

Otizm Spektrum Bozukluğunda Bağırsak Mikrobiyotasının Rolü



Burcu ERSÖZ ALAN¹, Fulya GÜLERMAN²

ÖZET

İnsan vücudunda farklı ekosistemlerde bulunan ve mikrobiyota olarak adlandırılan mikroorganizmaların birçok işlevi vardır. Sağlıklı bağırsak mikrobiyotası ile birbirlerine göre belli oranlarda bulunan mikroorganizmaların metabolik ve başka moleküler düzeyde bütüncül olarak sağlıklı işlev görebilmeleri kastedilir. Bağırsak mikrobiyotasının merkezi sinir sistemi ile nöroendokrin, nöroimmün ve otonom sinir sistemi aracılığıyla iki yönlü bir ilişki içinde olduğunun gösterilmesiyle nöropsikiyatrik bozukluklarda mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenine araştırılmaya başlanmıştır. Erken çocukluk döneminin nörolojiksel bozukluklarından biri olan otizm spektrum bozukluğu (OSB) da araştırılan bozukluklardan biridir. Çalışmaların çoğu kesitsel olup ağırlıklı olarak bakteriler araştırılmıştır. Bağırsak mikrobiyotasını oluşturan türlerin değişmesi, sızdıran (geçirgen) bağırsak gibi hipotezler OSB'nin temel belirtilerini ve gastrointestinal sistem (GİS) belirtilerini açıklamak için öne sürülmüştür. Probiyotik, prebiyotik, fekal mikrobiyota transplantasyonu, diyet gibi tedavi seçenekleri gündeme gelmektedir. Ancak mikrobiyotanın tanı koymada, izlemde ve tedavide alacağı rol henüz netleşmemiştir; sinir sistemi ile ilişkisinin iki yönlü olması da neden-sonuç ilişkisini kurmayı güçleştirmektedir. Mevcut verilerle GİS belirtileri olan OSB tanılı çocuklarda hastaya özel tedaviyi planlamada yarar sağlayabilir. Bu makalede hayvan modellerinde ve çocuklarda mikrobiyota ile yapılan çalışmaların bulgularına değinilecek; OSB ile bağırsak mikrobiyotası ilişkisinin klinik yansımaları tartışılacaktır.

Anahtar Sözcükler: Mikrobiyota, bağırsak, otizm spektrum bozukluğu

SUMMARY

The Role of Gut Microbiota in Autism Spectrum Disorder

Human microbiota are colonies of microorganisms located in different parts of the human body with diverse functions. Healthy gut microbiota comprises differing ratios of microorganisms wholly contributing to metabolic and other molecular reactions in a healthy, functioning body. After the demonstration of the bidirectional interaction between the central nervous system and gut microbiota through neuroendocrine, neuroimmune, and autonomic nervous mechanisms, investigations have been started on the microbiota-gut-brain axis in psychiatric disorders. Autism spectrum disorder (ASD), which is a neurodevelopmental disorder of early childhood, is one of these disorders. Most of such studies were cross-sectional and mainly investigated the bacterial species. Changes in gut microbiota composition and the leaky gut syndrome are some of the hypotheses proposed to explain the core symptoms and gastrointestinal (GI) symptoms of ASD. Probiotics, prebiotics, fecal microbiota transplantation, diet have been proposed as treatment options. However, the role of microbiota in diagnosis, follow-up, and treatment is not yet clear. The bidirectional interaction between central nervous system and intestinal microbiota makes it difficult to establish the cause-effect relationship. The current data on microbiota may be useful to plan patient-specific treatment in autistic children with GI symptoms. This article aims to review the results of the studies on microbiota in animal models and children and discuss the emerging clinical relationship of ASD and gut microbiota.

Keywords: Microbiota, gut, autism spectrum disorder

Geliş Tarihi: 07.08.2018 - **Kabul Tarihi:** 18.01.2019

¹Dr. Öğr. Üyesi, Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., Ankara, ²Prof., Kırıkkale Üniv., Tıp Fak., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme BD., Kırıkkale.

BEA: <https://orcid.org/0000-0002-3704-0722>, FG: <https://orcid.org/0000-0002-2887-8611>

Dr. Burcu Ersöz Alan, e-posta: burcuersoz02@gmail.com

<https://doi.org/10.5080/u23560>

GİRİŞ

İnsan vücudu mikroorganizmalara karşı fiziksel ve moleküler koruyucu mekanizmaya sahip olsa da özellikle bazı vücut kısımlarının mikroorganizmaların yaşamasını sağlayan doğal bir ekosistem olduğu bilinmektedir. Anaerobik kültür tekniklerinin gelişmesi, yeni nesil sekanslama (16S rRNA gen sekansı), kütle spektrometresi gibi daha hassas moleküler inceleme yöntemleri sayesinde bu mikroorganizmalarla ilgili çalışmalar oldukça artmıştır (Fouhy ve ark. 2012). İnsan vücudunun farklı ekosistemlerinde bulunan mikroorganizmalara mikrobiyotaya (ör. Bağırsak mikrobiyotası, oral mikrobiyotaya, deri mikrobiyotası), mikroorganizmaların genetik materyaline mikrobiyom denilmektedir. 2012 yılında insan vücudunun anatomik bölgelerindeki mikrobiyotaları ve onların mikrobiyomlarını araştıran İnsan Mikrobiyom Projesi başlatılmıştır ve halen devam etmektedir (Human Microbiome Project Consortium 2012). Mikrobiyotayı oluşturan mikroorganizmaları belirlemek onların hastalığa ve sağlığa etkilerini açıklamak için yeterli değildir; birbirleriyle ilişkisi ve vücuda olan etkileri de araştırılmaktadır.

Gastrointestinal sistemde (GİS) mikroorganizmalar en yoğun kalın bağırsakta bulunurlar ve mikroorganizmaların büyük kısmını bakteriler oluşturur. Bu nedenle bağırsak mikrobiyotası ile kastedilen kalın bağırsakta saptanan bakterilerdir (Savage 1977). Bakterial kolonizasyon doğumla başlar. Vajinal yolla doğan bebeklerin bağırsak florası annenin vajen florasıyla uyumlu olup *Laktobasillus* ağırlıklı, sezaryan ile doğan bebeklerin ise *Clostridium* ağırlıklıdır. İlk yıl florada *Actinobacter* ve *Proteobacter* yoğunken flora 2 yaş civarında erişkin florasına benzer hale gelir. Firmicutes, Bacteroidetes ve Actinobacteria; özellikle de *Bifidobacterium* baskınlaşır (Rodriguez ve ark. 2015). Erişkinde anaerobik/aerobik bakteri oranı 1000/1'dir. Ancak sağlıklı bağırsak mikrobiyotası -öbiyozis- ile kastedilen bu mikroorganizmaların sayıca belli oranlarda bir arada bulunmaları demek değildir; metabolik ve başka moleküler düzeyde bütüncül olarak sağlıklı işlevselliği sürdürmeleri demektir. Birlikte yaşayan mikroorganizmaların çeşitleri ve birbirlerine göre oranları kişiden kişiye değişebilmektedir (Shafquat ve ark. 2014). Arkealar, virüsler ve ökaryotlar gibi mikrobiyotanın diğer üyeleriyle ilgili bilgilerimiz henüz sınırlıdır.

İnsan mikrobiyotası patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunu engelleme, immün sistemi destekleme işlevlerinin yanı sıra buldukları habitata özgü işlevler de gösterirler. Bağırsak mikrobiyotası K vitamini sentezini, kısa zincirli yağ asitlerinin (KZYA) üretimini ve intestinal bariyerin devamlılığını sağlar (Backhed ve ark. 2005). Galaktooligosakkarid ve fruktooligosakkaridlerin bağırsak mikrobiyotası tarafından fermente edilmesi sonucunda KZYA (asetik asit/asetat, propionik asit (PPA)/propionat ve bütirik asit/bütirat) açığa çıkar. Laktik asit/laktat ve süksinik asit/süksinat KZYA öncülleridir. Hızla emilen KZYA'nın ancak %5'i dışkıda bulunur. En fazla üretilen asetat olurken kolonik epitel hücrelerinin başlıca

enerji kaynağı bütirattır ve bağırsak inflamasyonunu da engeller. Kan-beyin bariyerini geçebilen KZYA, insan genomunda histon asetilasyonu, G protein reseptörlerinin ligandları üzerine etkilidir (Koh ve ark. 2016). Beyin gelişimini ve plastisitesini etkileyen beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), sinaptofizin, PSD-95 gibi nörotrofin ve proteinlerin beyindeki ekspresyonlarının bağırsak mikrobiyotasından etkilendiği anlaşılmıştır (Diaz Heijtz ve ark. 2011, Bercik ve ark. 2011, Douglas Escobar ve ark. 2013). Merkezi sinir sistemi (MSS) iştahla ilgili peptitler aracılığıyla besin alımını etkileyerek, hipotalamo-hipofiz-adrenal ekseninden (HPA) salgılanan kortizol ile motiliteyi düzenleyerek, nöral yolların etkisiyle intestinal epitelyal hücrelerden müsin salgılatarak, sempatik ve parasempatik sistem aracılığıyla yine motilite ve mukus salınımını etkileyerek bağırsaktaki mikrobiyal popülasyonu etkileyebilir (Wang ve Kasoer 2014). Mikrobiyal floranın bozulmasına disbiyozis denir. Mikrobiyotaya-bağırsak-beyin ekseninde bilgiler arttıkça nöropsikiyatrik bozukluklarda bağırsak mikrobiyotası araştırılmaya başlanmıştır. İki yönlü bu etkileşimin nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkisi, hastalığı önlemede ve tedaviyi düzenlemede rolü henüz netleşmemiş olsa da beyin ve bağırsak bir bütün olarak mikrobiyotaya-bağırsak-beyin eksenini olarak anılmaya başlanmıştır (Averina ve Danilenko 2017).

