

OTİZM CEPHESİNDE SON GELİŞMELERE DAİR

İlay Çelik Sezer [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

2 Nisan Dünya Otizm Farkındalık Günü

Bedensel ve zihinsel engellilik durumlarının da dâhil olduğu her türlü bireysel farklılığın toplum tarafından kabullenilip anlaşılması kuşkusuz huzurlu bir toplumsal hayatın kurulabilmesinin en kritik ön şartlarından biri. Tüm dünyada gerek devlet kurumları gerekse sivil toplum organları tarafından bu tür farklılıklara ilişkin farkındalıkları artırmayı amaçlayan faaliyetler giderek artıyor ve çeşitleniyor. Bunlardan biri de Birleşmiş Milletler tarafından 2008’de kabul edilen 2 Nisan Dünya Otizm Farkındalık Günü. Tüm dünyada çok sayıda insanı etkileyen otizm konusundaki farkındalığın artması, hem toplumun bu bireylerin özelliklerini tanıyarak onları daha iyi anlamasına yardımcı olmada hem de daha çok insanın bu nörogelişimsel bozukluk yelpazesi konusunda bilinçli davranarak teşhis ve tedavi imkânlarından vakitlice yararlanmasının sağlanmasında faydalı olacaktır. Biz de Dünya Otizm Farkındalık Günü vesilesiyle bu ayki sayımızda otizm konusundaki son yıllara ait önemli bilimsel gelişmelerden bazılarını sizlerle paylaşmak istedik.



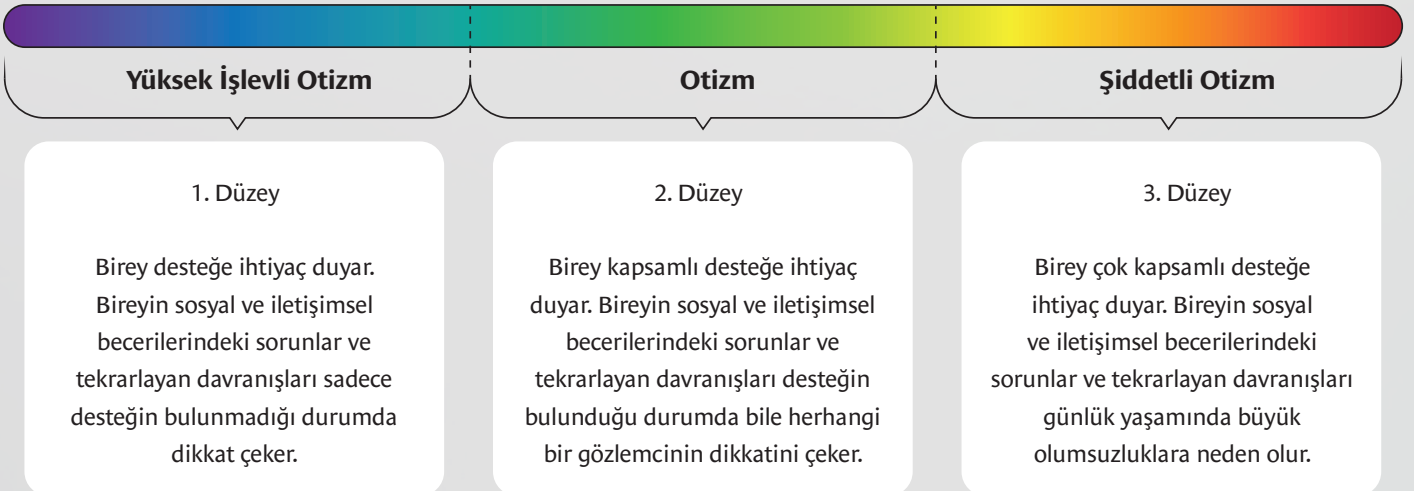
Otizm bireylerin günlük yaşamlarında ciddi sosyal, iletişimsel ve davranışsal güçlüklereden neden olabilen nörogelişimsel bir bozukluk. Daha önceleri Asperger sendromu, yaygın gelişimsel bozukluklar (YGB) ve çocukluk bütünleşme bozukluğu gibi başka gelişimsel sorunlardan ayrı tutulan otizm tanımı, Amerikan Psikiyatri Derneği tarafından hazırlanan ve zihinsel bozukluklar için standart tıbbi referans olarak kabul edilen Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders'ın (Zihinsel Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel Kılavuzu) 2013 yılında yayımlanan beşinci versiyonunda Asperger ve YGB ile birleştirildi ve daha geniş

kapsamlı otizm spektrum bozukluğu (OSB) terimi tanımlandı. Bu tanıma göre OSB'li bireyler:

- ▶ Başka insanlarla iletişimde ve etkileşimde zorluk yaşıyor.
- ▶ Sınırlı ilgiler ve tekrarlayan davranışlar sergiliyor.
- ▶ Okulda, işte ve yaşamın diğer alanlarında uygun şekilde davranabilmeye yönelik becerilerini sekteye uğratan çeşitli belirtiler gösteriyor.

