**DERLEME**

**Mikrobiyota ve Otizm**

*Ceymi DOENYAS 1*

**ÖZ**

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), yaygınlığı giderek artan fakat sebebi hâlâ bilinmeyen bir gelişim farklılığıdır. Otizmli bireyler sosyal beceri ve iletişim konularında zorluk çekmekte, tekrar eden ve kısıtlı ilgi alanları ve hareketler göstermektedirler. Özellikle son beş senede dünya çapında bağırsak-beyin ilişkisine artan ilgi sonucunda, nörolojik ve psikiyatrik rahatsızlıkları incelerken bağırsaktaki farklılıkların ve bunun beyini nasıl etkilediğinin değerlendirilmesinin önemi giderek daha da vurgulanmaya başlamıştır. Otizmli bireylerin bağırsak ve mide rahatsızlıkları çektiği uzun zamandır bilinmektedir. Mide ve sindirim ile ilgili yaşadıkları sorunların beyinlerini etkileyerek otizm davranışlarına yol açabilme ihtimali ve bağırsakları ile beyinleri arasında bir ilişki olabileceği 1979 ve 1991 senelerinde farklı araştırmacılar tarafından öne sürülmüştür. Fakat; son on senede gerçekleşen teknolojik ilerlemeler, dışkı analizlerinin ötesinde bağırsak mikroflorasının incelenmesine olanak sağlamıştır. Bu makalede, otizmli bireylerde görülen mikrobiyota farklılıkları ile bu farklılıklara yönelik önerilen tedaviler ele alınmaktadır. Son birkaç senede gerçekleşen bu gelişmelerin sağlıklı ve etkili tedavilerin ortaya çıkmasını sağlayabilmesi için atılması gereken bilimsel ve klinik adımlar önerilerek, alanın buradan sonra gelebileceği yerler tartışılmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Bağırsak, Beyin, Mikrobiyota, Otizm spektrum bozukluğu, Probiyotikler

**Microbiota and Autism**

*Ceymi DOENYAS1*

**ABSTRACT**

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental difference that is increasingly prevalent with no known etiology. Especially in the last five years, the relationship between the gut and the brain has begun to gain considerable attention while investigating neurological and psychiatric disorders. It has been known for a long time that individuals with ASD experience gastrointestinal problems. It has been proposed by different researchers in 1979 and 1991 that the gastrointestinal and digestional problems experienced by individuals with ASD could affect their brain and lead to ASD symptoms through a relationship between the gut and the brain. However, the technological breakthroughs in the last decade are what provided the opportunity to study the intestinal microbiota beyond stool analyses of excreted products from the gut. This article discusses microbiota differences in individuals with ASD and the suggested treatments to correct such differences. It concludes by suggesting scientific and clinical next steps that must be taken in order to ensure that these recent advances can result in the generation of safe and effective treatments for individuals with ASD.

**Keywords:** Autism, Autism spectrum disorder, Gut-brain, Microbiota, Probiotics

**GİRİŞ**

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), iletişim ve sosyal etkileşim yetersizliği ile sınırlı ve yineleyici davranış ve ilgi alanlarına yol açan, gelişimsel bir farklılıktır (1). Demografik verilerin düzenli olarak tutulduğu ülkelerin başında gelen Amerika’da, otizmin görülme oranı 2002’de 150 çocuktan 1’inde iken; 2018 yılında analizleri açıklanan, 2014 senesinde toplanmış verilere göre ise otizm 59 çocuktan 1’inde görülmektedir (2). OSB’nin yaygınlığında görülen bu artış, genetik etkilerle açıklanamayacak bir hızdadır. Bu sebeple, alanda çevresel faktörlere olan odak artmış ve hâlihazırda tek bir sebebi bulunmamış OSB’yi açıklamak için önerilen çevresel teoriler üzerine araştırmalar hız kazanmıştır. Örneğin, otizmin olası sebeplerinden biri olarak gıdasal ve çevresel antijenlere olan hassasiyet önerilmiş ve bu doğrultuda otizmde bu tür antijenlere olabilecek aşırı hassasiyetler veya farklı bağışıklık tepkileri incelenmeye başlanmıştır (3).

İkinci açıklama modeli olarak bağırsak-beyin ekseni özellikle son senelerde giderek araştırmacılar tarafından ilgi görmeye başlamıştır. Bunun bir sebebi, son senelerde ölçüm araçlarındaki teknolojik ilerlemelerin, hayvan modellerinin ve yapılan analizlerin otizmde bu eksenin rolünü aydınlatıcı veriler sunmaya başlamasıdır. Bu doğrultuda, 2014 senesinde psikiyatrik ve nörolojik hastalıkları incelerken artık bağırsaktaki mikrobiyotanın önemli bir etken olarak göz önünde bulundurulması gerektiği öne sürülmüştür (4).