Birbirlerini nöroendokrin, nöroimmünite, otonom sinir sistemi aracılığıyla etkileyen mikrobiyotaya-bağırsak-beyin ekseninde karşılıklı etkileşimin bozulmasıyla ilgili en önemli hipotez sızdıran (geçirgen; leaky) bağırsak hipotezidir. Bağırsak mikrobiyotası bağırsak epitelinin bütünlüğünün sağlanmasında ve hangi moleküllerin kana geçeceğinin belirlenmesinde önemlidir. Disbiyozis, bağırsakta inflamasyon bu fiziksel bariyeri bozarak bakteri, toksin ve metabolitlerin sistemik dolaşıma karışmasına neden olur ki bu durum sızdıran (geçirgen; leaky) bağırsak olarak adlandırılır (Liu ve ark. 2005). Nöropsikiyatrik hastalıklarda arttığı gösterilen proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6, IL-18 gibi) sekresyonu bağırsak mikrobiyotası tarafından stimüle edilir (Petra ve ark. 2015, Maynard ve ark. 2012). Bütünlüğü bozulmuş bağırsak epitelyal hücrelerinden *Lactobasillus* gibi bazı mikroorganizmalar ile lipopolisakkaridler (LPS), serotonin, gamaaminobütirik asit (GABA) gibi mikrobiyotaya ürünleri geçip mukozal immün sistemi aktive ederek inflamatuvar sitokinlerin (IL-6, IL-1 β , IFN- γ , TNF- α gibi) salınımına neden olur. Beyinde vagotomi sonrasında immün yanıt azalmasının GİS enfeksiyonu hayvan modelinde gösterilmesiyle bağırsak mikrobiyotası ile beyin arasındaki iletişimin vagal sinir yoluyla da gerçekleşebileceği saptanmıştır (Wang ve ark. 2002). Enterik nöronların uyarılmasıyla salgılanan nöropeptidler ve hormonlar (dopamin, serotonin, GABA, KZYA gibi) vagal sinir yoluyla ya da kan-beyin bariyerini direk geçerek beyin fonksiyonlarını etkiler. Vagal sinir ve/ya da sitokinler tarafından HPA'nın aktive olmasıyla salgılanan kortikotropin releasing faktör (CRF) intestinal sitokin salınımını arttırarak bağırsak geçirgenliğini daha da arttırır (Yarandi ve ark. 2016, Li ve ark. 2017). Mikrobiyotaya triptofanın serotonin ve kinürenin yollarını

etkileyerek kan-beyin bariyerini geçebilen son ürünlerin (kinürenik asit, quinolinik asit, serotonin) plazma düzeylerini değiştirip beyni etkileyebilir (O'Mahony ve ark. 2015).

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), belirtileri 36 aydan önce başlayan ve erken çocukluk döneminde giderek artan sıklıkta görülen nörogelişimsel bir psikiyatrik bozukluktur; sosyal iletişim ve etkileşimde sürekli yetersizlik, sınırlı-yineleyici davranışlar ve ilgi alanları ile kendisini gösterir (Amerika Psikiyatri Birliği 2013). Nedeni halen tam olarak bilinmemektedir; genetik ve çevresel etkenlerin birlikte rol aldığı düşünülmektedir (Risch ve ark. 2014). Bu tanıyı alan çocuklarda başta konstipasyon/diyare, gastrik reflü, gıda intoleransı olmak üzere GİS yakınmaları sıktır (Coury ve ark. 2012). Beyin-bağırsak-mikrobiyota eksenini göz önünde bulundurularak bağırsak mikrobiyotasının hem OSB'nin temel belirtilerinde hem de GİS belirtilerinde oynadığı rol araştırılmaya başlanmıştır. Bu makalede OSB hayvan modeli deneylerinde (Tablo 1) ve OSB tanısı alan çocuklarda mikrobiyota ile yapılan çalışmaların bulgularına değinilecektir (Tablo 2).

YÖNTEM

Pubmed, Google Akademik ve Web of Science veri tabanlarında 'otizm, mikrobiyota, bağırsak, hayvan modelleri' anahtar sözcükleri kullanılarak arama yapılmıştır. Ocak 1975-Temmuz 2018 tarihleri arasında yayınlanan makaleler incelenmiş, özellikle son yıllardaki araştırma ve gözden geçirme makalelerinin bulgularına ağırlık verilmiştir.

Hayvan Modellerinde OSB ve Bağırsak Mikrobiyotası İlişkisi

Mikroorganizmasız (germ free (GF)) farelerin 1959'da elde edilmesiyle mikrobiyotanın vücutta her sisteme etkisi olduğu saptanmıştır (Wostmann 1981, Yi ve Li 2012). Normal farelere göre GF farelerde HPA ekseninde stres tepkisinin fazla olduğunun ve bağırsak mikrobiyotasındaki bir bakteri ile kolonizasyonu sonrasında bu durumun düzeldiğinin gösterilmesiyle bağırsak kolonizasyonunun beyin plastisitesine etkisi fark edilmiştir (Sudo ve ark. 2004). Mikrobiyota endotelial sıkı bağlantı moleküllerini (occludin, claudin-5) etkileyerek farelerde kan-beyin bariyer geçirgenliğini de değiştirebilmektedir (Braniste ve ark. 2014).

2014 yılında, GF farelerin boş bölmeyi, normal farelerin ise içinde başka bir farenin olduğu bölmeyi tercih etmesi ve bu durumun GF farelerde bakteriyal kolonizasyon ile tersine çevrilmesiyle mikrobiyotanın sosyalleşme davranışlarına etkili olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca deneyin devamında tanıdık olmayan farelerin olduğu bölmede normal farelerin daha uzun, GF farelerin ise daha az zaman geçirdiğinin gözlenmesi, GF farelerin sosyalleşme isteklerinin az olması olarak yorumlanmıştır. Böylece mikrobiyotanın OSB'deki rolünün araştırılabileceği fikri doğmuştur (Desbonnet ve ark. 2014). Bu farelerin beyinlerinde amigdala ve hipokampus başta olmak üzere bazı

morfolojik değişikliklerin olduğu; bağırsak mikrobiyotasının sitrat siklusu, sinaptik uzun-etkili potansiyeli, cAMP-aracılı sinyalizasyon gibi temel yollarda rol aldığı; serotonin, glutamat, dopamin gibi moleküller aracılığıyla nöronal iletişime dahil olduğu ve tüm bunların hayvanda sosyalleşme davranışlarını etkilediği düşünülmektedir (Needham ve ark. 2018).

Maternal immün sistem aktivasyonu (MIA) OSB hayvan modellerinden biridir ve gestasyon sürecinde poliinosinik: polisitidilik acid (polyI:C) gibi bir immünojen ile aktive edilen farelerin yavrusunda OSB benzeri belirtilerin görülmesine dayanır. Hsiao ve ark. (2013) bu yavrularda bağırsak geçirgenliğinin ve bağırsak kökenli metabolitlerin (4-etilfenilsülfat, indolpirüvat, serotonin) artmış olduğunu, disbiyozisi (Clostridia sınıfından Lachnospiraceae artmış) saptamışlardır. Probiyotik olarak *B. fragilis* verilmesiyle bu bulguların ve OSB benzeri belirtilerin azaldığını göstermişlerdir (Hsiao ve ark. 2013). Sızdıran bağırsak durumunda dolaşıma katılan proinflamatuar bir sitokin olan IL-6'nın inhibisyonu MIA modelinde davranışları düzeltmiştir (Smith ve ark. 2007). Doğuştan korpus kallosumu olmayan ve hipokampal komissürü çok ince olan (Wahlsten ve ark. 2003), OSB benzeri belirtiler gösteren (Moy ve ark. 2007) bir soy olan BTBR (Black and Tan Brachyury) farelerinde de bağırsak geçirgenliğinin artmış olduğu saptanmıştır (Coretti ve ark. 2017).

