

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ - CERRAHPAŞA
ADLİ TIP VE ADLİ BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

Danışman
Doç. Dr. Hüseyin Çakan

İNTİHAR OLGULARINDA BAĞIRSAK BAKTERİLERİNİN ADLİ BİLİMLER
AÇISINDAN ARAŞTIRILMASI

FEN BİLİMLERİ ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

MURAT ÖĞDÜR

İSTANBUL – 2019

Bu tez, İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından desteklenmiştir.

Proje Numarası: 32140



TEŞEKKÜR

Doktora tez çalışmamı gerçekleştirmeme imkân sunan

İ.Ü.C. Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü Müdürü

Prof. Dr. Faruk AŞICIOĞLU'na,

Fen Bilimleri Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Münevver AÇIKKOL'a

Akademik hayatım boyunca bilimsel birikim ve deneyimlerini, sabırla ve öz

veriyle paylaşan çok değerli Tez Danışmanım

Doç. Dr. Hüseyin ÇAKAN'a,

Tez Yürütme Komitesi Üyeleri Değerli Hocalarım

Prof. Dr. Sermet KOÇ'a ve **Dr. Öğr. Üy. Alper EVRENSEL**'e

Materyal teminine izin veren Adli Tıp Kurumu Başkanı

Doç. Dr. Yalçın BÜYÜK'e,

Meslek büyüklerime ve mesai arkadaşlarıma,

Öğrenim sürecim ve hayatımın her aşamasında sevgi, sabır ve manevi desteğini

esirgemeyen Annem, Babam ve kardeşlerime,

Üzüntü ve sevincimi paylaştığım en büyük destekçim eşim

Mehtap ÖĞDÜR'e,

Neşe kaynağım kızım ve oğlum

Zeynep ÖĞDÜR ve **İsmail Doğan ÖĞDÜR**'e,

Manevi Babam

Av. Orhan ÇAKIROĞLU'na

Üniversitemiz Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, B.A.P. ve Adli Tıp Kurumu

çalışanlarına saygı ve minnetle teşekkürlerimi arz ederim.

Murat ÖĞDÜR

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

Teşekkür	iii
İçindekiler	iv
Kısaltmalar	vi
Tablolar dizini	vii
Şekiller dizini.....	viii
Özet	ix
Abstract	x
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	4
2.1. İntihar	6
2.1.1. İntihar olaylarının adli boyutu	7
2.1.2. İntihar olaylarının adli tıp boyutu ve psikolojik otopsi	8
2.1.3. İntihar olayları ile ilgili istatistiki veriler.....	10
2.1.4. İntiharları önleme çalışmaları	13
2.2. İnsan Mikrobiyomu ve Bağırsak Mikrobiyotası	14
2.2.1. Bağırsak bakterilerinin özellikleri	16
2.2.2. Mikrobiyotayı etkileyen faktörler	18
2.2.3. Mikrobiyotanın insan sağlığına etkisi	18
2.2.4. Bağırsak mikrobiyotasının probiyotik tedavisi ile düzenlenmesi ...	19
2.2.5. Bağırsak mikrobiyotasının davranışlara etkisi.....	20
2.2.6. Bağırsaklarda sentezlenen hormonlar ve davranışlara etkisi	24
2.2.7. Bakteriler ve sentezledikleri biyokimyasal maddeler.....	26
2.2.8. Psikiyatrik hastalarda hormonal farklılıklar.....	27
2.2.9. Mikrobiyota tanı yöntemleri.....	27

2.2.9.1. Bağırsak içeriği ve gaitanın analizi.....	27
2.2.9.2. Kültür Yöntemleri.....	28
2.2.9.3. Biyokimyasal tanı yöntemleri.....	30
2.2.9.4. Moleküler tanı yöntemleri	32
3. Gereç ve Yöntem	35
3.1. Materyal	35
3.2. Kültür yöntemleri	37
3.3. Biyokimyasal tanı	41
3.4. Moleküler tanı	42
4. Bulgular	46
5. Tartışma	53
6. Sonuç	66
7. Kaynaklar	68
8. Ekler	76
8.1. Adli Tıp Kurumu Eğitim ve Bilimsel Araştırma Komisyonu tez çalışması izin yazısı	76
8.2. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurul kararı	77
8.3. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Destek Birimi proje kabul yazısı	78
9. Özgeçmiş	79

