

Çevresel Etkenler ve Beslenmenin Otizme Etkisini Olası Kılan Mekanizma: Bağırsak Mikrobiyotası

Gut Microbiota as the Mechanism Enabling the Effects of Environment and Diet on Autism

Ceymi Doenyas [®]

Koç Üniversitesi, Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi, İstanbul, Türkiye

Öz

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), nedeni henüz bilinmeyen ve giderek yaygınlığı artan nörogelelişimsel bir farklılıktır. Bu makale, OSB'nin ortaya çıkmasında rolü olduğu öne sürülen çevresel etkenlerin hangi mekanizma üzerinden nörolojik bir rahatsızlığı etkileyebileceği konusunu ele almaktadır. Son yıllarda bağırsak mikrobiyotasına olan ilgi ve bu doğrultuda yapılan çalışmalar, bu bakterilerin çevresel faktörlerden nasıl etkilendiğini ve sinir sistemi üzerinde nasıl etkiler oluşturabildiğini göstermiştir. Çevresel etkenler ve beslenmenin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri de son yıllarda açığa çıkmaya başlamıştır. Makalede, bu çalışmalar derlenerek bulguları ve önemleri tartışılmış, son olarak ise bu bilgiler ışığında otizm için oluşturulabilecek yeni, bileşik tedaviler önerilmiştir.

Anahtar kelimeler: Otizm spektrum bozukluğu, bağırsak mikrobiyotası, çevre, beslenme

ABSTRACT

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental difference with rising prevalence and no known etiology. This article discusses the mechanism by which the environmental factors suggested to play a role in the emergence of ASD may influence a neurological disorder. The global interest in gut microbiota in the recent years produced research results that reveal how these bacteria are affected by environmental factors and how they can affect the nervous system. The effects of environmental factors and diet on gut microbiota have also begun to emerge in the recent years. In this article, these findings are overviewed and their significance is discussed. This discourse is concluded by proposing combined treatments that target the gut microbiota for individuals with ASD.

Alındığı tarih:

07.01.2019

Kabul tarihi:

14.05.2019

Yayın tarihi:

30.09.2019

ORCID Kayıtları

C. Doenyas 0000-0002-4809-8719

✉ ceymidoenyas@alumni.princeton.edu **Keywords:** Autism spectrum disorder, gut microbiota, environment, diet

GİRİŞ

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), sosyal beceri zorlukları ve yineleyen kısıtlı davranış ve ilgi alanları gösteren, yaklaşık üç yaşından itibaren tanısı konulabilen, nedeni henüz bilinmeyen nörogelelişimsel bir farklılıktır⁽¹⁾. Otizme neden olan bir ya da birden fazla genin henüz bulunamamış olması ve otizmin yaygınlığının genetik değişikliklerle açıklanamayacak bir hızda artması otizmde çevresel etkilerin önemini ön olana çıkarmış, genetik yatkınlığı olan bireylerde hamilelik sırasında maruz kalınan çevresel etkenlerin

otizmin oluşmasında neden veya pay sahibi olabileceği öne sürülmüştür⁽²⁾. Ancak çevresel etkilerin önemi ile ilgili kanıtlar, genetik kanıtların önüne geçememiştir. Bu nedenle çevresel etkileri genetik yatkınlığı olan bireylerde otizm için tetikleyici veya otizm şiddetini belirleyici bir unsur olarak düşünmek daha doğru olacaktır.

Yirmi yılı aşkın bir süredir otizmde kurşun, cıva, pestisit, ev temizlik ürünlerindeki kimyasallar gibi maddelerin nörotoksik bir etkisinin olabileceği⁽³⁾ ve geliştirmekte olan beynin bu tür toksik maddelerin hedefi