Maternal diyetle yapılan OSB hayvan modelinde probiyotik olarak *L. reuteri* kullanılmasıyla sosyalleşmenin düzeldiği ve ventral tegmental alanda azalmış olan oksitosin reseptör miktarının normalleştiği (Buffington ve ark. 2016) ve ayrıca *Citrobacter rodentium*'un anksiyeteyi azalttığı (Mackos ve ark. 2012), bir başka çalışmada ise penicilin ile değiştirilen bağırsak mikrobiyotası sonucunda bozulan sosyalleşmenin *L. rhamnosus* JB-1 ile düzeldiği (Leclercg ve ark. 2017) gösterilmiştir. Bağırsak mikrobiyotası kaynaklı bir peptidoglikan-sensin molekül Pglyrp2'nin knockout edilmesi OSB risk genlerinden olan c-Met ekspresyonunu ve sosyalleşme davranışlarını etkiler (Arentsen ve ark. 2017). Bir başka OSB hayvan modeli olan Shank 3 knock-out mutant farelerde *L. reuteri* azalmasına bağlı olarak beyinde GABA reseptörlerinin miktarını değiştirdiği gösterilmiştir. Probiyotik olarak *L. reuteri* verilmesiyle bu durumun değişmesi ve OSB belirtilerinin azalması, probiyotik tedavisinin sadece çevresel değil genetik nedenli OSB belirtilerini de azaltabileceğini düşündürmüştür (Tabouy ve ark. 2018).

Clostridia, Bacteroidetes ve Desulfovibrio tarafından üretilen PPA'nın intraserebroventriküler uygulanmasıyla farede (Thomas ve ark. 2012) ve sıçanda (MacFabe ve ark. 2007) OSB benzeri belirtiler ortaya çıkmıştır. Whey-proteine duyarlı alerjik farelerde bağırsakta IgE aracılı immün yanıtın başta serotonin olmak üzere çeşitli molekülleri artırmasıyla OSB benzeri belirtilere neden olduğu gösterilmiştir (De Theije ve ark. 2014a). m-Tirozin beyinde katekolamin boşalmasına yol açarak hayvanda OSB benzeri belirtilere neden olmaktadır (Dyck ve ark. 1982); m-tirozin analogu olan 3-(3-hidroksifenil)-3-hidroksipropionik asit (HPHPA) ise

Clostridia tarafından üretilmektedir ve OSB hayvan modellerinden biri olma adayıdır (Shaw 2010).

Otizm hayvan modellerinde bağırsak mikrobiyotasını araştıran çalışmaların yanında GF, probiyotik, antibiyotik ve patojen kullanarak değiştirilen hayvan bağırsak mikrobiyotasının sosyal davranışlara etkisini araştıran çalışmalar da yapılmaktadır (Needham ve ark. 2018). Ketojenik diyet karaciğer tarafından üretilen keton maddelerinin beyinde enerji kaynağı olarak kullanılmasına dayalı düşük karbonhidrat, yüksek yağ ve yeterli protein oranlarına sahip bir diyettir. Mitokondri işlevleri üzerinden etki eden ketojenik diyetin beyin eksitasyon/inhibisyon dengesini düzelttiği düşünülmektedir. Otizm hayvan modellerinde ketojenik diyetin (Ruskin ve ark. 2013, Castro ve ark. 2017, Ruskin ve ark. 2017, Ahn ve ark. 2014, Newell ve ark. 2016) ve probiyotiklerin (Hsiao ve ark. 2013, Gilbert ve ark. 2013, Tabouy ve ark. 2018) etkin olduğu ile ilgili çalışmalar daha fazlayken fekal transplantasyon, prebiyotik ve antibiyotik kullanımı ile çalışmalar daha az sayıdadır (Needham ve ark. 2018).

Otizm Spektrum Bozukluğu Tanılı Çocuklarda Bağırsak Mikrobiyotası ile İlgili Çalışmalar

Otizm tanılı çocuklarda GİS belirtilerinin nedeni olarak bağırsak mikrobiyotası araştırıldığında OSB'de MSS'deki nöral gelişim bozukluğunun GİS nöral ağında da olabileceği ve GİS fonksiyonlarını bozabileceği hipotezi öne sürülmüştür (Bernier ve ark. 2014). Daha önce de belirtildiği gibi bağırsak mikrobiyotası tarafından GABA, serotonin gibi monoaminler sentezlenir (Cryan ve Leonard 2000, Barrett ve ark. 2012).

Triptofandan sentezlenen serotonin sentezinin çoğu aslında SSS'de değil GİS'de gerçekleşir (O'Mahony ve ark. 2015). Kan serotonin düzeyinin OSB'de artabileceği gösterilmiştir (Hanley ve ark. 1977). Otizm tanılı çocuklarda disbiyozis nedeniyle sentezin bozulduğu ve/ya da nörogelişimsel bir bozukluk nedeniyle sentezlenen serotoninin etki mekanizmasının bozulduğu hipotezleri öne sürülebilir. Serotonin GİS'de sekresyon, motilite ve ağrı duyusundan sorumludur. Marler ve ark. (2016) OSB'de hiperserotoninemi ile konstipasyon arasında ilişki saptamamışlardır; ancak bu sonucun bir nedeninin örneklem azlığı olabileceğini belirtmişlerdir (Marler ve ark. 2016).

Bu bölümde OSB belirtileri ve OSB'ye eşlik edebilen GİS belirtilerinin mikrobiyota ile ilişkisini açıklayan hipotezlere yer verilecektir.

Bağırsak Mikrobiyotasını Oluşturan Türlerin Değişmesi Hipotezi

Çoğu olguda OSB belirtileri 36 aydan önce saptanır; bir kısmında belirtiler normal gelişim dönemini takiben 15-30 ay arasında başlayabilir, buna otistik regresyon denir (Barger ve ark. 2013). Bu çocuklarda bağırsak mikrobiyotasının antibiyotik gibi bir etken tarafından bozulmasıyla Clostridium toksini sonucu OSB belirtilerinin ortaya çıkabileceği hipotezi öne sürülmüştür (Sandler ve ark. 2000). Dışkı incelemesinde GİS semptomları olan OSB tanılı çocuklarda Clostridium'un normalin 10 katı ürettiği gösterilmiştir (Finegold ve ark. 2002). Clostridium ailesinin öbiyozis durumunda bağırsak mikrobiyotasında bulunan türleri toksin üretmezken OSB'de C. bolteae (Songve ark. 2004) ve C. histolyticum (Parracho ve ark. 2005) tarafından toksin üretildiği saptanmıştır. Clostridium'un ürettiği ekzotoksin ve propiyonatın otistik belirtileri arttığı düşünülmüştür (Frye ve ark. 2015).

Proteobakteria ailesinden gram negatif anaerobik bakteri olan Sutterella'nın GİS semptomu olan OSB tanılı çocuklarda yoğun olduğu (Williams ve ark. 2012); başka çalışmalarda Ruminococcus torques'in yoğun (Wang ve ark. 2013), Prevotella'nın ise seyrek (Kangve ark. 2013) olduğu saptanmıştır. Disakkaridaz ve heksoz transporter eksikliğinde karbonhidrat sindiriminin bozulmasıyla oluşan ortamın mikrobiyotayı oluşturan türleri değiştirdiği öne sürülmüştür (Williams ve ark. 2011). Bir çalışma OSB'de dışkıda IgA seviyesinin kontrol grubuna göre fazla olmasını disbiyozisle değişen bağırsak immünitesine bağlamıştır (Zhou ve ark. 2017).

Tablo 2'de çalışmaların bulgularına yer verilmiştir. Ancak çalışmaların analiz yöntemleri farklılık göstermektedir ve daha önce de belirtildiği gibi mikroorganizmaların çeşitleri ve oranlarından daha önemli olan birbirlerine ve buldukları ekosisteme etkileridir. Ek olarak bağırsak mikrobiyotası ve OSB arasında herhangi bir ilişki saptamayan çalışmalar da mevcuttur (Gondalia ve ark. 2012, Son ve ark. 2015).