KISALTMALAR

- TCK : Türk Ceza Kanunu
- WHO : World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
- TÜİK : Türkiye İstatistik Kurumu
- HPA : Hipotalamopituiter adrenal eksen
- GABA : Gama-Amino Butirik Asit
- GF : Germ Free (steril)
- SPF : Spesific Pathogen Free (kendine özgü patojen taşımayan)
- API : Analytical Profile Index
- IRB : Irritabl Bağırsak Sendromu
- GİS : Gastrointestinal Sistem
- FMT : Fekal Mikrobiyota Transferi
- SPSS : Statistical Package for the Social Sciences
- TSB : Tryptic Soy Broth Agar
- THIO : Fluid Thioglycollate Medium
- CCK : Kolesistokinin
- GLP : Glikagon like Peptid
- PYY : Peptide YY
- GIP : Gastrik İnhibitor Peptid
- 5-HTA : 5-hidroksiindol Asetik Asit
- TPR : Tetra Trikopeptide Repeat
- ST3 : Serbest triiyodotronin
- TRH : Thyrotropin Releasing Hormone
- TSH : Troid Stimulan Hormon

Tablo I: Kültüre edilen örneklerde sıklıkla rastlanan bakteriler	46
Tablo II: Tüm örneklere ait bakteriyel saf DNA miktarları	47
Tablo III: Ası ve kontrol grubuna it gaita örneklerinde üreyen mikroorganizmaların Cycle threshold (CT) birimine göre üreme dağılımı	47
Tablo IV: Ası ve kontrol grubuna ait gaita örneklerinde üreyen mikroorganizmaların mikrolitre birimine göre üreme dağılımı	48
Tablo V: Ası ve kontrol grubuna ait gaita örneklerinden üreme değeri anlamlı bulunanların (CT) üreme dağılımı	49
Tablo VI: Ası ve kontrol grubu örneklerinden üreme grafikleri anlamlı olanların mikrolitredeki bakteri sayısı.....	49
Tablo VII: Ası suretiyle intihar eden bireylerin cinsiyetlerine ait veriler	50
Tablo VIII: Kontrol grubunun cinsiyetlerine ait istatistiki veriler.....	50
Tablo IX: Tüm örneklerin cinsiyetlerine ait istatistiki veriler	50
Tablo X: Örnek alınan bireylerin ölüm tarihindeki yaş durumları.....	51
Tablo XI: Örnek alım mevsimine göre intihar olgularının meydana geliş sıklığı	51
Tablo XII: Örnek alınan bireylere ait ki-kare testi	52

ŞEKİLLER DİZİNİ**SAYFA NO**

Şekil 1: <i>Bifidobacterium infantis</i> 'in elektron mikroskopundaki görüntüsü	4
Şekil 2: Bağırsak mikrobiyota örneklerinin besi ortamında üremiş halleri	15
Şekil 3: Mikrobiyotada baskın olarak bulunan türler	22
Şekil 4: Bakterileri biyokimyasal özelliklerine göre ayıran API kiti.	31
Şekil 5: Tryptic Soy Buyyon ve Fluid Thioglycollate Medium sıvı besiyerleri içinde muhafaza edilmiş gaita örnekleri.....	37
Şekil 6: Ticari toz besiyerinden MacConkey ve TSB besiyeri hazırlanması	38
Şekil 7: Hazırlanmış besi ortamları.....	39
Şekil 8: Ekim Kabini.....	39
Şekil 9: Anaerobik Jar	39
Şekil 10: Besiyerlerinin saklanması	39
Şekil 11: Etüve yerleştirilen plaklar.....	40
Şekil 12: Üreme gözlenen plaklar.....	40
Şekil 13: MacConkey besiyerinde üreyen <i>Escherichia coli</i> kolonileri.....	40
Şekil 14: Boyanmış Lam görüntüleri	40
Şekil 15: <i>Clostridium sporogenes</i> 'in mikroskop görüntüsü	41
Şekil 16: API 20A Biyokimyasal test kitine ait örnek bir görüntü	42
Şekil 17: <i>E. coli</i> 'nin tanımlandığı API 20E kitine ait değerlendirme barkodu.....	42
Şekil 18: AMBRD marka ticari bakteriyel izolasyon kiti	43
Şekil 19: DNA Ölçüm Cihazı	43
Şekil 20: Real Time PCR Cihazı	44
Şekil 21: Real Time PCR cihaz görüntüsünün ekrandan izlenmesi.	44
Şekil 22: Tüm örnekler için florada bulunan bakterilerin sayısal dağılımı	48
Şekil 23: Ası ve kontrol grubu örneklerinden üreme grafikleri	49

