekseninde çift yönlü iletişim sayesinde her iki sistemde oluşan sorunlar karşılıklı olarak sistemler üzerinde olumsuz etkiler oluşturabilmektedir. Otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde de enterik sinir sisteminde oluşan değişiklikler nedeniyle gastrointestinal sorunlar görülmektedir. Bu sorunların çözümü için otizm spektrum bozukluğu ve enterik sinir sistemi ilişkisi konusunda daha fazla araştırmaya gereksinim vardır. Bu araştırmalar sonucunda otizm spektrum bozukluğunda gastrointestinal sorunların iyileştirilmesi otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde genel yaşam kalitesini artıracaktır.

Anahtar Sözcükler: Otizm spektrum bozukluğu, enterik sinir sistemi, gastrointestinal semptom

ABSTRACT

The aim of this review is to evaluate the studies on changes in the enteric nervous system in autism spectrum disorder and to present current developments. Autism spectrum disorder is a combination of neurodegenerative disorders characterised by genetically and environmentally variable restricted social communication with impaired repetitive behaviours that negatively affect social communication. According to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V), autism spectrum disorder is subdivided into autistic disorder, Asperger's disorder, childhood disintegrative disorder and pervasive developmental disorder not otherwise specified. It has been reported that certain brain areas in the cerebellum, limbic system and cortex are affected in neuropathology of autism spectrum disorder. The enteric nervous system is a major component of the gut-brain axis. The enteric nervous system is composed of a network of neurons and glial cells responsible for coordinating many aspects of gastrointestinal function. The enteric nervous system is responsible for the control and coordination of local motility in the gastrointestinal tract, the movement of fluids through the mucosal epithelium, changes in blood flow and immune system interactions. Impaired communication between the gut and brain resulting in incompatibility of the gut-brain axis in people with autism spectrum disorder. Digestive problems and gastrointestinal dysfunction occur depending on these. By means of bidirectional communication on the intestine-brain axis, problems occurred in both systems may have negative effects on the systems in mutual way. People with autism spectrum disorder also have gastrointestinal problems because of changes in the enteric nervous system. More studies on the relationship between autism spectrum disorder and enteric nervous system are needed to solve these problems. As a result of these studies, improvement of gastrointestinal problems in autism spectrum disorder will improve the overall quality of life in people with autism spectrum disorder.

Keywords: Autism spectrum disorder, enteric nervous system, gastrointestinal symptom

Cite this article as: Gözil R, Barç ED, Bahçelioğlu M. Otizm Spektrum Bozukluğunun Enterik Sinir Sistemi ile İlişkisi. YIU Sağlık Bil Derg 2024;5:31-41

Giriş

Otizm spektrum bozukluğu, sosyal iletişimi negatif etkileyen, bozulmuş tekrarlayan davranışlar sergileyen genetik ve çevresel olarak değişkenlik gösteren kısıtlı sosyal iletişimle karakterize olan nörodejeneratif bozuklukların kombinasyonudur (1). Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika’da otizm prevalansı %1 iken dünya da her 59 çocuktan birinde, yetişkinlerde ise her 100 yetişkinden birinde görülmektedir (1). Otizmin sıklığı cinsiyete göre farklılık göstermektedir (2,3). Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabına (DSM-V) göre erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre dört kat fazla iken, Türkiye epidemiyolojik verilerine göre ise bu oran 4,6:1 olarak bildirilmiştir (2,3). Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabında (DSM-V); otizm spektrum bozukluğu; otistik bozukluk, Asperger bozukluğu, çocukluk çağı dezintegratif bozukluğu ve başka türlü tanımlanmayan yaygın gelişimsel bozukluk olarak alt gruplara ayrılarak tanımlanmıştır (4). Otizm spektrum bozukluğu birçok sistemi etkileyerek fonksiyon kayıplarına neden olmaktadır. Otizm spektrum bozukluğunda, bilişsel, davranışsal semptomlar dışında gastrointestinal bozuklukların meydana geldiği bildirilmektedir (1,5-18). Otizm spektrum bozukluğu olan bireylerin genel popülasyona göre sıklıkla ishal/kabızlık, karın ağrısı yaşadıkları belirtilmiştir (1,5-18). Bu bağlamda; ortaya çıkan gastrointestinal disfonksiyonun bağırsaklarda yer alan enterik sinir sisteminin yapısındaki değişikliklere bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (19).

Çalışmamızda, otizm spektrum bozukluğunda enterik sinir sisteminde olan değişikliklerle ilgili çalışmaları değerlendirerek günümüz gelişmelerini ortaya koymayı amaçlamaktayız.

Otizm Spektrum Bozukluğunun Nöroanatomisi

Otizm spektrum bozukluğunun nöropatolojisinde beyincik, limbik sistem ve kortekste belirli beyin alanlarının etkilendiği bildirilmiştir (20). Bu oluşumların tamamı değil belirli bölgelerinin etkilenebildiği belirtilmiştir (20). Bu oluşumlar amigdalanın belirli çekirdekleri, fusiform yüz bölgesi gibi yapılardır (20). Beynin ön kısmının erken ve aşırı büyümesi ile karakterize olan ve buna bağlı olarak değişen kortikal organizasyonun bütün bağlantılarının etkilendiği saptanmıştır (20). Anomaliler arasında sitoarkitektonik laminer farklılıklar, fazla beyaz cevher nöronları, GABAerjik serebellar Purkinje hücrelerinin sayısında azalma ve gelişimsel olarak izlenebilen anomalilere neden olan diğer olayların da yer aldığı tespit edilmiştir (20).

Donovan ve Basson (21) yaptıkları çalışmada otizm spektrum bozukluğu olan bireylerin beyinde çok sayıda nöroanatomik farklılıklar bildirmişlerdir (21). Bunlar manyetik rezonans görüntüleme ile ölçülen bölgeye özgü hacimsel değişiklikler, gri veya beyaz maddede spesifik bozukluklar ve postmortem beyin dokusunda tespit edilen hücresel farklılıklar olarak tanımlanmıştır (21). Ayrıca kortikal alanlarda aşırı büyüme

de dâhil olmak üzere neokortikal yapısal farklılıkların ortaya çıkabileceği belirtilmiştir (20). Hipokampus, limbik sistem, entorinal korteks ve amigdalada daha küçük hücre boyutu ve artmış hücre yoğunluğu her yaştan otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde gözlemlendiği bildirilmiştir (22). Genç otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde, prefrontal kortekste nöron sayısında artış ve Broka’nın Diagonal Bandının dikey kolunda anormal derecede genişlemiş hücreler olduğu gösterilmiştir (21).

Otizm Spektrum Bozukluğunda Serebellumda Görülen Değişiklikler

Serebellum, motor, öğrenme ve kasların koordinasyonu sağlayan önemli bir organdır (20). Son yıllarda, anatomik, deneysel ve nörogörüntüleme çalışmaları, serebellumun konuşma ve motor işlevlerinin yanı sıra duygusal düzenleme de bilişsel işlevleri desteklediği gösterilmiştir (23). Ayrıca, serebellumun otizm spektrum bozukluğunda beyin etkilenen kilit bölgelerinden biri olduğu vurgulanmıştır (23). Otizm spektrum bozukluğundaki serebellar bulgular, nöral yapı ve fonksiyonun çeşitli seviyelerinde gelişimsel farklılıklar olduğu gösterilmiştir (23). Bu nedenle serebellumun, davranışsal değişiklikleri olan otizm spektrum bozukluğunda önemli bir işlevi olduğu bildirilmiştir (23). Sentral serebellar vermiş lobüllerinin (VI+VII) hipoplazisi, otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde beyinlerinde tespit edilen ilk nöroanatomik değişikliklerdir (21).

Ayrıca, serebellumda, serebellar çekirdeklerde artış, Purkinje hücre sayısının serebellar hemisferinin arşiserebellar ve neoserebellar kortekslerinde azalma, akson yoğunluk değişikliği, beyaz maddede bozulmuş miyelin varlığı, gri madde hacminin azaldığı bildirilmiştir (21,23). Fareler ile yapılan deneysel bir çalışmada, tüberoz skleroz geni Tsc1’in özellikle gelişmekte olan serebellumun Purkinje hücrelerinde inaktivasyonu nedeniyle farelerde otizm benzeri davranış gösterdiği saptanmıştır (24).

