

DEHB-OTİZM ve BAĞIRSAK SAĞLIĞI

Uzm.Dr. Adil ZORLU

*Çocuk ve Genç psikiyatristi
Psikodramatist - Psikoterapist
Klinik psikonöroimmunoloji*

 www.adilzorlu.com

 0 532 068 36 38

 @dr.adilzorlu



NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUKLAR

- DSM-V
 - Zihinsel entelektüel yetersizlikler
 - Otizm spektrum bozukluğu
 - DEHB
 - Öğrenme güçlükleri
 - Epileptik sendromların bazıları
 - Motor fonksiyon bozuklukları
 - Tik bozuklukları



Sorunlar

Biliş-dikkat-bellek ile ilgili sorunlar

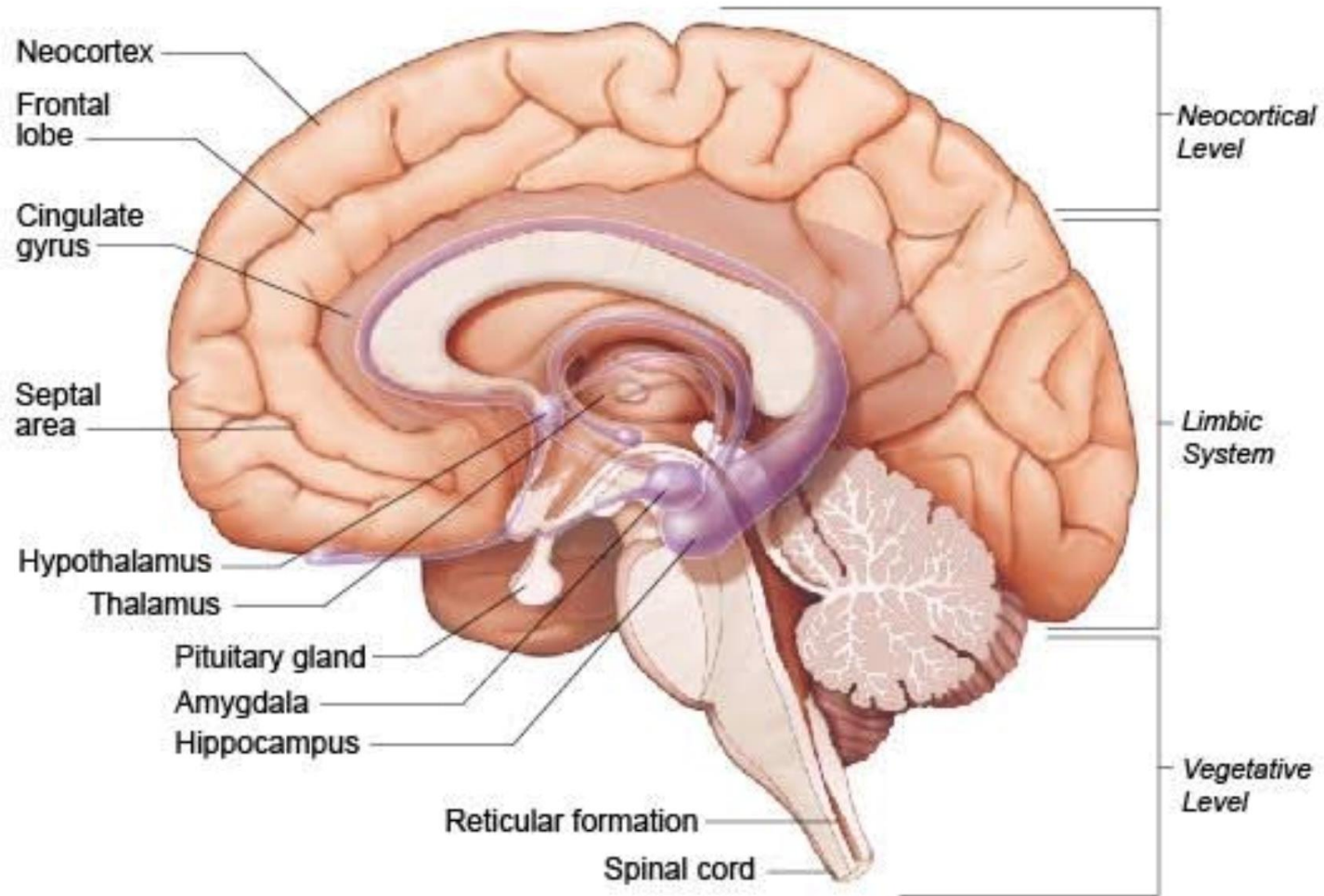
Sosyal gelişimde gecikme

Öğrenme alanında sorunlar

Kas tonunu ile ilgili sorunlar

Duyusal sorunlar





Belirtiler

- Göz teması ya yoktur yada kısıtlıdır.
- Adı ile seslenince tepki vermezler
- Aşırı hareketli veya hareketsiz olabilirler.
- Çevreleri ile ilgilenmezler
- Sarılma ve öpme gibi fiziksel temastan hoşlanmazlar.
- Konuşmada gecikme vardır.
- İnsanlarla iletişim yerine cansız varlıklarla ilgilenirler.
- Topluluk içinde yaşıtları ile diyalog kurmazlar, oyunlara katılmazlar, kendilerini izole ederler.



GIS SORUNLARI-OTİZM-DEHB

DEHB-Otizimli çocuklarda bağırsak sorunları çok daha fazla (4 kat)

Sıklıkla kabızlık ve/veya ishal

Kabızlık sorunu olanlarda davranışsal sorunlarda artış, kortizol düzeyleri kontrollere daha yüksek.

Uyku bozuklukları ve nöbet görülmek sıklığı GIS sorunları gösterenlerde daha sık.



MİKROBİYOTANIN KLİNİK YANSIMALARI

Mikrobiyota bağlantılı sorunlar

- Depresyon
- Anksiyete bozukluğu
- Panik bozukluk
- OKB
- PTSD
- DEHB
- OSB
- Şizofreni
- MS
- Hepatik ensefalopati
- Epilepsi
- Migren
- Alzheimer



Normal Psikoloji ve Davranış

Bağırsak Mikrobiyotası Olmadan Var Olmaz

- **1.İlk olarak, bağırsak mikrobiyotası ağrı algısını düzenler.**
- viseral ağrı yanıtını ve periferik ağrı yanıtını etkiler.
- GF (GERM FREE) farelerinin visseral ağrı duyarlılığının, doğal ortam farelerinden fekal mikrobiyota transplantasyondan(FMT) sonra hafiflediği gösterilmiştir



- Ağrı duyarlılığı, antibiyotik tedavisi veya enfeksiyondan sonra da artar ve belirli probiyotiklerle takviye edildikten sonra azalır (Lactobacillus casei strain Shirota (LcS)).
- Ağrıyla ilgili birçok bozukluk anormal mikrobiyota ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır.
- L.Rhamnosus GG karın ağrısında, migrende çoklu form, kronik yorgunluk sendromunda bifidobacteria ve L.Casei desteği sonrası belirgin düzelme gösterilmiştir.



2.Öğrenme kapasitesi ve hafıza dahil olmak üzere bilişsel işlevler, bağırsak mikrobiyotası ile yakından ilişkilidir.