Özet

İntihar vakaları; hem önlenmesi gereken hem de gerçekleşikten sonra adli olarak tahkikatı gereken suçlardandır. İntiharları azaltmak için alınması gereken tedbirlerden birinin biyolojik faktörlerden olan bağırsak florasının düzenlenmesi olduğu; tezimizin amaçlarından biri olmuştur.

Çalışmamızda, intihar etmiş kişilerin bağırsak florasında bulunan bakteriler kontrol grubu ile kıyaslanmıştır. Klasik mikrobiyolojik ve biyokimyasal testlerin dışında Real Time PCR ve Droplet Dijital PCR yöntemleri ile çalışılmıştır.

Araştırma sonuçlarına göre intihar olgularında önemli olduğu değerlendirilen *Bacteroides sp.*, *Clostridium sp.*, *Lactobacillus sp.* ve *Bifidobacterium sp.* türlerinin oranlarının kontrol grubu ile anlamlı olarak farklı olduğu tespit edilmiştir.

Bağırsak florası dengesizliği belirlenen kişilerin probiyotik veya prebiyotik takviyesiyle, depresyon ve anksiyete kaynaklı intihar vakalarının azalmasında faydalı olabileceği ve bu yöndeki akademik çalışmaların artırılmasının önemli olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: İntihar, Bağırsak mikrobiyotası, Adli bilimler, Droplet PCR

Abstract

Suicidal cases are one of the criminal cases which needs to be investigated after occurred for both justice and prevention. One of the assertions of our thesis is that arranging the bacterial flora in the gut to reduce the suicide cases.

In our study, we compared the bacterias which are presented in the gut flora of suicidal death with control group. In this study, besides the classic microbial and biochemical methods, we also used the Real Time PCR and Droplet Digital PCR methods.

According to our result, it is determined that *Bacteroides sp.*, *Clostridium sp.*, *Lactobacillus sp.* ve *Bifidobacterium sp.* which have effect on suicide are significantly different than control groups.

It is thought that probiotic or prebiotic supplementation of individuals with intestinal flora imbalance may be beneficial with regard to reduce the suicidal cases which are causes by depression and anxiety. Therefore increading the academic studies shall have a considerable importance in this sense.

Arranging of the gut flora may decrease the suicidal cases that. In addition increasing the conducted academic studies in this aspect may gain favor.

Key words: Suicide, Gut microbiota, Forensic sciences, Droplet PCR

1. Giriş ve Amaç

Hayata karşı suçlar kapsamında değerlendirilen intihar suçları; hem önlenmesi gereken hem de gerçekleşikten sonra adli olarak tahkikatı gereken suçlardan bir tanesidir. Dolayısıyla, önleyici hizmetler ve soruşturmacı birimleri doğrudan ilgilendiren intihar olayı; polisiye yönü dışında sosyolojik, psikolojik, ekonomik, ideolojik vs. birçok açıdan ele alınmakta ve birçok alanı kapsamaktadır.

Bir intihar vakasının mağdur ve faili aynı olsa da “Bir insanın intihar etmesine sebep olma”, “azmettirme” ve “yardımcı olma” eylemi Ceza Kanunumuzda suçtur (1). Her ne kadar adli olarak suçların aydınlatılması önemli ise de suçların önlenmesi çok daha makbul ve arzulanan bir görevdir. Suçların sadece emniyet tedbirleriyle önlenmesi mümkün değildir. Çünkü suçun olmadığı bir ortam, kişilerin özgürlüklerinin ve iradelerinin tamamen alınması ile mümkündür. Bu nedenle suçların önlenmesi zor ve baskı ile değil, suça sebep olan faktörlerin ortadan kaldırılması ile mümkün olacaktır.