Otizm, bireylerin gösterdiği belirtilerin türü ve şiddeti açısından geniş bir çeşitlilik gösterdiği için bir nörogelişimsel bozukluk yelpazesi olarak tanımlanıyor. İlgili profesyoneller bir bireyin otizm yelpazesinin neresinde bulunduğunu yelpaze üzerinde tanımlanmış düzeylerle ifade ediyor (Şekil 1).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünyada her 160 çocuktan birinin otizmi olduğu tahmin ediliyor.



Şekil 1. Otistik Bozukluk Yelpazesi



Otistik müzik dehası Matthew Savage'ın dokuz yaşında kendi yazdığı caz bestelerinden birini çalarken çekilmiş bir fotoğrafı. Az sayıda otizimli bireyde sıra dışı hafıza becerileri ya da müzik veya resim gibi belirli bir alanda üstün yetenek görülebiliyor.

liyor. Otizmin Birleşik Krallık'taki görülme sıklığı yaklaşık her 100 kişide bir iken Amerika Birleşik Devletleri'nde her 54 kişiden birinde otizm görülüyor. Türkiye'deki görülme sıklığının gösterildiği kapsamlı bir çalışma olmamakla birlikte otizmin her 68 kişiden birinde görüldüğü kabul ediliyor. Otizmin erkeklerde görülme sıklığı ise kadınlardakinin yaklaşık dört katı.

Bununla birlikte, otizmin görülme sıklığının tüm dünyada giderek arttığı biliniyor. Bunun önemli bir sebebinin otizmin giderek daha çok tanınması ve buna bağlı olarak geçmişe göre daha fazla vakanın tespit edilebilmesi olduğu düşünülüyor. Ancak modern yaşamın çeşitli olumsuzluklarından kaynaklı çevresel etmenlerin de gerek genlerle etkileşerek ge-

rekse doğrudan gelişimi etkileyerek otizimli birey sayısının artmasına yol açabileceği, özellikle çevresel etmenlerle otizm riskini ilişkilendiren çok sayıda araştırmaya dayanılarak kabul ediliyor.

Otizm Riski Nelere Bağlı?

Bundan sadece 20-30 yıl önce otizmin ana sebebinin ebeveynlerin ilgisizliği ya da sevgisizliği olduğu düşünülüyordu. Günümüzde bunun doğru olmadığı anlaşılmış durumda. Otizmin sebepleri hâlâ tam olarak bilinmese de günümüzde otizm riskinin oluşmasında genel olarak hem genlerin hem de çevresel etmenlerin etkili olduğu kabul ediliyor.

İkizler üzerindeki çalışmalar genlerin otizmde ne derece etkili olduğu konusunda önemli kanıtlar sunuyor. Tek yumurta ikizleri neredeyse %100 oranında aynı genleri taşıırken ayrı yumurta ikizlerinde bu oran %50 civarında. Dolayısıyla tek yumurta ikizlerinin her ikisinin de belirli bir hastalığının olması o hastalıkla ilgili genetik bir sebep bulunduğu yönünde önemli bir gösterge sayılıyor. 1970'lerden bu yana ikizler üzerinde yapılan araştırmalar, tek yumurta ikizlerinin ikisinde birden otizm görülme olasılığının çift yumurta ikizlerinin ikisinde birden görülme olasılığından daha fazla olduğunu gösterdi. Birkaç sene önce yapılan bir araştırmada, tek yumurta ikizlerinden birinde otizm görüldüyse diğerinde de görülme olasılığı %77 ile %99 iken çift yumurta ikizlerinde bu oranın %22 ile %65 olduğu gösterildi.

Şimdiye kadar çok sayıda genin otizm ile ilişkili olduğu gösterildi. Günümüzde 60-70 kadar genin otizm ile ilişkili olduğu pek çok araştırmacı tarafından kabul ediliyor olsa da bunlar vakaların %20'den azını temsil ediyor. Otizmin kalıtsal bir yanı olduğu bilinmekle birlikte aile hikâyesinde otizm olmayan çocuklarda da genetik mutasyonlarla otizm gelişebiliyor. Ayrıca 35 yaşından sonra çocuk sahibi olanların çocuklarında otizm görülme ihtimali daha fazla oluyor.

Çevresel etmenlerin otizm riski üzerindeki olası etkileri hakkında da çok sayıda araştırma yapılıyor. Şimdilik genel olarak kabul edilmiş çevresel risk faktörleri sadece hamilelik sırasındaki anne sağlığına ilişkin faktörler olsa da giderek artan sayıda araştırma, otizm riskiyle çeşitli çevresel etmenler arasındaki bağlantılara işaret eden bulgular ortaya koyuyor. Örneğin son yıllarda yapılan araştırmalarda beyindeki sinirsel yangı, hamilelik sırasında anne de D vitamini eksikliği, hamilelikte annenin parasetamol kullanımı, anede genital uçuk enfeksiyonu, bebeğin doğum ağırlığının düşük olması ve hava kirliliği gibi çok çeşitli çevresel etmenle otizm riski arasında bağlantılar bulundu.