Serebellar disfonksiyonun otizm spektrum bozukluğuna yol açabileceği tartışmaları yoğun bir şekilde devam etmektedir (21). Primatlardan elde edilen veriler, serebellumun serebro-serebellar bağlantılar aracılığıyla otizm spektrum bozukluğunda bozulan motor ve diğer kortikal alanların aktivitesini de etkilediğini ortaya koymuşlardır (21,25).

Otizm Spektrum Bozukluğunda Korpus Amigdalada Görülen Değişiklikler

Amigdalanın görevi korku, haz ve agresyon gibi duygusal durumları yönetmektir (21).

Otizm spektrum bozukluğunda korpus amigdalada anormal büyüme görüldüğü bildirilmiştir (24). Bu nedenle otizm spektrum bozukluğunda sosyal etkileşim, ödül tahmini, duygusal hafıza, yüz, duygu tanımadaki bozukluklar, amigdala ve ilişkili yapıların işlev bozukluğunun göstergesi olabileceği

tanımlanmıştır (21). Özellikle otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda amigdalanın boyutunda meydana gelen değişiklikler nedeniyle yapılan bir çalışmada toplam 89 çocuktan (1-5 yaş) elde edilen veriler sonucunda sağ ve sol amigdala boyutlarının, toplam beyin hacmine göre arttığı ortaya koyulmuştur (21).

Otizm Spektrum Bozukluğunda Frontal Kortekste Görülen Değişiklikler

Otizimde görülen sosyal etkileşim ve emosyonel bozukluklar nedeniyle, frontal kortekste meydana gelen anomaliler de önem kazanmaktadır (21,22). Anormal kortikal büyüme, kortikal kalınlıkta değişiklikler, bu bölgede meydana gelen nöronların düzensizliği ve diğer bölgelerle bağlantı bozukluklarının meydana geldiği bildirilmiştir (21). Frontal korteks, karar verme, planlama, bellek, emosyonel, sosyal davranış, öğrenme ve iletişim gibi kognitif işlevleri kontrol etmektedir (21,22). Yüksek işlevli otizm olarak da adlandırılan gecikmiş dil gelişimine sahip otizm spektrum bozukluğu olan yetişkinler üzerinde yapılan bir manyetik rezonans görüntüleme çalışmasında, frontal, oksipital, temporal, parietal, singulat ve fusiform giruslarda kortikal kalınlığın arttığı, supramarginal ve postsentral girus ile presentral giruslarda da kortikal kalınlığın azaldığı gözlenmiştir (22).

Otizm Spektrum Bozukluğunun Nörofizyolojisi

Otizm spektrum bozukluğunda beynin nörofizyolojik yapılanmasının değiştiği bildirilmiştir (20). Son yıllarda yapılan çalışmalar; moleküler olayların transkripsiyon, translasyon, sinaptik iletim, epigenetik ve immünoenflamatuvar yanıtlar gibi patolojik süreçlere dâhil olduğu bildirilmiştir (26). Otizm spektrum bozukluğu olan bireylerin beyinlerinde astrositler, mikroglial aktivasyon, bağırsak mikrobiyotasının neden olduğu nöroinflamasyon ve immün disregülasyon arasındaki korelasyonlarda patolojik mekanizmaların yer aldığı saptanmıştır (26). Özellikle, hamilelik sırasında enfeksiyonun, bebeğin sinir sistemini etkileyerek maternal immün aktivasyonu indüklediği tespit edilmiştir (27). Bu bağışıklık tepkilerinin, sosyal etkileşim ve iletişimde bozulmalara neden olarak, otizmin patofizyolojisinde kilit bir rol oynadığı bildirilmiştir (27).

Otizm spektrum bozukluğunda gözlenen işlevsiz bağışıklık aktivitesi, bağışıklık sisteminin hem doğal hem de adaptif kollarını kapsar ve her iki alandaki pertürbasyonların nörolojik gelişim üzerinde etkili olduğu saptanmıştır (27,28). Beyin dokusu, beyin-omurilik sıvısı, dolaşımdaki kan ve gastrointestinal dokular dâhil olmak üzere otizm spektrum bozukluğunda normalin dışındaki seviyelerde gözlenen sitokinler, nöronal yaşamı ve proliferasyonu değiştirebilir (27,28). Benzer şekilde, otizm spektrum bozukluğunda gözlenen hücresel işlev bozukluğu, sitokin üretimi, anormal hücre lizisi ve beyin-reaktif antikorların üretimi dâhil olmak üzere çeşitli şekillerde atipik merkezi sinir sistemi işlevine katkıda bulunabilir (28). Otizm spektrum

bozukluğunda; dinlenme durumu elektroensefalografisindeki izlemlerin otizm spektrum bozukluğu biyobelirteci olarak kullanıldığı bildirilmektedir (29).

Enterik Sinir Sistemi

Enterik sinir sistemi, gastrointestinal fonksiyonun birçok yönünü koordine etmekten sorumlu olan nöron ve glial hücre ağından oluşmaktadır (30). Enterik sinir sisteminin; gastrointestinal kanalda lokal hareketliliğin kontrolü ve koordinasyonundan, sıvıların mukoza epiteli boyunca hareketinden, kan akışındaki değişikliklerden ve bağışıklık sistemi ile etkileşiminden sorumlu olduğu bildirilmektedir (30). Omurgalılardan izole edilen bağırsak segmentlerinin, bağırsağın beyin ve omurilikle bağlantısının kesilmiş olmasına rağmen, belirli uyarılara yanıt verebildiği 1700'lü yılların ortalarından beri enterik sinir sisteminin varlığını ortaya koymaktadır (31). Bağırsağın lokal uyarımının bağırsağın izole segmentlerinde polarize tepkiler uyandırabileceği bildirildikten hemen sonra lokal uyarımı takiben köpek bağırsağının dışa dönük segmentlerinde polarize sinirsel tepkilerin varlığı doğrulanmış ve bağırsağın lokal olarak uyarılmasının, uyarılan noktanın üstünde eksitasyon ve altında inhibisyon ürettiğini saptamışlardır (31). Bununla birlikte, günümüzde yaygın olan '*peristaltik refleks*' teriminin, izole bağırsak segmentleri boyunca içeriğin gerçek itişini tanımlamak için Tredelenburg tarafından kullanıldığı bildirilmiştir (31).

Enterik Sinir Sisteminin Embriyolojisi

Embriyonik gelişim sırasında, multipotent ve yüksek oranda göç edebilen mezenkimal benzeri hücre tipi olan nöral krest hücresi, epitelyal-mezenkimal geçiş yoluyla kapanan kraniyal nöral kıvrımlardan ve gövde nöral tüpünün kapalı kıvrımlarından ayrılmaktadır (32). Bu yeni oluşan hücreler, nöral tüpün belirli aksiyal seviyelerinden (kraniyal, kardiyak, vagal, gövde ve sakral) ortaya çıkar (32). Çoklu organ primordiumlarını kolonize etmek için embriyo boyunca yoğun bir şekilde göç ederek başın bağ dokusu, endokrin hücreler, melanositler ve enterik sinir sistemi ile periferik sinir sisteminin glia ve nöronları dâhil olmak üzere çeşitli hücre tiplerine farklılaşır (32).

Enterik sinir sistemi prekürsörleri, nöral tüpün vagal ve sakral segmentlerinden köken almaktadır (33). Vagal nöral krest, enterik sinir sistemi prekürsörlerinin ana kaynağıyken, sakral nöral krest distal bağırsağa ve ön gövde nöral krest ön bağırsak enterik sinir sistemine küçük bir katkı sağlamaktadır (33). Vagal nöral krest hücreleri enterik sinir sisteminin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır (33). Farede embriyonik 9,5. günde ve insan embriyolarında 4. haftadan önce preenterik nöral krest türevi hücreler (pre-ENCDC'ler) ön bağırsağı istila ederek, bağırsak boyunca rostrokaudal yolculuklarına başlamaktadır (33). Farelerde embriyonik 14. günde ve insanlarda 7. haftada, bu göç tamamlanmaktadır (33). Farelerde ve insanlarda, nöral krest türevi hücreler bağırsağı ilk kez kolonize ettikten sonra

içe doğru radyal olarak göç ederek miyenterik ve submukozal pleksusları oluşturan iki ganglion katmanını meydana getirir (33). Nöral krest türevi hücreler göç ettikçe, çoğalarak nöronlara ve glia'lara farklılaşmaktadır (33). Yapısal ve işlevsel bir enterik sinir sistemi oluşturmak için enterik nöral krest hücreleri; hücre çoğalması, hücre sağkalımı, yönlendirilmiş göç, konsantrik pleksuslar halinde örüntüleme, nöronal, glial hücreler ve bunların alt tiplerine farklılaşma, ganglion oluşumu, akson uzaması ve sinaptogenez gibi temel işlevleri yerine getirmektedir (32).

