

OTİSTİK BOZUKLUKTA YENİ TEDAVİ ARAYIŞLARI: GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

Şahika Gülen ŞİŞMANLAR*, Işık KARAKAYA**, Özlem YILDIZ ÖÇ*

ÖZET

Amaç: 1990'lı yıllardan itibaren otistik bozuklukta gastrointestinal sistemin rolüne yönelik pek çok çalışma yürütülmüş, etyolojiye yönelik çalışmalar yeni tedavi arayışlarını da beraberinde getirmiştir. Bu yazıda otistik bozukluk tanısı bulunan çocuklarda gastrointestinal sisteme yönelik tedavi yaklaşımları ile ilgili yazın bilgileri gözden geçirilmeye çalışılmıştır. **Yöntem:** Otizmde gastrointestinal sistemle ilgili tedavi uygulamaları konusunda PubMed arama motoru kullanılarak İngilizce olarak sunulmuş yayınlar taranmış ve değerlendirilerek tartışılmaya çalışılmıştır. **Sonuçlar:** Otizmde gastrointestinal sistemle ilgili tedavi uygulamaları gluten ve /veya kazeinden yoksun diyet, sekretin, ketojenik diyet, rejim, probiyotikler/antifungal ajanlar/mayadan yoksun diyet, özel karbonhidrat diyeti, sindirim enzimleri, vankomisin ve famotidin olarak saptanmıştır. **Tartışma:** Bu alandaki pek çok çalışmaya rağmen, otizmde etkinliği kanıtlanmış bir gastrointestinal tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır. Bu nedenle, otizmde gastrointestinal sistemin rolü ve tedavi etkinliklerine yönelik iyi planlanmış çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar sözcükler: Otizm, gastrointestinal sistem, tedavi

SUMMARY: NEW THERAPEUTIC PURSUITS ON THE AUTISTIC DISORDER: GASTROINTESTINAL SYSTEM

Objective: Since 1990s, many studies have been conducted about the role of the gastrointestinal system in the autism, and the studies on the etiology have triggered new therapeutic approaches. In this paper, we tried to review literature findings on the treatment modalities associated with gastrointestinal system in autistic children. **Method:** Articles about gastrointestinal treatment modalities on autism was searched from PubMed database for English language, and selected articles were reviewed and discussed. **Results:** Gluten-free/casein-free diet, secretin, ketogenic diet, fasting, probiotics/antifungal agents/yeast-free diet, specific carbohydrate diet, digestive enzymes, vancomycin and famotidin were found as the gastrointestinal treatment modalities on autism. **Discussion:** Despite all the efforts, effectiveness of any gastrointestinal treatment modality has not been shown on autism. So, we still need well-designed clinical studies on the relationship of gastrointestinal system and autism.

Key words: Autism, gastrointestinal system, treatment

GİRİŞ

Otistik bozukluk toplumsal etkileşim ve iletişim alanlarında belirgin gecikme ve sapmalarla ve ilgi alanlarında kısıtlılıkla seyreden bir nöropsikiyatrik bozukluktur (Motavallı Mukaddes 2008). Bozukluğun sıklığına yönelik son yıllardaki çalışmalarda 10.8/1000'e varan oranlardan bahsedilmektedir (Fombonne ve ark. 2006). Olguların önemli bir kısmında zeka geriliği ve nöbetler tabloya eşlik etmekte, erişkinlik döneminde bağımsız yaşama şansı oldukça düşük düzeyde olmaktadır (Motavallı Mukaddes 2008). Bu ciddi nörogelişimsel bozukluğun temelinde yatan nedeni anlamaya yönelik çalışmalardaki artışa rağmen, etyolojik neden hala tam olarak anlaşılabilir değildir. Bozukluğun genetik yanına ilişkin önemli bulguların varlığıyla birlikte beyin görüntüleme çalışmaları, immünojenetik, metabolik, gastrointestinal çalışmalar da yazında yer almaya devam etmektedir.

*Yrd. Doç. Dr., Kocaeli Üniv. Tıp Fak., Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli.

** Doç. Dr., Kocaeli Üniv. Tıp Fak., Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli.

Otistik çocuklarda gastrointestinal sistem (GİS) patolojilerine yönelik ilgi 1990'ların son yarısında artmış ve bozukluğun etyolojisine yönelik yeni umutlar, tedavi seçeneklerinde yeni arayışları da beraberinde getirmiştir (Horvath ve Perman 2002). Bu gözden geçirme yazısında otistik bozukluk tanısı olan çocuklarda gastrointestinal sisteme ait belirti ve patolojik bulgularla ilgili çalışmalara kısaca değinildikten sonra bu alanda uygulanan tedavi yöntemlerini değerlendiren çalışmalar gözden geçirilmeye çalışılmıştır.

Otizmde Gastrointestinal Sistem Bulguları

Bu alanda otistik çocukların yeme alışkanlıkları ve mide-barsak sistemiyle ilgili şikayetlerinin yanı sıra GİS patolojilerine yönelik araştırmalar da düzenlenmiştir:

Otistik çocukların yediği gıdalar ve yeme alışkanlıkları ile ilgili yapılan çalışmalarda daha fazla yemek seçtikleri bildirilmektedir (Field ve ark. 2003, Schreck ve ark. 2004). Ancak kimi

çalışmalar gıda alımının benzer olduğunu (Lockner ve ark. 2008) kimileri de otistik çocukların çeşitli vitamin, mineraller ve farklı gıda türlerini daha az tükettiklerini belirtmiştir (Herndon ve ark. 2008, Schreck ve ark. 2004). Otizm tanısı alan çocukların sağlıklı kontrollere ve diğer kardeşlerine kıyasla mide-barsak sistemiyle ilgili ishal, kabızlık, özofajiyel reflü, kusma, gaz sancısı, karında şişlik ve huzursuzluk gibi daha fazla yakınma sergiledikleri de ileri sürülmektedir (Horvath ve Perman 2002, Valicenti-McDermott ve ark 2006). Ancak, epidemiyolojik veriler bu bulguyu tam olarak desteklememektedir (Kuddo ve Nelson 2003). Otizm tanılı 124 çocuğun GİS yakınmaları açısından kontrol grubu ile karşılaştırdıkları bir çalışmada kabızlık, yeme alışkanlıkları/yemek seçme yakınmalarında gruplar arasında fark olduğu bildirilmiş ve otistik çocuklarda daha fazla bildirilen GİS yakınmaların GİS kaynaklı organik bir nedenden çok davranışsal nedenlere bağlı olduğu vurgulanmıştır (İbrahim ve ark. 2009).