Öte yandan otizm riskinin daha çok genlere mi yoksa çevresel etmenlere mi bağlı olduğu konusunda farklı sonuçların elde edildiği araştırmalar var. Dolayısıyla bu konuda henüz net bir uzlaşmaya varılamadı.



Örneğin Stanford Üniversitesi Tıp Okulu araştırmacıları tarafından yapılan ve sonuçları 2011’de yayımlanan bir araştırmada, Joachim Hallmayer ve ekibi, çevresel faktörlerin otizmde önceden sanıldığından daha önemli bir rol oynadığını gösteren sonuçlar elde etti. Daha önce ikizler üzerinde yapılan otizm araştırmalarında otizm riskinin %90 oranında genlerle, %10 oranında ise çevresel etmenlerle ilgili olduğu tahmin edilmişti. Ancak Hallmayer ve ekibinin, en az biri otizm hastası ikizler üzerinde o zamana kadar yapılmış en kapsamlı çalışma olan söz konusu araştırmasında neredeyse tam

tersi yönde bir sonuç elde edildi. Buna göre genler otizm riskinin %38’inden sorumlu iken riskin kalan %62’lik kısmı çevresel faktörlerle açıklanabiliyordu.

Sonuçları 2014’te yayımlanan, o dönem Cleveland Clinic’te görev yapan klinik psikolog Thomas W. Frazier liderliğindeki bir araştırmada ise şiddetli otizm belirtileri söz konusu olduğunda genetiğin neredeyse tek faktör olduğu yönünde bulgular elde edildi. Toplam 568 tek ve çift yumurta ikiz çifti üzerinde yapılan, dolayısıyla o zamana kadarki en büyük örnekleme sahip araştırmada, şiddetli otizm belirtilerinin gene-

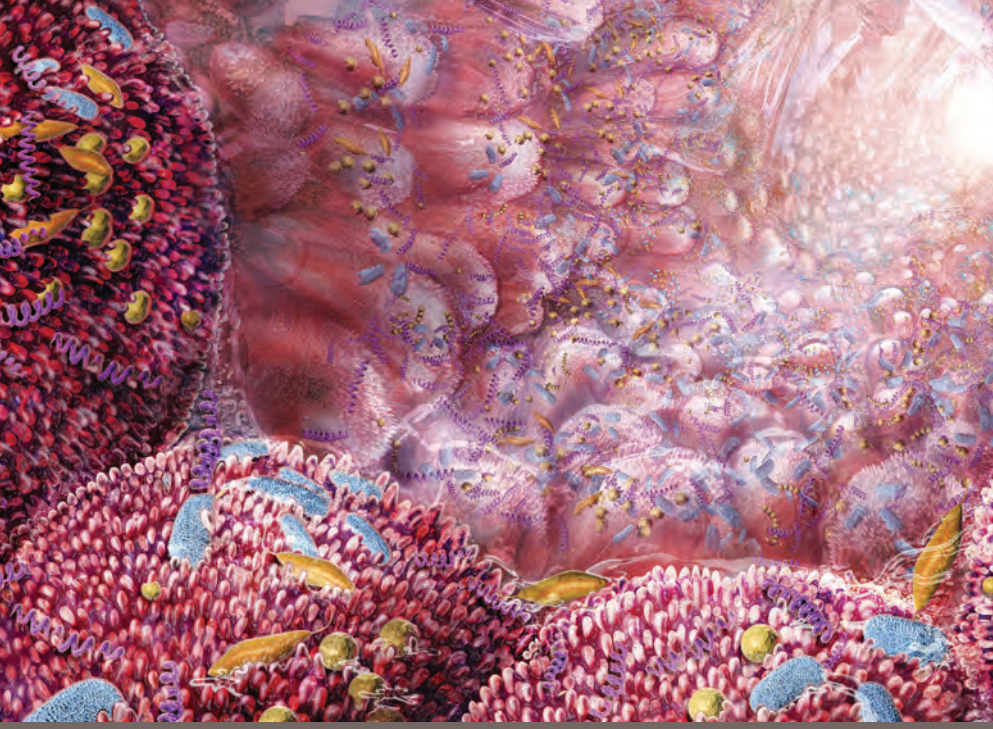
tik kökenli olduğu, daha hafif belirtilerde genetiğin çok daha az etkili olduğu, aynı ortamı paylaşmanın ikizlerde şiddetli otizm gelişiminde önemli bir etkisinin olmadığı, sosyal iletişim becerileri ve takıntılı hareketler gibi iki ayrı alandaki sorunların aynı gen ya da genlerden kaynaklandığı sonuçlarına varıldı. Öte yandan sonuçları 2019’da yayımlanan bir araştırmada otizmi tek yumurta ikizlerinde otizm belirtilerinin şiddetinin önemli ölçüde farklılaşabileceği bulgusu, bu ikizlerde ortak olmayan çevresel etmenlerin otizme has belirtilerin gelişiminde farklılıklar oluşturabildiğini düşündürdü.