Tablo 1. OSB Hayvan Modellerinde Bağırsak Mikrobiyotası ile İlgili Çalışmaların Sonuçları

Çalışma	OSB Modeli	Bulgular
Hsiao ve ark. (2013)	MIA	Porphyromonadaceae, Prevotellaceae, Bacteroidales Lachnospiraceae ↑
De Thieje ve ark. (2014b)	VPA	Bacteroidetes (Bacteroidales) ↑ Firmicutes (Clostridiales) ↑
Buffington ve ark. (2016)	MHFD	Fekal Lactobacillus reuteri ↓ Probiyotik L. reuteri tedavisi ile sosyalleşme artmış.
Newell ve ark. (2016)	BTBR	Çekal ve fekal Akkermansia muciniphila ↑ Bifidobacterium spp. ↓
Coretti ve ark. (2017)	BTBR	Erkeklerde fekal Lactobacillus ↑ Dişide fekal Coprobacillus ↑
Golubeva ve ark. (2017)	BTBR	Çekal Akkermansia ↑ Verrucomicrobiaceae ↑ Porphyromonadaceae ↓ Odiobacter ↓
Tabouy ve ark. (2018)	Shank 3 knock-out	Prevotella ↓ Veillonella ↑ Lactobacillus (L. reuteri) ↓

MIA: Maternal immün aktivasyonu, VPA: Valproik asit, MHFD: Maternal high-fat diet, BTBR: Black and tan brachyury

Tablo 2. OSB Tanılı Çocuklarda Bağırsak Mikrobiyotası ile İlgili Çalışmalar

Çalışma	Çalışma grubu (sayı, cinsiyet, yaş)			Metod/ OSB'de probiyotik kullananlar, diyet uygulayanlar	OSB grubunda saptanan sonuç
	OSB	Kardeş	Kontrol		
	GİS+/GİS-	GİS+/GİS-	GİS+/GİS-		
Finegold ve ark. (2002)	13/0 (otistik regresyon)		8	Dışkıda bakteri kültürü/ GFCF (+)	OSB'de Clostridium'un bazı türleri, sporsuz anaerob ve mikroaerofilik bakteri ↑
Song ve ark. (2004)	15		8	16S rRNA dizileme kullanarak gerçek zamanlı PCR ile dışkıda Clostridia türlerinin analizi/ Belirtilmemiş	C. bolteae ↑ Clostridia I ve IX kümesi ↑
Parracho ve ark. (2005)	53/5 (48 E, 10 K) (3-16 y)	9/3 (7 E, 5 K) (2-10 y)	0/10 (6 E, 4 K) (3-12 y)	Dışkıda FISH analizi/ Probiyotik ve/ya da GFCF diyet (+)	OSB ile Kardeş arasında fark yok Clostridia türlerinde ↑ (C. histolyticum ve I ile II kümesi)
Finegold ve ark. (2010)	33/0 (24 E, 9 K) (2-13 y)	0/7 (2 E, 5 K) (2-13 y)	0/8 (5 E, 3 K) (2-13 y)	Dışkıda bTEFAP/ Belirtilmemiş	OSB ile Kardeş arasında fark yok Bacteroides, Proteobacteria ↑ Firmicutes, Actinobacteria ↓
Williams ve ark. (2012)	15/0 (3,5-5,9 y)		7/0 (3,9-5,5 y)	İntestinal biyopside kültür, qPCR; qRT-PCR ve 16S rRNA/ Belirtilmemiş	Bacteroides/Firmicutes ↓ Sutterella türleri ↑
Wang ve ark. (2011, 2013)	9/14 (21 E, 2 K) (123± 9 ay)	6/16 (11 E, 11 K) (144±12 ay)	1/8 (4 E, 5 K) (114±15 ay)	Dışkıda targeted qPCR/ Diyet ve probiyotik kullananlar (+)	OSB ile Kardeş arasında fark yok Bifidobacteria ↓ Akkermansia ↓(A. muciniphilia ↓) Sutterella spp ↑(C. difficile) Ruminococcus ↑(R. torques ↑)
Adams ve ark. (2011)	58/0 (50 E, 8 K) (6,91±3,4 y)		0/39 (18 E, 21 K) (7,7±4,4 y)	Dışkıda bakteri kültürü/ Probiyotik kullananlar (+)	Bifidobacterium, Enterococcus ↓ Bacillus spp (Lactobacillus) ↑
Martirosian ve ark. (2011)	41 (32 E, 9 K) (3-18 y)		10 (5 E, 5 K)	Dışkıda Clostridium kültürü/ Belirtilmemiş	C. perfringens ↑
Gondalia ve ark. (2012)	28/23 (42 E, 9 K) (2-12 y)	4/49 (19 E, 34 K) (2-12 y)		Dışkıda bTEFAP ile 16S rRNA prosekanslama/ Probiyotik kullanımı (+)	Gruplar arasında fark yok
De Angelis ve ark. (2013)	0/10 (OSB) 0/10(YGB-BTA) (4-10 y)	0/10 (4-10 y)		Dışkıda bTEFAP ile 16S rRNA ve rDNA/ Kullanmamışlar	Firmicutes ↓ Bacteroides ↑ Fusobacterium ↓ Verrucumicrobia ↓
Kang ve ark. (2013)	20/0 (18 E, 2 K) (6,7±2,7 y)		7/13 (17 E, 3 K) (8,3±4,4 y)	Dışkıda 16S rDNA prosekanslama/ GF-CF diyet, probiyotik, besin takviyesi kullananlar var	Prevotella, Coprococcus ve Veillonellaceae ↓
Tomova ve ark (2015)	9/1 (9 E, 1 K) (2-9 y)	7/2 (7 E, 2 K) (5-17 y)	6/4 (10 E) (2-11 y)	Dışkıda gerçek zamanlı PCR (targeted qPCR)/ Probiyotik öncesi ve sonrası da analiz edilmiş	OSB-Kardeş arasında fark yok Bacteroides/Firmicutes ↓ Lactobacillus spp ↑ Disulfovibrio spp ↑
Son ve ark. (2015)	25/34 (52 E, 7 K) (10,3±1,8 y)	13/31 (21 E, 23 K) (10,0 ±1,8 y)		Dışkıda 16S rRNA prosekanslama/ Kullanmamışlar	Floranın genel dağılımda fark yok Chloroplast ↓
Strati ve ark. (2017)	5/35 (31 E, 9 K) (11,1±6,8y)		11/29 (28 E, 12 K) (9,2±7,9y)	Dışkıda 16S rRNA prosekanslama/ Kullanmamışlar	Firmicutes/Bacteroides ↑
Kang ve ark. (2018)	23/0 (22 E, 1 K) (10,1 ±4,1 y)		0/21 (15 E, 6 K) (8,4±3,4 y)	Dışkıda 16S rRNA prosekanslama/ Kullanmamışlar	Prevotella ↓ Coprococcus ↓ Faecalibacterium prausnitzii ↓ Haemophilus parainfluenzae ↓
Rose ve ark. (2018)	21 (17E) / 29 (25 E) 3-17 y		7 (4E) / 34 (32 E) 3-17 y	Dışkıda 16S rRNA prosekanslama/ Kullanmamışlar	OSB-GİS+ gurubunda Kontrol-GİS+ guruba göre Bacteroidaceae, Lachnospiraceae, Prevotellaceae, Ruminococcaceae ↑

GİS +/-: GİS belirtileri var/yok, E: Erkek, K: Kız, y: yıl
bTEFAP: Bacterial tag-encoded FLX-titanium amplicon pyrosequencing
FISH: Fluorescence in situ hybridization
KZYA: Kısa zincirli yağ asitleri
GFCF: glüten free, casein free diet

Sızdıran Bağırsak Hipotezi

Mikrobiyota değişimi, bağırsakta inflamasyon bağırsak epitel bütünlüğünü bozarak bakteri, toksin ve metabolitlerin sistemik dolaşıma karışmasına neden olur; bu durum sızdıran (geçirgen; leaky) bağırsak olarak adlandırılır (Liu ve ark. 2005).

Bir çalışmada OSB tanısı alan 21 çocuğun 9'unda kontrol grubuna göre bağırsak geçirgenliğinin artmış olduğu gözlenmiştir (D'Eufemia ve ark. 1996). Sıkı bağlantılar arasındaki protein etkileşimini etkileyerek bağırsak geçirgenliğini değiştiren zonulin, OSB grubunda yüksek saptanmıştır (Esnafoglu ve ark. 2017). Zonulin haptogloblin öncülüdür ve GİS belirtileri olan OSB tanılı çocuklarda GİS belirtileri olan normal çocuklara göre daha fazla miktarda saptanmıştır. Ayrıca Toll-like reseptör-4 uyarımı sonrası IL-5, IL-15, IL-17 gibi sitokinlerin artması, ancak düzenleyici TGFβ1 yanıtının azalması mukozal inflamasyon yanıtının bozulmuş olduğunu da düşündürmüştür (Rose ve ark. 2018). Bir başka çalışmada GİS belirtileri olsun olmasın OSB grubunda dışkıda granülosit kaynaklı bir protein olan kalprotektin artmış olarak gözlenmiştir (de Magistris ve ark. 2015). Bu sonuçlar bağırsak geçirgenliğinin arttığını desteklemektedir. Ancak OSB tanılı 103 çocukla yapılan bir çalışmada (Dalton ve ark. 2014) ve GİS belirtileri olan OSB tanılı 61 çocukla yapılan bir başka çalışmada ise (Kushak ve ark. 2016) geçirgenlik kontrol grubuna göre normal olarak değerlendirilmiştir.