Enterik Pleksuslar

Enterik sinir sisteminde iki ana ganglionlu pleksus (miyenterik, submukozal) ve birkaç küçük pleksus yer almaktadır (30-37).

Miyenterik Pleksus (Auerbach Pleksusu)

Miyenterik pleksus adıyla da bilinen Auerbach pleksusu, tüm gastrointestinal sistem boyunca uzanan ve çoklu düz kas katmanlarını innerve eden bir grup gangliyonlu oluşmaktadır (36). Bu sinir topluluğu, muskularis externa'nın, sirküler iç ve longitudinal dış kas tabakaları arasında uzanan bir sinir şeridi, küçük ganglion ağıdır ve çoğunlukla gastrointestinal motilitenin kontrolünden sorumludur (30-36). Ağ, daire çevresinde gastrointestinal yol boyunca sürekli (35). Tek sinir hücresi gövdeleri, genellikle bir sinir teline bitişik olan, pleksusun ana ağ örgüsü dışında görülür (35). Ganglionlar bazen pleksusun düğümleri olarak anılırlar, çünkü bunlar sinir zincirlerinin birleşme yerlerinde uzanırlar, bunlar da internodal veya interganglionik iplikler veya sıklıkla interganglionik bağlar olarak adlandırılırlar (35).

Miyenterik pleksus, primer pleksus, sekonder pleksus ve tersiyer pleksuslardan oluşur (36,37). Ganglion ve internodal iplikçikler birlikte, miyenterik pleksusun birinci ağını meydana getirir (36,37). Pleksusun sekonder ağını oluşturan, daha büyük sinir demetleri, birincil internodal iplikçiklerden dallar alır veya gangliyonlu ortaya çıkarlar, ancak genellikle bitişik ganglionları birbirine bağlamazlar (34,35,37). Sekonder pleksuslar, sirküler kas demetleri ile paralel olarak uzanırlar ve çoğu zaman iç içe geçmiş şeritleri çaprazlarlar (36,37). Tersiyer pleksus ise primer pleksus tarafından oluşturulan ağ örgüsü arasındaki boşluklarda dolaşan ince sinir demetlerinden ortaya çıkar (35-37). Tersiyer pleksusun sinir demetleri, primer internodal iplikçiklerden, ganglionlardan ve sekonder iplikçiklerden oluşurlar (35-37). Merkezi sinir sisteminden bağımsız olarak hareket etmektedir (35,36). Merkezi sinir sistemi ve enterik sinir sistemini birbirine bağlayan otonom sinir sisteminden innervasyon almaktadır (36).

Auerbach pleksusu enterik sinir sisteminin iki önemli bileşeninden biridir (33,35,36). Özofagustan rektuma kadar uzanan, birbirine bağlı nöronlardan oluşmaktadır (36). Eksitator ve inhibitör motor nöronlar bağırsaklardaki düz kas hücrelerinin elektriksel bir sinsityum (Birden fazla hücrenin aralarındaki hücre zarını yok ederek çok çekirdekli tek bir hücre olmaları durumu) içinde var

olmasını sağlamaktadır (36). Bu sinyallerin kontrolü, bu düz kasların gevşemesine veya kasılmasına neden olabilen çeşitli nörotransmitterler tarafından başlatılmaktadır (36). Bu sürecin sonucu olan belirli hareket kalıpları, gıdaları gastrointestinal sistem boyunca taşıyan peristaltizmi oluşturmaktadır (36). Bu sürece dâhil olan çok sayıda nörotransmitter bulunmaktadır (31-37). Bağırsak gevşemesinden sorumlu olanların en önemlileri vazoaaktif intestinal peptid (VIP), nitrik oksit, hipofiz adenilat siklaz aktive edici peptid ve pürindir (32-37). Alternatif olarak, bağırsak kasılmasının uyarılması çoğunlukla taşikininler ve asetilkolinden kaynaklanmaktadır (31-33,36). Gastrointestinal sistem boyunca Cajal'ın interstisyel hücreleriyle birlikte hareket ederek, distal gevşeme ve proksimal kasılma arasında gidip gelen sistem, atıkların vücut içinde ve dışında hareketini kolaylaştırmaktadır (31,35,36). İnnervasyon öncelikle dorsal motor çekirdekte kaynaklanan vagal efferentler tarafından olmaktadır (34-36). Miyenterik pleksus ayrıca pelvik splanknik sinirlerden de bir miktar innervasyon alır (35-37). Bu sinirler miyenterik pleksusta boncuk zinciri benzeri terminaller oluşturur (36,37).

Submukozal Pleksus (Meissner Pleksusu)

Meissner pleksusu olarak da bilinen submukozal pleksus, submukozal bölgede sirküler kas ve mukoza arasında yer alır (32-35). Submukozal pleksus en çok ince ve kalın bağırsakta ganglionlu bir ağ olarak belirgindir (35). Özofagusta ganglionlu bir pleksus olarak bulunmaz ve midenin submukozal alanında seyrek (35). İnsanlarda bağırsak submukozal pleksusu, muskularis mukozanın serozal tarafında bulunan bir iç submukozal ağdan ve dairesel kas tabakasının luminal tarafına bitişik bir dış pleksustan oluşur (34). İnsan ince ve kalın bağırsağında, iç ve dış pleksuslar arasında üçüncü bir ara pleksus bulunur (34). Submukozal pleksus lümen ortamının algılanması, gastrointestinal kan akışının düzenlenmesi, epitel hücre fonksiyonları ve sekresyonu kontrol etmektedir (37).

Bu pleksuslar, lokal olarak bağırsak epitelinin entero-endokrin hücreleri ve glial hücrelerinden, distal olarak merkezi sinir sisteminin otonom nöronlarından, sistemik olarak hormonal sinyallerle, mikrobiyota ve lümen içeriği gibi farklı yoldan sürekli uyarı almaktadır (1,31,32,34).

Mukozal Pleksus

Mukozal pleksusun ince sinir lifleri sırasıyla interglandüler, periglandüler ve subglandüler ağları oluşturmak üzere, tübüler bezler arasında glandüler epitele yakın ve funduslarını bir yuva gibi çevreleyen lamina propria bağ dokusunda belirgindir (34,37). Sinir demetleri çoğunlukla düz kas hücrelerinin uzun eksenlerine paralel uzanmaktadır (34,37).

Subserozal Pleksus

Subserozal pleksus, longitudinal kas tabakası ile mezotelyum arasındaki subserozal tabakada bulunmaktadır (38). Vagus siniri aracılığıyla ekstrinsik lifleri ve splanknik sinirler tarafından

Tablo 1. Dogiel tarafından sınıflandırılan nöron çeşitleri ve özellikleri (30,31,34,35,37)

Nöron Çeşitleri	Nöron özellikleri
Tip I nöronlar	Bir aksonu ve en fazla 20 tane dendriti bulunmaktadır.
Tip II nöronlar	Bir aksonu ve aksonlara benzeyen en fazla 16 tane uzun dendriti bulunmaktadır. Enterik refleksi uyandıran fizyolojik uyarılara doğrudan tepki vermeleri nedeniyle enterik refleks yollarının ilk nöronları oldukları sonucuna varılmıştır
Tip III nöronlar	Bir aksonu ve en fazla 10 tane dendriti bulunmaktadır. En yaygın "multipolar" enterik nöronlardır.
Tip IV nöronlar	Bir aksonu kısa dendritleri bulunmaktadır. Miyenterik pleksustan mukozaya projekte olurlar. Sekretomotor nöronları temsil edebilirler.
Tip V nöronlar	Uzun dallanmış dendritleri bulunmaktadır. Dikkat çekici kümeler olarak görülürler.
Tip VI nöronlar	Bir aksonu ve ince dendritleri (aksonal dendritler) bulunmaktadır.
Tip VII nöronlar	Nadir olarak bulunmaktadır. İnsan, köpek ve domuzda tanımlanmıştır

taşınan sempatik postganglionik aksonları içeren sinir liflerinden oluşmaktadır (37). Özofagus, mide ve rektumun ön kısmında bulunmaktadır (37).