Tek yumurta ikizleri neredeyse tamamen aynı genleri paylaşırken çift yumurta ikizlerinde bu oran %50 civarında. Buna karşılık hem tek hem çift yumurta ikizleri genellikle büyük ölçüde ortak çevresel koşullarda büyüyor. Dolayısıyla belirli bir özellik, örneğin bir hastalık tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre çok daha yüksek oranda ortak olarak görülüyorsa bu, o özelliğin genetik temelleri olduğunun bir işaretçisi olarak kabul ediliyor.



Bebeklik döneminde yapılan bazı rutin aşılarda bulunan birtakım katkı maddelerinin otizme neden olduğu iddiaları uzun yıllar tartışmalara neden oldu ve aşı karşıtlarının en çok kullandığı savlar arasında yer aldı. Ancak bu iddiayı kanıtlayan hiçbir bilimsel araştırma bulunmadığı gibi aşılarla otizm arasında bir bağlantı bulunmadığı çok sayıda bilimsel araştırma ile gösterildi.



Bağırsak mikroflorasını gösteren temsili bir çizim.

Bağırsaklarımızda yaşayan yüzlerce bakteri türünün zihin sağlığımız da dâhil sağlığımızın çok çeşitli yönleriyle ilişkili çok önemli işlevlere sahip olduğu yapılan araştırmalarla her geçen gün daha iyi anlaşılıyor.

Bağırsak Beyin İlişkisi Bağlamında Otizm

Otizm ile bağırsak florası arasında yeni ilişkiler ortaya koyan ve bağırsak florasının iyileştirilmesini içeren birtakım girişimlerin denendiği çeşitli araştırmalar, son yıllarda otizmin anlaşılmasına ve tedavi olasılıkları elde edilmesine yönelik en dikkat çekici gelişmeler arasında. California Institute of Technology'de (Caltech) öğretim üyesi olan Sarkis Mazmanian bu araştırma alanının öncüleri arasında yer alıyor. Mazmanian on yıldan uzun bir süredir insan sindirim sistemi florasının insan vücudu ve zihni üzerinde sanılandan daha güçlü bir etkisi olduğu fikrinin önde gelen savunucularından biri. Bu konu-

daki çabaları 2012'de 500.000 \$ değerinde bir MacArthur bursu kazanmasını sağladı. O zamandan beri bu alanda çalışan az sayıda ancak sayıları giderek artan başka araştırmacılarla birlikte mikrobiyomun çok çeşitli beyinsel bozukluklarda rol oynadığına dair çarpıcı bir bilgi birikimi ortaya koydu. Fakat bunlar arasında etki potansiyeli en yüksek olanlar otizm konusunda elde ettikleri sonuçlar oldu.

Mazmanian'ın alanında çığır açıcı sayılabilecek çalışmaları basit bir soruyla başladı. Görevi yabancı istilacılara saldırmak olan bağırsaklık sistemi nasıl oluyor da yüzlerce bakterinin bağırsaklarımızda rahat rahat yaşayıp çoğalmasına izin verebiliyordu? Bu ancak iki taraf için de faydalı olan simbiyotik bir ilişkiyle mümkün olabilirdi. Mazmanian işe bağırsak mikroorganizmaları ile bağırsaklık

sistemi arasındaki bağlantıları araştırmakla başladı. Harvard Üniversitesinden enfeksiyon hastalıkları uzmanı Dennis Kasper'in laboratuvarına doktora sonrası araştırmacı olarak katılan Mazmanian, önce mikropsuz (doğumdan itibaren tüm mikrop-lardan korunmuş) farelerin bağırsaklık sisteminin, bağırsağında az miktarda ve normal düzeyde mikrop barındıran farelerinkinden nasıl bir farklılık gösterdiğini inceledi. Bu ilk karşılaştırmanın uzun soluklu bir araştırma yolculuğundaki ilk basamak olacağını düşünüyordu. Ancak sonuçları incelemeye başladığında daha o anda büyük bir bulguya eriştiğini fark etti. Mikropsuz farelerde yardımcı T hücreleri olarak bilinen belirli bir bağırsaklık hücresi tipi %30-%40 oranında daha az düzeyde bulunuyordu.

T hücreleri istilacı patojenlere yönelik saldırıların eşgüdümünde önemli bir rol oynadığı için bu bulgu mikropsuz farelerin bağırsaklık sisteminin normal düzeyde mikroba sahip farelerinkine göre daha düşük dirençli olduğunu düşündürüyordu. Mazmanian bunun üzerine yetişkin farelerdeki bağırsaklık işlevini yeniden oluşturup oluşturamayacaklarını keşfetmek amacıyla mikropsuz farelerin bağırsaklarına normal farelerden dışkı nakli yaptı. Dışkı nakli alan farelerdeki T hücresi düzeyleri bir ay içinde normal farelerdeki düzeye ulaştı. Mazmanian bunun üzerine bu dönüşümü sağlayan mikroorganizmayı tespit etme işine girişti. Biraz şansın da yardımıyla *Bacteroides fragilis* adlı bağırsak bakterisinin tek başına mikropsuz farelerin T hücresi düzeyini normal hâle