Review

> [Int Rev Neurobiol.](#) 2016;131:227-246. doi: 10.1016/bs.irn.2016.08.001.

Epub 2016 Sep 9.

Cognitive Function and the Microbiome

M G Gareau ¹

Affiliations + expand

PMID: 27793221 DOI: [10.1016/bs.irn.2016.08.001](#)



> [Neuroscience](#). 2015 Dec 3;310:561-77. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.09.033.
Epub 2015 Sep 25.

Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress

S Liang ¹, T Wang ², X Hu ², J Luo ³, W Li ¹, X Wu ¹, Y Duan ², F Jin ²

Affiliations + expand

PMID: 26408987 DOI: [10.1016/j.neuroscience.2015.09.033](#)

- Bu çalışmada citalopram ile *L.helveticus* kullanan iki grup karşılaştırılmıştır
- *L.helveticus* kr stresi regüle ettiği, **bilişsel işlevleri düzelttiği, anksiyete ve depresyonu düzelttiği**, citalopram kadar iyi olduğu,



CRS depression model



Oral administration of LB

Behavior

Anxiety-like behavior ↓

Depressive-like behavior ↓

Recognition memory ↑

Hippocampus

BDNF mRNA ↑

5-HT ↑

NE ↑

Plasma

ACTH ↓

CORT ↓

IL-10 ↑

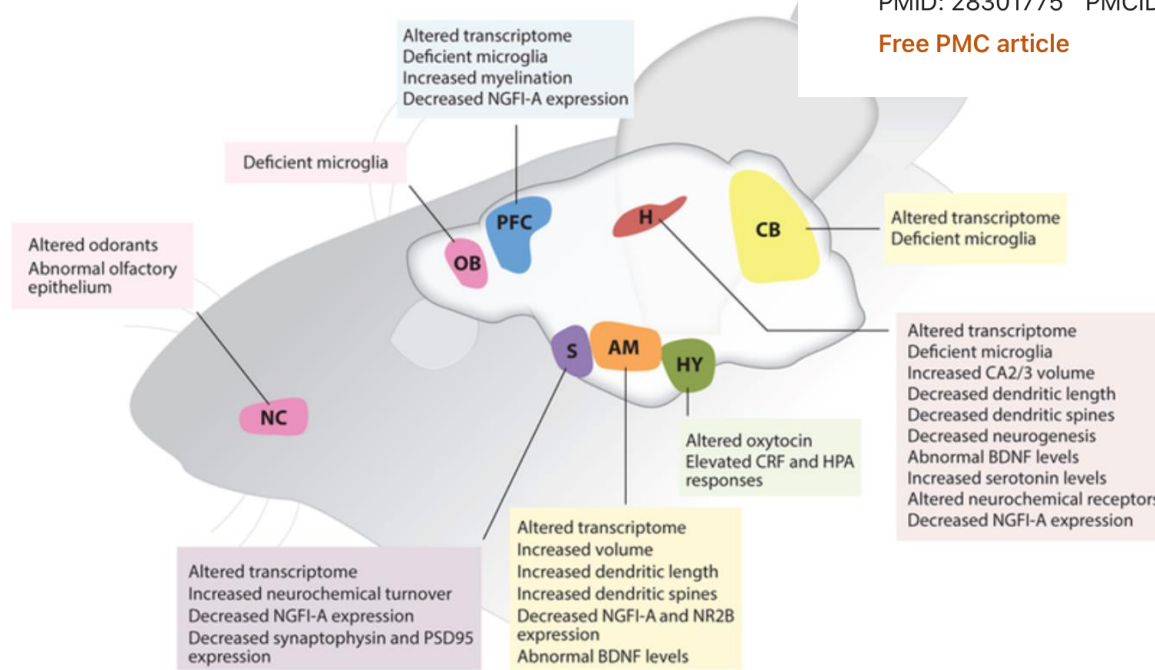
3. Ruhsal durum ve duygular, bağırsak mikrobiyotasından etkilenir

Published online 2017 Mar 8. doi: [10.1146/annurev-neuro-072116-031347](https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-072116-031347)

► Copyright/License

[Request permission to reuse](#)

Figure 1



Neurophysiological abnormalities in microbiota-deficient animals. Abbreviations: AM, amygdala; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; CB, cerebellum; CRF, corticotropin-releasing factor 1; H, hippocampus; HPA, hypothalamic-pituitary-adrenal; HY, hypothalamus; NC, nasal cavity; NGFI-A, nerve growth factor-inducible protein A; NR2B, *N*-methyl-D-aspartate receptor subtype 2B; OB, olfactory bulb; PFC, prefrontal cortex; PSD95, postsynaptic density protein 95; S, striatum.

Review > *Annu Rev Neurosci.* 2017 Jul 25;40:21-49.

doi: [10.1146/annurev-neuro-072116-031347](https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-072116-031347). Epub 2017 Mar 8.

The Microbiome and Host Behavior

Helen E Vuong¹, Jessica M Yano¹, Thomas C Fung¹, Elaine Y Hsiao¹

Affiliations + expand

PMID: 28301775 PMCID: [PMC6661159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28301775/) DOI: [10.1146/annurev-neuro-072116-031347](https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-072116-031347)

[Free PMC article](#)



4. mizaç ve karakter, bağırsak mikrobiyotası ile yakından bağlantılıdır

- Belirli koşullar altında fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) yoluyla bir denekten diğerine bulaşabilir.
- MDB ve sağlıklı insanlardan alınan mikrobiyotanın iki grup germ free fareye nakli
- MDB florası verilen GF fareler depresif bulgular gösterirken
- Sağlıklı insan florası verilen GF farelerde anormal davranış gözlenmedi.



Correlation between gut microbiota and personality in adults: A cross-sectional study

Han-Na Kim ¹, Yeojun Yun ¹, Seungho Ryu ², Yoosoo Chang ², Min-Jung Kwon ³, Juhee Cho ⁴,
Hocheol Shin ⁵, Hyung-Lae Kim ⁶

Affiliations + expand

PMID: 29278751 DOI: [10.1016/j.bbi.2017.12.012](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.12.012)

Free article

- Araştırma 672 yetişkinde gerçekleştirilmiştir.
- İnsan bağırsağı mikrobiyotasının çeşitliliği ve bileşimi, kişilik özelliklerine göre sınıflandırıldığında önemli farklılıklar gösterdi.
- Nevrotik ve düşük sorumluluk anlayışına sahip grupta, Gammaproteobacteria ve Proteobacteria fazlalığı
- Dürüst ve vicdanlı grup Lachnospiraceae dahil olmak üzere bazı evrensel bütirat üreten bakterilerin mikrobiyotada belirgin arttığını gösterdi



5. Stres yönetimi bağırsak mikrobiyotasından etkilenir.

Review > Bioessays. 2018 Jan;40(1). doi: 10.1002/bies.201700172. Epub 2017 Nov 17.