Kronik GİS yakınmaları olan otistik çocuklarda üst GİS’de reflü özefajit, kronik gastrit ve duodenum (Horvath ve ark. 1999); alt GİS’de ise ileal ve kolonik lenfoid nodüler hiperplazi ve kolit saptanmıştır (Wakefield ve ark. 2000). Ancak ciddi GİS yakınmaları olan ve otistik bozukluk sergilemeyenlerde de yüksek oranda lenfoid nodüler hiperplazi görülmesi (Kokkonen ve Karttunen 2002) otistik çocuklardaki oranın genel popülasyondan çok farklı olmayabileceğini düşündürmüştür (Erickson ve ark. 2005). Nitekim, 30.3 yıl süren bir izlem çalışmasında GİS hastalıkları açısından infantil otizm tanılı hastalarla kontrol grubu arasında fark bulunmadığı görülmüştür (Mouridsen ve ark. 2009).

GİS ile ilgili histopatolojik bulgulara bakıldığında çalışmalar daha çok GİS’e ait yakınması olan otistik çocuklarla sınırlıdır. Bu alandaki ilk çalışma, Wakefield ve arkadaşlarının 1998 yılında GİS yakınması olan 12 otistik çocuğu değerlendirdiği çalışmadır. Çalışmacılar GİS yakınmalarıyla otistik belirtilerin başlangıcının örtüştüğünü ve otistik çocuklarda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda öznel olmayan kolit ve ileumda lenfoid nodüler hiperplazi bildirmişlerdir. Aynı çalışmacılar ilk çalışmadaki çocukların da dahil olduğu ikinci çalışmalarında gelişimsel bozukluğu olan çocukların (50’si otizm tanısı alan 60 çocuk) kolonoskopilerinde kontrol grubuna göre daha yüksek oranda ileumda lenfoid nodüler hiperplazi; histolojik incelemelerinde reaktif folliküler hiperplazi, kronik kolit ve kolondaki lamina propria eozinofilik infiltrasyon sergilediklerini ve bu bulguların yeni bir enflamatuar barsak hastalığı (EBH) tipi olabilece-

ğini öne sürmüşlerdir (Wakefield ve ark. 2000). Horvath ve arkadaşları (1999) barsak mukozasında yer alan ve bakterisidal granüller içeren Paneth hücrelerinde artış gözlerken, Helikobakter pilori varlığına yönelik bir bulgu bulamamıştır. Furlano ve arkadaşları (2001) ise otistik çocukları 4 farklı gruba kıyasladıkları ve transverse kolonu immunohistokimyasal olarak değerlendirdikleri çalışmalarında lenfositik kolit; basal membran kalınlığı, gama-delta T hücre miktarında, CD8 lenfosit yoğunluğunda ve intraepitelyal lenfosit sayısında artış; epitelyal glikozaminoglikanlarda azalma bulmuşlar ve bulguların EBH’ndan daha farklı bir enflamatuar süreci gösterebileceğini belirtmişler. Yine, Torrente ve arkadaşları (2002) otistik çocukların üst GİS değerlendirmelerindeki rutin histopatolojik bulguların çölyak hastaları ve kontrol grubundan farklı olmadığını söylemişlerdir. Ancak immunohistokimyasal açıdan otistik çocukların CD8 T-lenfosit miktarının kontrol grubundan fazla çölyak hastalarınınkinden az sayıda olduğunu ve diğer 2 gruptan farklı olarak basolateral enterosit yüzeyinde IgG birikimi görüldüğünü belirtmişlerdir. Çalışmalar otoimmün süreçlerin varlığına işaret etse de sınırlılıklar barındırmaktadır ve ciddi eleştiriler almıştır. MacDonald ve Domizio (2007) “otistik enterokolit” olarak adlandırılan bu histopatolojik tanıyla ilgili çalışmalar gözden geçirmiş ve 10 yılda yayınlanan 9 çalışmayı ele almıştır. Çalışmalardan yedisinin aynı ekip tarafından düzenlendiğini belirterek; çoğunlukla GİS yakınması (kabızlık) olan otistik çocuklarla çalışılmış olması, çalışmalar arasında tutarsızlıkların bulunması, uygun kontrol grubunun seçilmemesi, ciddi metodolojik sorunların varlığı ve verilerin yanlış değerlendirilmesini çalışmaların sınırlılıkları olarak vurgulamıştır. Yazarlar, var olan çalışmalarla “otistik enterokolit” tanısının varlığından bahsedilemeyeceğinin altını çizmişlerdir.

GİS ile ilgili bulgular bağışıklık sistemini harekete geçiren bir viral hastalığın olabileceğini de akla getirmiştir. Wakefield ve arkadaşları 1998 yılında yürüttükleri çalışmada MMR aşısının uygulanma zamanı ile otistik belirtilerin ortaya çıkışı arasında ilişki olabileceğini de öne sürmüşlerdir. Aynı ekibin tekrarlayan çalışmalarında otistik spektrum bozukluğu (OSB) tanısı bulunan çocukların barsak dokularında ve periferik kan mononükleer hücrelerinde kontrol grubuna kıyasla yüksek düzeyde kızamık virüs RNA’sı bulunduğu bildirilmiştir (Kawashima ve ark. 2000, Uhlmann ve ark. 2002). Ancak başka bir çalışma grubunun orijinal çalışmaya benzer düzenledikleri çalışmada, barsak dokusunda kızamık virüs RNA’sının varlığı veya MMR uygulaması ile otizm arasında ilişki bulunma-

mıştır (Hornig ve ark. 2008). OSB olan çocukların periferik kan mononükleer hücrelerindeki kızamık virüs RNA düzeyinin kontrol grubundan farklı olmadığını bildiren çalışmalar da bilinmektedir (D'Souza ve ark. 2006). Baird ve arkadaşları (2008) OSB tanısı bulunan çocukların kızamık genomu ve antikör düzeyi açısından kontrol grubundan farklı olmadığını ve MMR aşılama sayısının immun yanıtı değiştirdiğine dair bir kanıt elde edemediklerini vurgulamışlardır. Epidemiyolojik çalışmalar OSB ile MMR aşısı arasında bir ilişki olmadığını sonucuna ulaştırmıştır (Elliman ve Bedford 2007, Taylor 2006, Uchiyama ve ark. 2007).