getirebildiğini keşfetti. Daha sonra da bu bakterinin ürettiği polisakkarit A adlı maddenin tek başına aynı etkiyi gösterdiğini buldu. Daha ayrıntılı incelemeler sonunda *B. fragilis*'in en büyük etkisinin yardımcı T hücrelerinin düzenleyici ya da baskılayıcı T hücreleri adı verilen bir alt türüne ait hücre nüfusu üzerinde gerçekleştiğini gördü. Bu hücreler bağışıklık sisteminin vücudun kendi hücrelerine saldırmasını engellemede kilit niteliğinde bir rol oynayarak otoimmün ve yangısal hastalıklara karşı koruma sağlıyor. Mazmanian bu çalışmanın 2005'te *Cell*'de yayımlanan sonuçlarının bir dizi otoimmün, yangısal ve alerjik hastalığı tedavi etmeye yönelik yeni yaklaşımlara ön ayak olabileceğini düşündü. Örneğin, hatalı çalışan bir bağışıklık sisteminin iyileşmesine hastaların bağırsak mikrobiyomuna müdahale edilerek yardımcı olunabilir mi sorusu 2006'da Caltech'teki görevine başlarken Mazmanian'ın aklındaki sorulardan biriydi. Bağırsak florası ile ilgili araştırmalarının otizm alanıyla kesişmesi de Caltech'te gerçekleşti. Nörolog arkadaşı Paul Pat-

terson Caltech'e başladıktan birkaç yıl sonra bir öğlen birlikte yemek yerlerken Mazmanian'a uzun uzun araştırmalarından bahsetti. Patterson, hamileliklerinin ikinci trimesterinde şiddetli enfeksiyon geçiren kadınların bebeklerinde otizm görülme ihtimalinin çok daha fazla olduğuna, ayrıca otizmlili çocukların %60'a yakın bir kısmında şişkinlik, kabızlık, gaz ve ishal gibi gastrointestinal sorunlar görüldüğüne ilişkin bilgilere rastladığını, otizmle mikrobiyom arasında bir bağlantı olup olmadığını merak ettiğini anlattı. Tüm bunlar Mazmanian'ın mikrobiyom araştırmalarıyla ilgili heyecanını daha da artırdı.

Birkaç yıl sonra Patterson hamile fareleri influenza virüsü gibi patojenlere maruz bıraktığında, bu annelerin yüksek seslerden irkilen, sosyal temastan kaçınan ve takıntılı şekilde tüylerini temizleyen, yani otizm benzeri belirtiler gösteren yavrular dünyaya getirmelerinin daha olası olduğunu keşfetti. Patterson, otistik davranışlı bu farelerin beyinleriyle nörotipik (normal beyin gelişimi gösteren)

farelerinki arasında, annelerin bağışıklık sisteminin yavruların beyin gelişimini nasıl etkilediğine bir açıklama getirebilecek farklar bulmak amacıyla karşılaştırmalar yapıyordu. Mazmanian beynini incelemek üzere kullanacağı farelerin bağırsaklarını da kendisi için ayırmasını Patterson'dan rica etti. Mazmanian bağırsakları incelediğinde nörotipik farelerin bağırsaklarının normal görüldüğünü ancak otistik davranış sergileyen farelerin bağırsaklarının neredeyse homojen biçimde yangıya uğramış olduğunu tespit etti. Acaba bu yangının sebebi mikrobiyom olabilir miydi? Bu da bir şekilde davranışsal belirtilerle ilintili olabilir miydi?

Mazmanian ve Patterson 2012 kışı ve baharı boyunca bilgi alışverişini sürdürdü. Mazmanian farelerin mikrobiyomları arasında belirgin farklar buldu. İkili ayrıca otizm belirtileri gösteren farelerin sızıntılı bağırsak sendromu da sergilediğini fark etti. Bu sendrom kendini, bağırsak çeperlerinin geçirgenliğinin patojenlerin ve alerjenlerin sızmasına izin verecek şekilde yüksek olmasıyla belli ediyor. Bu sorunun otizmlili çocuklarda da görüldüğü daha önceki çalışmalarda gösterilmişti.

Bu yüzden ikili dikkatini bağırsak dışına yöneltti. Farelerden kan örnekleri alarak herhangi bir bağırsak mikrobuunun ya da bu mikropların ürettiği birtakım bileşiklerin vücutta dolaşıp dolaşmadığını incelediler. Sonuçta otizm belirtileri gösteren farelerde 45 kat fazla bulunan 4-etilfenil sülfat adlı bileşiğe ulaştılar. Bunun da insanlar-



da bir karşılığı vardı. Otizmli çocuklarda ciddi ölçüde yüksek miktarda bulunan bir molekül, yapısal olarak bu bileşikle hemen hemen aynıydı.