Gutsy Moves: The Amygdala as a Critical Node in Microbiota to Brain Signaling

Caitlin S M Cowan¹, Alan E Hoban², Ana Paula Ventura-Silva¹, Timothy G Dinan^{1 3}, Gerard Clarke^{1 3}, John F Cryan^{1 2}

Affiliations + expand

PMID: 29148060 DOI: 10.1002/bies.201700172

- Bağırsak mikrobiyotası, stres tepki sisteminin bir parçasıdır.
- Amigdala, strese ve duygusal uyaranlara verilen tepkileri düzenleyen kilit bir beyin alanıdır,
- Burada gözden geçirdiğimiz gibi, artan kanıtlar, bağırsak mikrobiyotasının ağrı duyarlılığından sosyal davranışa, duygu düzenlemeye ve dolayısıyla psikiyatrik sağlığa kadar bir dizi amigdala bağımlı beyin işlevine katkıda bulunabileceğini göstermektedir.
- Ek olarak, mikrobiyotanın hem yapısal hem de fonksiyonel seviyelerde amigdalanın normal gelişimi için gerekli olduğu görülmektedir.



6.Mikrobiyota yeme davranışını etkiler

Review

> Curr Psychiatry Rep. 2017 Aug;19(8):51. doi: 10.1007/s11920-017-0797-3.

Eating Disorders and the Intestinal Microbiota: Mechanisms of Energy Homeostasis and Behavioral Influence

Elaine M Glenny ¹, Emily C Bulik-Sullivan ², Quyen Tang ², Cynthia M Bulik ^{1 3 4},
Ian M Carroll ^{5 6}

Affiliations + expand

PMID: 28676966 PMCID: [PMC5881382](#) DOI: [10.1007/s11920-017-0797-3](#)

[Free PMC article](#)

- Küçük bir grup AN hastasının (n=9) mikrobiyal profilleri, obez (n=20) ve kontrol (n=20) gruplarıyla karşılaştırıldı
- AN'li hastalarda *Methanobrevibacter smithii*'nin (Arkea alanına ait bir kommensal enterik mikrop) önemli ölçüde daha yüksek seviyeleri buldu
- *M. smithii* , gecikmiş bağırsak motilitesi ile ilişkili bir gaz olan metan üretmek için H₂ varlığında CO₂'yi azaltabildiğinden , yazarlar bu mikrobun AN hastalarında sıklıkla gözlenen bir semptom olan kabızlığı teşvik edebileceğini öne sürdüler



- AN bakteriyel çeşitlilik sağlıklı gruplara göre oldukça kasıtlıydı
- Bu durumun AN daki depresyon ile de ilişkili olabileceği belirtildi.
- AN'li bir bireyden alınan bir dışkı örneğinde 11 yeni bakteri türü tanımlandılar (bu bakteriler Ruminococcaceae, Lachnospiraceae ve Erysipelotrichaceae'ye aitti)



- Bir başka çalışmada kısıtlayıcı tip AN (n=14), tıknırcasına yiyen tip AN (n=11) ve kontrollerden (n=21) [5] dışkı örnekleri toplamıştır.
- Kontrollerle karşılaştırıldığında, AN'li hastalarda tüm gruplar içinde Streptococcus , Clostridium ve Bacteroides türlerinin daha düşük miktarlarda bulundu.
- Fekal SCFA'lar asetik asit ve propiyonik asit seviyeleri de anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

> PLoS One. 2015 Dec 18;10(12):e0145274. doi: 10.1371/journal.pone.0145274. eCollection 2015.

Gut Dysbiosis in Patients with Anorexia Nervosa

Chihiro Morita ¹, Hirokazu Tsuji ², Tomokazu Hata ¹, Motoharu Gondo ¹, Shu Takakura ¹, Keisuke Kawai ¹, Kazufumi Yoshihara ¹, Kiyohito Ogata ², Koji Nomoto ², Kouji Miyazaki ², Nobuyuki Sudo ¹

Affiliations + expand

PMID: 26682545 PMCID: PMC4687631 DOI: 10.1371/journal.pone.0145274

[Free PMC article](#)



7. Mikrobiyota sosyal etkileşimi etkiler

- Maternal diyetin teteiklediği sosyal defisiti olan farelerde **Lactobacillus Reuteri** verilen grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede sosyal etkileşimde düzelme gözlenmiştir.
- L.reuteri bu etkisini flora değişikliği yaparak değil doğrudan vagus aracılığıyla **ventral tegmental alanı** etkileyerek yaptığı belirtilmiştir.
- VTA daki plastisiteyi arttırarak oksitosine duyarlılığını arttırır.



Mikrobiyota beyni nasıl etkiler?

- Asetat, butirat, laktat, proiyonat gibi kısa zincirli yağ asitlerini sentezlerler. Bu asitlerde beyni doğrudan etkiler.
- Psikobiyotikler sindirilemeyen liflerin sindirimi aracılığıyla nörohormonal sistemi etkilerler
 - Bacillus ailesi dopamin ve noradrenalin
 - Bifidobacteria GABA yı
 - Enterokok ve Streptopelia aileleri serotonin
 - Lactobacillus ailesi GABA ve Ach
 - Escherichia ailesi, NA VE serotonin düzeylerini etkiler



- Serotonin bağırsakta
 - Enterokromafin hücreler
 - Mukozal mast hücreleri
 - Mezenterik nöronlar tarafından sentezlenir
- Bağırsaklardaki serotonin toplamın %95
- sistematik etkileri var
- Sentezde bozulma
 - İBS
 - Kardiyovasküler sorunlar
 - Osteoporoz
 - Bilişsel –duygusal sorunlar
 - GF farelerde mikrobiyota ile sitriatum ve hipokampus arasında serotonerjik sinyallerime gösterilmiştir.



- Psikobiyotikler proinflamatuar sitokinlerin düzeyini azaltırken
- Antiinflamatuar sitokinlerin düzeyini arttıırırlar
- Bu durum antiinflamatuar etkileri nedeniyle hem periferik hem de beyindeki süreçleri etkiler.



> [Benef Microbes](#). 2019 Dec 9;10(8):873-882. doi: 10.3920/BM2019.0068. Epub 2019 Nov 26.

Effect of probiotic supplementation on cognitive function in children and adolescents: a systematic review of randomised trials

D Rianda ¹, R Agustina ^{1 2}, E A Setiawan ¹, N R M Manikam ¹

Affiliations + expand

PMID: 31965841 DOI: 10.3920/BM2019.0068

Abstract

Available reviews have shown potential effects of probiotics on neurobehavioral outcomes through 'gut-brain axis' mechanism in adults. However, reviews on cognitive function in children and adolescents are lacking. Therefore, we conducted a systematic review of randomised controlled trials (RCTs) of the effect of probiotic supplementation on cognitive function in children and adolescents. A search of four databases (Cochrane Central Register of Controlled Trials, PsycARTICLES, Scopus, PubMed) was conducted to identify RCTs published from January 1990 to December 2018. Seven studies met the inclusion criteria and their cognitive outcomes were analysed. Only one study found a positive result with *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) 1×10^{10} cfu supplementation with outcomes on attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) or Asperger syndrome (AS) manifestations as diagnosed using the International Classification of Diseases-10 criteria. The supplementations were administered to Finnish mothers for 4 weeks before delivery and continuously given for 6 months after delivery if they breastfed, or to the children. ADHD or AS was diagnosed at the age of 13 years in 17.1% children in the placebo and none in the probiotic group ($P=0.008$). This study found significant differences in species composition and number of cells belonging to the genus *Bifidobacterium* between healthy children and children who later developed ADHD or AS at different time points. Six remaining studies with varying strains, durations of intervention, start-time of administration, and outcomes demonstrated no difference in cognition after probiotic supplementation. Metagenomic analyses on gut microbiota composition were not performed in any of these studies. In conclusion, the favourable effect of probiotic supplementation on cognitive function in children and adolescents was observed in one study with LGG supplementation by a risk reduction of developing ADHD or AS (i.e. autism). More long-term and follow-up trials using probiotics identifying the effect on cognition are warranted before routine use.