Bağırsak geçirgenliğinin artmasıyla dolaşıma giren maddelerin hangi mekanizmayla OSB ile ilişkili olabileceği araştırılmıştır. Özellikle otistik regresyonu olan OSB tanılı çocuklarda proinflamatuvar sitokinler (IL-6, IL-1β) başta olmak üzere sitokinlerin artmış olduğu saptanmıştır (Ashwood ve ark. 2011, Onoreve ark. 2012). Sızdıran bağırsak hipotezinde kan dolaşımına geçen bakteri kökenli LPS'lerin immünolojik ve inflamatuvar sistemi aktive ederek sistemik proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına neden olduğu öne sürülmektedir (Qin ve ark. 2007). Fenol ve parakresol (p-kresol)'un vücuttan atılması için ilk olarak bağırsak mikrobiyotası (*C. difficile*, *P. stutzeri*) tarafından metabolize edilmesi gerekmektedir. Sızdıran bağırsak hipotezine göre metabolize edilmeden kan dolaşımına geçen fenol ve p-kresol nörotoksik etki gösterir (Gabriele ve ark. 2014, Persico ve Napolioni 2013). Altieri ve ark. (2011) tarafından yapılan bir çalışmada özellikle 7 yaşından küçük kızlarda OSB belirti şiddeti ile p-kresol seviyesi arasında ilişki saptanmıştır. Karaciğerde ilaçları inaktive eden sülfatazlarla p-kresol'un yarışmaya girerek (kompetatif inhibisyon) ilaç farmakokinetiğini değiştirdiği, OSB'de ilaç yan etkilerini ve toksisite riskini arttırabileceği düşünülmüştür (Altieri ve ark. 2011). Otizmde p-kresol seviyesi ile bağırsak geçiş süresi ve kronik konstipasyon arasında ilişki saptanmıştır (Gabriele ve ark. 2016).

Hücre adezyon proteinleri, mitokondriyal hücreler, nörotansmitter sistemleri, immün hücreler gibi OSB ile ilgili genlerin ekspresyonunda rol alan PPA'nın fazlası MSS'yi etkiler (Nankova ve ark. 2014). Bir çalışmada OSB'de KZYA'nın

(özellikle PPA) ve amonyağın dışkıda fazla oranda olduğu saptanmıştır; ancak kandaki düzeylerine bakılmadığı belirtilmiştir (Wang ve ark. 2012). Disbiyozis, sülfür metabolizması bozukluğu ve oksidatif stresin, kısır döngüye girerek birbirlerinin etkilerini arttırdıkları hipotezi de öne sürülmüştür (Heberling ve ark. 2013).

Diğer Bulgular

Bir çalışmada OSB'de glutamat, glisin, serin, alanin gibi serbest aminoasitlerin bağırsakta metabolizmalarının bozulduğu bulunmuştur; glutamatın fazla olması nöral ölüme neden olabileceği için nöropsikiyatrik bozukluklarda önemlidir (De Angelis ve ark. 2013). Bifidobakteria ve Laktobasili metaboliti bir antioksidan olan p-hidroksifenilasetatı (West ve ark. 2014) ile yine antioksidanlardan taurin ve karnosini (Mingve ark. 2012) plazmada düşük olarak saptayan çalışmalar da mevcuttur. Bu sonuçların disbiyozis sonucu bakteriyel metabolomiklerin bozulması ve mitokondriyal disfonksiyon ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bakterilere karşı immünite sonucu oluşan otoantikorların da MSS'yi etkileyebileceği öne sürülmüştür (Sandler ve ark. 2000, Finegold ve ark. 2010). Clostridia tarafından üretilen HPPA'nın üriner atılımının OSB tanılı çocuklarda fazla olduğu saptanmıştır (Shaw 2010, Keşli ve ark. 2014, Noto ve ark. 2014). Hastalarının dışkısında isoproponol ve p-kresol miktarının daha fazla, GABA miktarının ise daha az; propionat, bütirat ve glutamat atılımının ise kontrol grubuyla aynı olduğu gösteren bir çalışmada, bozulmuş GABA/Glutamat dengesinin vücutta bozulmuş inhibisyon-eksitasyon dengesini gösterdiği öne sürülmüştür (Kang ve ark. 2018).

Bağırsak Mikrobiyotası-OSB İlişkisinin Klinik Yansımaları

Bugünkü bilgilerimizle tüm psikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi OSB tanısı da klinik olarak konulmaktadır. Bu yüzden klinik heterojendir; prognozu tahmin etmek, tedaviyi planlamak ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için objektif ölçütlere ihtiyaç duyulmaktadır. Mikrobiyota, metabolitler, metabolomikler ile ilgili araştırmaların sonuçları etiyojiye yönelik olduğu kadar tanı koyarken, tedaviyi planlarken ve prognozu belirlerken hastalığa/hastaya özgü belirteçler olarak da yarar sağlayabilir. Ayrıca daha önce belirtildiği gibi OSB tanılı hastalarda sıkça görülen ve işlevselliği olumsuz etkileyen GİS belirtilerinin nedeni ve tedavisi açısından da katkı sağlar. Yazında erkeklerde OSB'nin daha sık görülmesiyle mikrobiyota arasındaki ilişkinin de araştırılması gerektiği önerilmektedir (Kopeck ve ark. 2018, Kushak ve ark. 2018).

Otizm tanısı olmayan çocuklarda GİS belirtilerinin nedenine yönelik uygulanan tedavinin aynısı OSB tanılı çocuklarda da uygulanmaktadır (Corry ve ark. 2012). Bir çalışmada otistik regresyon görülen 11 çocukta 6 haftalık oral vankomisin tedavisinin nörodavranışsal belirtileri düzelttiğinin (Sandler ve ark. 2000) gözlenmesinden sonra OSB belirtilerine yönelik

TARTIŞMA

antibiyotik ve/ya da probiyotik kullanımı, diyetin düzenlenmesi gibi seçenekler gündeme gelmiştir. Ancak OSB belirtileri için antibiyotik kullanımı standart tedavi protokollerine girebilecek kadar kanıtlanmamıştır (Levy ve Hyman 2015); ayrıca hepatotoksisite, alerjik reaksiyonlar, diyare, antibiyotik direnci gibi sorunlara da neden olabilir. Probiyotikler bağırsağa faydalı olan ve genelde laktik asit üreten mikroorganizmalardır. Yapılan çalışmalarda probiyotiklerin OSB tanılı çocuklarla GİS belirtilerini ve metabolik değişkenleri düzelttikleri saptanmış, OSB belirtilerine etkileri ikincil olarak ele alınmıştır (Kaluzna-Czaplinska ve ark. 2012, Santocchi ve ark. 2016, Parracho ve ark. 2010). Prebiyotikler bağırsakta yararlı bakterilerin üremesine olanak sağlayan, bağırsaktan emilmeyen besin maddeleridir. Halen yürütülmekte olan bir çalışmada probiyotik ile prebiyotik birlikte kullanılmış ve OSB'de GİS belirtilerinin azaldığı gözlenmiştir (Sanctuary ve ark. 2015). Genelde iyi tolere edildikleri, yan etkilerinin az olduğu belirtilse de GİS belirtileri olmayan OSB tanılı çocuklarda rutinde kullanımları henüz önerilmemektedir (Li ve ark. 2017).

Gluten ve kazein peptidlerinin bağırsakta immunolojik yanıtı aktive ederek GİS inflamasyonuna neden olmasını ve başta proinflamatuvar sitokinler olmak üzere inflamatuvar moleküllerin sızdıran bağırsaktan kana karışıp beyni etkilemesini önlemeye dayalı gluten-kazein içermeyen diyetin OSB belirtilerine herhangi bir etkisinin olmadığı anlaşılmıştır (Mari-Bauset ve ark. 2014, Millward ve ark. 2008, Elder ve ark. 2015, L ve ark. 2017). Dirençli epilepsi tedavisinde kullanılabilen ve daha önce de belirtildiği gibi OSB hayvan modellerinde mikrobiyotayı ve OSB davranışlarını olumlu etkilediği saptanan ketojenik diyetin insanda da mikrobiyotayı etkilediği gösterilmiştir (Zhang ve ark. 2018). Yazında OSB'de yapılmış bir olgu sunumu (Herbert ve Buckley 2013) ve az sayıda çalışma (Frye ve ark. 2011, Evangeliou ve ark. 2003) mevcuttur; OSB tedavisinde rutinde kullanılmamaktadır.

Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu daha çok C. difficile enfeksiyonunun tedavisinde kullanılmaya başlanan bir tedavidir (Bagdasarian ve ark. 2015). Yazında OSB'de yapılmış tek bir çalışma bulunmaktadır. Açık uçlu olan bu çalışmada GİS belirtileri olan OSB tanılı 7-17 yaşlarında 18 çocuğa Mikrobiyota Transfer Terapisi uygulanmış; bağırsakta Bifidobakterium, Desulfovibrio ve Prevotella'nın artırılmasıyla GİS belirtilerinin (ağrı, hazımsızlık, ishal/kabızlık) ve OSB belirtisi şiddetinin azaldığı ve yan etkilerin olmadığı gözlenmiştir (Kang ve ark. 2017). Bu tedavinin etkinliğine karar vermek için henüz çok erkendir.

Çölyak hastalığı ya da gluten hassasiyeti veya başka bir besin hassasiyeti olmadığı sürece, fiziksel ve bilişsel olarak gelişmekte olan bir çocuğun diyeti belirlenirken alması gereken besinlerin erişkinden farklı olduğu mutlaka dikkate alınmalı; diyetten çıkartılan ve/ya da diyete eklenen besinin gelişime olan etkisi göz ardı edilmemelidir.