İntiharlara sebep olan faktörlerin çokluğu, bu faktörleri kategorize etmeyi zorlaştırmaktadır. Ancak genel olarak neden intihar etmiş diye sorulduğunda halk tabiriyle “ekonomik sebepler”, “karşılıksız aşk”, “ciddi başarısızlıklar veya kayıplar”, “depresyon” gibi bir açıklama duyarız. Çalışmamızda bu faktörlerden, intiharın hemen önceki zamanlarında görülen psikiyatrik hastalıklar üzerine odaklanılmıştır.

İntihar vakalarının sosyolojik yönü ağırlıklı olsa da “vaka” olarak tanımlandığından sebeplerini sınırlamak zordur. Uzun yıllardır Kriminojinin tartışma konularından olan “Çevre-Genetik” tartışmaları; olay istatistiklerinde yer alan intihar vakalarında da tartışma konusudur. Suçların; ihmal edilen; biyolojik, özellikle metabolik yönü çalışmamızın konusunu oluşturmuş, bu biyolojik faktörlerden olan bağırsak metabolizması ile intihar arasında bir ilişkinin olabileceği gündeme gelmiştir.

İç organlardan biri olan bağırsağın, son dönemlerde öneminin arttığı ve bu doğrultuda bilim adamlarının ilgisini çektiği değerlendirilmektedir. Bağırsaktan beyine giden sinirlerin zannedildiğinden fazla olması ve bu ağın çok karmaşık olması, bağırsağın vücuttan ayrıldığında dahi beyinden komut almadan peristaltik hareketler yapabilmesi ve bağırsak içinde birçok biyokimyasal maddenin sentezlenebilmesi, bu ilginin sebepleri arasında sayılabilir. Hatta bu kadar fazla işlevin bağımsız olarak bağırsak tarafından gerçekleştirilmesi, bağırsağın “**İkinci beyin**” olarak anılmasına sebep olmuştur (2).

Bağırsak metabolizması ile ilgili yapılan çalışmalar sonrasında, bağırsağı bu kadar önemli kılan faktörün, bağırsak içeriğinde bulunan bakteriler olabileceği düşünülmüş ve araştırmalara bu yönde devam edilmiştir. Çalışmalar, hayvan deneyleri ile başlamış, ilerleyen çalışmalarda, bağırsak florasındaki dengesizliğin hastalıklara sebep olduğu anlaşılmıştır. Örneğin; *Clostridium difficile* enfeksiyonlarında Fekal Mikrobiyota transferi ile hasta bireylere bakteri nakli yapılmıştır (3). Çin kaynaklarında, ciddi bağırsak problemleri yaşayan hastalara “**Sarı çorba**” adı verilen ve sağlıklı insanların gaitasındaki bakterilerin süzülmesi ile hazırlanan içeriğin hasta kişilere yedirildiği, bu tedavi yönteminin çok eskiden beri bilindiğini göstermiştir (3).

Tez çalışmamızın en önemli amacı; genel bilgiler kısmında detaylı olarak anlatıldığı gibi; psikiyatrik rahatsızlıklara etkisi olduğu düşünülen bağırsak florasının, intihar vakalarına etkisinin araştırılmasıdır. Araştırma sonucunda, bağırsakta bulunan önemli bakteri ailelerinin psikiyatrik hastalıklar ve intihar vakalarına göre anlamlı olarak farklı olup olmadığının araştırılması hedeflenmiştir. İntihar sonucu ölen kişilerin bağırsak bakterilerinin tür düzeyinde ve sayısal olarak kontrol grubundan farklı olup olmadığının tespit edilmesi tez konumuzun temelini oluşturmuştur. Araştırmamızın sonunda, bağırsak mikrobiyotasında bulunan bazı bakterilerin, adli bir olay olan

intiharlarla anlamlı ilişkisinin tespit edilmesi ile bağırsak mikrobiyotasının düzenlenerek intiharların azalması için alternatif yöntemler geliştirilmesi hedeflenmiştir.