Destek Hücreleri

Enterik glia hücresi

Enterik sinir sisteminin glia hücreleri, merkezi ve periferik glialardan farklı olarak gastrointestinal duvarın tüm katmanlarına yayılan geniş bir ağ oluşturmaktadır (33,35,39). Tipik bir enterik glia hücresi, enterik ganglionlardaki nöron hücre gövdeleri ve interganglionik bağlantılardaki sinir lifi demetleri ile ilişkili, düzensiz, yıldız şeklinde, küçük hücreler olarak tanımlanmaktadır (39). Enterik glia ve nöronlar arasındaki yıldız görünümü ve yakın fiziksel ilişki, merkezi sinir sistemindeki astrositler ve nöronlar arasındaki ilişkiyle benzerlik göstermektedir (35,39). Aslında, enterik glia ve astrositler elektrofizyolojik özellikleri ve benzer proteinleri içerdikleri için moleküler düzeyde de benzemektedirler (39). Enterik glia hücresinin, enterik nöronlar ve diğer komşu hücre tipleriyle multipl çift yönlü iletişimi sayesinde majör gastrointestinal fonksiyonları düzenlediği bildirilmektedir (39). Son yıllarda ki çalışmalar, enterik glia hücresinin bağırsak duvarında farklı lokalizasyon, fenotip ve aktivite ile ilişkili heterojen bir popülasyonu temsil ettiği öne sürülmektedir (39).

Enterik glia hücreleri arasındaki morfolojik farklılıklara dayanarak enterik glial hücre popülasyonları sınıflandırılmıştır (39). Enterik glia tipleri ile astrositler arasındaki benzerlik nedeniyle merkezi sinir sisteminin protoplazmik astrositlerine benzeyen kısa ve düzensiz dallanmaya sahip yıldız şeklindeki intraganglionik gliaları "protoplazmik" veya "tip I" enterik gliositler olarak tanımlamışlardır (39). Merkezi sinir sisteminin beyaz cevher yollarının fibröz astrositlerine benzeyen interganglionik lif yolları içindeki uzun gliaları "fibröz" veya "tip II" enterik gliositler, birkaç uzantıya sahip subepitelyal gliaya "mukozal" veya "tip III" enterik gliositler olarak isimlendirilmişlerdir (39). Kas sisteminde sinir lifleriyle birlikte çalışan uzun glialara "kas içi" veya "tip IV" enterik gliositler olarak bildirmişlerdir (39). Bu temel morfolojik farklılıkların, enterik glia popülasyonları arasında daha spesifik moleküler ve fonksiyonel farklılıkların ortaya çıkabileceğini, reseptör ekspresyonu, kanal ekspresyonu ve fonksiyon farklılıkların, farklı bağırsak bölgelerindeki myenterik ve submukozal

pleksusların intraganglionik glial hücreleri arasında heterojenlik gösterebileceğini bildirmişlerdir (39).

Cajal'ın İnterstisyel Hücreleri

Mezenkimal kökenli interstisyel hücreler birçok organda düz kas hücreleri ile etkileşime girerek elektriksel bağlantı oluşturup, önemli düzenleyici işlevleri yerine getirmektedir (37,38). Cajal'ın interstisyel hücreleri, döngüsel spontan depolarizasyon ve yavaş dalgalar üretme yetenekleri nedeniyle gastrointestinal kanalın pacemaker'ları olarak adlandırılmaktadır (37). Cajal'ın interstisyel hücreleri düz kas hücreleri ve nöronlarla yakın temas halindedir (37). Aksonal varikoziteler (nörotransmitterlerin depolandığı bölgeler) düz kas hücrelerine kıyasla Cajal'ın interstisyel hücreleriyle daha yakın temas halindedir (37). Ayrıca, Cajal'ın interstisyel hücreleri düz kaslarla ara bağlantıları yapar (37). Son yıllarda yapılan çalışmalar, Cajal'ın interstisyel hücrelerinin nöromusküler iletimde (nöronlar ve düz kaslar arasında) aracı bir rol oynadığını göstermektedir (37).

Enterik Nöronlar

Enterik sinir sistemi iki konsantrik ganglionlu pleksus halinde organize olmuş enterik nöronlar ve glial hücrelerden oluşmaktadır (32). Enterik nöronlar geleneksel olarak morfolojileri, elektrofizyolojik özellikleri ve nörotransmitter ekspresyonlarına göre sınıflandırılmaktadır (35).

Morfolojilerine göre Enterik Nöronlar

Enterik nöron morfolojisi ilk olarak Dogiel tarafından nöronal hücre gövdeleri, akson ve dendritlerin şekil ve sayılarına göre tanımlanmıştır (30,31,34,35,37) (Tablo 1).

Elektrofizyolojik Özelliklerine göre Enterik Nöronlar

Enterik nöronların elektrofizyolojik özelliklerine göre sınıflandırılması, türler arasında karşılaşılan farklılıklar ve nöronların özellikleri; nörotransmitterlerin, hormonların ve diğer ajanların, örneğin histamin ve prostaglandinler gibi enflamatuvar araçların etkileri ile değiştirilebilmektedir (31,34,35,37). AH nöronlarının primer duyuşal nöronlar olduğu, S nöronlarının ise internöronlar ve motor nöronlar olduğu düşünülmektedir (31,34,35,37).

b. 1. S nöronları

S nöronları, 20–100 ms süren kısa süreli hiperpolarizasyon sonrası potansiyel tarafından takip edilen kısa aksiyon potansiyelleri sergilemektedir (31,34,35,37). S nöronları, Dogiel tip I ve ipliksi morfolojileri içeren çeşitli şekillere sahiptirler (30,31,34,35,37). Hızlı uyarıcı postsinaptik potansiyeller göstermektedirler (31,34).

b. 2. AH nöronları

AH nöronları, düşme fazında bir bükülme ve bunu takip eden uzun hiperpolarizasyon sonrası potansiyel ile daha büyük aksiyon potansiyelleri göstermektedir (31,34,35,37).

Fonksiyonlarına göre Enterik Nöronlar

Enterik nöronlar; motor nöronlar, intrinsik primer afferent nöronlar, intestinofugal nöronlar ve internöronlar olmak üzere dört gruptan oluşmaktadır (30,34,35,37).

c. 1. Motor Nöronlar

Enterik sinir sisteminin motor nöronları sirküler ve longitudinal kas tabakalarını, intrinsik arteriyelleri ve enteroendokrin hücreleri içeren epitelyumu innerve etmektedir (30,34,35,37). Eksitator, inhibitör, sekretomotor, vazomotor ve enteroendokrin hücreleri innerve eden nöronlar olmak üzere beş tip tanımlanmıştır (37). Eksitator motor nöronlar ağırlıklı olarak asetilkolin adı verilen nörotransmitter kullanılmaktadır (30,31,34,35,37). Submukozanın sınırına yakın uzanan sirküler kası innerve ederler (40). İnhibitör motor nöronlar ise primer olarak nitrik oksit nörotransmitteri, sekonder olarak da vazoaktif intestinal peptid (VIP), adenosin trifosfat (ATP) ve karbon monoksit (CO) nörotransmitterleri içermektedir (30,31,34,35,37). Anal yönde hücre gövdelerine yakın (2 mm içinde) olan kaslara projekte olmaktadır (37). Eksitator motor nöronlar düz kas kasılmasını uyarırken, inhibitör motor nöronların deşarj olmasıyla meydana gelen hareketsizlik nedeniyle anüse doğru itici kasılmaya neden olmaktadır (30,31,34,37). Otonom sinir sisteminin (Ach salınımının sempatik inhibisyonu), nörotransmitterlerin (VIP, NO, P maddesi ve CGRP), kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF) gibi hormonların, endojen opioidlerin ve bağırsak manipülasyonunun etkisine bağlı anormal eksitator ve inhibitör girdinin hayvan deneylerinde çeşitli gastrointestinal dismotilite formlarına neden olduğu bildirilmiştir (40).