Bu gözden geçirme yazısında bağırsak mikrobiyotasının OSB ile ilişkisi ele alınmıştır. Hem OSB belirtilerine hem de OSB'de görülen GİS belirtilerine yönelik yapılan insan çalışmalarında bağırsak mikrobiyotasının normalden farklı olduğunu vurgulayan çalışmaların yanında farklılık saptamayan çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalardan biri olan Gondalia ve ark. (2012) OSB'de GİS belirtilerinin psikiyatrik eşanılara bağlı olarak görülebileceğini, beynin bağırsağı etkilemiş olabileceğini belirtmiştir. Son ve ark. (2015) ise OSB tanılı çocukların kardeşlerinde OSB tanısı alacak kadar olmasa da nörobilişsel sorunlar olabileceğini, bu nedenle kardeşlerin mikrobiyotasının birbirlerinden farklı olmayabileceğini belirtmiş; bu sonuca varırken örneklem sayılarının fazla olduğuna ve GİS belirtileri için standart ölçekler kullanmış olmalarına dikkat çekmiştir. Ayrıca GİS belirtileri olan OSB tanılı çocuklarda duygusal ve davranışsal sorunların daha fazla olduğunu, mikrobiyotalarının ise GİS belirtileri olmayanlardan farklı olmadığını, beslenmenin florayı etkileyebileceğini saptamışlardır. Başka çalışmalarda da OSB tanılı çocukların kardeşlerinin mikrobiyotasının normal çocuklarla OSB tanılı çocuklar arasında olduğu saptanmış; bu durumun ortak çevreye ve genetik yatkınlığa bağlı olabileceği düşünülmüştür (Parracho ve ark. 2005, Finegold ve ark. 2010, Tomova ve ark. 2015).

Clostridium tarafından üretilen toksinin özellikle otistik regresyonda rol oynadığını öne süren çalışmadan (Sandler ve ark. 2000) sonra başka çalışmalarda da OSB'de Clostridium'un arttığı gösterilmiştir; ancak türüyle ilgili sonuçlar tutarlı değildir (Finegold ve ark. 2002, Song ve ark. 2004, Paracho ve ark. 2005). Diğer mikroorganizmalara bakıldığında Prevotella gibi normal bağırsak florasında bulunan mikroorganizmaların azaldığı (Kang ve ark. 2013), Sutterella gibi normalde daha az bulunan mikroorganizmaların ise arttığı (Williams ve ark. 2012, Wang ve ark. 2013) bulunmuştur. Firmicutes/Bacteroidetes oranını artmış (Williams ve ark. 2012) veya azalmış (Finegold ve ark. 2010, De angelis ve ark. 2013) bulunan ya da farklı bulmayan (Kang ve ark. 2013, Gondalia ve ark. 2012) çalışmalar mevcuttur. Ancak çalışmalarda yöntem farklılıkları göze çarpmaktadır. Clostridium hipotezinde antibiyotığın disbiyozise neden olduğu belirtilmektedir (Sandler ve ark. 2000). Karbonhidrat metabolizması bozukluğunun da disbiyozise neden olabileceği öne sürülmüştür (Williams ve ark. 2011). Mikroorganizmaların birbirleriyle ilişkisinin karmaşıklığı, mikroorganizma miktarının sayısal bir eşik değerinin olmaması ve beslenme, antibiyotik kullanımı gibi çevresel koşullardan etkilenmesi sonuçların yorumlanmasını ve genelleştirilmesini engellemektedir.

Sızdıran bağırsak hipotezinde bakteri, toksin ve metabolitlerin beyne, immün sisteme etkisi OSB'de etiyolojiyi açıklamak, biyolojik belirteçleri saptamak için araştırılmaktadır. Propiyonik asit (Wang ve ark. 2012), glutamat (De Angelis ve ark. 2013), GABA (Kang ve ark. 2018) düzeylerinde

farklılıklar bulunmuştur. Fenilalanin metabolizmasındaki bozukluklar sonucunda 3-hidroksifenilasetik asit, HPHPA, ve 3-hidroksihippürik asidin idrarda arttığı saptanmıştır (Xiong ve ark. 2016). Hayvan deneyleri de göz önüne alındığında (MacFabe ve ark. 2007, Shaw 2010, Thomas ve ark. 2012) PPA ve HPHPA'nın OSB ile daha ilişkili olduğu düşünülebilir. Oksidan-antioksidan dengesinin bozulması da bağırsak geçirgenliği ile ilişkilendirilmiştir (Ming ve ark. 2012, West ve ark. 2014). Bakteri toksinlerinden biri olan fenol türevlerinin dışkıda (De Angelis ve ark. 2013), p-kresolün idrarda (Persico ve Napolioni 2013) arttığı saptanmıştır. Sızdıran bağırsak hipotezi birçok hastalık ile ilişkilendirilmiştir (Liu ve ark. 2005). Kendi içinde de heterojen bir kliniği olan OSB'de genetik/metabolik bozukluklar ve zihinsel yetersizlik, anksiyete gibi psikiyatrik eştanılar sık görülmektedir (Amerika Psikiyatri Birliği 2013). Belirtilerin erken çocukluk döneminde başladığı düşünüldüğünde bebeklik döneminde mikrobiyotanın beyne etkisinin araştırılması önem kazanmaktadır.

SONUÇ

Beyin, kendi içindeki moleküller ve iletim yollarıyla ve dış etkenlerle etkileşimle gelişir. Bağırsak mikrobiyotası gelişimi etkileyen dış etkenlerden biridir. OSB'de yapılan mikrobiyotaya çalışmalarında yaş aralığı, diyet, probiyotik kullanma gibi etkenler açısından hastaların heterojen olması sonuçları genelleştirmeyi engellemektedir. Ayrıca çalışmaların çoğunun kesitsel olduğu ve ağırlıklı olarak bakterilerin araştırıldığı unutulmamalıdır. Mikrobiyotayı değiştirmeye yönelik tedavilerin uzun vadede hangi dozda ve sürede uygulanacağı henüz net değildir. Hayvan deneyleri ile insan deneyleri arasında da her zaman korelasyon saptanamamaktadır. Beyin-mikrobiyotabağırsak aksının iki yönlü olması sorunun başladığı ilk yeri belirlemeyi ve neden-sonuç ilişkisini kurmayı güçleştirmektedir. Bu nedenlerle mevcut verilerle mikrobiyotanın GİS belirtileri olan OSB tanılı hastalarda hastaya özel tedaviyi planlamada yarar sağlayacağı düşünülmekte; katılımcıların homojen dağıldığı, çift-kör, plasebo kontrollü, ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

Adams JB, Johansen LJ, Powell LD ve ark. (2011) Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism--comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol* 11: 22.

Ahn Y, Narous M, Tobias R ve ark. (2014) The ketogenic diet modifies social and metabolic alterations identified in the prenatal valproic acid model of autism spectrum disorder. *Dev Neurosci* 36: 371-80.

Altieri L, Neri C, Sacco R ve ark. (2011) Urinary p-cresol is elevated in small children with severe autism spectrum disorder. *Biomarkers* 16: 252-60.

Amerikan Psikiyatri Birliği (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5. Baskı, Washington: American Psychiatric Association.

Arentsen T, Qian Y, Gkotzsis S ve ark. (2017) The bacterial peptidoglycan-sensing molecule Pglyrp2 modulates brain development and behavior. *Mol Psychiatry* 22: 257-66.

Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I ve ark. (2011) Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain Behav Immun* 25: 40-5.

Averina OV, Danilenko VN (2017) Human intestinal microbiota: Role in development and functioning of the nervous system. *Microbiology* 86: 1-18.

Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL ve ark. (2005) Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 307: 1915-20.

Bagdasarian N, Rao K, Malani PN (2015) Diagnosis and treatment of Clostridium difficile in adults: a systematic review. *JAMA* 313:398-408.

Barger BD, Capmbell JM, McDonough JD (2013) Prevalence and onset of regression within autism spectrum disorders: A meta-analytic review. *J Autism Dev Disord* 43: 817-28.

Barrett E, Ross RP, O'Toole PW ve ark. (2012) δ -aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol* 113: 411-17.

Bercik P, Denou E, Collins, J ve ark. (2011) The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. *Gastroenterology* 141: 599-609.

Bernier R, Golzio C, Xiong B ve ark. (2014) Disruptive CHD8 mutations define a subtype of autism early in development. *Cell* 158: 263-76.

Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C ve ark. (2014) The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med* 6: 263ra158.

Buffington SA, Di Prisco GV, Auchtung TA ve ark. (2016) Microbial reconstitution reverses maternal diet-induced social and synaptic deficits in offspring. *Cell* 165: 1762-75.

Castro K, Baronio D, Perry IS ve ark. (2017) The effect of ketogenic diet in an animal model of autism induced by prenatal exposure to valproic acid. *Nutr Neurosci* 20: 343-50.