Otistik çocuklarda GİS'e ait işlevsel bozukluklar da bildirilmiştir. İşlevselliği gösteren unsurlardan biri barsakta karbonhidrat sindirim enzimlerinin düzeyi olarak tanımlanmaktadır (Erickson ve ark. 2005). Otistik çocuklarda, disakkaridaz düzeyinde düşüklük saptamıştır (Horvath ve ark. 1999). Yine karaciğerin sülfatlama kapasitesinde yetersizlik tanımlanmıştır (Alberti ve ark. 1999); bu durumun beyin ve ince barsakta da var olması halinde, bazı hormon veya nörotransmitterlerin aktivasyon veya katabolizmasını etkileyebileceği öne sürülmüştür (Horvath ve Perman 2002). İşlevselliği değerlendiren testlerden biri de barsak permeabilitesinin değerlendirildiği idrarda manitol/laktüloz oranıdır. D'Eufemia ve arkadaşları (1996) GİS belirtileri olmayan otistik çocuklarda kontrol grubuna göre barsak permeabilitesinin belirgin olarak arttığını (laktülozun mannitole göre daha yüksek düzeyde olduğunu) bildirmişlerdir. Bu bulgunun barsak epitel hücreleri arasındaki güçlü bağlarda hasarı göstereceğini öne sürmüşlerdir. Yine, Horvath ve arkadaşları (2000) da otistik çocuklarda laktüloz permeabilitesini artmış olarak değerlendirmişlerdir.

"Leaky gut" hipotezi: otistik çocukların barsak mukozal bariyerlerindeki hasar nedeniyle gliadin ve kazeinin kısmi sindirim ürünleri olan gliadomorfin, kazomorfinlerin barsak bariyerini geçtikleri ve bu nöroaktif peptidlerin kana, ardından da CSF'e geçerek MSS işlevlerini etkiledikleri öne sürülmektedir. Diyetle sağlanan düzelmenin ancak kısmi derecede olması bu eksorfinlerin erken dönemde beyin hasarı oluşturduğu ihtimalini düşündürmüştür (White 2003).

Tedavi Yaklaşımları

Gluten ve/veya kazeinden yoksun diyet

Gluten ve/veya kazeinden yoksun (GYKY) diyet, otistik çocukların ailelerinin başvurduğu popüler bir uygulamadır. Bu uygulama birbiriy-

le örtüşen 4 biyolojik teoriye dayanmaktadır: 1) Opioid fazlalığı (Gluten ve kazein metabolitlerinin barsakta anormal üretimleri ve/veya barsaktan sızması, kanda fazla miktarda eksojen opioid peptidlerinin bulunmasına ve dolayısı ile MSS'nde opioid aktivitede değişikliğe yol açabilir), 2) Azalmış peptidaz aktivitesi (Peptidaz aktivitesinde değişiklik veya azalma, Gluten ve kazein metabolitleri gibi patojen peptidlerin GİS'den sızmasına neden olabilir), 3) Bağışıklık sistemindeki aksaklıklar veya otoimmünite (Gluten ve kazein gibi proteinlere karşı artmış antikörler MSS'ndeki antijenlerle çapraz etkileşime girebilir), 4) Gastrointestinal bozukluklar (Gluten ve/veya kazein barsakta pro-enflamatuvar bir uyarıcı şeklinde davranıp, GİS mukozasında otoimmün yanıtı neden olabilir) (Christison ve Ivany 2006).

Bu alandaki ilk çalışma Reichelt ve arkadaşlarının 1990 yılında idrarda protein miktarı yüksek olan 15 otistik çocukla yürüttüğü çalışmadır. Ardından 1991 yılında aynı ekibin yaptığı ikinci devam çalışmasında 15 çocuk daha çalışmaya katılmıştır. Her iki çalışmada da Gluten ve kazeinden yoksun diyet uygulamasıyla davranışsal alanda düzelmeler bildirilmiştir. Knivsberg ve arkadaşları (1990 ve 1995) da 15 otistik çocuğa Gluten ve kazeinden yoksun diyet uygulamışlar ve sırasıyla 1-4 yıllık izlem sonrası dil ve davranış alanında düzelmeye saptamışlardır. Bu çalışmalarda örneklem sayısının az oluşu, kontrol grubunun olmayışı ve yalnızca idrarda protein düzeyi yüksek çocukların çalışmaya alınmış olması gibi kısıtlılıkların olduğu bildirilmiştir. Kontrol grubu bulunmayan diğer çalışmalarda ise inek sütü ve deri testinde pozitiflik gösteren allerjen gıdalar (Lucarelli ve ark. 1995), yalnızca Gluten (Whiteley ve ark. 1999) ve Gluten/kazein (Cade ve ark. 2000) diyetten uzaklaştırılmış; diyet sonrası otistik belirtilerde düzelmeye bildirilmiştir. Ancak, bu çalışmalarda çalışmaya katılanların bazılarında kazein dışında belirsiz bazı gıdaların da diyetten uzaklaştırılması ve değerlendirmenin 8 hafta gibi kısa bir süre sonra yapılmış olması (Lucarelli ve ark. 1995); çalışma grubunun tanısız açıdan heterojen oluşu, ebeveyn ve öğretmen değerlendirmeleri arasında tutarsızlık (Whiteley ve ark. 1999); standardize değerlendirme ölçeklerinin kullanılmayışı (Cade ve ark. 2000) gibi sınırlılıklar bildirilmiştir.