Bu bağırsak-beyin bağlantısı, depresyon, kaygı gibi psikolojik rahatsızlıklar ile hassas bağırsak sendromu gibi fizyolojik rahatsızlıklar hususunda incelenmeye başlanmıştır. Fakat bağırsak ve beyin arasındaki ilişki, aşağıda incelenen üç sebepten dolayı otizm özelinde daha bir anlam kazanmıştır. Bu incelemenin devamında otizmli bireylerde, diğer bireylere kıyasla görülen mikrobiyota farklılıkları sunulmaktadır. Son olarak, otizm için güncel olarak tartışılan mikrobiyota odaklı olası tedavi yöntemlerinden bahsedilerek otizm ve mikrobiyota ilişkisini inceleyen bu derleme sonlanmaktadır.

**OTİZMDE BAĞIRSAK-BEYİN İLİŞKİSİ**

Dünya çapında yoğun ilgi gören bağırsak-beyin ekseninin otizmdeki yeri üç sebepten dolayı diğer nörolojik ve psikiyatrik tanılardan ayrışmaktadır. Birincisi, 1979 yılında Panksepp’in öne sürdüğü ‘nörokimyasal teori’ye göre, otizmli bireyler glüten ve kazeini normal bir biçimde sindirememektedir. Bu tamamlanmamış sindirim sonucunda, beyinde opioidler ile benzer etki yaratan protein parçaları yani peptidler ortaya çıkmaktadır (5). Bu peptidlere beyinde morfine benzer etkiler oluşturmalarından dolayı kazomorfin ve gluteomorfin adı verilmiştir. Panksepp’in teorisine göre bu peptidler beyine ulaşıp etki ederek gözlemlenen otizm belirtilerini oluşturmaktadır (5). Reichelt ve arkadaşları 1991 senesinde yaptıkları bir çalışmada, gluten ve kazeinin çıkarıldığı bir beslenme sürdüren otizmli çocukların otizm davranışlarında gelişme, bu beslenmeyi bırakanlarınkinde ise gerileme olduğunu gözlemlemişlerdir (6). Benzer bulguları 2009 senesinde tekrar ortaya koyan araştırmacılar, beslenmenin beyin üzerindeki etkisini ortaya koymuş ve böylece ilk defa otizmde bağırsak-beyin bağlantısı ihtimalinden söz etmişlerdir (7). Dolayısıyla, son senelerde bağırsak-beyin ilişkisinin farklı rahatsızlıkları açıklamak için kullanılmasının öncesinde bile, bu ilişkinin otizm özelinde farklı araştırmacılar tarafından öne sürüldüğü görülmektedir. Bu araştırmacılar hem bağırsaktaki eksik sindirim sonucu oluşan peptidlerin beyindeki etkisine hem de beslenmenin beyindeki etkisine değinerek, bağırsak ve beyin arasında otizmi etkileyen bir ilişki olma ihtimalini değerlendirmişlerdir.

İkincisi, otizm henüz sebebi bilinmeyen bir gelişim farklılığıdır. Şu ana kadar kullanılmış yöntemler otizmin nedenini bulmakta başarılı olamadığından, henüz incelenmemiş bir eksen olan bağırsak-beyin ilişkisinin otizmin sebepleri konusunda bazı cevaplar sunabilme ihtimali, araştırmacıları heyecanlandırmaktadır. Otizmli bireylerin bağırsak mikroflorasındaki, işlevindeki ve ürünlerindeki farklılıklar kısa zamanda dünya çapında ilgi duyulan bir konu hâline gelmiştir. Bunun bir nedeninin de bu tür araştırmaların otizm hakkında bazı soru işaretlerini cevaplama ihtimâli olması muhtemeldir.