Submukozal ganglionlarda hücre gövdeleri bulunan sekretomotor nöronlar ince ve kalın bağırsak mukozasını innerve etmektedir (40). Kan damarlarının kollateral innervasyonu, nöroepitelyal ve nörovasküler bağlantı noktalarında eş zamanlı olarak salınan asetilkolinle kan akışını sekresyonla birleştirir (40). Asetilkolin kan damarlarına etki ederek endotelden nitrik oksit salgılanmasıyla kan damarları genişler ve uyarılmış salgıyı desteklemek için kan akışını artırır (41). Sekretomotor nöronlar, ikiye ayrılarak kolinerjik ve nonkolinerjik olarak adlandırılmaktadır (34). Sekretomotor nöronlara benzer şekilde,

vazomotor nöron hücre gövdeleri de submukozal pleksus ganglionlarında bulunmaktadır, epitelyal salgıyı ve kan akışını düzenlemek için birlikte çalışmaları ve bu reflekslerin sempatik sistem aracılığıyla ekstrinsik modülasyon altında olduğuna dikkat etmek gerekmektedir (40).

Enteroendokrin hücreler, bağırsak mukozasında bulunan ve bağırsak lümenindeki çeşitli kimyasal ve mekanik uyarılarla etkileşime giren özelleşmiş hücrelerdir (40).

c. 2. İnternöronlar

İnternöron olarak da işlev görebilen intrinsik duyuşal nöronlar miyenterik pleksusta bulunmaktadır (31,35,37,40). İnternöronlar oral veya anal olarak projekte olan tek eksenli çıkan ve inen internöronlar olarak ikiye ayrılmaktadır (35,37,40). Bu farklı alt sınıfların her birindeki nöronlar, bağırsak uzunluğu boyunca uzanan zincirler oluşturmak için benzer nöronlarla birbirine bağlanmaktadır (35,37). Çıkan internöronlar lokal duyuşal nöronlardan girdiler alır ve eksitator motor nöronlara projeksiyon yaparken, inen internöronlar lokal duyuşal nöronlardan girdiler alır ve inhibitör motor nöronlara projeksiyon yapar (40). Tıpkı motor nöronlar gibi internöronların da primer nörotransmitteri asetilkolindir (31,34,35,37,40). Ayrıca, ATP özellikle inen tipte ikincil bir nörotransmitter olarak tanımlanmıştır (30,31,34,40).

c. 3. İnterinsik Primer Afferent Nöronlar

İnterinsik primer afferent nöronların, kemosensoryel ve mekanosensoryel özellikleri bulunmaktadır (30,32,34,35,37,40). Dogiel Tip II morfolojisine sahiptir (30,32,34,35,37,40). Bağırsağın fiziksel durumunu tespit edebilmektedir (40). Hem submukozal pleksus hem de miyenterik pleksusta yer almaktadır (35,37,40). Primer nörotransmitterleri arasında asetilkolin, kalsitonin geniyle ilişkili peptid ve taşıkinin bulunmaktadır (40).

c. 4. İntestinofugal Nöronlar

Hücre gövdeleri myenterik pleksusta bulunan intestinofugal nöronlar, bağırsağın distansiyonuna ilişkin bilgileri alıp, bu bilgileri merkezi olarak prevertebral ganglionlara iletmektedir (42). Distal kolonda bağırsağın diğer bölgelerine göre daha fazla sayıda bulunan bu nöronlar, gastrointestinal sistemin tüm seviyelerine projeksiyon yapan postganglionik sempatik nöronları innerve etmektedir (42). Sempatik prevertebral ganglion nöronları ile intestinofugal nöronlar, intestino-intestinal inhibitör nöral reflekslerin temelini oluşturmaktadır (42).

Metod

Bu çalışma, ulusal ve uluslararası literatürde enterik sinir sisteminin otizm spektrum bozukluğu olan çocuklardaki etkisi ve önemini araştıran çalışmaları gözden geçirmek amacıyla sistematik inceleme türünde gerçekleştirilmiştir. İnceleme PRISMA (43) kriterlerine uyumlu olarak yapılmıştır.

Tablo 2. Makale tarama verileri (n=49)

	Değişken	Toplam sayı (n)	%
Yazar Sayısı	Üç ve daha az yazar	27	55,10
	Dört ve beş yazar	9	18,36
	Altı ve daha fazla yazar	13	26,53
Yayın Yılı	1994–2004	2	4,08
	2005–2015	18	36,73
	2016–2023	29	59,18
Yazım türü	Derleme (review)	24	48,97
	Kısa rapor (brief report)	1	2,04
	Araştırma makalesi	20	40,81
	Kitap bölümü (chapter)	2	4,08
	Tez	1	2,04
	DSM-V (Mental bozuklukların tanınması ve istatistiksel el kitabı)	1	2,04
Sık kullanılan anahtar kelimeler (n=92)	Otizm spektrum bozukluğu Otizm	17	18,47
	Otonom sinir sistemi Enterik sinir sistemi Enterik nöron ve glia	7	7,60
	Vagus siniri Vagal sinir aktivitesi Efferent ve afferent vagal sinir aktivitesi Vagus sinir stimülasyonu	5	5,43
	Gastrointestinal (Gis) sistem Gis sorunları Gis bozuklukları Kabızlık, ishal, gastroözofageal reflü, karın ağrısı	11	11,95
	Diyet Ketojenik Glutensiz Kazeinsiz Vitamin, Mineral, Prebiyotik, Probiyotik	12	13,04
	Bağışıklık Bağışıklık sistemi Enfeksiyon Maternal bağışıklık aktivasyonu İnflamatuvar yanıt	4	4,34
	Bağırsak-beyin eksenini Beyin-bağırsak-mikrobiyom sistemi Mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini Mikrobiyom Mikrobiyota Disbiyoz Bağırsak mikrobiyotası Bağırsak disbiyozu Sızdıran bağırsak	20	21,73

Çalışma; 10 Kasım 1994 ile 31 Aralık 2023 tarihleri arasında yayınların retrospektif taramasıyla gerçekleştirilmiştir. “Enterik Sinir Sistemi ve Otizm Spektrum Bozukluğu, Gastrointestinal Semptom” anahtar kelimeleri kullanılarak Ulusal Tez Merkezi (<https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/>), Google Scholar (<https://scholar.google.com/>) ve PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) arama motoru kullanılarak veri tabanlarında tarama yapılmıştır.

Bulgular

Derleme kapsamına alınan makaleler tam metinlerine ulaşarak, sistematik inceleme yapılarak, çalışmamız amacına uygun olarak değerlendirilmiş ve analiz edilip sunulmuştur.

Bulgular;

- Otizm spektrum bozukluğunun etiyolojisi
- Mental Bozuklukların Tanınması ve İstatistiksel El Kitabında (DSM-V); otizm spektrum bozukluğu alt gruplarının tanımlanması
- Otizm spektrum bozukluğundaki gastrointestinal semptomlar
- Enterik sinir sistemi önemi
- Enterik sinir sistemi yapısı
- Enterik sinir sistemi ve otizm spektrum bozukluğundaki bağlantılar olarak saptanmıştır.

Kategorize edilen bulgular sentezlenmiş ve sonuçlar derleme makalemizde sunulmuştur. Bu kapsamda toplam 49 makalenin tarama verileri Tablo 2’de yer almaktadır (Tablo 2).

Enterik Sinir Sistemindeki İşlev Bozukluklarının Otizm Spektrum Bozukluğu Üzerindeki Etkileri

Otizm Spektrum Bozukluğu olan çocuklarda gastrointestinal semptomların görülme sıklığının %30-37,4 olduğu belirtilmiştir (10). Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda gastrointestinal semptomların görülme sıklığı %9-70 arasında iken, sağlıklı çocuklarda bu oran %15-18 arasında değişmektedir (15). Epidemiyolojik olarak yapılan bir çalışmada ise; 2-5 yaş arası otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda gastrointestinal semptomların görülme sıklığı %43,1 olarak rapor edilmiştir (10). Retrospektif bir çalışmada da 18-36 aylık otizm spektrum bozukluğu olan bebeklerde kabızlık, ishal ve gıda alerjisi/intoleransının görüldüğünü bildirmişlerdir (10).