Yazında GYKY diyetin etkinliğine yönelik 2 randomize kontrollü çalışmaya ulaşılabilmektedir. Knivsberg ve arkadaşları (2002) GYKY diyet uygulanan 10 otistik çocukla ve uygulanmayan 10 otistik çocuğu karşılaştırdıkları tek kör çalışmalarında, diyet uygulamasından 1 yıl sonra sosyal, dikkat ve bilişsel alanlarda düzelmeye bil-

dirmişlerdir. Ancak yalnızca idrarda protein düzeyi yüksek çocukların çalışmada yer alması ve örneklem grubunun sayıca az olması çalışma sonuçlarını genellemeyi engellemektedir. İkinci çalışma ise Elder ve arkadaşlarının (2006) 15 otistik çocukla yürüttüğü çift-kör, plasebo kontrollü, çapraz desenli bir ön-çalışmadır. Bazı ebeveynler GYKY diyeti sonrası düzelleme tarifesiyle de, gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Çalışmacılar, daha fazla sayıda ve daha homojen bir örneklem grubuyla, diyet uyumunun daha iyi kontrol edilebileceği ve diyet sonrası olası değişimin daha iyi irdelenebileceği ölççeklerin kullanıldığı, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmektedirler. Millward ve arkadaşlarının (2008) GYKY diyetle ilgili randomize kontrollü çalışmaları ayrıntılı değerlendirdikleri yazılarında, GYKY diyetin etkinliği konusunda var olan bulguların yetersiz olduğu dile getirilmiştir. Diyet kısıtlamalarına rağmen GYKY diyet uygulaması alan otistik çocuklarla almayanlar arasında enerji, protein alımı açısından fark bildirilmemektedir (Cornish 2002).

Sekretin

Sekretin midede asit artışına yanıt olarak duodenumdaki S-hücrelerinden salgılanan bir beyin-barsak peptididir. GİS'deki lokal etkisi iyi tanımlanmıştır. Pankreastan bikarbonat ve enzim salınımını, karaciğerden ise safra salınımını uyarır. Klinik uygulamalarda, tanısız endoskopi sırasında pankreatik sekresyonu izlem amacıyla kullanılmaktadır. Beyin-barsak peptidlerinden biri olarak beyindeki bazı merkezleri uyardığı düşünülmektedir (aktaran Dunn-Geier ve ark. 2000, Levy ve Hyman 2005).

Otizmin tedavi ve etyolojisine yönelik araştırmalarda sekretine gösterilen yoğun ilgi Horvath ve arkadaşlarının (1998) 3 otistik çocukla ilgili bildiriminden sonra olmuştur. Çalışmacıların kronik gastrointestinal belirtileri olan 3 otistik çocuğa endoskopi sırasında intravenöz porsin sekretin uygulamasının ardından çocuklarda pankreatik disfonksiyon gösterilemese de, uygulamayı takip eden 5 hafta içinde 3 hastanın da ebeveynleri tarafından çocukların ifade edici dil becerilerinde ve göz temaslarında artış bildirilmiştir. Bu klinik gözlemin yayınlanması ve iletişim araçlarında da yer almasıyla, sekretin otizmin tedavisinde bir umut olarak hızla yer almış ve etkinliği ile ilgili araştırmalar yürütülmeye başlanmıştır.

Sandler ve arkadaşları (1999) otizmde sekretin tedavisi ile ilgili ilk çift-kör plasebo kontrollü çalışmayı düzenlemiş ve tek doz sentetik insan

sekretini uygulamasının otistik belirtiler üzerine etki göstermediği sonucuna ulaşmıştır. Bu çalışma pek çok eleştiri ve öneriyi de beraberinde getirmiştir. Gastrointestinal belirtileri olan otistik çocuklardan oluşan bir alt grubun sekretine yanıtı; tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılan testler; farklı sekretin tiplerine ve doz uygulamalarına yanıt aydınlatılması gereken alanlar olarak görülmüştür (Sturmey 2005). Bu çalışmanın ardından otizm tedavisinde sekretinin yeri üzerine pek çok çift-kör, plasebo kontrollü çalışma yayınlanmıştır. Ancak, Horvath ve arkadaşlarının umut verici bulgusunun aksine, iyi desenlenmiş bu çalışmaların çoğunda sekretinin otistik belirtiler üzerinde olumlu etkisi tekrarlanmamıştır (Carey ve ark. 2002, Chez ve ark. 2000, Coniglio ve ark. 2001, Corbett ve ark., 2001, Dunn-Geier ve ark. 2000, Honomichl ve ark. 2002, Kern ve ark. 2002, Levy ve ark. 2003, Molloy ve ark. 2002, Owley ve ark. 1999 ve 2001, Ratliff-Schaub ve ark. 2005, Repligen 2004, Roberts ve ark. 2001, Sandler ve ark. 1999, Sponheim ve ark. 2002, Unis ve ark. 2002).

Ketojenik diyet ve rejim

Yazında ketojenik diyet uygulamasına yönelik bir çalışma ile karşılaşılmıştır. Evangeliou ve arkadaşları (2003) 30 otistik çocuğa 6 ay süre ile ketojenik diyet (4 hafta sürekli diyet sonrası 2 haftalık aralar şeklinde) uygulamışlar ve çalışmayı tamamlayan 18 çocuğun CARS (Childhood Autism Rating Scale-Çocukluk Otizm Değerlendirme Ölçeği) puanlarında hafiften belirginliğe değişen düzelleme tariflemişlerdir. Kontrol grubunun olmayışı nedeniyle sonuçların genellenemeyeceği bildirilmektedir.

Otizimde perhiz uygulaması ile ilgili ise O'Banion ve arkadaşlarının 1978 yılında bildirdikleri bir olgu sunumuna rastlanmıştır. Uygulamadaki katılık nedeniyle olumsuz eleştiriler aldığı belirtilmiştir (aktaran Erickson ve ark. 2005).