olduğu⁽⁴⁾ fikirlerini savunanlar bulunmaktadır. Bu yıl yayımlanan kapsamlı bir derlemede, otizmle şu ana kadar ilişkilendirilmiş çevresel etkenlerden bazıları hava kirliliği, pestisitler, çözücüler kayganlaştırıcılar ve ilaçlar ile gıda takviyelerinde kullanılan fitalat ve endüstriyel poliklorin bifenil kimyasalları, gebelikte alınan ilaçlar ve sigara kullanımı ile gebelikte beslenme gibi yaşam tarzı etkenleri sıralanmıştır⁽⁵⁾. Fakat bu çevresel etkenlerin kendi başlarına otizm etiyojisinde bir rol oynayıp oynamadığı kanıtlanmamıştır. Valproik asit, propiyonik asit ve gebe annenin inflamasyon veya bağışıklık sistemi aktivasyonu geçirmesi gibi etkenlerin farelerde otizm benzeri davranışlara yol açtığı bulunmuş olsa da bunların tek başına insanlarda otizm nedeni olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceği konusunda bir çalışma veya kesin bir bulgu bulunmamaktadır.

Gebelikte beslenmenin yanı sıra 1990'lerden beri çocuklarda glütensiz ve kazeinsiz beslenmenin otizm davranışlarında iyileşmeye yol açtığı konusunda ebeveyn raporları ile bilimsel makaleler bulunmaktadır⁽⁶⁻⁸⁾. Hatta 2000 yılında bir araştırma grubu, otizm ve şizofreniyi "bağırsak rahatsızlıkları" olarak isimlendirmiştir⁽⁹⁾. Fakat bir spektrum bozukluğu olan otizmin bireyden bireye farklı özellikler taşıması da göz önünde bulundurularak, bu konudaki bilimsel araştırmalar üzerinde yapılan sistematik incelemeler bu tür beslenmelerin etkili olup olmadığı konusunda kesin bir sonuç belirtmekten kaçınmıştır.

Bu derlemede, son birkaç yılda otizmde önemli bir araştırma konusu hâline gelen bağırsak mikrobiyotasının, yıllardır gündemde yer alan fakat tamamen desteklenmemiş iki unsur olan çevresel risk faktörleri ve beslenmenin OSB üzerinde etkili olabilecek bir mekanizma sunabileceği hipotezleri incelenmektedir.

Bağırsak mikrobiyotası ve çevresel etkenler

Bağırsak mikrobiyotasının genler ile çevresel etkenlerin kesişimi arasında yer aldığı, çünkü bu floranın bileşiminin ve işlevinin hem genetik unsurlara bağlı olduğu hem de önemli bir derecede çevresel etkenler tarafından şekillendiği yakın bir zamanda belirtil-

miş, bu çevresel faktörlere örnek olarak ise yaş, geçirilen hastalıklar, vücutta üretilmemiş yabancı maddeler ile beslenme verilmiştir⁽¹⁰⁾. Böylece bağırsak mikrobiyotası, uzun zamandır otizm ile ilişkisi olduğu düşünülen çevresel etkenlerin nasıl otizm belirtilerine yol açabileceği konusunda bir mekanizma olma özelliği taşımaktadır.

Bağırsak mikrobiyotasının içeriği patojenlerden ve beslenmeden etkilenmekte ve bu mikrobiyotadaki bakteriler ürettikleri kısa zincirli yağ asitleri ve sinir sistemine etki eden metabolitler ile beyine etki edebilmekte, böylece beynin işlevini ve bireyin davranışlarını etkileyebilmektedirler⁽¹¹⁾. Bu özellikleri göz önüne alındığında, vücuda gelen zararlı maddeler ve beslenme ile alınan gıdaların otizm belirtilerinin ortaya çıkmasında veya artış azalmasında oluşturabilecekleri etkilerin, bağırsak mikrobiyotası üzerine yaptıkları etkiler üzerinden şekillenmesi olasıdır.