Keywords: adolescents; autism; children; probiotics.

- 35 kontrol 40 de probiyotik verilen iki grup (toplam 75) 13 yaşına kadar izlenmiş
- Probiyotik(*L.rhamnosus*) verilen grupta hiç DEHB ve AS görülmezken
- Plasebo verilen grupta (n=35) 3 DEHB 1 AS sendromu görülmüştür.



Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on Children with Autism Spectrum Disorder in Taiwan: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

by  Yen-Wenn Liu ^{1,2},  Min Tze Liong ³ ,  Yu-Chu Ella Chung ⁴,  Hui-Yi Huang ⁵,
 Wu-Shun Peng ¹,  Yun-Fang Cheng ¹,  Yu-Siou Lin ⁶,  Yu-Yu Wu ^{7,*}  and
 Ying-Chieh Tsai ^{1,2,*}  

- Otizmli çocuklarda *Lactobacillus plantarum* kullanımının etkilerini araştıran plasebo kontrollü bir çalışma.
- Otizm tanılı 7-15 yaş arası çocuklara (N=102) *L. plantarum* PS128 verildikten sonra sinirlilik, öfke nöbetleri, karşı olma davranışlarında plaseboya göre önemli ölçüde azalma gözlemlendi.
- Çalışma sonlandırıldıktan sonra plasebo grubuna da PS 128 verildikten sonra plasebo grubunda da anlamlı düzeyde düzelme gözlemlendi.



- Fare deneyinde B. Fragilis verilmesi sonrası disbiyozis bulgularında düzelme, indolpiruvat ve 4-EPS'deki serum anormalliklerinde düzelme ve davranışsal anormalliklerde iyileşme gözlenmiş.
- Çünkü bağırsak geçirgenliğinin **B. fragilis**'ten sonra normalize edildiği belirtilmiştir.
- Araştırmacıların yorumu; bu mikrobiyal takviyenin bağırsak bariyerini onardığını, böylece toksik moleküllerin (örneğin 4-EPS) seruma sızmasını önlediğini, böylelikle nörotoksisitenin engellendiği yönündedir..



- Hem klinik hem de hayvan araştırmaları, psikobiyotik takviyesinin depresyon semptomlarını hafiflettiğini, hatta geleneksel antidepresan tedavilere benzer etkiler sağladığını göstermiştir.
- Bahsedilen psikobiyotikler
 - *Lactobacillus casei*
 - *Lactobacillus helveticus*
 - *Bifidobacterium bifidum*



BAĞIRSAK-MİKROBİYOTA –BEYİN İLİŞKİSİ

Mikrobiyota ve OSB'li çocuklar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar, aşırı antibiyotik kullanımının spor oluşturan Clostridium'un aşırı büyümesine yol açtığını ileri sürmüştür .

Bu görüş vankomisin tedavisinin davranışları önemli ölçüde iyileştirdiği bir otizm vakasına dayanıyordu.



BAĞIRSAK-MİKROBİYOTA –BEYİN İLİŞKİSİ

Regresif otizmlı çocuk annesi Ellen Bolte çocuğunun dışkıındaki koku ve sorunların olmasından yola çıkarak çocuğundaki sorunlardan clostridiumların sorumlu olduğunu vurguladı.Antibiyotik verildikten sonra çocuğun bulgularında anlamlı gerileme oldu.

Bu gözlemden yola çıkılarak otizmlı 11 çocuğa 8 hafta süreyle vankomisin tedavisinden sonra 4 haftalık oral probiyotik kürü verildi (L.acidophilus,l.bulgaris, b.bifidum) . 11 çocuktan 8 inde anlamlı düzelme gösterdi.



BAĞIRSAK-MİKROBİYOTA –BEYİN İLİŞKİSİ

- Clostridiumların bağırsakta sentezledikleri nörotoksinlerin otizm tablosundaki bir çok bulgudan sorumlu olduğu, bu çocuklardan alınan kan örneklerinde P-Kresole(4-etilfenilsülfat) ve benzeri metabolitlerin yüksek olduğu gösterilmiştir.



BAĞIRSAK-MİKROBİYOTA –BEYİN İLİŞKİSİ

Otizmli çocukların ileo-çekal bölgeden alınan örneklerde *Clostridium*ların, *Lachnospiraceae* ve *Ruminokok*ların kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu gösterildi.

Ayrıca bu çocukların özellikle karbonhidratları sindiren enzim düzeylerinin düşük olduğu belirlendi.



BAĞIRSAK-MİKROBİYOTA -BEYİN İLİŞKİSİ

- Fareler ile yapılan bir çalışmada
 - sıkı bağlantı proteinlerinin azalması
 - Artmış bağırsak geçirgenliği
 - Clostridia, Bacterioides ve Lachnospiraceae popülasyonlarındaki değişikliklerle karakterize edilen mikrobiyal disbiyoz gösterilmiştir.
- Bu farklılıklar, artan indolpiruvat, 5-HT ve 4-etilfenilsülfat (4-EPS) seviyeleri dahil olmak üzere serum metabolitlerindeki çeşitli anormalliklerle ilişkilendirilmiştir.



Lactobacillus

Clostridium

Desulfovibrio

Caloramator

Alistipes

Sarcina

Akkermansia

Sutterellaceae ve

Enterobacteriaceae ,

ASD'li çocuklarda ve kardeş kontrollerinde sağlıklı çocuklardan daha fazla bulunmuştur .



Otizimli çocuklarda sık görülen kulak enfeksiyonları nedeniyle kontrol grubuna göre daha fazla miktarda antibiyotik kullanılmıştır.

Bu durumun otizmdeki sosyal davranışların patogeneğinde rol oynayan önemli faktörleri (ör: lipopolisakkaritler) üreten *Desulfovibrio* türlerinin aşırı büyümesine yol açmış olabileceği belirtilmiştir.



LEKTİN VE DEHB

- Toplam 58 DEHB tanılı çocuk
- Bir gruba standart ilaç tedavisi
- Diğer gruba standart ilaca ek olarak düşük lektinli beslenme
- Düşük lektin diyeti uygulanan çocuklarda toplam puanlarda anlamlı bir fark bulundu.