Otizm spektrum bozukluğunda gastrointestinal semptomların yüksek oranda görülmesinin multifaktöryel (genetik, çevresel ve davranışsal faktörlerin bir arada olması) nedenlerden dolayı olduğu düşünülmektedir (12). Son yıllarda yapılan çalışmalar sayesinde pediatrik ve yetişkin otizm spektrum bozukluğu olan popülasyonlarda yüksek oranda bozulmuş motilite, bağırsak gazlarının aşırı üretimi, şişkinlik, karın ağrısı, ishal, geçirme, öğürme, gastroözofageal reflü ve kabızlık gibi gastrointestinal semptomların olduğu saptanmıştır (1,5-19,44)

Bağırsaklar, sempatik sinir sistemi, parasempatik sinir sistemi ve enterik sinir sistemindeki nörotransmitterler tarafından kontrol edilmektedir (15). Sempatik sinir sistem enterik sinirlerin uyarılmasına neden olarak gastrointestinal aktivite üzerinde inhibitör etkiye neden olmaktadır (15). Parasempatik sinir stimülasyonu ise enterik sinir sistemi aktivitesinin artmasına yol açmaktadır (15). Parasempatik sinir lifleri sigmoid kolon, rektum ve anüse zengin bir nöral girdi sağlayarak defekasyonun kontrolünde önemli rol oynamaktadır (15). Yu ve ark. (2020), büyük ölçekli nöral haritalama tekniklerini kullanarak, çok sayıda beyin bölgesinin vagus siniri stimülasyonundan etkilendiğini göstermiş ve bu bağlantıyı “*vagus afferent ağrı*” olarak adlandırmıştır (45). Vagal afferentler öncelikle beyin sapındaki nükleus traktus solitariusta sonlanmakta ve burada visseral bilgi, çoklu sinaptik bağlantılar yoluyla lokus soruleus, medulla oblongata'nın rostral ventrolateral parçası, dorsal rafe çekirdeği ve hipotalamusa bilgileri iletmektedir (45).

Vagus siniri, bağırsak ile beyin arasında sindirim, bağışıklık, ödül, hafıza ve kognitif gibi çeşitli işlevleri düzenleyen önemli bir bağlantıyı oluşturmaktadır (45). Aynı zamanda beyin ve bağırsak arasında hem afferent hem de efferent yönde bilgi iletmektedir (13). Vagal efferentler gastrointestinal salgıyı, motor fonksiyonları ve enterik endokrin sistemdeki aktiviteyi de düzenlemektedir (46). Hipotalamik-hipofiz-adrenal korteks ekseninde vagal afferentler ya da kolinerjik antienflamatuvar lifler vagal efferentleri de kullandığı için vagus sinirinin ikili bir antienflamatuvar etkisi olduğu düşünülmektedir (47). Ayrıca; vagus siniri bağırsaklardan, besinlerin ve suyun emiliminde de görev yaptığı için sıvı homeostazının hızlı bir şekilde düzenlenmesini de sağlamaktadır (45). Bunlarla birlikte vagal

duyu nöronları aktive edildiğinde sindirimi de kolaylaştırmaktadır (45). Bütün bu çalışmalar, vagal duyu nöronlarının önemli bağırsak sinyallerini beyne ileterek sindirim, immünolojik ve psikolojik hastalıkların tedavisi için terapötik bir hedef olarak kullanılabileceğini de bildirilmişlerdir (45). Ayrıca, vagus sinir stimülasyonu bağırsaktaki afferent sinyalleri taklit ettiğinden depresyon tedavisinde kullanılabilirliği ve öğrenme ile hafızayı da geliştirdiği bildirilmiştir (19).

Enterik sinir sistemi otonom sinir sisteminin en büyük bölümünü oluşturduğundan gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesini sağlayan mikro devrelerden oluşmaktadır (19). Enterik ve merkezi sinir sisteminin nörotransmitterleri, sinyal yolları ve anatomik özellikleri ortak olduğundan merkezi sinir sisteminin hastalığının altında yatan nedenlerde genellikle enterik sinir sisteminde de belirtiler görülmektedir (19). Beyinle bağırsak arasındaki vagal liflerin %90'ı afferenttir (19). Afferent lifler merkezi sinir sistemindeki nöronları uyararak enterik uyarılara yanıt vermelerini sağlayarak yemek borusu veya midedeki hareketliliği düzenlemek için vagovagal refleksi başlatmaktadır (19). Bu refleksler, midenin genişlemesi ve besinlerin ince bağırsağa taşınana kadar depolanmasını ve öğütülmesini sağlamaktadır (19). İnce ve kalın bağırsak hareketleri enterik sinir sistemi tarafından kontrol edilmektedir (19). Bağırsaktan beyne giden sinyaller bulantı, şişkinlik, tokluk hislerini iletirken, aynı zamanda bilince ulaşmayan duyu durum belirleyiciliği de yapmaktadırlar (19).

Enterik sinir sistemi, besinlerin hareketi, sindirim enzimlerinin sekresyonu ve besinleri emilimi gibi sindirim fonksiyonların düzenlenmesinde çok önemli rol oynamaktadır (12). Bağırsaklar, zonulin proteini ve bütirat gibi kısa zincirli yağ asitleri, sekretuar immünoglobulin A ve mukoza zarı bariyer bütünlüğü sinyalizasyonu, vagus siniri aktivasyonu, nöropeptitler, leptin ve serotonin gibi nörotransmitterler yoluyla beyni etkilemektedir (12). Bağırsak ve beyin arasındaki iletişim, bağırsak-beyin eksenini aracılığıyla merkezi sinir sistemi ile gastrointestinal sistem arasında çift yönlü olarak meydana gelmektedir (12). Bağırsak ve beyin arasındaki iletişim, nörokrin ve endokrin yollar gibi çeşitli mekanizmalar sayesinde oluşmaktadır (12). Bu eksenin, kognitif fonksiyon, davranış ve diğer beyin fonksiyonlarını etkilemesi, sindirim ve metabolizma gibi fizyolojik süreçleri düzenlemesi gibi önemli görevleri bulunmaktadır (12). Otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde bağırsak beyin arasındaki iletişimin bozulması bağırsak beyin ekseninin uyumsuzluğu ile sonuçlanmaktadır (12). Bu durum sindirim sorunlarına neden olarak gastrointestinal fonksiyonu etkileyebilmektedir (12).

Otizm spektrum bozukluğundaki nöroanatomik değişiklikler, parasempatik sistemin aktivasyonunun azalması ve sempatik sistemin aşırı aktivasyonu ile bağırsak-beyin ekseninde düzensizliğe, bağırsak immün sisteminin humoral ve hücrenel bileşenlerinin zayıflamasına, bağırsak osmotik dengesinin ve mukus üretiminin düzensizleşmesine ve kalıcı disbioza neden

olmaktadır (15). Bununla birlikte, otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde sempatik aktivasyonu içeren stres reaksiyonunun bir parçası olarak ishal de görülebilmektedir (13).

Otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde bağırsak mikrobiyotasının değişmesi veya disbiyoz nedeniyle bağırsak geçirgenliğinde (sızdıran bağırsak) artış meydana gelerek güçlü bir proenflamatuvar endotoksin olan lipopolisakkaritin üretildiği ve yayıldığı tespit edilmiştir (11). Bu molekül, duyguları ve davranışları kontrol eden amigdala gibi bölgelerin aktivitesini artırarak merkezi sinir sistemini modüle edebilmektedir (11). Aslında bağırsak geçirgenliği, bağırsak içeriğinin tamamının kan dolaşımına girmesini önleyerek immünolojik enflamatuvar yanıtların ve gastrointestinal hastalıkların baskılanmasını sağlamaktadır (48). Otizm spektrum bozukluğu olan çocukların propiyonik asit içeren gıda koruyucularına maruz kaldıklarında semptomlarının ağırlaşmasının nedeninin artmış bağırsak geçirgenliği ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (16). Gastrointestinal semptomları olan otizm spektrum bozukluğu olan çocukların %43'ünde bağırsak geçirgenliğinin bozulduğu bildirilmiştir (16).