Özel karbonhidrat diyeti

GİS'de var olduğu düşünülen bozukluğun (bozuk permeabilite gibi) daha düşük moleküler boyutlardaki karbonhidratların diyetle yer alması ile aşılmaya çalışılması amaçlanmaktadır. Böylece karbonhidratların parçalanmasına gerek kalmayacaktır. Bu diyetin etkinliğine yönelik çalışmaya yazında rastlanmamıştır. Olgu bildirimlerinin olduğu belirtilmektedir (Levy ve Hyman 2005).

Sindirim enzimleri

Otizimde, altta yatan patolojinin proteinlerin yeterince parçalanamaması ve emilim sorunları

gibi GI yetersizlikler olduğu yönündeki önermeler nedeniyle, sindirim enzimlerinin sindirim sürecine ve egzorfinler gibi toksik maddelerin GİS'den uzaklaştırılmasına yardımcı olacağı düşünülmüştür (Levy ve Hyman 2005). Yazın tarandığında yalnızca Brudnak ve arkadaşlarının (2002) 46 otistik çocukla yürüttüğü çalışmayla karşılaşmıştır. 29 çocuğun tamamladığı çalışmada özel bir enzim karışımı (EnzymeAid) ile probiotik ajan (asidofilus) birlikte kullanılmış ve farklı parametrelerde %50-90 arası düzelme bildirilmiştir. Kontrol grubunun bulunmadığı ve değerlendirmecilerin tedaviye kör olmadığı çalışmada bir diğer sınırlılık ise olguların %40'ının aynı zamanda GYKY diyet uyguluyor olmasıdır.

Probiotikler, antifungal ajanlar, mayadan yoksun diyet

Antibiyotik kullanımının veya işlemlenmiş şekerlerin veya maya üremesine yardımcı olan diğer gıdaların alınmasının barsakta candida kolonizasyonuna yol açabileceği Crook tarafından 1986 yılında ileri sürülmüş (aktaran Levy ve Hyman, 2005) ancak yapılan endoskopi çalışmalarında otistik çocukların barsaklarında Candida kolonizasyonuna dair herhangi bir bulguya rastlanmamıştır (Horvath ve ark. 1999, Wakefield ve ark. 2000). Maya üremesini azaltmak için antifungal ajanlar, probiotikler ve diyet uygulamaları ailelerin sık kullandıkları yöntemler olsa da, yazında bu alanda yapılmış çalışmaya ulaşılamamıştır.

Antibiyotik tedavisi (Vankomisin)

Antibiyotik kullanımı ve kronik ishalin ardından ortaya çıkan otistik belirtilere dair bildirimler üzerine Sandler ve arkadaşları (2000), barsak florası bozulduğunda bir ya da daha fazla nörotoksin üreten bakterinin barsakta kolonize olduğunu ve bu durumun otistik belirtilerin ortaya çıkışına katkı sağladığını öne sürmüşlerdir. Yine Bolte (1998) geç başlangıçlı otizmde Clostridium tetani'nin rolü olabileceğine dair bir önerme sunmuştur. Bu bildirimlerin ardından otistik çocuklarla yürütülen çalışmalarda, kontrol grubuna göre barsakta clostridium kolonizasyonu açısından farklılıklar bulunmuştur (Finegold ve ark. 2002, Parracho ve ark. 2005, Song ve ark. 2004).

Sandler ve arkadaşları (2000) hipotezlerini sorgulamayı hedefleyen çalışmalarında geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı sonrası kronik ishal ve otistik gerileme sergileyen 11 çocuğa oral vankomisin tedavisi vermişlerdir. Vankomisin, anaerob bakterilerden geniş bir spektrumu kapsayan, barsaktan emilimi çok az olan bir antibiyotiktir. Tedavi etkinliğine yönelik

davranış ve iletişim değerlendirmeleri kör olmayan şekilde, video görüntülerle yapılan değerlendirmeler ise kör olarak yapılmış; ve 10 çocuktan 8'inde belirgin düzelme bildirilmiştir. Ancak, antibiyotik kullanımı sonlandırıldıktan sonraki takiplerde belirtilen kazanımlarda gerileme gözlenmiştir. Çalışmacılar bu tedavi yaklaşımının uygun bir yöntem olmadığını (uzun süreli kullanımında direnç oluşum riski nedeniyle), ancak beyin-barsak florası arasındaki ilişkinin araştırmaya değer olduğunu belirtmişlerdir. Finegold (2008) otizm ve clostridial enfeksiyonlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren yazısında, Clostridial sporların otizmin hem epidemiyolojisinde (son yıllarda bozukluğun sıklığında görülen artış) hem de etyolojisindeki (antibiyotik tedavisi kesildikten sonra kazanımlarda gerilemenin nedeni olarak) rolüne ilişkin varsayımlar öne sürmüştür.

Famotidin

Famotidin klinik uygulamalarda peptik ülser ve özofajiyal reflü tedavisinde kullanılan bir H2-reseptör blokeridir. Famotidin ile ilgili bir çift-kör, plasebo kontrollü çalışma bildirilmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar, famotidinin şizofreninin negatif belirtileri üzerindeki olumlu etkisi (Oyewumi ve ark. 1994) ve şizofreninin negatif belirtileri ile otizmin sosyal yetersizliği arasındaki benzerlikten yola çıkmışlar; famotidini beyindeki muhtemel antihistaminergik etkisi (H2 reseptörlerinin inhibitör etkisini baskılayarak) nedeniyle kullanmışlardır. Ciddi gastrointestinal belirtisi olanların dışlandığı çalışmada, 9 otistik çocuk değerlendirilmiş ve famotidin tedavisi sonrası 4 çocuğun belirtilerinde düzelme bildirilmiştir. Çalışmacılar bu düzelmenin ilacın asemptomatik özofajit üzerindeki etkisinden kaynaklanmadığını söyleyemediklerini ve otizmin tedavisinde famotidinin yeri ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir (Linday ve ark. 2001).