► Neuropsychiatr Dis Treat. 2024 Mar 9;20:535–549. doi: [10.2147/NDT.S449186](https://doi.org/10.2147/NDT.S449186) 

The Impact of Integrating a Low-Lectin Diet with Traditional ADHD Treatments on Gut Microbiota Composition and Symptom Improvement in Children - A Cohort Study

[Liying Long](#)^{1,2,*}, [Haiyan Peng](#)^{1,2,*}, [Xi Chen](#)^{1,2}, [Fei Wang](#)^{1,2}, [Wenjie Long](#)^{1,2}, [Ming Cheng](#)^{1,2}, [Jing Ma](#)^{1,2}, 

► Author information ► Article notes ► Copyright and License information

PMCID: PMC10936535 PMID: [38482022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38482022/)

Uzm.Dr. Adil ZORLU

 www.adilzorlu.com
 0 532 068 36 38
 @dr.adilzorlu



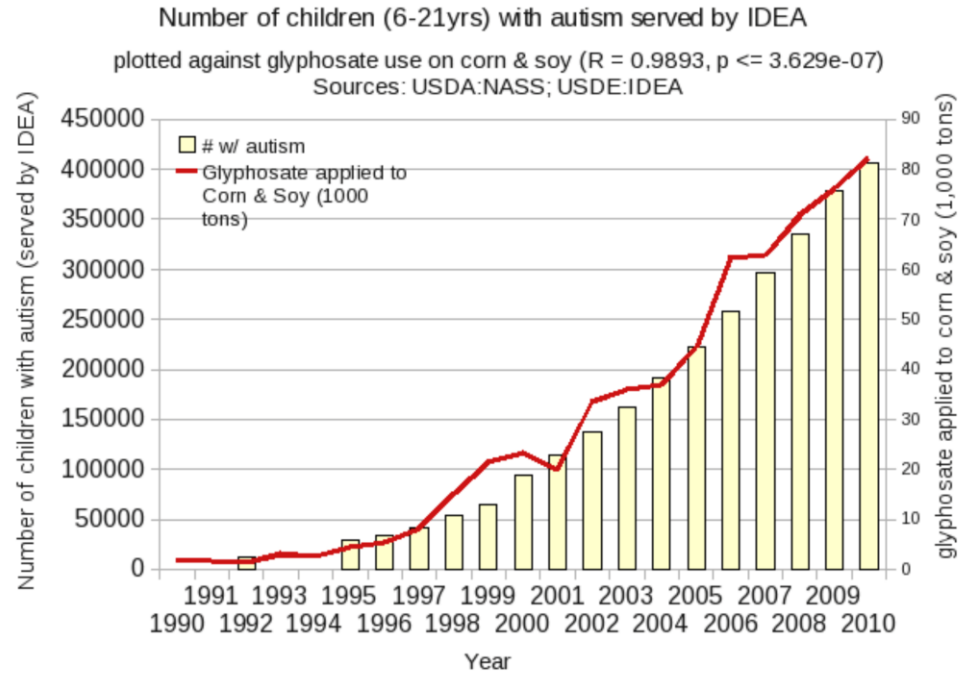
CLOSTRIDIUM

Clostridiaceae ayrıca, insanlar için potansiyel olarak toksik olan fenoller, p-kresol ve indol türevleri gibi bazı metabolitleri üretebilir

bu metabolitler, PDD-NOS'lu çocukların dışkı örneklerinde ve AD'li çocuklardan alınan örneklerde daha da yüksek miktarlarda saptanmıştır .



- Bu alanda yapılan araştırmalardan birisinde GLİFOSAT'ın toksin üreten Clostridia'nın aşırı çoğalmasına ve otizmin patogeneğinde önemli bir etkisinin olduğunu ortaya koydu.
- C.perfringens ve C.botulinumun, bifidobacterium ve lactobasillerin aksine GLY aşırı dirençli oldukları bilinmektedir.



CANDIDA

Candida albicans kontrollere göre otizmlı çocuklarda iki kat daha fazladır.

Candida albicans gibi bağırsakta bulunan maya, karbonhidratların metolizması sonrası ortaya çıkan bileşiklerin salınım ve emilimine neden olur ve toksinlerin salınmasına neden olur.

Candida, mikrobiyota topluluğuyla etkileşime girebilir ve disbiyoza katkıda bulunabilir.



CANDIDA

Kantarcioglu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada otizmlili bireylerin 415 dışkı örneğinden 338 maya suşu izole edilmiştir.

Maya suşlarının %81,4'ü *Candida albicans* idi.

Strati ve arkadaşları, *Candida*'nın OSB'li bireylerde normal bireylere göre iki kat daha fazla olduğunu bulmuşlardır.



CANDİDA

Fazla miktarda bulunduğunda otizm ile ilişkilendirilebilir çünkü gastrointestinal sistemde propiyonik asit ile reaksiyona giren ve beta-alanin'e dönüştürülen amonyak üretir.

Beta alanin, BBB'yi geçebilir ve GABA reseptör bölgelerini kısmen bloke eden kısmi GABA antagonisti olarak hareket eder. Bu durum reaktif GABA artışına neden olur.

Bu nedenle üretilen aşırı GABA (inhibe edici nörotransmitter) kısmen otistizmdeki bazı davranışların ortaya çıkışını açıklamaya yardımcı olabilir.



ZONULİN

- Otizmli çocuklarda zonulin düzeyleri kontrollere göre anlamlı derecede yüksektir.



BESLENME –MİKROBİYOTA - OTİZM

Birçok çalışma, hamilelik sırasında annenin yüksek yağlı diyetinin yenidoğanlarda **Bacteroides** düzeylerini düşürdüğünü göstermiştir

Ayrıca, gebelikte anne obezitesi ve gestasyonel diyabet bağırsak mikrobiyotasını değiştirir ve otizmle ilişkilendirilebilir.

Buffington ve diğerleri tarafından gösterildiği gibi annenin yağlı beslenmesi farelerde disbiyoz ve otizm benzeri tabloya neden olmaktadır.

Lactobacillus reuteri bu değişiklikleri düzeltmeye yardımcı olur.



LPS

Mikrobiyata bileşenlerinin bazı metabolitleri olumsuz davranışlar ile ilişkilendirilmiştir.

Lipopolisakarit (LPS) üretimi ve salınımı, duyguları ve davranışı kontrol eden amigdala gibi alanların aktivitesini artırarak CNS'yi modüle edebilir.

Aynı zamanda, normal beyin fizyolojisini değiştirebilen ve nöropeptit sentezini modüle edebilen bağışıklık hücrelerinden enflamatuvar sitokinlerin üretilmesine neden olur.



CLAUDİN

Mikrobiyota bileşimindeki dengesizlik, ASD'ye yol açabilen, konakçı-mikrobiyota homeostazının bozulmasına neden olabilir.

Fiorentino ve arkadaşları, otizmlili bireylerde hem bağırsak bariyeri bütünlüğünün hem de kan beyin bariyerinin (BBB) bozulduğunu gösterdi.

Bu, beyinde claudin CLDN-5, CLDN-12 ekspresyonunun artması, CLDN-1, Occludin (OCLN), TRIC gen proteini gibi bariyer oluşturan bağırsak sıkı bağlantı bileşenlerinin miktarının azalması ve geçirgenliği sağlayan CLDN-2 ,CLDN-10 ve CLDN-15 düzeylerinin artmasıyla sonuçlanır.