Bağırsak mikrobiyotası, otizmdeki yaygınlığın çevresel etkenler ile paralel olarak nasıl artış gösterdiğini anlatmak için bir mekanizma olarak on yıl kadar önce önerilmiştir. Bu teori, otizmlili bireylerin bağırsaklarında daha fazla bulunan *Clostridium* bakterisinin sporlarının antimikrobiyal etkilere ve yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı dayanıklı olmalarından ötürü, *Clostridium* sporlarının otizmin yaygınlığındaki açıklanamayan artış ile ilgili olabileceğini öne sürmektedir⁽¹²⁾. Bu teoride söz edilen otizmde daha fazla olduğu bulunan *Clostridium* grupları, *Clostridium bolteae*, *Clostridial cluster I* ve *XI* olmakta, bağırsak homeostazını düzenlediği bilinen cluster XVIa türünün ise otizm ve kontrol grubu arasında farklılaşmadığı belirtilmektedir. Bu teori ile aynı doğrultuda, 2018 yılında yayımlanan bir çalışmada, glifosat (GLY) adı verilen zararlı otları öldürmek için kullanılan maddenin insan bağırsağındaki bazı bakteri türlerini (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Bacillus badius*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Lactobacillus* spp.) öldürürken bu zararlı maddeye karşı dayanıklı olan *Clostridium* (*Clostridium perfringens*, *Clostridium botulinum*) bakterisine bir etkisi olmamasından yola çıkarak, bu konudaki araştırmalar taranmış ve

bağırsaktaki *Clostridium* bakteri seviyesi ile otizm belirtileri arasında bir ilişki bulunmuştur⁽¹³⁾. Bu makalede, otizmlilerde kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğu belirtilen *Clostridium* grupları, toksin üreten *Clostridium histolyticum* (cluster I ve II) ve *Clostridium perfringens* grupları ile bağırsak çeperinde bozulmalar olduğu durumlarda enfeksiyonlara yol açabilen *Clostridium bolteae*'dir. Otizmlilerde bağırsak çeperlerinin daha geçirgen olduğuna dair bulgular bulunmaktadır. Bu bilgiler ışığında, çevresel GLY seviyelerinin toksin üreten veya bağırsak sağlığına zarar veren *Clostridium* bakterilerinin büyümesine destek olarak otizme yatkınlığı olan bireylerde bağırsak-beyin eksenini olumsuz etkileyebileceği öne sürülmüştür⁽¹³⁾. Böylece çevresel kimyasallar, bağırsak mikrobiyotasındaki diğer türleri öldürerek rekabeti azaltıp bu toksin üreten ve otizm belirtileri ile ilişkili olan bakteri türünün çoğalmasına ve dolayısıyla otizm belirtilerinin ağırlaşmasına yol açıyor olabilir. Bu konuda dikkat edilmesi gereken nokta, yazarların otizmlilerde daha fazla sayıda olduğunu buldukları toksin üreten *Clostridium* türleri üzerinden genelleme yaparak ve *Clostridium*'un bilinen özelliklerini kullanarak otizme açıklama getirmeye çalışmasıdır. Bu teoriler ve bulgular bütün *Clostridium* türlerinin otizmde farklılaştığı veya hepsinin zararlı olduğu anlamını taşımasa da bilinmesi gerekir ki otizmde fark gösteren *Clostridium* türleri genelde bağırsak sağlığını koruyan türler değil, aksine toksin üreten türlerdir.

Beslenme ve bağırsak mikrobiyotası

Çevresel kimyasallara benzer bir şekilde, beslenme ve diğer çevresel etkenlerin de genetik yatkınlığı olan bireylerde tetikleyici unsur olabileceği, böylece en azından bazı bireylerde otizmin ortaya çıkmasına yol açabileceği önerilmiştir⁽¹⁴⁾. Bu tür önermeler, son yıllarda beslenmenin bağırsak mikrobiyotasında yaptığı değişikliklerin bilimsel olarak kanıtlanması ile destek bulmuş, özellikle yenilen yemeklerin bağırsaktaki bakteri gruplarının yapısını ve genlerinin ekspresyonunu etkilediği ortaya konulmuştur⁽¹⁵⁾. Otizmde bazı kesimler tarafınca etkinliğine inanılan ve kullanılan glutensiz beslenmenin sağlıklı bireylerin bağırsakla-

rındaki *Clostridium* oranlarını azalttığı fakat aynı zamanda insan sağlığına yararlı olan *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* bakterilerinin azalmasına da yol açtığı bulunmuştur⁽¹⁶⁾. Bu glutensiz beslenmenin *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* bakterilerinde azalmaya yol açarken, sindirim sisteminde hastalıklara neden olan ve fırsatçı patojen olarak nitelendirilen *Escherichia coli* ve *Enterobacteriaceae* bakterilerinde bir artışa yol açtığı da ortaya konulmuştur^(16,17).