Bunun üzerine Mazmanian üç hafta boyunca her gün, otistik davranış gösteren farelerden izole ettikleri molekülü beş haftalık normal farelere enjekte etti. Mazmanian ve ekibi fareleri davranış testlerine tabi tuttuğunda farelerin işleminden geçirilmemiş farelere göre geniş boş alanlarda daha kolay irkildiğini ve daha rahatsız hissettiğini gözlemledi. Bu da otistik davranışlı farelerde yaygın olarak görülen kaygıyla ilintili davranışlarda artış olduğunu gösteriyordu. İkili bu araştırmanın sonuçlarını 2013'te *Cell*'de yayımladı.

Şaşırtıcı olmakla birlikte bulguların akla yatan tarafları da vardı. Pek çok ilaç şirketi ağız yoluyla alınan ve buna rağmen kan beyin bariyerini geçerek davranışlar üzerinde



Bağırsak florası ile otizm ilişkisi konusundaki araştırmaların öncülerinden Sarkis Mazmanian laboratuvarında.

etki gösteren küçük moleküllü ilaçlar ürettiyordu. Dolayısıyla bağırsaklardaki bakteriler tarafından üretilen küçük moleküllerin kan dolaşımına girerek beyne ulaşması gayet mümkündü. Hatta bunun için bağırsak çeperinden sızmaları bile gerekmiyordu.

İkilinin bu çalışmalarıyla yaklaşık aynı dönemde yüzlerce kilometre ötedeki bir klinikte aynı konularda önemli aşamalar kaydedilmekteydi. Patterson ve Mazmanian farelerle çalışmıştı, Arizona State Üniversitesinden Rosa Krajmalnik-Brown ise üniversitenin otizm ve Asperger Sendromu araştırma programı lideri Jim Adams'la birlikte insanlar üzerinde çalışıyordu.

Araştırmacılar otizm hastalarının mikrobiyomları üzerinde yaptıkları ayrıntılı analizler sonunda otizmli çocuklardaki bakteri çeşitliliğinin çok daha düşük olduğunu belirledi. Özellikle de birkaç önemli karbonhidratın sindiriminde rol oynayan birkaç bakteri türünde önemli ölçüde eksiklik vardı. Krajmalnik-Brown ve Adams aynı zamanda gastrointestinal sorunlar da yaşayan 7-16 yaş aralığındaki 18 otizmli çocuk üzerinde dışkı naklinin etkilerini araştırmak üzere bir klinik deneme başlattı. Araştırma ekibi önce mikrobiyomlarını öldürmek üzere çocuklara güçlü antibiyotikler verip ardından çocukların bağırsaklarını fiziksel olarak temizledi. Sonra da sağlıklı nörotipik yetişkin gönüllülerden alınan florayı çocukların bağırsaklarına naklettiler.



Sonuçlar kimsenin hayal etmediği kadar olumluydu. Uygulanan prosedür gastrointestinal sorunlarda önemli ölçüde azalma sağladı ve çocukların bağırsaklarındaki bakteri çeşitliliğini artırdı. Ancak daha da önemlisi çocukların nörolojik belirtilerinde de azalma görüldü.

Çalışmanın başladığı 2017'de bağışsız bir değerlendirmeci, katılımcıların %83'ünde şiddetli otizm tespit etmişti. İlk denemeden iki yıl sonra katılımcıların sadece %17'si şiddetli otistik olarak değerlendirildi. %44'ü ise artık otizm spektrumunda bile değildi.

Araştırma ekibi 2017'deki ilk yayınlarında nakiller sonrası mikrobiyomdaki belirgin değişikliklere, özellikle üç tip bakterinin nüfusundaki artışa vurgu yaptı. Bağırsakların sağlıklı kalabilmesinde önemli bir rol oynayan probiyotik bir organizma olan *Bifidobacterium* sayılarındaki dört katlık artış bu değişimlerden biriydi. An-



cak hüresel düzeyde ne olup bittini çözmek ve dolayısıyla gerçekten bağırsağın içini incelemek için araştırmacıların Mazmanian'ın fareleriyle çalışması gerekti.

Krajmalnik-Brown ve Mazmanian ile çalışma arkadaşları gizemin çözülmesine yönelik çok önemli mesafeler katetti. Sonuçlarını 2019'da *Cell*'de yayımladıkları çalışmada Krajmalnik-Brown'un şiddetli otizm hastalarından alınan dışkı örneklerini Mazmanian'ın mikropsuz farelerine aktardılar. Bu farelerin yavruları takıntılı ve dürtüsel davranışlar gibi otizm benzeri belirtiler sergiledi. Daha sonra araştırmayı daha da derinleştirerek sadece davranışları incelemekle kalmayıp beyindeki biyokimyasal süreçleri de ele almaya başladılar. Otizm benzeri davranışlar geliştiren farelerde torin ve 5-aminovalerik (5AV) asit adlı iki maddenin ölçülebilir oranda düşük düzeyde bulunduğunu tespit ettiler. Literatürü incelediklerinde bu iki maddenin insan beyninde kilit niteliğinin

deki bir sinyalci molekül olan gama-aminobütirik asitin (GABA) etkinliğine benzer etkinlik gösteren maddeler olduğunu keşfettiler. Başka araştırmalarda da otizmlili çocukların beyinlerinde GABA'nın yetersiz olduğu gösterilmişti.