OTİZMDE MIKROBIYOTA DEĞİŞİMLERİ

<i>proteobakteriler</i>	Artışlar	Konak iltihabına ve GSH seviyelerinde azalmaya neden oldu. Ayrıca otizmde bağışıklık düzensizliğinin ana nedeni olan LPS'nin üretilmesine de yol açtı.
<i>Bacteroides</i>	Artışlar	Kısa zincirli yağ asitleri ve metabolitlerini, özellikle bağırsak beyin eksenini yoluyla otizm davranışını etkileyebilecek propiyonik asit üretir.
<i>klostridyum</i>	Artışlar	ASD semptomlarının ciddiyeti ile ilişkili olabilecek endotoksinler ve propiyonat üretir.
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	Artışlar	Otizmlı çocuklarda kommensal ve hatta faydalı olarak kabul edilen anti-inflamatuar bütirat üretir.
<i>Candida albicans</i>	Artışlar	Karbonhidratların emilmesine neden olur ve otistik davranışın ortaya çıkmasına neden olabilecek aşırı GABA üretimine yol açan amonyağı serbest bırakır.
<i>bifidobakteri</i>	azalır	<i>Bifidobacterium</i> , otizmde seviyesi düştüğü için GABA'yı sentezler, bu nedenle otizmlı çocukların GABA seviyeleri düşüktür.
<i>Blautia</i>	azalır	Bu bakteri, Triptofan ve Serotonin öncüsü olarak görev yapan safra asidinin sentezinde rol oynar. Bu nedenle, düşük seviyeleri beyinde daha az serotonine yol açar ve otistik davranışla ilişkilendirilebilir.
<i>Prevotella</i>	azalır	Otistik hastaların karbonhidrat metabolizmasını bozduğu düşünülen sakkaritlerin metabolizmasında yer alır.



SCFA

yapılan metabolik çalışmalar, SCFA, Serbest amino asitler, p-kresol, amonyak gibi metabolitler CNS etkileyerek otizm benzeri belirtiler gösterir.

SCFA arasında en sık görülenler sindirilemeyen karbonhidratların bağırsak bakteriyel fermantasyonu yoluyla üretilen

- Asetik asit,
- Propiyonik asit,
- Bütirat,
- İzobütirik asit,
- Valerik asit ve
- izovalerik asidi içeren SCFA ana metabolitleridir.



SCFA

Kısa zincirli yağ asitleri, nöroaktif maddeler sınıfına ait olmasa da yaşam boyu katekolaminlerin biyosentezinin modüle edilmesinde önemli bir rol oynar.

Wang ve ark. kontrollerin dışkı numuneleri ile OSB dışkı umuneleri karşılaştırıldığında OSB'li çocukların dışkı maddesinde bu SCFA'ları yüksek miktarlarda saptamışlardır

Aksine bazı çalışmalar otizmlili çocuklarda propionik ve asetik asit dışındaki bu kısa zincirli yağ asitlerinin daha düşük düzeyde olduğunu kanıtlamıştır.



SCFA

Propiyonik asit, Clostridia ve Bacteroidetes tarafından üretilen bir SCFA'dır .BBB'yi geçebilir, böylece beyindeki serotonin ve dopamini modüle ederek otizm benzeri davranışlara neden olabilir.

Propiyonik asit, proinflamatuvar sitokinlerin oluşumundan sorumludur ve

GSH ve süperoksit dismutaz gibi hücre içi antioksidanların azalmasıyla sonuçlanır.

Propiyonik asit ve diğer SCFA'nın büyük ölçüde bağırsakta üretilmesine rağmen beyine geçişler hızlı ve kolay olmaktadır.



SCFA

propiyonik asit veya diğer SCFA beyne girerken nörofizyolojik süreçlerde modülasyonu indükleyebilir

böylece beynin işleyişini değiştirebilir ve davranışta değişikliğe neden olabilir.

Butirat, tirozin hidroksilaz geninin gen ekspresyonunu değiştirerek katekolaminerjik sentezi (dopamin, epinefrin, norepinefrin) modüle edebilir.

Xiong ve diğerleri tarafından yapılan bir araştırma, 62 otizmlili ve 62 otizm olmayan kontrolden alınan idrar örneklerini analiz ettiler ve otizmlilerde kontrollere göre daha yüksek seviyelerde 3-(3-hidroksifenil)-3-hidroksipropionik asit, 3-hidroksifenilasetik asit, 3-hidroksihippurik asit buldu.



SCFA

Otizimli çocuklardan alınan örnekler. 3-(3-hidroksifenil)-3-hidroksipropiyonik asit, beyin katekolamin düzeylerini düşürerek otizmizm semptomlarını arttırmaktadır.

Diyet proteinlerinin ve peptitlerin hidrolizinden elde edilen serbest yağ asitlerinin de otizmle ilişkili olduğu bulundu.



İMMÜN AKTİVASYON

T hücrelerini modüle ederek bağışıklık sistemini etkiler.

Özellikle otizmlı çocuklarda disbiyozis nedeniyle immün sistem aşırı aktive olur.

Artmış sitokinler vagal yolla CNS etkilerler.

TNF- α , IL-8 ve IL-6 otizmle bağlantılıdır

Otizmde nöroinflamasyonun rolü oldukça önemli kabul edilmektedir.

Stresi ile kötüleşen otizmlı bireylerde kast hücrelerinin etkinliğinin olduğu bildirilmektedir.



NÖROTRANSMİTERLER

Mikrobiyota bileşenleri, 5-Hidroksitriptamin (5-HT), dopamin, GABA ve histamin gibi nöroaktif molekülleri sentezler.

Bu nöromoditörler , vagus siniri yoluyla merkezi nöronları aktive edebilir veya inhibe edebilir.

Araştırmacılar, GABA ve serotonin gibi nörotransmitterlerin üretiminde çeşitli mikroorganizmaların n rol oynadığını bildirmiştir.

Serotonin, GABA ve dopamin gibi bu nörotransmitterlerin düzeyi otizm hastalarında değişir.



NÖROTRANSMİTERLER

Kan serotoninini, OSB'li çocuklarda tanımlanan ilk biyobelirteçti

Bir çalışma, otizmde bağırsak-beyin eksenini arasında önemli bir bağlantı olarak nörotransmitter serotoninin rolünü göstermiştir.

Buna ek olarak, serotonin hem CNS hem de ENS gelişiminde rol oynar.

Otizimli çocuklarda hiperserotonemi 1970'lerden beri tanımlanmış ve gastrointestinal semptomlarla ilişkisi Marler ve arkadaşları tarafından bulunmuştur.



NÖROTRANSMİTERLER

Vücudun serotonininin çoğu (yaklaşık %90'i) enterokromaffin hücreleri tarafından gastrointestinal sistemde sentezlendiğinden,

otizm hastalarında yüksek serotonin düzeylerinin, gastrointestinal enterokromaffin hücrelerinden aşırı serotonin salgılanmasından kaynaklanabileceği öne sürülmüştür.

Son zamanlarda yapılan hayvan çalışmaları, ASD fare modellerinde disbiyozun gastrointestinal problemler ve artan serotonin seviyesi ile ilişkili olduğunu ve dolayısıyla enterik serotonin üretimi ile disbiyoz arasındaki bağlantıyı desteklediğini bulmuştur.