Madra ve ark. (2020), otizm spektrum bozukluğu olan çocukların, kontrollere göre daha fazla stres reaktivitesi gösterdiği ve stres sonrası kortizol seviyeleri ile ilişkili daha fazla gastrointestinal semptomlara sahip olduğunu bildirmişlerdir (7). Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda kronik gastrointestinal semptomlarla ilişkili en yaygın psikiyatrik bozukluğun anksiyete olduğu tespit edilmiştir (7). Bu çocuklarda anksiyetenin yaygın belirtileri arasında basit fobiler, yaygın anksiyete, ayrılma anksiyetesi, obsesif-kompulsif bozukluk ve sosyal fobiler yer almaktadır (7). Otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde yüksek oranlarda görülen anksiyete ve sosyal geri çekilme gibi içselleştirme semptomlarının kabızlık, ishal, mide bulantısı ve mide ağrısı gibi gastrointestinal semptomlarla çift yönlü etkileşiminin olduğu saptanmıştır (5). Prospero ve ark. (2019) yaptıkları çalışmada özellikle sözel becerileri sınırlı olan otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda uyumsuz davranışlarla gastrointestinal semptomları ilişkilendirerek bu davranışların bireyin kendisini ifade etme şekli olabileceğini öne sürmektedirler (14). Sözlü becerisi kısıtlı olan otizm spektrum bozukluğu olan çocukların; gastrointestinal ağrıyı uyumsuzluk, kendini yaralama, asabiyet, farklı sesler çıkarma (örn. sık sık yutkunma, inleme), mimikler (örn. Asık suratlılık), hiperaktivite, düzensiz uyku, anksiyete şeklinde gösterebildiklerini bildirmişlerdir (14). Özefajiti olan otizm spektrum bozukluğu tanısı almış çocukların %43'ünde asabiyet ve fonksiyonel kabızlığa ek olarak rijid-kompulsif davranışlar görüldüğü belirtilmiştir (7). Peeters ve ark. (2013), fonksiyonel dışkılama bozukluğu ile başvuran 4-12 yaş arası çocukların %29'unda otizm spektrum bozukluğu semptomlarının eşlik ettiğini bildirmişlerdir (18). Adams ve ark. (2011), gastrointestinal semptomların otizm şiddeti ile korelasyonu araştırmışlardır (17). Şiddetli otizm spektrum bozukluğu olan çocukların daha fazla gastrointestinal semptomlara sahip olma olasılığının yüksek olduğunu bildirmişlerdir (17).

Otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde bağırsak enterokromaffin hücrelerinde serotonin üretiminin artması nedeniyle yüksek tamkan serotonin seviyesi veya hiperserotonemi görülmektedir (6). Preklinik çalışmalarda hiperserotoneminin duygu durum bozuklukları ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir (6).

Otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde yetersiz besin alımının vitamin ve mineral eksikliğine neden olduğu tespit edilmiştir (49). Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda özellikle D vitamini eksikliğinin bağırsak florası bozukluğu, bağırsak iltihabı ve artmış bağırsak geçirgenliğine neden olduğu bildirilmiştir (49). Çok faktörlü bir bozukluk olması nedeniyle otizm spektrum bozukluğu tedavisi her bireyin ihtiyacına göre farklılık gösterdiğinden semptomların iyileştirilmesinde vitamin takviyeleri alternatif tedavi olarak düşünülmektedir (49). Wang ve ark. (2023), önemli minerallerden biri olan çinkonun kognitif gelişim ve beyin fonksiyonları için gerekli olan nörogeniz, nöronal göç ve farklılaşmayı düzenleyerek yenidoğanların gelişiminde önemli rol oynadığını bildirmişlerdir (1). Çinko eksikliği otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde daha fazla görülürken daha az oranda demir, krom, manganez, kobalt ve bakır eksikliği de görülebilmektedir (49,50). Vitamin ve mineral takviyelerinin, otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar ve yetişkinler tarafından kullanılarak beslenme eksikliklerini giderme, çeşitli metabolik sorunları tedavi etme, semptomları ve genel yaşam kalitesini iyileştirmede faydalı olabileceği bildirilmiştir (49).

Bağırsaklar, bağırsak-beyin iletişimde rol oynayan önemli bir biyoaktif peptid kaynağıdır (15). Periferik ve beyin dokuları üzerindeki doğrudan etkileri ile birlikte, bağırsak peptidleri enterik nöronları da etkilemektedir (15). Konsantrasyonları, mikrobiyotadan yayılan sinyallerle modüle edildiğinden, bağırsak peptidlerinin (GLP1/2, CCK, ghrelin, PYY, NPY, galanin, vb.) sinyali anksiyete, depresyon ve otizm spektrum bozukluğu gibi nörodejeneratif bozukluklarıyla ilgili patofizyolojik süreçlerin önemli bir modülatörüdür (15).

Mikroorganizmaların sentezlediği çok sayıda metabolit, bağırsak hareketliliği, bağırsak-beyin ekseninin kontrolü, bağırsak mikrobiyotası ve enterik sinir sistemi arasındaki etkileşime aracılık etmektedir (15). Bağırsak mikrobiyotası, enterik nöronlar üzerinde etkili olan biyoaktif molekülleri üreterek gastrointestinal hareketliliği düzenlemektedir (15). Böylece intrinsik primer afferent nöronları etkileyerek "bağırsak-beyin eksenini" sinyallerini oluşturmaktadır (15). Böylece bağırsak mikrobiyotasının beyin gelişimi ve fonksiyonu, sindirim, besin emilimi, bağışıklık ve bağırsak sağlığı üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir (12). Mikrobiyotadaki bozulmalar bağırsak disbiyozisini geliştirmekte bu durum da otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde gastrointestinal semptomların oluşmasına yol açabilmektedir (15).

Ayrıca, kronik bağırsak iltihabı olan yaşları 3-12 arası değişen otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda bağışıklık fonksiyon

bozukluğu, mikrobiyota çeşitliliğinde farklılıklar ve mukoza ile ilgili sitokin seviyelerinde artış olduğu bildirilmiştir (10).

Sonuç

Bağırsak-beyin ekseninde çift yönlü iletişim sayesinde her iki sistemde oluşan sorunlar karşılıklı olarak sistemler üzerinde olumsuz etkiler oluşturabilmektedir. Enterik sinir sistemi üzerinde gelişen olumsuz etkiler sistemin disfonksiyonuna neden olmaktadır. Otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde de enterik sinir sisteminde oluşan değişiklikler nedeniyle gastrointestinal sorunlar görülmektedir. Bu sorunların çözümü için otizm spektrum bozukluğu ve enterik sinir sistemi ilişkisi konusunda daha fazla araştırmaya gereksinim vardır. Bu araştırmalar sonucunda otizm spektrum bozukluğunda gastrointestinal sorunların iyileştirilmesi otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde genel yaşam kalitesini artıracaktır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - RG, MB, EDB; Tasarım - RG; Denetleme - RG, EDB; Analiz ve Yorum - RG; Literatür Taraması - RG, EDB; Yazıyı Yazan - EG, EDB; Eleştirel İnceleme - RG, MB.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - RG, MB, EDB; Design - RG, ED; Analysis and/or Interpretation - RG; Literature Search - RG, EDB; Writing - EG, EDB; Critical Reviews - RG, MB.