Dahası literatürde otizmlili çocuklardaki duyuşal aşırı uyarılma eğiliminin aşırı uyarılmış nöronların yatıştırılmamasından kaynaklanabileceği yönünde spekülasyonlara da rastlamışlardı. GABA'nın eksikliği pekâlâ buna neden olabilirdi.

Araştırmacılar sonraki aşamada otistik çocuklardan alınan bağırsak mikrobiyomlarının aktarıldığı hamile farelere ağız yoluyla yüksek düzeyde torin ve 5AV verdi. Yavrular doğduktan sonra da aynı maddeleri yavrulara yetişkin hâle gelinceye kadar verdiler. Maddelerin uygulanmadığı hayvanlara göre ikinci nesil fareler önemli ölçüde daha az belirti gösterdi. Torin, farelerin mermerdeki eşinme ha-

reketiyle ölçülen takıntılı davranışı azalttı, sosyal etkileşimi artırdı ve kaygı hafifletti. 5AV uygulanan fareler ise daha aktif ve sosyaldı.

Krajmalnik-Brown ve Mazmanian ikilisi bu son çalışmanın düzensiz bir bağırsak florasının otizme neden olduğunu kanıtladığını iddia etmiyor; bu durum da çalışmalarına yönelik eleştirilerde en çok dile getirilen hususlardan. Ancak Krajmalnik-Brown otizmlili çocuklarda elde ettikleri iyileşmeyi ve bunun tam tersi olarak bu bozukluk ve ilgili davranışları bir ölçüde farelere taşımış olmalarını önemli bir başarı olarak niteliyor.

İkilinin çalışmalarına psikiyatrik bir insan hastalığının farede modellenmesinin ne kadar isabetli olabileceğine ilişkin kuşku duydukları için temkinli yaklaşan pek çok bilim insanı oldu. Aslında çalışmalarını pek çok açıdan eleştirildi. Bazıları sonuçları değerlendirdikleri istatistiksel yöntemlerde eksiklikler olduğunu öne

sürdü. Otizmliler çocuklar üzerinde yapılan klinik deneyleri küçük örneklem boyutu, kontrol grubunun eksikliği ve çocukların otizm şiddetinin değerlendirilme yöntemi açısından eleştirenler oldu. Krajmalnik-Brown ve Mazmanian sonuçlarının arkasında olduklarını belirtirken daha fazla araştırma yapılmasının gerekliliğini de kabul ediyorlar. Hatta eleştirilen bazı hususları ele alacakları iki yeni çalışma başlattılar bile.

Krajmalnik-Brown ve Mazmanian'ın bağırsak florası ile otizm ilişkisi ve özellikle de bir tedavi seçeneği olarak floraya iyileştirici müdahaleler yapmak üzerine bulguları gerçekten çarpıcı nitelikte ve geleceğe yönelik ümit vaat ediyor. Bulgularının üzerine neler inşa edilebileceğini ise zaman ve yapılacak yeni çalışmalar gösterecek.

Öte yandan zihin sağlığı ile bağırsak florası arasındaki ilişkileri destekleyen yakın tarihli başka çalışmalar da yapıldı. New York'taki Cornell

Üniversitesinden immünolog David Artis liderliğindeki araştırmacılar bağırsak mikrobiyomunun korkuyla baş etme becerisini etkileyebileceğine işaret eden bulgular elde etti. Araştırmacılar bir kısmı sağlıklı olan, bir kısmı ise antibiyotikler uygulanarak bağırsak mikroplarından arındırılan bir grup fareye standart bir korkutma prosedürü uyguladı. Özel bir bölme aldıkları farelere 30 saniye süreliğine bir ses dinlettiler. Ses kesildiğinde de farelerin ayaklarına, bastıkları zemin üzerinden elektrik şoku verdiler. Fareler beklendiği üzere birkaç tekrardan sonra Pavlov deneyindeki gibi şartlı refleks geliştirdiklerinden sesi duyar duymaz korkudan donup kalyordu. Ancak korkular zamanla unutulabileceği için daha sonra elektrik şoku verilmeden ses dinletilmeye başlandığında farelerin sese bağlı olarak korkudan donup kalma davranışını bir süre sonra terk etmesi bekleniyordu. Sağlıklı farelerde bu tam da beklendiği şekilde gerçekleşti. Ancak antibiyotik uygu-