Ancak otistik çocuklarda beyinde hiposerotonemi yani beyinde düşük serotonin seviyeleri rapor edilmiştir.



NÖROTRANSMİTERLER

*Mikrobiyota,
Lactobacillus ve Bifidobacteria'dan GABA*

Lactobacillus'tan asetilkolin ,

*Bacillus ve Serratia'dan dopamin
Escherichia ve Saccharomyces'ten norepinefrin*

dahil olmak üzere diğer nöroaktif metabolitleri
üretir.



GABA

GABA, CNS'de inhıbe edici bir nörotransmitterdir ve otistik hastalarda aktivitesi değişir.

Lactobacillus brevis ve *Bifidobacterium dentium* gibi bağırsak bakterilerinin GABA ürettiği ve bu nedenle disbiyozun GABA'nın sentezinde ve aktivitesinde değişikliğe yol açabileceği olabilir.



GABA

ASD hastalarında inhibitör GABA dengesi bozulursa. Uyarı inhibisyonu dengesi bozulacağından tepkilerin biçimi, dolayısıyla davranışsal değişimler meydana gelir.

Çoklu duyuşal modaliteleri entegre eden yüksek dereceli motor alanlarda azaltılmış GABA seviyeleri, OSB hastalarında duyuşal aşırı duyarlılığın arkasında olabilir.

Farelere *Lactobacillus rhamnosus* uygulandığında GABA reseptörlerinin transkripsiyonunun bir uyarımı vardı.



SEROTONİN

Otizmli çocukların 1/3 ünde kanda serotonin yüksekli saptanmıştır.ancak bu çocukların beyindeki serotonin seviyelerin kontrollere göre daha düşük oluğu bulunmuştur. Serotonin yüksekliği olan grupta GIS problemlerine çok daha az rastlanmıştır.

Erkek farelerde hipocampusta serotonin reseptörlerinde artış, BDNF düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir.

Dorsal hipokampus, uzamsal öğrenme ve hafızada rol oynar, ventral hipokampus ise tercihen anksiyeteyi ve stres tepkisini düzenler.

CNS gelişimindeki bu anormallikler, ve azalmış sosyalleşme dahil olmak üzere OSB'deki davranışsal bozukluklarla ilişkilidir



SEROTONİN

Alistipes gibi birkaç bakteri triptofan metabolizmasını etkilerler.

Bağırsak mikrobiyotası, triptofanın indol içeren türevlere parçalanması yoluyla doğrudan ve serotonin ve kinurenin yolları aracılığıyla dolaylı olarak da triptofan metabolizmasının düzenlenmesinden sorumludur.

Triptofan metabolizması için birincil yol, kinürenik asit sentezi ile sonuçlanan kinurenin yoludur.

Ancak otizmlı çocuklarda dysbiosis nedeniyle kinurenin yolunda azalma ve alternatif yol olan kinürenik asit yolağına kayma olur.

kinürenik asit artışı eksitotoksik N-Metil-d-Aspartat (NMDA) reseptörleri üzerinden agonistik etki gösteren bir bileşik olan **kinolinik asidi** yapar.



ÖZETLE

Bakteriler tarafından üretilen 5-HT, GABA ve dopamin gibi nöroaktif bileşiklerin seviyesi, bağırsak disbiyozu nedeniyle değişir.

SCFA'lar gibi bağırsak mikrobiyal metabolitleri ve diğer metabolitler kan beyin bariyerini geçerek CNS etkiler.

Proteobakteriler gibi gram negatif bakteriler LPS üretir

LPS; BBB'nin geçirgenliğini artırır. Böylece nöroinflamasyonu tetikleyerek otizm bulgularını arttırır. ve çocuklarda otizmi güçlendirmenin başka bir nedeni olan nöroinflamasyona yol açar.

Nöroaktif bileşikler HPA eksenini uyarır ve dolaşımdaki kortizol düzeylerinin artmasına yol açarak beyin gelişimi üzerinde zararlı etkiler yaratırlar.



TEDAVİDE PROBİYOTİKLER

Bacteriodes fragilis ile tedaviden sonra ASD ile ilgili davranışta iyileşmelerle birlikte, otizmin bir maternal immün aktivasyon (MIA) modelinde disbiyoz ve bozulmuş bağırsak bariyer fonksiyonu görülmüştür

Lactobacillus reuteri'nin eklenmesiyle modüle edilebilen, Shank3 KO farelerinde GABA reseptörü gen ekspresyonunda önemli değişikliklerle, özellikle erkeklerde farklılıklar gördü



Yazarlar	Çalışma tasarımı	Tedavi	Etkileri
Parracho ve ark.	3-16 yaş arası OSB'li çocuklar üzerinde randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma	3 hafta boyunca <i>L. plantarum</i> WCFS1 ve plasebo	Probiyotik kolunda yıkıcı antisosyal davranışların, kaygı ve iletişim sorunlarının iyileştirilmesi
Kaluzna-Czaplinska ve ark.	4-10 yaş arası OSB'li çocukların kohort çalışması	<i>L. acidophilus</i> 2 ay boyunca Rosell-11 suşu	Diğer insanların duygularına veya göz temasına verilen davranışsal tepkiler üzerinde hiçbir etki olmaksızın konsantre olma ve emirleri yerine getirme becerilerinde gelişme
Parti ve ark.	13 yıl boyunca izlenen bebekler üzerinde randomize çalışma, plasebo kontrollü çalışma	Yaşamın ilk 6 ayında <i>L. rhamnosus</i> GG ve plasebo karşılaştırması	13 yaşında, plasebo grubundaki 35 çocuktan 6'sına (%17,1) OSB veya dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu teşhisi kondu, ancak probiyotik grubundaki çocukların hiçbiri
Tomova ve ark.	Probiyotik uygulamadan önce ve sonra otizmlili 10 çocuğun dışkı örneklerinde gerçek zamanlı PCR	4 ay boyunca günde 3 kez verilen <i>Lactobacilli</i> , <i>Bifidobacteria</i> ve <i>Streptococci</i> karışımı	Bacteroides/Firmicutes oranı ve Desulfovibrio spp.'nin normalleştirilmesi. bolluk. Hiçbir klinik değerlendirme yapılmadı.