Otizimde kullanılan diğer bir beslenme türü olan ketojenik beslenmenin fare modellerinde otizmin ana belirtilerinde iyileşmelere yol açtığı gösterilmiştir⁽¹⁸⁾ fakat yine fare modelinde yapılan bir çalışmada, bu beslenmenin otizmde görülen bazı bağırsak bakteri oranlarındaki değişiklikleri düzeltmesine rağmen, toplam bağırsak bakteri sayısını azalttığı bulunmuştur⁽¹⁹⁾.

Otizmlilerde yapılan çalışmada ise hem glutensiz-kazeinsiz beslenmenin hem de ketojenik beslenmenin, bu tür özel beslenme uygulamayan otizmlilere kıyasla, otizm belirtilerinde anlamlı iyileşmelere yol açtığı bulunmuştur⁽²⁰⁾. Benzer bir şekilde bir olgu sunumunda, glutensiz-kazeinsiz beslenmenin otizm belirtilerinde belirgin iyileşmelere yol açtığı, sonradan bu beslenmeye devam edilecek şekilde ketojenik unsurların da eklenmesi ile epilepsi nöbetlerinde de belirgin iyileşmeler olduğu gözlemlenmiştir⁽²¹⁾. Ketojenik beslenmenin otizmlilerde etkilerini inceleyen sistematik bir derleme, otizm belirtilerini ve otizmle birlikte görülen rahatsızlıklardan biri olan epilepsi nöbetlerini kontrol altına almayı, gözlemlenen sonuçlar olarak belirtmiştir. Otizm tedavisi konusunda yapılan ilaç araştırmaları günümüzde hâlâ kesin bir sonuca ulaşmamış ve devam etmektedir. Bir spektrum bozukluğu olan otizmde farklı davranış ve tıbbi durumlar ile seyreden farklı alt gruplar bulunmaktadır. Bu nedenlerden ötürü ketojenik beslenmenin henüz iyileştirici bir ilacı bulunmayan ve farklı tedavilere yanıt veren alt gruplar içeren otizmde bir araştırma hedefi olarak incelenebileceği önerilmiştir⁽²²⁾.

Bileşik tedavi olasılıkları

Otizm ve diğer nörolojik, öğrenme, psikolojik, bağışıklık ve mide rahatsızlıkları belirtilerinin beslenme tarzı ile iyileştirilebileceğini öne süren Campbell-McBride⁽²³⁾, 2004 yılında “Bağırsak ve Psikoloji Sendromu Tedavisi” adı verdiği bir tedavi tanımlamıştır. Bireyleri vücutlarındaki toksik maddelerden arındırarak beyinlerinin düzgün bir biçimde gelişip çalışmasını sağlamak için bağırsağı temizleyecek bir beslenme programı geliştirmiştir⁽²³⁾. Bu tedavinin dünya çapında yaygın şekilde kullanılması ve glutensiz-kazeinsiz beslenmenin hâlâ kullanılan ve yararlı görülen bir beslenme olması, bu tür beslenmeye dayalı müdahalelerin otizm tedavisinde göz ardı edilmemesi gerektiğine işaret etmektedir.

Fakat yeni bulgular ışığında bu tür beslenmelerin insan sağlığına yararlı bakterileri azalttığı ve hastalıklara yol açan bakterileri arttığı bulunması, bu tür beslenme tedavilerinin güncellenmesi ve geliştirilmesi gerektiğini göstermektedir.

2018 yılında yayımlanan bir çalışmada, glutensiz ve kazeinsiz beslenmeye ek olarak ilk defa prebiyotik takviye kullanılmış, bu tür bir takviyenin hem davranışlarda düzelmelere yol açtığı hem de bağırsak bakterisi bileşimi ve ürettikleri metabolitler üzerinde anlamlı değişiklikler oluşturduğu bulunmuştur⁽²⁴⁾. Bu çalışmanın sonucunda, glutensiz-kazeinsiz beslenme ile prebiyotik takviyesinin bir arada kullanılması gibi bileşik tedavilerin hem bağırsak sağlığı hem davranışlar açısından tek bir beslenme uygulamasına kıyasla daha yararlı sonuçları olabileceği önerilmiştir⁽²⁴⁾.