lanan fareler, elektrik şoklarının verilmesi bırakıldıktan uzun süre sonra bile sesi duyunca korkudan donup kalma davranışını terk edemedi. Bu durum insanların travma sonrası stres bozukluğundaki tepkilerini andırıyordu. Bu da bağırsak florası eksik farelerin korkuyu unutmakta başarısız olma nedeninin anlaşılmasını daha da önemli kılıyordu. Araştırmacılar olası nedenleri incelemeye girişti. Önce bağırsak ile beyin arasındaki bir çeşit sinyalleşme otoyolu niteliğindeki vagus sinirine odaklandılar. Ancak bağırsakları mikroplardan arındırılmış farelerin vagus sinirini kestiklerinde değişen bir şey olmadı. Daha sonra bağışıklık sistemini olası bir neden olarak sınadıkları bir deney daha yaptılar ancak yine bir fark oluşmadı. Bunun üzerine bağırsakları mikroplardan arındırılmış farelerin beyinlerindeki gen ifadesini (hangi genlerin etkinleşerek ilgili proteinlerin üretildiğini) incelediklerinde bu farelerin birkaç çeşit beyin hücresi tipinde gen ifadesi açısından büyük farklılıklar görüldüğünü keşfettiler. Bu genlerin beynin kötü bir şekilde bağlantılanmasına neden olup olmadığını merak eden araştırmacılar iki foton görüntüleme adı verilen bir teknikle farelerin beyin



yapısını tek tek nöronlarına kadar haritaladı. Sonuçta korkuyu unutma konusunda zorluk yaşayan farelerin beyinlerinde, korkuyla baş etme konusunda önem taşıyan amigdala ve medyal prefrontal korteks bölümlerinin bağlantılanmasında aksaklık olduğu görüldü. Daha ayrıntılı analizler sonucunda bağırsak bakterilerinin ürettiği ve serebrospinal sıvıda dolaşan dört metabolitin (metabolizma ürünü) düzeyinin bu farelerde önemli ölçüde düşük olduğu anlaşıldı. Bu metabolitlerin ikisi ise insanlarda şizofreni ve otizmle ilişkilidir. Araştırmanın 2019'da *Nature*'da yayımlanan sonuçları, mikrobiyom kaynaklı metabolitlerdeki değişimlerin sinirsel etkinlik ve davranışlar üzerinde etkili olabileceği yönünde bir başka kanıt sundu.

2017'de *Frontiers in Cellular Neuroscience* dergisinde yayımlanan bir çalışmada genel olarak bağırsak florasını iyileştirmeye yönelik müdahalelerin otizm belirtilerinde azalma sağladığı yönünde sonuçlara ulaşıldı. Bu meta-analiz makalesinde, 1960'lardan bu yana yapılmış, bağırsakların içeriği ile otizm spektrum bozukluğu arasındaki ilişkileri konu alan 150'den fazla araştırmanın sonuçları incelendi. Makalede OSB'ye sıklıkla ishal ya da kabızlık gibi bağırsak sorunlarının eşlik ettiği, son yıllardaki klinik denemelerde sınanan bağırsak mikrobiyomunu düzenleyici tedavilerin OSB belirtilerinde iyileşme sağladığı ancak bu tedavilerin etkinliğini destekleyen kanıtlar sağlamak için daha fazla katılımcı içeren iyi tasarlanmış araştırmalara ih-



tiyaç duyulduğu belirtildi. Öte yandan meta-analiz sonucunda, geniş ölçekli çok sayıda araştırmayla doğrulanması gerekmeyle birlikte mikrobiyom odaklı tedavilerin OSB'ye yönelik güvenle uygulanabileceği ve etkin sonuçlar doğurabileceği neticesine varıldı.

Büyük Bulmaca Otizm

Otizmle ilgili giderek artan yenilikçi araştırma yöntemleri ve teknoloji-leriyle gün geçtikçe derinleşen bilim-

sel bilgi birikimi, konunun kimi yönlerine açıklık getiriyor. Fakat otizm riskinin daha çok genetik mi yoksa çevresel kökenli mi olduğu sorusu gibi kimi hususlarda kafa karışıklığına da yol açabiliyor. Her şey bir yana eldeki tüm bilgilerden çıkarılabilecek tek ortak sonuç herhâlde otizmin son derece karmaşık bir bozukluk olduğu. Bu büyük bulmacanın çözümüne yönelik bilimsel gelişmeleri izlemek ise oldukça heyecan verici. Umuyoruz ki önümüzdeki yıllarda bulmacanın daha fazla parçası çözümlenip büyük resim daha iyi görünür hâle gelir ve otizimli bireyler ile aileleri için ümit ışığı yakacak yeni tedavi yöntemleri geliştirilebilir. ■

Kaynaklar

- <https://www.newscientist.com/term/autism/>
- <https://www.discovermagazine.com/mind/everything-worth-knowing-about-autism-spectrum-disorder>
- <https://calteches.library.caltech.edu/4711/1/Neith-Bacterium%27s%20Best%20Friend.pdf>
- <https://www.sciencedaily.com/releases/2019/10/191023172106.htm>
- <https://www.discovermagazine.com/health/autisms-gut-connection-microbes-could-soon-lead-to-new-treatments>
- <https://cosmosmagazine.com/biology/gut-bacteria-therapy-may-ease-autism-symptoms/>
- <https://cosmosmagazine.com/science/biology/could-gut-bacteria-help-us-deal-with-fear-and-stress/>
- <https://www.autismspeaks.org/science-news/identical-twins-autism-differ-significantly-severity-social-traits#:~:text=The%20researchers%20found%20that%20nearly,twins%20had%20significantly%20different%20scores.>
- <https://iancommunity.org/autism-twins-study>