Sağlıklı bağırsak ve hastalıklı bağırsak arasındaki farkın anlaşılması için her iki bağırsağın içeriklerinin kıyaslanması gerekmektedir. Bu kıyaslamanın bir yönü olan mikrobiyolojik kıyaslama, klasik mikrobiyolojik yöntemlere ek olarak ileri biyokimyasal ve moleküler yöntemler ile yapılabilmektedir. Çalışmamızda, intihar sonucu ölüme gerçekleşmiş kişilerin bağırsak içerikleri, klasik mikrobiyolojik yöntemlerden başlanarak biyokimyasal ve ileri moleküler yöntemler ile çalışılmış ve bilime bu yönde katkı sağlanmaya çalışılmıştır.

Bağırsak florasının davranışlara etkisi ile ilgili hayvan deneyleri, tıbbi bulgular ve psikiyatrik hastalar üzerindeki deneyler, birçok araştırma ve eğitim kurumunda yapılmış olmakla beraber, post-mortem intihar olgularında bağırsak florasının değerlendirmesi yapılmamıştır.

Çalışmamızda, intihar eden kişilerin bağırsak örneklerinde bulunan bakterilerden, davranışlara etkisi olduğu düşünülen dört tür araştırılmıştır (7, 9, 11). Bu bakterilerin salgıladıkları bazı maddeler davranışlarda önemli olduğundan dolayı, hasta kişilere oral yoldan verilen probiyotiklerle veya istenilen bakterilerin hasta şahısların bağırsağına aktarılması ile davranışların değiştirilebileceği ve adli boyutu olan psikiyatrik hastalar için alternatif bir tedavi yöntemi olabileceği öngörülmektedir.

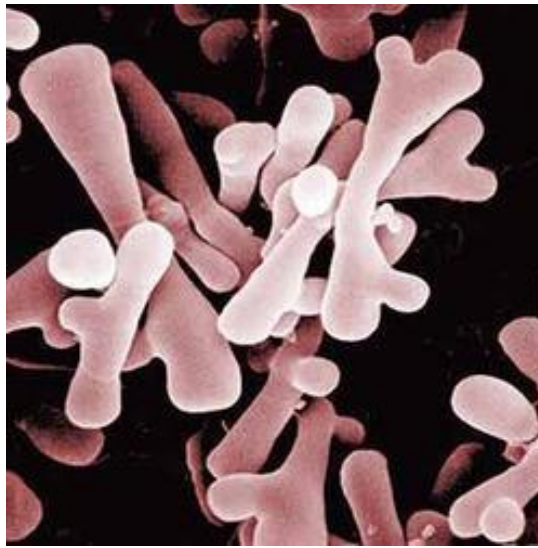
Bu çalışmada adli bir olay olan intiharların adli mikrobiyoloji açısından değerlendirilmesi ve kriminal bir davranış olan intihar vakalarında mikroorganizmaların suçluluğunun araştırılması hedeflenmiştir.

2. Genel Bilgiler

İntihara teşebbüs eden şahısların büyük kısmında, bipolar bozukluk ve kaygı gibi psikiyatrik rahatsızlıkların varlığı belirlenmiştir (4, 5).

Geçmiş on yıl içerisinde, psikiyatrik rahatsızlıklar ile gastrointestinal flora arasında herhangi bir ilişkinin olup olmadığı ile ilgili araştırmalar artmış, ülkemizde de çalışılmaya başlanmış ve bu hastalıkların probiyotikler ile iyileştirilmesi gündeme gelmiştir (6).

Psikiyatrik rahatsızlıklar ile bağırsak florası arasındaki ilişki birçok tıbbi çalışmada olduğu gibi öncelikle hayvan deneylerinde incelenmiştir. *Campylobacter jejuni*'nin ağız yoluyla verildiği ratlarda, immun cevap olmaksızın anksiyete benzeri davranışa sebep olduğu gösterilmiştir (7). Glukozla beslenen farelerde laboratuvar şartlarında, arttırılmış hipotalamopituiter adrenal (HPA) eksen cevabı ve depresyon, sadece tek bir bakterinin, (*Bifidobacterium infantis*'in) verilmesiyle geriye döndürülebilmektedir. Antidepresan etki göstermesi nedeniyle bu bakteri "psikobiyotik" olarak tanımlanmıştır (8).



Şekil 1: *Bifidobacterium infantis*'in elektron mikroskobundaki görüntüsü (9).