Ayrıca, *Clostridium* bakterilerinin *Clostridium difficile* ve otizmde daha yoğun görülen *Clostridium perfringens* gibi bazı türleri şu ana kadar kullanılan antibiyotiklere karşı direnç göstermektedir^(25,26). 2016 yılında yayımlanan bir makalede, yeni bir toprak bakterisinden elde edilen “teiksobaktin” isimli yeni bir antibiyotik gündeme getirilmiştir ve bu doğal antibiyotiğin gram-pozitif bakterilerde hücre duvarı sentezini engelleyerek bakterisidal etki gösterdiği belirtilmektedir⁽²⁷⁾. Bu yeni keşfedilen ve Gram-pozitif

bakteriler üzerinde etkinliği gösterilmiş teiksobaktin’in, otizmde bağırsak mikrobiyotasını bu bireylerde sayıca daha fazla olduğu gösterilen *Clostridium*’lardan temizlemek için bir tedavi olanağı sunup sunamayacağı ileriki çalışmalarda incelenebilir. Böyle bir tedavi gerçekleştirilirse, teiksobaktin antibiyotiğinin yok edileceği bağırsak ve insan sağlığına faydalı (Örneğin, *Clostridium cluster* XIVa ve IV gibi bağırsak homeostazını düzenlediği bilinen bakteriler vb.) Gram-pozitif bakterilerin belirlenmesi önem taşır. Bu şekilde, bu bakteriler prebiyotik takviyesi olarak tedaviye eklenerek bağırsak mikrobiyotasındaki insan vücuduna sindirim konusunda ve ürettikleri kısa zincirli yağ asitleri ile yarar sağlayan bakterilerin zarar görmemesi sağlanabilir.

Bu bilgiler doğrultusunda, prebiyotik takviyesi ve doğal antibiyotik içeren bileşik bir glutensiz-kazeinsiz beslenme programı ile yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, otizmde çevresel etkenlerin ve beslenmenin rol oynadığı uzun zamandır önerilmiştir. Fakat son yıllarda bağırsak mikrobiyotasına olan ilgi ve araştırmalar sonucunda bu tür çevresel etkenlerin nasıl beyine ve davranışlara etki edebileceği konusunda biyolojik bir mekanizma ortaya çıkmıştır. Beslenme ile ilgili önerilen tedavilerin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkilerinin bilimsel gelişmeler sayesinde kapsamlı bir şekilde anlaşılması, onların olası zararlı etkilerini en aza indirip yararlarını arttırabilecek bileşik tedaviler bulma olasılığını sunmakta, böylece önümüzdeki yıllarda otizm tedavisinde önemli gelişmeler yaşanabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub; 2013. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
2. London EA. The environment as an etiologic factor in autism: A new direction for research. *Environ Health Perspect.* 2000;108(Suppl 3):401-4. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108s3401>
3. May M. Disturbing behavior: Neurotoxic effects in