TARTIŞMA

Yazında OSB'de gastrointestinal sistemle ilgili tedavi uygulamaları gözden geçirildiğinde gluten ve /veya kazeinden yoksun diyet, sekretin, ketojenik diyet, rejim, probiyotikler/antifungal ajanlar/mayadan yoksun diyet, özel karbonhidrat diyeti, sindirim enzimleri, vankomisin ve famotidin uygulamaları ile karşılaşılmıştır.

GYKY diyete yönelik çalışmalardan ilk yedisi kontrol grubu bulunmayan çalışmalardır. Tüm bu çalışmalarda diyetle otistik belirtilerde gerileme bildirilse de örneklem sayısının az oluşu, yalnızca idrarda protein düzeyi yüksek çocukların çalışmaya alınmış olması gibi pek çok sınırlılık

bildirilmiştir (Cade ve ark. 2000, Knivsberg ve ark. 1990 ve 1995, Lucarelli ve ark. 1995, Reichelt ve ark. 1990 ve 1991, Whiteley ve ark. 1999). GYKY diyetle ilgili yapılmış 2 randomize kontrollü çalışmadan ilki tek-kör, idrarda protein düzeyi yüksek otistik çocuklarla yürütülmüş bir çalışmadır ve diyetle belirtilerde düzelme bildirilmiştir (Knivsberg ve ark. 2002). İkinci çalışma ise çift-kör, plasebo kontrollü, çapraz desenli bir çalışmadır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Elder ve ark. 2006). Her iki çalışmada da örneklem grubunun azlığı dikkat çekmektedir. GYKY diyet uygulamasının otistik spektrum bozukluklarda bir tedavi yöntemi olarak etkinliğinden bahsedebilmek için önceki çalışmalarda kısıtlılıkların giderildiği daha iyi düzenlenmiş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Umut verici bir yaklaşım olarak görülmüş olan sekretin uygulamasına yönelik yazın bilgilerine bakıldığında 2-12 yaş arasında, OB, BTA-YGB, OSB gibi farklı alt tanı gruplarında, Gİ belirtisi olan ve olmayan çocuklarda ve farklı sekretin uygulamalarının yer aldığı 18 çalışma ile karşılaşmıştır (Carey ve ark. 2002, Chez ve ark. 2000, Coniglio ve ark. 2001, Corbett ve ark., 2001, Dunn-Geier ve ark. 2000, Honomichl ve ark. 2002, Kern ve ark. 2002, Levy ve ark. 2003, Molloy ve ark. 2002, Owley ve ark. 1999 ve 2001, Ratliff-Schaub ve ark. 2005, Repligen 2004, Roberts ve ark. 2001, Sandler ve ark. 1999, Sponheim ve ark. 2002, Unis ve ark. 2002). Tüm bu çalışmaların sonucunda sekretin kullanımının otistik belirtilerin tedavisinde yarar sağlamadığı görülmüştür.

Sindirim enzimleri ve ketojenik diyet uygulamasına yönelik çalışmalarda olumlu sonuçlar bildirilse de kontrol grubunun olmayışı en önemli sınırlılıklardandır ve sonuçların genellenmesini etkilemektedir (Brudnak ve ark. 2002, Evangelou ve ark. 2003). Karbonhidrat diyeti, probiyotikler/ antifungal ajanlar/ mayadan yoksun diyet uygulamaları ise ailelerin olumlu sonuçlar gördüklerini ilettikleri uygulamalardır. Ancak yazında bu uygulamaların etkinliğine yönelik çalışma ile karşılaşılmamıştır.

Famotidin uygulamasına yönelik çalışma ise çok az sayıda, gastrointestinal belirtileri olan çocuklarla yürütülen ve bulguların kontrol grubundakilerle karşılaştırılmadığı bir çalışmadır (Linday ve ark. 2001). Bu nedenle ilacın otistik belirtiler üzerindeki etkisi net değildir.

Otizmde Vankomisin tedavisi üzerine yapılan tek çalışmada yalnızca antibiyotik kullanımı sonrası kronik ishal ve otistik gerileme sergile-

yen çocukların çalışmaya alınması, örneklem sayısının yetersizliği ve kontrol grubunun bulunmayışı gibi sınırlılıklar sonuçların genellenmesini engellemektedir (Sandler ve ark. 2000). Kısa süreli takipte belirtilerde düzelme gözlenmekle birlikte uzun dönemde kazanımların gerilemesi ve Vankomisin tedavisinin uzun dönemli kullanımında uygun bir ajan olarak görülmemesi düşünülmeye değerdir. Ancak nörotoksin üreten bakterilerin otistik belirtilerin ortaya çıkışındaki rolü, araştırılması gereken bir alan olarak görülmektedir.

SONUÇ

OSB, tedavi arayışları/yaklaşımları açısında eşine az rastlanır çeşitliliğe ve karmaşıya sahiptir. Bu alanda gastrointestinal sistemle ilgili tedavi çalışmaları gözden geçirildiğinde etkinliği konusunda kesin karar verilmiş tek yaklaşım sekretin uygulamasıdır ve yararlı olmadığı kanıtlanmıştır. Gastrointestinal sistemle ilgili diğer uygulamalarda ise olumlu bildirimlere rağmen çalışmaların pek çok kısıtlılığı barındırdığı ve bu nedenle sonuçlarının dikkatli yorumlanması gerektiği unutulmamalıdır.

OSB'de farklı alt tanı gruplarının ele alındığı, uygulama öncesi ve sonrası değişiklikleri iyi irdeleyen ve OSB'nin temel belirtilerini sorgulayan ölçeklerin kullanıldığı, örneklem sayısının yeterli olduğu, tedavinin uzun dönem etkilerinin de değerlendirildiği, randomize, çift-kör plasebo kontrollü çalışmaların var olan kısıtlılıkları gidereceği ve yeni tedavi arayışlarının etkinliği konusunda daha doğru bilgi vereceği düşünülmektedir. Çünkü elimizdeki bulgular bu yeni tedavi yaklaşımlarının etkinliği konusunda umut verici olmakla birlikte kesin sonuç olarak değerlendirilmemelidir.