Coretti L, Cristiano C, Florio E ve ark. (2017) Sex-related alterations of gut microbiota composition in the BTBR Mouse model of autism spectrum disorder. *Sci Rep* 7: 45356.

Coury DL, Ashwood P, Fasano A ve ark. (2012) Gastrointestinal conditions in children with autism spectrum disorder: developing a research agenda. *Pediatrics* 130: 160-8.

Cryan J, Leonard BE (2000) 5-HT1A and beyond: The role of serotonin and its receptors in depression and the antidepressant response. *Hum Psychopharmacol* 15: 113-5.

D'Eufemia, Celli M, Finocchiora R ve ark. (1996) Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatr* 85: 1076-9.

Dalton N, Chandler S, Turner C ve ark. (2014) Gut permeability in autism spectrum disorders. *Autism Res* 7: 305-13.

De Angelis M, Piccolo M, Vannini L ve ark. (2013) Fecal microbiota and metabolome of children with autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified. *PLoS One* 8:e76993.

de Magistris L, Familiari V, Pascotto A ve ark. (2010) Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 51:418-24.

De Theije CG, Wu J, Koelink P ve ark. (2014a) Autistic-like behavioural and neurochemical changes in a mouse model of food allergy. *Behav Brain Res* 261: 265-74.

De Theije CG, Wopereis H, Ramdan M ve ark. (2014b) Altered gut microbiota and activity in a murine model of autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun* 37: 197-206.

Desbonnet L, Clarke G, Shanahan F ve ark. (2014) Microbiota is essential for social development in the Mouse. *Mol Psychiatry* 19: 146-8.

Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F ve ark. (2011) Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 108: 3047-52.

Douglas Escobar M, Elliott E, Neu J (2013) Effect of intestinal microbial ecology on the developing brain. *JAMA Pediatr* 167: 374-9.

Dyck LE, Kazakoff CW, Dourish CT (1982) The role of catecholamines, 5-hydroxytryptamine and m-tyramine in the behavioral effects of m-tyrosine in the rat. *Eur J Pharmacol* 84:139-49.

Elder JH, Kreider CM, Schaefer NM ve ark. (2015) A review of gluten- and casein-free diets for treatment of autism: 2005-2015. *Nutr Diet Suppl* 7: 87-101.

- Esnafoglu E, Cirrik S, Ayyildir SN ve ark. (2017) Increased serum zonulin levels as an intestinal permeability marker in autistic subjects. *J Pediatr* 188: 240-4.
- Evangelidou A, Vlachonikolis I, Mihailidou H ve ark. (2003) Application of a ketogenic diet in children with autistic behavior: pilot study. *J Child Neurol* 18:113-8.
- Finegold SM, Dowd SE, Gontcharova V ve ark. (2010) Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe* 16: 444-53.
- Finegold SM, Molitoris D, Song Y ve ark. (2002) Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin Infect Dis* 35 (Suppl. 1): 6-16.
- Fouhy F, Ross RP, Fitzgerald GF ve ark. (2012) Composition of early intestinal microbiota: Knowledge, knowledge gaps and the use of high-throughput sequencing to address these gaps. *Gut Microbes* 3: 203-20.
- Frye RE, Rose S, Slattery J ve ark. (2015) Gastrointestinal dysfunction in autism spectrum disorder: The role of the mitochondria and the enteric microbiome. *Microb Ecol Health Dis* 26: 27458.
- Frye RE, Sreenivasula S, Adams JB (2011) Traditional and non-traditional treatments for autism spectrum disorder with seizures: an on-line survey. *BMC Pediatr* 11:37.
- Gabriele S, Sacco R, Altieri L ve ark. (2016) Slow intestinal transit contributes to elevated urinary p-cresol level in Italian autistic children. *Autism Res* 9: 752-9.
- Gabriele S, Sacco R, Ceruola S ve ark. (2014) Urinary p-cresol is elevated in young French autism spectrum disorder: A replication study. *Biomarkers* 19: 463-70.
- Persico MA ve Napolioni V (2013) Urinary p-cresol in autism spectrum disorder. *Neurotoxicol Teratol* 36: 82-90.
- Gilbert JA, Krajmalnik-Brown R, Porazinska DL ve ark. (2013) Toward effective probiotics for autism and other neurodevelopment disorders. *Cell* 155: 1446-9.
- Golubeva AV, Joyce SA, Moloney G ve ark. (2017) Microbiota-related changes in bile acid & tryptophan metabolism are associated with gastrointestinal dysfunction in a Mouse model of autism. *EBioMedicine* 24: 166-78.
- Gondalia SV, Palombo EA, Knowles S ve ark. (2012) Molecular characterisation of gastrointestinal microbiota of children with autism (with and without gastrointestinal dysfunction) and their neurotypical siblings. *Autism Res* 5: 419-27.
- Hanley HG, Stahl SM, Freedman DX (1977) Hyperserotonemia and amine metabolites in autistic and retarded children. *Arch Gen Psychiatry* 34: 521-31.
- Heberling CA, Dhurjati PS, Sasser M (2013) Hypothesis for a systems connectivity model of autism spectrum disorder pathogenesis: Links to gut bacteria, oxidative stress, and intestinal permeability. *Med Hypothesis* 80: 265-70.
- Herbert MR, Buckley JA (2013) Autism and dietary therapy: case report and review of the literature. *J Child Neurol* 28: 975-82.
- Hsiao EY, McBride SW, Hsien S ve ark. (2013) Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell* 155: 1451-63.
- Human Microbiome Project Consortium (2012) A frame work for human microbiome research. *Nature* 486: 215-21.
- Kaluzna-Czaplinska J, Blaszczyk S (2012) The level of arabinitol in autistic children after probiotic therapy. *Nutrition* 28: 124-6.
- Kang DW, Park JG, Ilhan ZE ve ark. (2013) Reduced incidence of *Prevotella* and other fermenters in intestinal microbiota of autistic children. *PLoS One* 8: e68322.
- Kang DW, Adams JB, Gregory AC ve ark. (2017) Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome* 5: 10.
- Kang DW, Ilhan ZE, Isern NG ve ark. (2018) Differences in fecal microbial metabolites and microbiota of children with autism spectrum disorders. *Anaerobe* 49: 121-31.
- Keşli R, Gökçen C, Buluç U ve ark. (2014) Investigation of the relation between anaerobic bacteria genus *clostridium* and late-onset autism etiology in children. *J Immunoassay Immunochem* 35: 101-9.
- Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P ve ark. (2016) From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell* 165: 1332-45.
- Kopec AM, Fiorentino MR, Bilbo SD (2018) Gut-immune-brain dysfunction in Autism: importance of sex. *Brain Res* 1693 (Pt B): 214-7.
- Kushak RI, Winter HS (2018) Intestinal microbiota, metabolome and gender dimorphism in autism spectrum disorders. *Res Autism Spect Dis* 49: 65-74.
- Kushak RI, Buie TM, Murray KF ve ark. (2016) Evaluation of intestinal function in children with autism and gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 62: 687-91.
- Leclercg S, Mian FM, Stanisz AM ve ark. (2017) Low-dose penicillin in early life induces long-term changes in murine gut microbiota, brain cytokines and behavior. *Nat Commun* 8:15062.
- Levy SE, Hyman SL (2015) Complementary and alternative medicine treatments for children with autism spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 24:117-43.
- Li Q, Han Y, Dy ABC ve ark. (2017) The gut microbiota and autism spectrum disorders. *Front Cell Neurosci* 11:120.
- Li Y-J, Ou J-J, Li Y-M ve ark. (2017) Dietary supplement for core symptoms of autism spectrum disorder: Where are we now and where should we go? *Front Psychiatry* 8:155.
- Liu Z, Li N, Neu J (2005) Tight junctions, leaky intestines, and pediatric diseases. *Acta Paediatrica* 94: 386-93.
- MacFabe DF, Cain DP, Rodriguez-Capote K ve ark. (2007) Neurobiological effects of intraventricular propionic acid in rats: possible role of short chain fatty acids on the pathogenesis and characteristics of autism spectrum disorders. *Behav Brain Res* 176: 149-69.
- Mackos AR, Eubank TD, Parry NM ve ark. (2012) Maternal immune activation yields offspring displaying Mouse versions of the three core symptoms of autism. *Brain Behav Immun* 26: 607-16.
- Mari-Bauset S, Zazpe I, Mari-Sanchis A ve ark. (2014) Evidence of gluten-free and casein-free diet in autism spectrum disorders: A systematic review. *J Child Neurol* 29: 1718-27.
- Marler S, Ferguson BJ, Lee EB ve ark. (2016) Brief report: Whole blood serotonin levels and gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 46: 1124-30.
- Martirosian G, Ekiel A, Aptekorz M ve ark. (2011) Fecal lactoferrin and *clostridium* spp. in stools on autistic children. *Anaerobe* 17: 43-5.
- Maynard CL, Elson CO, Hatton RD ve ark. (2012) Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature* 489: 231-41.
- Millward C, Ferriter M, Reissman A (2008) Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 16 (2).
- Ming X, Stein TP, Barnes V ve ark. (2012) Metabolomics perturbation in autism spectrum disorders: A metabolomics study. *J Proteome Res* 11: 5856-62.
- Moy SS, Nadler JJ, Young NB ve ark. (2007) Mouse behavioral tasks relevant to autism: phenotypes of 10 inbred strains. *Behav Brain Res* 176: 4-20.
- Nankova BB, Agarwal R, MacFabe DF ve ark. (2014) Enteric bacterial metabolites propionic and butyric acid modulate gene expression, including CREB-dependent catecholaminergic neurotransmission, in PC12 cells – possible relevance to autism spectrum disorders. *PLoS One* 9: e103740.
- Needham BD, Tang W, Wu WL (2018) Searching for the gut microbial contributing factors to social behavior in rodent models of autism spectrum disorder. *Dev Neurobiol* 78: 474-99.
- Newell C, Bomhof MR, Reimer RA ve ark. (2016) Ketogenic diet modifies the gut microbiota in a murine model of autism spectrum disorder. *Mol Autism* 7: 37-43.
- Noto A, Fanos V, Barberini L ve ark. (2014) The urinary metabolomics profile of an Italian autistic children population and their unaffected siblings. *J Matern Fetal Neonatal Med* 27 (Suppl. 2): 46-52.
- O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE ve ark. (2015) Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res* 277: 32-48.
- Onore C, Careaga M, Ashwood P (2012) The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain Behav Immun* 26: 383-92.
- Parracho HM, Bingham MO, Gibson GR ve ark. (2005) Differences between the gut and microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol* 54: 987-91.