- children. *Environ Health Perspect.* 2000;108(6): A262-7.
<https://doi.org/10.1289/ehp.108-a262>
4. Rodier PM. Developing brain as a target of toxicity. *Environ Health Perspect.* 1995;103(Suppl 6):S73-6.
<https://doi.org/10.1289/ehp.95103s673>
 5. Hertz-Picciotto I, Schmidt RJ, Krakowiak P. Understanding environmental contributions to autism: Causal concepts and the state of science. *Autism Res.* 2018;11(4):554-86.
<https://doi.org/10.1002/aur.1938>
 6. Reichelt KL, Ekrem J, Scott H. Gluten, milk proteins and autism: dietary intervention effects on behavior and peptide secretion. *J Appl Nutr.* 1990;42:CD003498.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003498.pub2>
 7. Whiteley P, Rodgers J, Savery D, Shattock P. A gluten-free diet as an intervention for autism and associated spectrum disorders: preliminary findings. *Autism.* 1999;3(1):45-65.
<https://doi.org/10.1177/1362361399003001005>
 8. Bolte ER. Autism and *Clostridium tetani*. *Med Hypotheses.* 1998;51(2):133-44.
[https://doi.org/10.1016/S0306-9877\(98\)90107-4](https://doi.org/10.1016/S0306-9877(98)90107-4)
 9. Cade R, Privette M, Fregly M, et al. Autism and schizophrenia: intestinal disorders. *Nutr Neurosci.* 2000;3(1):57-72.
<https://doi.org/10.1080/1028415X.2000.11747303>
 10. Vuong HE, Hsiao EY. Emerging roles for the gut microbiome in autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry.* 2017;81(5):411-23.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.08.024>
 11. Yang Y, Tian J, Yang B. Targeting gut microbiome: a novel and potential therapy for autism. *Life Sci.* 2018;194:111-9.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.12.02>
 12. Finegold SM. Therapy and epidemiology of autism–clostridial spores as key elements. *Med Hypotheses.* 2008;70(3):508-11.
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2007.07.019>
 13. Argou-Cardozo I, Zeidán-Chuliá F. *Clostridium* bacteria and autism spectrum conditions: A systematic review and hypothetical contribution of environmental glyphosate levels. *Med Sci.* 2018;6(2):pii:E29.
<https://doi.org/10.3390/medsci6020029>
 14. van De Sande MM, van Buul VJ, Brouns FJ. Autism and nutrition: the role of the gut-brain axis. *Nutr Res Rev.* 2014;27(2):199-214.
<https://doi.org/10.1017/S0954422414000110>
 15. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014;505(7484):559-63.
<https://doi.org/10.1038/nature12820>
 16. De Palma G, Nadal I, Collado MC, Sanz Y. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects. *Br J Nutr.* 2009;102(8):1154-60.
<https://doi.org/10.1017/S0007114509371767>
 17. Sanz Y. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult humans. *Gut Microbes.* 2010;1(3):135-7.
<https://doi.org/10.4161/gmic.1.3.11868>
 18. Ruskin DN, Svedova J, Cote JL, et al. Ketogenic diet improves core symptoms of autism in BTBR mice. *PLoS One.* 2013;8(6):e65021.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065021>
 19. Newell C, Bomhof MR, Reimer RA, Hittel DS, Rho JM, Shearer J. Ketogenic diet modifies the gut microbiota in a murine model of autism spectrum disorder. *Mol Autism.* 2016;7(1):37.
<https://doi.org/10.1186/s13229-016-0099-3>
 20. El-Rashidy O, El-Baz F, El-Gendy Y, Khalaf R, Reda D, Saad K. Ketogenic diet versus gluten free casein free diet in autistic children: a case-control study. *Metab Brain Dis.* 2017;32(6):1935-41.
<https://doi.org/10.1007/s11011-017-0088-z>
 21. Herbert MR, Buckley JA. Autism and dietary therapy: Case report and review of the literature. *J Child Neurol.* 2013;28(8):975-82.
<https://doi.org/10.1177/0883073813488668>
 22. Castro K, Faccioli LS, Baronio D, Gottfried C, Perry IS, dos Santos Riesgo R. Effect of a ketogenic diet on autism spectrum disorder: a systematic review. *Res Autism Spectr Disord.* 2015;20:31-8.
<https://doi.org/10.1016/j.rasd.2015.08.005>
 23. Campbell-McBride N. Gut and psychology syndrome. *J Ortomol Med.* 2008;23(2):13-23.
 24. Grimaldi R, Gibson GR, Vulevic J, et al. A prebiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs). *Microbiome.* 2018;6(1):133.
<https://doi.org/10.1186/s40168-018-0523-3>
 25. Freeman J, Vernon J, Pilling J, et al. The ClosER study: results from a three-year pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes, 2011-2014. *Clin Microbiol Infect.* 2014;24(7):724-31.
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017>
 26. Rood JI, Maher EA, Somers EB, Campos E, Duncan CL. Isolation and characterization of multiply antibiotic-resistant *Clostridium perfringens* strains from porcine feces. *Antimicrob Agents Chemother.* 1978;13(5):871-80.
<https://doi.org/10.1128/aac.13.5.871>
 27. Aktaş G. Yeni bir doğal antibiyotik: “Teiksobaktin”. *İst Tıp Fak Derg.* 2016;79(4):163-8.
<https://doi.org/10.18017/itfd.01560>