Üçüncü olarak, otizmli bireylerin geniş topluma göre çok daha fazla bağırsak ve mide rahatsızlığı yaşadığı uzun zamandır bilinen bir olgudur. Otizmli çocuklar, tipik gelişim gösteren çocuklara oranla 6-8 kat daha fazla bağırsak ve mide ile ilgili rahatsızlık geçirmektedir. Kabızlık, ishal, yemek hassasiyeti ve bağırsaktaki gaz sebebiyle oluşan karın şişkinliği olarak belirtilebilen bu rahatsızlıkları daha sık yaşayan otizmli çocukların, tekrarlayan davranış ve sosyal içedönüklük konusunda daha kötü durumda oldukları gözlemlenmiştir (8). Ayrıca; bağırsak ve mide rahatsızlıklarının otizmin şiddeti ile de güçlü bir ilişkiye sahip olduğu gösterilmiştir (9). Son zamanlarda gündeme gelen bu bağırsak-beyin ilişkisi, otizmli çocuklarda gözlemlenen bağırsak ve mide rahatsızlıklarının otizm belirtileri ve davranışları ile nasıl bir ilgisi olabileceği konusunda da fikir vermektedir. Otizm davranışlarındaki kötüleşmelerin ve otizm şiddetinin mide-bağırsak sorunlarıyla doğru bir orantı gösterdiği gözlemlenmiştir. Bağırsak ve mide dengesindeki bozulmaların otizm davranışlarına ve şiddetine etki edebilmesi için bir şekilde beyinde bir değişikliğe yol açması gerekir. Böyle bir etki zincirini oluşturabilecek veya açıklayabilecek mekanizmalardan bir tanesi, bağırsak mikrobiyotası ve onların ürettiği sindirim ürünleri ile sinir sistemi üzerindeki etkileri olabilir. Bu olasılık, sonraki bölümde incelenmektedir.

**OTİZMDE MİKROBİYOTA FARKLILIKLARI**

Dışkı örnekleri incelemeleri sonucunda, 1990’lı yılların başlarından itibaren, otizmli bireylerin bağırsak ve mideden boşatılan vücutsal atıklarında bir farklılık olduğu gözlemlenmiştir (6). Bu dışkı örneklerinin ötesinde, bağırsağın içinde yaşayan mikrobiyotanın incelenmesi ve buradaki farklılıkların bulunması, ancak 2000’li senelerde başlamıştır.

Finegold ve ekibi, 2002 ve 2004 yıllarında yaptıkları çalışmalar ile otizmli çocukların bağırsaklarında Clostridium bakteri türünün çeşitleri (10) ve miktarı (11) ile ilgili farklılıklar gözlemlemişlerdir. Bu bulgular sonucunda Finegold, 2008 senesinde otizmin yaygınlığında ve tedavisinde kilit unsur olarak clostridia sporlarını öneren bir hipotez yayınlamıştır. Finegold (12), antimikrobiyal etkenlere ve yaygın olarak kullanılan mikrop öldürücülere dayanıklı olan clostridia sporlarının bu özelliklerinin otizm hakkındaki üç bulgu ile örtüştüğünü öne sürmüştür: otizmde son yıllarda görülen açıklanamayan artış, aynı ailedeki otizm vakalarında görülen açıklanamaz artış ve ağızdan alınan antibiyotik tedavisi süresince görülen iyileşmelerin antibiyotik kesilince sona ermesi. Clostridia sporlarının otizmin tek sebebi olma ihtimali çok düşüktür. Fakat; Finegold’un bu hipotezi, otizm yaygınlığında görülen açıklanamayacak kadar hızlı artışa bağırsak mikrobiyotası üzerinden bir açıklama sunması açısından önemlidir. Ayrıca, bu açıklamayı bağırsak mikrobiyotasındaki belirli bir öğenin özellikleri üzerinden ve bunu çevresel verilere bağlayarak yapmıştır. Böylece, bu sporlar otizmin tek açıklaması olmasa da onların otizmde etkisi olabilme ihtimalini araştırmacıların dikkatine getirmesinden ötürü Feingold, bahsedilmeye değer bir görüş sunmuştur.

Yukarıda bağırsak ve mide rahatsızlıklarının miktarının otizm şiddeti ile doğru orantılı olduğundan bahsedilmişti. Son yıllarda yapılan başka bir çalışma, otizm şiddeti ile bağırsaktaki bakterilerin dengesinin ilişkisini incelemiştir. Bu çalışma, otizmli çocukların bağırsaklarında daha fazla miktarda gözlemlenen Desulfovibrio bakterisinin miktarının, otizmin şiddeti ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir (13). Ayrıca; dışkı ölçümleri sonucu otizmli çocukların bağırsaklarındaki diğer bakterilerin oranlarında kontrol grubuna oranla farklılıklar olduğunu göstermiştir (13). Dışkı analizi ile elde edilen bu bulgular ve idrar analizi yöntemi kullanan başka bir çalışmanın bulguları, otizme özgü bir mikrobiyota profili olabileceğini önermektedir (14).