- Parracho HMRT, Gibson GR, Knott F ve ark. (2010) A double-blind, placebo controlled, crossover designed prebiotic feeding study in children diagnosed with autistic spectrum disorders. *Int J Probiotics Prebiotics* 5: 69-74.
- Petra AI, Panagiotidou S, Hatzigelaki E ve ark. (2015) Gut-microbiota-brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immun dysregulation. *Clin Ther* 37: 984-95.
- Qin L, Wu X, Block ML ve ark. (2007) Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia* 55: 453-62.
- Risch N, Hoffmann TJ, Anderson M ve ark. (2014) Familial recurrence of autism spectrum disorder: Evaluating genetic and environmental contributions. *Am J Psychiatry* 171: 1206-13.
- Rodriguez LM, Murphy K, Stanton C ve ark. (2015) The composition of gut microbiota throughout life, with an emphasis of early life. *Microp Ecol Health Disea* 2: 26050.
- Rose DR, Yang H, Serena G ve ark. (2018) Differential immune responses and microbiota profiles in children with autism spectrum disorders and comorbid gastrointestinal symptoms. *Brain Behav Immun* 70: 354-68.
- Ruskin DN, Murphy MI, Slade SL ve ark. (2017) Ketogenic diet improves behaviors in a maternal immune activation model of autism spectrum disorder. *PLoS ONE* 12: e0171643.
- Ruskin DN, Svedova J, Cote JL ve ark. (2013) Ketogenic diet improves core symptoms of autism in BTBR mice. *PLoS One* 8: e65021.
- Sanctuary MR, Kain J, Smilowitz JT ve ark. (2015) Effects of supplementation with *Bifidobacterium infantis* in combination with bioactive milk components on gastrointestinal symptoms in children with autism. The University of California. International Symposium on Milk Genomics and Human Health, Sydney, Australia.
- Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER ve ark. (2000) Short term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J Child Neurol* 15: 429-35.
- Santocchi E, Guiducci L, Fulceri F ve ark. (2016) Gut to brain interaction in Autism Spectrum Disorders: a randomized controlled trial on the role of probiotics on chemical, biochemical and neurophysiological parameters. *BMC Psychiatry* 16:183.
- Savage DC (1977) Microbial ecology of gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol* 31: 107-33.
- Shafquat A, Joice R, Simmons SL ve ark. (2014) Functional and phylogenetic assembly of microbial communities in the human microbiome. *Trends Microbiol* 22: 261-6.
- Shafquat A, Joice R, Simmons SL ve ark. (2014) Functional and phylogenetic assembly of microbial communities in the human microbiome. *Trends Microbiol* 22: 261-6.
- Shaw W (2010) Increased urinary excretion of a 3-(3-hydroxyphenyl)-3-hydroxypropionic acid (HPPHA), an abnormal phenylalanine metabolite of *Clostridia* spp. in the gastrointestinal tract, in urine samples from patients with autism and schizophrenia. *Nutr Neurosci* 13: 135-43.
- Smith SE, Li J, Garbett K ve ark. (2007) Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. *J Neurosci* 27:10695-702.
- Son JS, Zheng LJ, Rowehl LM ve ark. (2015) Comparison of fecal microbiota in children with autism spectrum disorders and neurotypical siblings in the simons simplex collection. *PLoS ONE* 10: e0137725.
- Song Y, Liu C, Finegold SM (2004) Real-time PCR quantitation of clostridia in feces of autistic children. *Appl Environ Microbiol* 70: 6459-65.
- Strati F, Cavealiere D, Alabense D ve ark. (2017) New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome* 5:24-35.
- Sudo N, Chida Y, Aiba Y ve ark. (2004) Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol* 558: 263-75.
- Tabouy L, Getselter D, Ziv O ve ark. (2018) Dysbiosis of microbiome and probiotic treatment in a genetic model of autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun* 73: 310-9.
- Thomas RH, Meeking MM, Mephram JR ve ark. (2012) The enteric bacterial metabolite propionic acid alters brain and plasma phospholipid molecular species: further development of a rodent model of autism spectrum disorders. *J Neuroinflammation* 9:153.
- Tomova A, Husarova V, Lakatosova S ve ark. (2015) Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiol Behav* 138: 179-87.
- Wahlsten D, Metten P, Crabbe JC (2003) Survey of 21 inbred mouse strains in two laboratories reveals that BTBR T/+ tf/tf has severely reduced hippocampal commissure and absent corpus callosum. *Brain Res* 971: 47-54.
- Wang L, Christophersen CT, Sorich MJ ve ark. (2013) Increased abundance of *Sutterella* spp. and *Ruminococcus torques* in feces of children with autism spectrum disorder. *Mol Autism* 4: 42.
- Wang L, Christophersen CT, Sorich MJ ve ark. (2012) Elevated fecal short chain fatty acid and ammonia concentrations in children with autism spectrum disorder. *Dig Dis Sci* 57: 2096-101.
- Wang L, Christophersen CT, Sorich MJ ve ark. (2011) Low relative abundances of the mucolytic bacterium *akkermansia muciniphila* and *bifidobacterium* spp. in feces of children with autism. *Appl Environ Microbiol* 77 (18): 6718-21.
- Wang X, Wang BR, Zhang XJ ve ark. (2002) Evidences for vagus nerve maintenance of immune balance and transmission of immune information from gut to brain in STM-infected rats. *World J Gastroenterol* 8: 540-5.
- Wang Y, Kasoer LH (2014) The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav Immunity* 38: 1-12.
- West PR, Amaral DG, Bais P ve ark. (2014) Metabolomics as a tool for discovery of biomarkers of autism spectrum disorder in the blood plasma of children. *PLoS One* 9: e112445.
- Williams BL, Hornig M, Buie T ve ark. (2011) Impaired carbohydrate digestion and transport and mucosal dysbiosis in the intestines of children with autism and gastrointestinal disturbances. *PLoS One* 6: e24585.
- Williams BL, Hornig M, Parekh T ve ark. (2012) Application of novel-PCR methods for detection, quantitation and phylogenetic characterization of *Sutterella* species in intestinal biopsy samples from children with autism and gastrointestinal disturbance. *MBio* 3: e00261-11.
- Wostmann BS (1981) The germfree animal in nutritional studies. *Annu Rev Nutr* 1: 257-79.
- Xiong X, Liu D, Wang Y, Zeng T, Peng Y. (2016). Urinary 3-(3-hydroxyphenyl)-3-hydroxypropionic acid, 3-hydroxyphenylacetic acid, and 3-hydroxyhippuric acid are elevated in children with autism spectrum disorders. *Biomed Res Int*: 9485412.
- Yarandi SS, Peterson DA, Treisman GJ ve ark. (2016) Modulatory effects of gut microbiota on the central nervous system: how gut play a role in neuropsychiatric health and diseases. *J Neurogastroenterol Motil* 22: 201-12.
- Yi P, Li L (2012) The germfree murine animal: an important animal model for research on the relationship between gut microbiota and the host. *Vet Microbiol* 157:1-7.
- Zhang Y, Zhou S, Zhou Y ve ark. (2018) Altered gut microbiome composition in children with refractory epilepsy after ketogenic diet. *Epilepsy Res* 145: 163-8.
- Zhou J, He F, Yang F ve ark. (2018) Increased stool immunoglobulin A level in children with autism spectrum disorders. *Res Dev Disabil* 82: 90-4.