Conflict of Interest: The authors declared that there is no conflict of interest.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- Wang X, Tang R, Wei Z, Zhan Y, Lu J, Li Z. The enteric nervous system deficits in autism spectrum disorder. *Front Neurosci.* 2023;17:1101071. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1101071>
- Doenyas C, Ekici B, Unay Ö S, Gönen İ, Tatlı B. Autism in Turkey: demographics, behavior problems, and accompanying medical conditions in a sample of Turkish youth with autism spectrum disorder. *Int J Dev Disabil.* 2023;69(2):179-189. <https://doi.org/10.1080/20473869.2021.1937001>
- American Psychiatric Association D, Association AP. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5.* Washington, DC: American Psychiatric Association. 2013. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Carbone A, Dell'Aquila A. The Diagnosis of "pervasive developmental disorder not otherwise specified": a systematic literature review. *Children (Basel).* 2023;10(5). <https://doi.org/10.3390/children10050844>
- Dovgan K, Gynegrowski K, Ferguson BJ. Bidirectional relationship between internalizing symptoms and gastrointestinal problems in youth with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2023;53(11):4488-4494. <https://doi.org/10.1007/s10803-022-05539-6>
- Chernikova MA, Flores GD, Kilroy E, Labus JS, Mayer EA, Aziz-Zadeh L. The brain-gut-microbiome system: pathways and implications for autism spectrum disorder. *Nutrients.* 2021;13(12). <https://doi.org/10.3390/nu13124497>
- Madra M, Ringel R, Margolis KG. Gastrointestinal issues and autism spectrum disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2020;29(3):501-513. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2020.02.005>
- Chaidez V, Hansen RL, Hertz-Picciotto I. Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development. *J Autism Dev Disord.* 2014;44(5):1117-1127. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1973-x>
- Wasilewska J, Klukowski M. Gastrointestinal symptoms and autism spectrum disorder: links and risks -a possible new overlap syndrome. *Pediatric Health Med Ther.* 2015;6:153-166. <https://doi.org/10.2147/PHMT.S85717>
- Leader G, Abberton C, Cunningham S, Gilmartin K, Grudzien M, Higgins E, et al. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a systematic review. *Nutrients.* 2022;14(7):1471. <https://doi.org/10.3390/nu14071471>
- Mehra A, Arora G, Sahni G, Kaur M, Singh H, Singh B, et al. Gut microbiota and autism spectrum disorder: from pathogenesis to potential therapeutic perspectives. *J Tradit Complement Med.* 2023;13(2):135-149. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2022.03.001>
- Al-Beltagi M, Saeed NK, Bediwy AS, Elbeltagi R, Alhawamdeh R. Role of gastrointestinal health in managing children with autism spectrum disorder. *World J Clin Pediatr.* 2023;12(4):171-196. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v12.i4.171>
- Ferguson BJ, Marler S, Altstein LL, Lee EB, Akers J, Sohl K, et al. Psychophysiological associations with gastrointestinal symptomatology in autism spectrum disorder. *Autism Res.* 2017;10(2):276-288. <https://doi.org/10.1002/aur.1646>
- Prosperi M, Santocchi E, Muratori F, Narducci C, Calderoni S, Tancredi R, et al. Vocal and motor behaviors as a possible expression of gastrointestinal problems in preschoolers with autism spectrum disorder. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):1-10. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1841-8>
- Beopoulos A, Gea M, Fasano A, Iris F. Autonomic nervous system neuroanatomical alterations could provoke and maintain gastrointestinal dysbiosis in autism spectrum disorder (ASD): a novel microbiome-host interaction mechanistic hypothesis. *Nutrients.* 2021;14(1). <https://doi.org/10.3390/nu14010065>
- Dargenio VN, Dargenio C, Castellana S, De Giacomo A, Laguardia M, Schettini F, et al. Intestinal barrier dysfunction and Microbiota–Gut–Brain axis: possible implications in the pathogenesis and treatment of autism spectrum disorder. *Nutrients.* 2023;15(7):1620. <https://doi.org/10.3390/nu15071620>
- Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin RA. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism -comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol.* 2011;11(1):22. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-11-22>
- Peeters B, Noens I, Philips EM, Kuppens S, Benninga MA. Autism spectrum disorders in children with functional defecation disorders. *J Pediatr.* 2013;163(3):873-8. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.02.028>
- Rao M, Gershon MD. The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(9):517-528. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.107>
- Blatt GJ. The neuropathology of autism. *Scientifica (Cairo).* 2012;2012:703675. <https://doi.org/10.6064/2012/703675>
- Donovan AP, Basson MA. The neuroanatomy of autism -a developmental perspective. *J Anat.* 2017;230(1):4-15. <https://doi.org/10.1111/joa.12542>
- Hashem S, Nisar S, Bhat AA, Yadav SK, Azeem MW, Bagga P, et al. Genetics of structural and functional brain changes in autism spectrum disorder. *Transl Psychiatry.* 2020;10(1):229. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00921-3>
- Becker EB, Stoodley CJ. Autism spectrum disorder and the cerebellum. *Int Rev Neurobiol.* 2013;113:1-34. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-418700-9.00001-0>
- Gadad BS, Hewitson L, Young KA, German DC. Neuropathology and animal models of autism: genetic and environmental factors. *Autism Res Treat.* 2013;2013:731935. <https://doi.org/10.1155/2013/731935>
- Wang SS, Kloth AD, Badura A. The cerebellum, sensitive periods, and autism. *Neuron.* 2014;83(3):518-32. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.07.016>
- Jiang CC, Lin LS, Long S, Ke XY, Fukunaga K, Lu YM, et al. Signalling pathways in autism spectrum disorder: mechanisms and therapeutic implications. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):229. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01081-0>
- Kaminski VL, Michita RT, Ellwanger JH, Veit TD, Schuch JB, Riesgo RDS, et al. Exploring potential impacts of pregnancy-related maternal immune activation and extracellular vesicles on immune alterations observed in autism spectrum disorder. *Heliyon.* 2023;9(5):e15593. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15593>
- Onore C, Careaga M, Ashwood P. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain Behav Immun.* 2012;26(3):383-392. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.08.007>
- Heunis T-M, Aldrich C, de Vries PJ. Recent advances in resting-state electroencephalography biomarkers for autism spectrum disorder -a review of methodological and clinical challenges. *Pediatric Neurology.* 2016;61:28-37. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.03.010>
- Magalhães HIR, Castelucci P. Enteric nervous system and inflammatory bowel diseases: Correlated impacts and therapeutic approaches through the P2X7 receptor. *World J Gastroenterol.* 2021;27(46):7909-7924. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i46.7909>

31. Spencer NJ, Hu H. Enteric nervous system: sensory transduction, neural circuits and gastrointestinal motility. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(6):338–351. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0271-2>
32. Nagy N, Goldstein AM. Enteric nervous system development: A crest cell's journey from neural tube to colon. *Semin Cell Dev Biol.* 2017;66:94–106. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.01.006>
33. Lake JI, Heuckeroth RO. Enteric nervous system development: migration, differentiation, and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013;305(1):G1–24. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00452.2012>
34. Hansen MB. The enteric nervous system I. Organisation and classification. *Pharmacology & Toxicology.* 2003;92(3):105–113. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0773.2003.t01-1-920301.x>
35. Alim E. Ratlarda perinatal stresin enterik sinir sistemi üzerine olan etkilerinin incelenmesi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü: Gazi Üniversitesi; 2020.
36. Shahrestani J MDJ. *Neuroanatomy, Auerbach Plexus.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023.
37. Fatu AM, Ciobotariu D, Antohe M-E, Iordache C, Ancuta C, Văscu MB. Neuronal and synaptic organization of enteric nervous system—the premises of the multidisciplinary therapeutic approach. *Romanian J Oral Rehabil.* 2023;15(4):544–558.
38. Tamada H, Hashitani H. Calcium responses in subserosal interstitial cells of the guinea-pig proximal colon. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(1):115–123. <https://doi.org/10.1111/nmo.12240>
39. Gulbransen BD, Sharkey KA. Novel functional roles for enteric glia in the gastrointestinal tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9(11):625–632. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.138>
40. Fleming 2nd MA, Ehsan L, Moore SR, Levin DE. The enteric nervous system and its emerging role as a therapeutic target. *Gastroenterol Res Pract.* 2020;2020:8024171. <https://doi.org/10.1155/2020/8024171>
41. Wang GD, Wang XY, Hu HZ, Fang XC, Liu S, Gao N, et al. Angiotensin receptors and actions in guinea pig enteric nervous system. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005;289(3):G614–26. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00119.2005>
42. Linden DR. Colitis is associated with a loss of intestinofugal neurons. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;303(10):G1096–1104. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00176.2012>
43. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009;151(4):264–269, w64. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135>
44. Browning KN, Travagli RA. Central nervous system control of gastrointestinal motility and secretion and modulation of gastrointestinal functions. *Compr Physiol.* 2014;4(4):1339–1368. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130055>
45. Yu CD, Xu QJ, Chang RB. Vagal sensory neurons and gut-brain signaling. *Curr Opin Neurobiol.* 2020;62:133–140. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2020.03.006>
46. Uvnäs-Moberg K. Role of efferent and afferent vagal nerve activity during reproduction: integrating function of oxytocin on metabolism and behaviour. *Psychoneuroendocrinology.* 1994;19(5-7):687–695. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(94\)90050-7](https://doi.org/10.1016/0306-4530(94)90050-7)
47. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. The Vagus Nerve in the Neuro-Immune Axis: Implications in the Pathology of the Gastrointestinal Tract. *Front Immunol.* 2017;8:1452. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01452>
48. Ulluwishewa D, Anderson RC, McNabb WC, Moughan PJ, Wells JM, Roy NC. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J Nutr.* 2011;141(5):769–776. <https://doi.org/10.3945/jn.110.135657>
49. Adams JB, Kirby J, Audhya T, Whiteley P, Bain J. Vitamin/mineral/micronutrient supplement for autism spectrum disorders: a research survey. *BMC Pediatr.* 2022;22(1):590. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03628-0>
50. Yasuda H, Tsutsui T. Assessment of infantile mineral imbalances in autism spectrum disorders (ASDs). *Int J Environ Res Public Health.* 2013;10(11):6027–6043. <https://doi.org/10.3390/ijerph10116027>