Genelde otizm çalışmalarında odak noktası bağırsaktaki bakteri türleri ve seviyeleri olsa da insan vücudu mikroflorası sadece bakterilerden oluşmamakta ve virüsler ile mantarları da içermektedir (15). Hem bakteri hem mantarları inceleyen bir çalışma, otizmli bireylerde sadece bağırsak bakterilerinde değil, bağırsak mantarlarında da farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur. Bu araştırma, Candida adlı mantar türünün otizmli bireylerde kontrol grubuna göre iki kat daha fazla olduğunu bulmuştur (16). Ayrıca, mikroflora sadece bağırsakta bulunmamaktadır. Geçen sene yayınlanan bir çalışma, otizmli çocukların ağız mikrobiyotası içeriğinde de kontrol grubundan farklılıklar ortaya koymuş ve bu farkların otizm şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir (17).

Bu çalışmalar, otizmde bağırsak ve ağız mikroflorasında, bakterilerle kısıtlı kalmayan ve mantar türünde de gözlemlenen bazı farklılıklar olduğunu (15, 16, 17), bu farklılıkların da otizm şiddeti ile ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır (13, 17).

**MİKROBİYOTA HEDEFLİ TEDAVİ OLASILIKLARI**

Otizmli bireylerin mikrofloralarında gözlemlenen farklılıklar, onları düzeltmeyi hedefleyen tedavi olasılıklarını gündeme getirmiştir. Bu tedavi olasılıklarından ilki, Mikrobiyota Aktarım Tedavisi olarak önerilmiştir. Bu tedavide, otizmli bireylere uygulanan antibiyotik tedavisi ve bağırsak temizliği ile mevcut mikrobiyota temizlenmekte, daha sonra sağlıklı bireylerden alınan mikrobiyotanın iki aylık bir süreçte hafif dozlarla aktarımı sağlanmaktadır. Bu tedavinin bağırsak ve mide sorunlarında %80’e varan bir azalma ve otizm belirtilerinde belirgin bir ilerleme oluşturduğu, bu ilerlemenin tedavi bitiminden 8 hafta sonrasında bile korunduğu bulunmuştur (18). Hem bağırsak mikroflorasındaki değişiklikleri düzelttiği hem bağırsak ve mide sorunlarına iyi geldiği hem de otizm belirtilerini azalttığı gösterilen bu yöntem, otizm için umut verici bir tedavi olabilir. Fakat kullanımı tavsiye edilmeden önce olası yan etkileri ve zararları bütünüyle incelenmeli ve zararsızlığı kanıtlanmalıdır.

İkinci tedavi olasılığı, yeterli ve uygun miktarda verildiğinde vücuda ve işlevlerine iyi gelen bakteriler olan probiyotikleri içermektedir. Otizmli bireylerin bağırsak mikroflorasında farklılıklar bulan bir çalışma, probiyotik takviyesi sonucunda bakteri dengesinin ve seviyelerinin kontrol grubu ile benzer bir duruma geldiğini göstermiştir (13). Probiyotik takviyesi sonucu otizmli bireylerin mikrobiyotasındaki düzelmeleri gösteren başka bir çalışma, bu düzelmenin ayrıca otizm şiddetinde ve bağırsak ve mide sorunlarında azalmalar sağladığını da ortaya koymuştur (19). Bu çalışmalar, probiyotiklerin otizmde üç alana etki edebileceğini göstermektedir. Bunlar, bozulmuş bağırsak dengesi, otizm belirtileri ve bağırsak ve mide sorunlarıdır. Fakat; probiyotiklerin bağırsak hastalıklarının tedavisinde kullanımı üzerine yayınlanan genelgede, probiyotiklerin etkili olduğunu gösteren kanıtların kısıtlılığı ve tedavilerde çeşitlilik olduğu vurgulanmış, farklı probiyotik türleri, dozları, uygulama yöntemleri, takviye süreleri ve neticeleri olabileceği belirtilmiştir (20). Benzer kısıtlamalar ve belirsizlikler probiyotiklerin otizmde kullanılması konusunda da mevcuttur. Bu sebeple, böyle bir tedavi önerilmeye başlanmadan önce otizmli bireylerde alerjik tepkilere veya farklı yan etkilere yol açmayacak probiyotik türleri bulunmalı, bunların hangi dozda, ne kadar süre verileceği konusunda protokoller belirlenmelidir.