Bıçaklar M.	OSB'li 6 yaşındaki bir çocuğun olgu sunumu	İki ay boyunca probiyotik uygulaması	Probiyotiklerin kesilmesinden sonra okul kayıtlarında ve gıdaya karşı tutumda iyileşmeler tersine döndü
Grossi ve ark.	Vaka raporu	4 hafta boyunca günlük verilen <i>Bifidobacteria</i> , <i>Lactobacilli</i> ve <i>Streptococci</i> karışımı	Nörodavranışsal ve gastrointestinal semptomların azaltılması
Batı ve ark.	OSB'li 33 çocuğun kohort çalışması	Delpro® (<i>Lactocillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus delbruecki</i> , <i>Bifidobacteria longum</i> , <i>Bifidobacteria bifidum</i>) ve Del-Immune V® (<i>Lactobacillus rhamnosus</i> V lysate), 21 gün boyunca	Çocukların %88'inde ATEC (Otizm Tedavi değerlendirme kontrol listesi) puanında azalma
Şaban ve ark.	5 ila 9 yaş arası OSB'li 30 çocuğun kohort çalışması	3 ay boyunca <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> ve <i>Bifidobacteria longum</i>	Gastrointestinal problemlerde düzelme ve ATEC skorunda azalma
Santocchi ve ark.	OSB'li 100 çocuktan oluşan bir grubun randomize, plasebo kontrollü çalışması. GI grubuna veya GI olmayan gruba ait olarak sınıflandırıldılar, 6 ay boyunca probiyotik veya plasebo ile düzenli diyetle 1:1 kör randomize edildi.	Vivomixx®, bir <i>Streptococcus thermophilus</i> suşu, üç <i>Bifidobacterium</i> suşu ve dört <i>Lactobacillus</i> suşu içeren probiyotik bir karışımdır.	Çalışma halen devam etmektedir. Gastrointestinal ve nörodavranışsal değişiklikleri değerlendirmek için tüm katılımcılar başlangıçta, üç ay sonra ve 6 ay sonra değerlendirilecektir



Changes in bacterial GM composition of individuals with several NDDs.

Studies	Country/Year	Participants	Increased Genera	Decreased Genera
Aarts et al. [199]	The Netherlands /2017	19 ADHD	<i>Bifidobacterium</i> <i>Eggerthella</i>	
Jiang et al. [194]	China/2018	51 ADHD		<i>Dialister</i> <i>Faecalibacterium</i> <i>Lachnospirillum</i> <i>Sutterella</i>
Prehn-Kristensen et al. [195]	Germany/2018	14 ADHD	<i>Bacteroides</i> <i>Neisseria</i>	<i>Parabacteroides</i> <i>Prevotella</i>
Szopinska-Tokov et al. [200]	The Netherlands /2020	42 ADHD	<i>Intestinibacter</i>	<i>Coprococcus</i> <i>Prevotella</i>
Wan et al. [197]	China/2020	17 ADHD	<i>Bacteroides</i> <i>Enterococcus</i> <i>Odoribacter</i>	<i>Faecalibacterium</i> <i>Ruminococcus</i>
Wang et al. [192]	Taiwan/2020	30 ADHD	<i>Bacteroides</i> spp. <i>Escherichia/Shigella</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Parabacteroides</i> <i>Phascolarctobacterium</i> <i>Prevotella</i> <i>Sutterella</i>	<i>Bacteroides</i> spp.
Richarte et al. [196]	Spain/2021	100 ADHD	<i>Dialister</i> <i>Megamonas</i>	<i>Anaerotaenia</i> <i>Gracilibacter</i>
Wang et al. [198]	Taiwan/2022	41 ADHD	<i>Agathobacter</i> <i>Anaerostipes</i> <i>Roseburia</i>	
Cassidy-Bushrow et al. [190]	USA/2023	59 ADHD	<i>Akkermansia</i> <i>Blautia</i> <i>Collinsella</i> <i>Dorea</i>	<i>Enterococcus</i> <i>Ruminococcus</i>
Lee and Wong [201]	Taiwan/2018	14 TS	<i>Ruminococcus</i>	<i>Clostridium</i> <i>Prevotella</i> <i>Subdoligranulum</i>
Zhao et al. [202]	China/2020	5 TS	<i>Bacteroides</i>	<i>Allisonella</i> <i>Catenibacterium</i> <i>Dialister</i> <i>Holdemanella</i> <i>Roseburia</i>
Xi et al. [203]	China/2021	49 TD	<i>Bacteroides</i> <i>Ruminococcus</i>	<i>Prevotella</i> <i>Streptococcus</i>
Huang et al. [204]	China/2019	25 CPE	<i>Akkermansia</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Clostridium</i> <i>Enterococcus</i> <i>Prevotella</i> <i>Rothia</i> <i>Streptococcus</i> <i>Veillonella</i>	<i>Anaerostipes</i> <i>Bacteroides</i> <i>Blautia</i> <i>Faecalibacterium</i> <i>Parasutterella</i> <i>Roseburia</i> <i>Ruminococcus</i>
Peng et al. [205]	Hong Kong (China)/2023	13 CPE	<i>Eubacterium</i> <i>Phascolarctobacterium</i> <i>Veillonella</i>	<i>Bacteroides</i> <i>Dialister</i>

Studies	Country/Year	Participants	Increased Genera	Decreased Genera
Parracho et al. [170]	UK/2005	58 ASD	<i>Clostridium</i>	
Finegold et al. [157]	USA/2010	33 ASD	<i>Clostridium</i> <i>Desulfovibrio</i>	
Adams et al. [159]	USA/2011	58 ASD	<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>
Finegold et al. [152]	USA/2012	13 ASD	<i>Clostridium</i>	
De Angelis et al. [163]	Italy/2015	10 ASD	<i>Clostridium</i>	<i>Bifidobacterium</i>
Pärty et al. [171]	Finland/2015	6 ASD		<i>Bifidobacterium</i>
Tomova et al. [172]	Slovakia/2015	10 ASD	<i>Lactobacillus</i> <i>Desulfovibrio</i>	
Strati et al. [158]	Italy/2017	40 ASD	<i>Collinsella</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Dorea</i> <i>Lactobacillus</i>	<i>Alistipes</i> <i>Bilophila</i> <i>Dialister</i> <i>Parabacteroides</i> <i>Veillonella</i>
Liu et al. [167]	China/2019	30 ASD	<i>Barnesiella</i> <i>Coproacter</i> <i>Fusobacterium</i>	<i>Eubacterium</i>
Ma et al. [168]	China/2019	45 ASD	<i>Enterocloster</i>	<i>Fravonifractor</i> <i>Tyzzerella</i>
Niu et al. [169]	China/2019	114 ASD	<i>Lachnospira</i>	<i>Bacteroides</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Blautia</i> <i>Roseburia</i> <i>Ruminococcus</i>
Zhai et al. [175]	China/2019	78 ASD	<i>Bacillus</i> <i>Bacteroides</i> <i>Bilophila</i> <i>Lachnospirillum</i> <i>Lachnospira</i> <i>Lactococcus</i> <i>Oscillospira</i> <i>Parabacteroides</i> <i>Sutterella</i>	
Dan et al. [162]	China/2020	143 ASD		<i>Bacteroides</i> <i>Prevotella</i> <i>Sutterella</i>
Wu et al. [174]	China/2020	169 ASD		<i>Catenibacterium</i> <i>Megasphaera</i> <i>Prevotella</i> <i>Roseburia</i> <i>Ruminococcus</i>
Zou et al. [176]	China/2020	48 ASD	<i>Bacteroides</i> <i>Megamonas</i> <i>Prevotella</i>	<i>Akkermansia</i> <i>Clostridium</i> <i>Dialister</i> <i>Eisenbergiella</i> <i>Escherichia/Shigella</i> <i>Fravonifractor</i> <i>Haemophilus</i>



Teşekkürler 🎈🎈🎈

Uzm.Dr. Adil ZORLU

Çocuk ve Genç psikiyatristi

Psikodramatist - Psikoterapist

Klinik psikonöroimmunoloji



www.adilzorlu.com



0 532 068 36 38



@dr.adilzorlu