Bu gözden geçirme yazısında yalnızca İngilizce yayınlanan araştırmaların değerlendirmeye alınmış olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

KAYNAKLAR

Alberti A, Pirrone P, Elia M ve ark. (1999) Sulphation deficit in "low-functioning" autistic children: a pilot study. *Biol Psychiatry* 46(3): 420-424.

Baird G, Pickles A, Simonoff E ve ark. (2008) Measles vaccination and antibody response in autism spectrum disorders. *Arch Dis Child* 93: 832-837.

Bolte ER (1998) Autism and Clostridium tetani. *Med Hypotheses* 51(2): 133-44.

Brudnak MA, Rimland B, Kerry RE, ve ark. (2002) Enzyme-based therapy for autism spectrum disorders -- is it worth another look? *Med Hypotheses* 58(5): 422-428.

- Cade R, Privette M, Fregly M ve ark. (2000) Autism and schizophrenia: intestinal disorders. *Nutr Neurosci* 3: 57-72.
- Carey T, Ratliff-Schaub K, Funk J ve ark. (2002) Double-blind placebo-controlled trial of secretin: effects on aberrant behavior in children with autism. *J Autism Dev Disord* 32(3): 161-7.
- Chez MG, Buchanan CP, Bagan BT ve ark. (2000) Secretin and autism: a two-part clinical investigation. *J Autism Dev Disord* 30(2): 87-94.
- Christison GW, Ivany K (2006) Elimination diets in autism spectrum disorders: Any wheat amidst the chaff? *J Dev Behav Pediatr* 27: 162-171.
- Coniglio SJ, Lewis JD, Lang C ve ark. (2001) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of single-dose intravenous secretin as treatment for children with autism. *J Pediatr* 138(5): 649-55.
- Corbett B, Khan K, Czupansky-Beilman D ve ark. (2001) A double-blind, placebo-controlled crossover study investigating the effect of porcine secretin in children with autism. *Clin Pediatr (Phila)* 40(6): 327-31.
- Cornish E (2002) Gluten and casein free diets in autism: a study of the effects on food choice and nutrition. *J Hum Nutr Diet* 15(4): 261-9.
- D'Eufemia P, Celli M, Finocchiaro R ve ark. (1996) Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatr* 85(9):1076-1079.
- D'Souza Y, Fombonne E, Ward BJ (2006) No evidence of persisting measles virus in peripheral blood mononuclear cells from children with autism spectrum disorder. *Pediatrics* 118(4): 1664-75.
- Dunn-Geier J, Ho HH, Auersperg E ve ark. (2000) Effect of secretin on children with autism: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol* 42(12): 796-802.
- Elder JH, Shankar M, Shuster J ve ark. (2006) The gluten-free, casein-free diet in autism: results of a preliminary double blind clinical trial. *J Autism Dev Disord* 36(3): 413-420.
- Elliman D, Bedford H (2007) MMR: where are we now? *Arch Dis Child* 92(12): 1055-7.
- Erickson CA, Stigler KA, Corkins MR ve ark. (2005) Gastrointestinal factors in autistic disorder: A critical review. *J Autism Dev Disord* 35(6): 713-727.
- Evangelidou A, Vlachonikolis I, Mihailidou H ve ark. (2003) Application of ketogenic diet in children with autistic behavior: Pilot study. *J Child Neurol* 18(2): 113-118.
- Field D, Garland M, Williams K (2003) Correlates of specific childhood feeding problems. *J Paediatr Child Health* 39(4): 299-304.
- Finegold SM, Molitoris D, Song Y ve ark. (2002) Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin Infect Dis* 35(Suppl 1): S6-S16.
- Finegold SM (2008) Therapy and epidemiology of autism--clostridial spores as key elements. *Med Hypotheses* 70(3): 508-11.
- Fombonne E, Zakarian R, Bennett A ve ark. (2006) Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations. *Pediatrics* 118: e139-e150.
- Furlano RI, Anthony A, Day R, ve ark. (2001) Colonic CD8 and gamma delta T-cell infiltration with epithelial damage in children with autism. *J Pediatr* 138(3): 366-372.
- Herndon AC, DiGiuseppi C, Johnson SL ve ark. (2009) Does Nutritional Intake Differ Between Children with Autism Spectrum Disorders and Children with Typical Development? *J Autism Dev Disord* 39(2): 212-222.
- Honomichl RD, Goodlin-Jones BL, Burnham MM ve ark. (2002) Secretin and sleep in children with autism. *Child Psychiatry Hum Dev* 33(2): 107-23.
- Hornig M, Briesse T, Buie T ve ark. (2008) Lack of association between measles virus vaccine and autism with enteropathy: a case-control study. *PLoS One* 3(9): e3140.
- Horvath K, Papadimitriou JC, Rabsztyrn A, ve ark. (1999) Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder. *J Pediatr* 135(5): 559-63.
- Horvath K, Zielke RH, Collins RM ve ark. (2000) Secretin improves intestinal permeability in autistic children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 31, S31.
- Horvath K, Perman JA (2002) Autistic disorder and gastrointestinal disease. *Curr Opin Pediatr* 14(5): 583-7.
- Ibrahim SH, Voigt RG, Katusic SK, ve ark. (2009) Incidence of gastrointestinal symptoms in children with autism: a population-based study. *Pediatrics* 124(2): 680-686.
- Kern JK, Van Miller S, Evans PA, Trivedi MH (2002) Efficacy of porcine secretin in children with autism and pervasive developmental disorder. *J Autism Dev Disord* 32(3): 153-60.
- Knivsberg A, Wiig K, Lind G ve ark. (1990) Dietary interventions in autistic syndromes. *Brain Dysfunct* 3: 315-327.
- Knivsberg AM, Reichelt KL, Nodland M ve ark. (1995) Autistic syndrome and diet: A follow-up study. *Scand J Educ Res* 39: 223-236.
- Knivsberg AM, Reichelt KL, Høien T ve ark. (2002) A randomized, controlled study of dietary intervention in autistic syndromes. *Nutr Neurosci* 5: 251-261.
- Kuddo T, Nelson KB (2003) How common are gastrointestinal disorders in children with autism? *Curr Opin Pediatr* 15(3): 339-343.
- Levy SE, Souders MC, Wray J ve ark. (2003) Children with autistic spectrum disorders. I: comparison of placebo and single dose of human synthetic secretin. *Arch Dis Child* 88(8): 731-6.
- Levy SE, Hyman SL (2005) Novel treatments for autistic spectrum disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 11(2): 131-42.
- Lindsay LA, Tsiouris JA, Cohen IL ve ark. (2001) Famotidine treatment of children with autistic spectrum disorders: pilot research using single subject research design. *J Neural Transm* 108(5): 593-611.