 **SONUÇ**

Otizm, sebebi hâlâ bilinmeyen fakat hızla artan yaygınlık gösteren gelişimsel bir farklılıktır. Son yıllarda evrensel olarak bağırsak ve beyin ilişkisi üzerindeki ilgi, bu ilişkinin otizmdeki yerini inceleyen çalışmaları arttırmıştır. Bu araştırmalar sonucunda, otizmli bireylerin bağırsak ve ağız mikrofloralarında bazı farklılıklar olduğu ve bu farklılıkların otizm şiddeti ile ilgili olduğu ortaya konulmuştur. Yakın zamanda yapılan klinik çalışmalar, mikrobiyotada oluşmuş bu farklılıkların mikrobiyota aktarımı veya probiyotik takviyesiyle düzeltilebileceği olasılığını gündeme getirmiştir. Ön bulguların, bu uygulamaların mide ve bağırsak rahatsızlıkları ile otizm belirtilerine de iyi geldiğini göstermesi ile otizm için böyle tedavilerin yarattığı heyecan artmıştır. Bu tür tedaviler ne kadar umut verici olsa da kullanımı önerilmeden önce sayıca daha fazla araştırmalar yapılarak oluşturdukları etkiler bütüncül olarak incelenmelidir. Bu tedavilerin yaratabileceği olası yan etkiler ve bireylerin verdiği tepkiler belirlenmeli ve bu gibi tedavilerin etkili ve güvenli kullanımı konusunda yol gösteren uygulama kılavuzları oluşturulmalıdır.

**KAYNAKLAR**

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub; 2013.
2. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, Kurzius-Spencer M, Zahorodny W, Rosenberg CR, White T, Durkin MS. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. MMWR Surveillance Summaries. 2018;67(6):1-23.
3. Bakkaloglu B, Anlar B, Anlar FY, Öktem F, Pehlivantürk B, Ünal F, Ozbesler C, Gökler B. Atopic features in early childhood autism. Eur J Paediatr Neurol. 2008;12(6):476-479.
4. Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, Cryan JF, Tillisch K. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. J Neurosci. 2014;34(46):15490-15496.
5. Panksepp J. A neurochemical theory of autism. Trends Neurosci. 1979;2:174-177.
6. Reichelt KL, Knivsberg AM, Lind G, Nødland M. Probable etiology and possible treatment of childhood autism. Brain Dysfunction. 1991; 4(6), 308-319.
7. Reichelt KL, Knivsberg AM. The possibility and probability of a gut-to-brain connection in autism. Ann Clin Psychiatry. 2009;21(4):205-211.
8. Chaidez V, Hansen RL, Hertz-Picciotto I. Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development. JADD 2014;44(5):1117-27.
9. 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.
10. Finegold SM, Molitoris D, Song Y, Liu C, Vaisanen ML, Bolte E, McTeague M, Sandler R, Wexler H, Marlowe EM, Collins MD. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. Clin Infect Dis. 2002;35(Supplement\_1):S6-16.
11. Song Y, Liu C, Finegold SM. Real-time PCR quantitation of clostridia in feces of autistic children. Appl Environ Microbiol. 2004;70(11):6459-65.
12. Finegold SM. Therapy and epidemiology of autism–clostridial spores as key elements. Med Hypotheses. 2008;70(3):508-511.
13. Tomova A, Husarova V, Lakatosova S, Bakos J, Vlkova B, Babinska K, Ostatnikova D. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. Physiol Behav. 2015;138:179-187.
14. Lee Y, Park JY, Lee EH, Yang J, Jeong BR, Kim YK, Seoh JY, Lee S, Han PL, Kim EJ. Rapid assessment of microbiota changes in individuals with autism spectrum disorder using bacteria-derived membrane vesicles in urine. Exp Neurol. 2017;26(5):307-317.
15. Gündoğdu, A. Bir “Süper Organizma” olarak insan; Mikrobiyomun genetik kontrolü. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2016; 46(6):147-151.
16. Strati F, Cavalieri D, Albanese D, De Felice C, Donati C, Hayek J, Jousson O, Leoncini S, Renzi D, Calabrò A, De Filippo C. New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. Microbiome. 2017;5(1):24.
17. Qiao Y, Wu M, Feng Y, Zhou Z, Chen L, Chen F. Alterations of oral microbiota distinguish children with autism spectrum disorders from healthy controls. Sci Rep. 2018;8(1):1597.
18. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A, Khoruts A, Geis E, Maldonado J, McDonough-Means S, Pollard EL. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: An open-label study. Microbiome. 2017;5(1):10.
19. Shaaban SY, El Gendy YG, Mehanna NS, El-Senousy WM, El-Feki HS, Saad K, El-Asheer OM. The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, openlabel study. Nutr Neurosci. 2017:1-6.
20. Francavilla R, Cristofori F, Indrio F. Indications and recommendations by societies and institutions for the use of probiotics and prebiotics in paediatric functional intestinal disorders. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016;63(1S):S36-37.