ŞİŞMANLAR VE ARK.

- Lockner DW, Crowe TK, Skipper BJ (2008) Dietary intake and parents' perception of mealtime behaviors in preschool-age children with autism spectrum disorder and in typically developing children. *J Am Diet Assoc* 108(8): 1360-3.
- Lucarelli S, Frediani T, Zingoni AM ve ark. (1995) Food allergy and infantile autism. *Panminerva Med* 37: 137-141.
- MacDonald TT, Domizio P (2007) Autistic enterocolitis; is it a histopathological entity? *Histopathology* 50: 371-379.
- Millward C, Ferriter M, Calver S ve ark. (2008) Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 16(2): CD003498.
- Molloy CA, Manning-Courtney P, Swayne S ve ark. (2002) Lack of benefit of intravenous synthetic human secretin in the treatment of autism. *J Autism Dev Disord* 32(6): 545-51.
- Motavalli Mukaddes N (2008) Otistik bozukluk. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı içinde, F Çuhadaroğlu Çetin ve ark. (ed) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, s: 242-255.
- Mouridsen SE, Rich B, Isager T (2009) A longitudinal study of gastrointestinal diseases in individuals diagnosed with infantile autism as children. *Child Care Health Dev (Basım aşamasında)*.
- Owley T, Steele E, Corsello C ve ark. (1999) A double-blind, placebo controlled trial of secretin for the treatment of autistic disorder. *Med Gen Med* E2.
- Owley T, McMahon W, Cook EH ve ark. (2001) Multisite, double-blind, placebo-controlled trial of porcine secretin in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40(11): 1293-9.
- Oyewumi LK, Vollick D, Merskey H ve ark. (1994) Famotidine as an adjunct treatment of resistant schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 19(2): 145-50.
- Parracho HM, Bingham MO, Gibson GR ve ark. (2005) Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol* 54(Pt 10): 987-91.
- Ratliff-Schaub K, Carey T, Reeves GD ve ark. (2005) Randomized controlled trial of transdermal secretin on behavior of children with autism. *Autism* 9(3): 256-65.
- Reichelt KL, Ekrein J, Scott H (1990) Gluten, milk proteins and autism: Dietary intervention effects on behavior and peptide secretion. *J Appl Nutr* 42: 1-11.
- Reichelt KL, Knivsberg AM, Lind G ve ark. (1991) Probable etiology and possible treatment of childhood autism. *Brain Dysfunct* 4: 308-319.
- Repligen 2004. Announcement: January 2004. <http://www.autisticsociety.org/autism-article190.html>.
- Roberts W, Weaver L, Brian J ve ark. (2001) Repeated doses of porcine secretin in the treatment of autism: a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 107(5): E71.
- Sandler AD, Sutton KA, DeWeese J ve ark. (1999) Lack of benefit of a single dose of synthetic human secretin in the treatment of autism and pervasive developmental disorder. *N Engl J Med* 341(24): 1801-6.
- Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER ve ark. (2000) Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J Child Neurol* 15(7): 429-35.
- Schreck KA, Williams K, Smith AF (2004) A comparison of eating behaviors between children with and without autism. *J Autism Dev Disord* 34(4): 433-8.
- Song Y, Liu C, Finegold SM (2004) Real-time PCR quantitation of clostridia in feces of autistic children. *Appl Environ Microbiol* 70(11): 6459-65.
- Sponheim E, Oftedal G, Helverschou SB (2002) Multiple doses of secretin in the treatment of autism: a controlled study. *Acta Paediatr* 91(5): 540-5.
- Sturmei P (2005) Secretin is an ineffective treatment for pervasive developmental disabilities: a review of double-blind randomized controlled trials. *Res Dev Disabil* 26(1): 87-97.
- Taylor B (2006) Vaccines and the changing epidemiology of autism. *Child Care Health Dev* 32(5): 511-519.
- Torrente F, Ashwood P, Day R ve ark. (2002) Small intestinal enteropathy with epithelial IgG and complement deposition in children with regressive autism. *Mol Psychiatry* 7(4): 375-382.
- Uchiyama T, Kurosawa M, Inaba Y (2007) MMR-vaccine and regression in autism spectrum disorders: negative results presented from Japan. *J Autism Dev Disord* 37(2): 210-7.
- Uhlmann V, Martin CM, Sheils O ve ark. (2002) Potential viral pathogenic mechanism for new variant inflammatory bowel disease. *Mol Pathol* 55(2): 84-90.
- Unis AS, Munson JA, Rogers SJ ve ark. (2002) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of porcine versus synthetic secretin for reducing symptoms of autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41(11): 1315-21.
- Valicenti-McDermott M, McVicar K, Rapin I ve ark. (2006) Frequency of gastrointestinal symptoms in children with autistic spectrum disorders and association with family history of autoimmune disease. *J Dev Behav Pediatr* 27(2 Suppl): 128-36.
- Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A ve ark. (1998) Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 351(9103): 637-41.
- Wakefield AJ, Anthony A, Murch SH ve ark. (2000) Enterocolitis in children with developmental disorders. *Am J Gastroenterol* 95(9): 2285-95.
- White JF (2003) Intestinal pathophysiology in autism. *Exp Biol Med* 228: 639-649.
- Whiteley P, Rodgers J, Savery D ve ark. (1999) A gluten-free diet as an intervention for autism and associated spectrum disorders: preliminary findings. *Autism* 3: 45-65.