Her gün düzenli şekilde probiyotik kullanan deneklerde psikolojik stres düzeylerinin gerilediği, idrar serbest kortizol seviyesinin düştüğü tespit edilmiştir (10). Diğer bir deneyde 28 gün *Lactobacillus rhamnosus* verilen farelerde hem anksiyete hem de depresyon düzeylerinde azalma saptanmıştır (11). Klinik çalışmalarda *Bacteroides* ailesi depresyonla ilişkili bulunmuş, *Oscillibacter* sınıfına ait bazı alt türlerin, insanlarda bir nörotransmitter olan gama-amino butirik asite (GABA) benzer rol oynayan valeik asit taşıdıkları belirlenmiştir (7).

Bağırsak florasının ürettiği maddeler ve toksinler, insan sistemik dolaşımına katılmakta, hastalık durumunun değişmesine ve bazı hastalıkların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (12).

Bağırsak florası, insan metabolizmasında işlevi olan bazı aktif metabolitleri üretebilmektedir. Örneğin *Lactobacillus sp.* ve *Bifidobacteria* 'lar; monosodyum glutamattan sinir sisteminde yatıştırıcı etkisi olan GABA nörotransmitterini sentezleyebilmektedir (13). *Escherichia sp.*, *Bacillus sp.* ve *Sacromices sp.* norepinefrin; *Candida sp.*, *Streptococcus sp.*, *Escherichia sp.* ve *Enterococcus sp.* türleri serotonin üretirken *Bacillus sp.* ve *Serratia sp.* türleri dopamin üretmektedir (8).

Bifidobacterium infantis'in ağız yoluyla verildiği farelerde plazma triptofan düzeylerinde artış gözlemlenmiştir (10). *Lactobacillus acidophilus*, beyin sapındaki kannabinoid reseptörlerinin ifadesini arttırmaktadır (14). Steril koşullarda yetiştirilen farelerde ise plazma serotonin düzeyleri yüksek bulunmuştur (15).

Messaoudi ve arkadaşları (2011), *Lactobacillus helveticus* R0052 ve *Bifidobacterium longum* probiyotik kombinasyonu verilen hastalarda, psikolojik stres ve idrar serbest kortizol seviyesinde azalma saptamışlardır (11).

Benton ve arkadaşları (2007), üç haftalık zaman zarfında probiyotikli gıda verilen hastaların, bilinç ve psikiyatrik fonksiyonlarının olumlu yönde değiştiğini saptamışlardır (16).

Halsizlik şikâyeti olan insanlara probiyotik takviyesi olarak verilen *Lactobacillus casei*, anksiyetenin düzelmesini sağlamıştır (17).

Bu veriler ışığında, probiyotik takviyesi veya diğer yöntemlerle, bağırsak florasının değiştirilmesi yoluyla psikiyatrik rahatsızlıkların tedavi edilmesi arzulanmaktadır. Bu yöntemle, psikiyatrik rahatsızlıklardan kaynaklanan intihar olaylarının azaltılabilmesi ümidi de artmıştır.

Bazı çalışmalarda *Bacteroides* ile *Firmicutes* ailelerine ait türlerin, niceliksel olarak oranının, depresyon ve anksiyetede anlamlı olabileceği değerlendirilmiştir. Ayrıca literatür çalışmalarında; *Bacteroides sp.*, *Lactobacillus sp.*, *Clostridium sp.* ve *Bifidobacterium sp.* türlerinin, normal bir insanın bağırsak florasındaki niceliği ve nitelikleri araştırma konusu olmuştur. Çalışmamızda da yukarıda bildirilen bu dört türün örnek ve kontrol gruplarında bulunma durumu araştırılmıştır. Bu türlerin yanında mikrobiyotada bulunan türler ana hatları ile araştırılmış ve mikrobiyolojik analizlerle kimliklendirilmiştir.

2.1. İntihar

Suisid (intihar) kelimesi, Latince olup birinin kendisini öldürmesi anlamına gelen sui caedere kökünden türemiş olan suicidium kelimesinden gelmektedir (18). Türk Dil Kurumu Büyük Türkçe Sözlüğünde “Bir kimsenin toplumsal ve ruhsal nedenlerin etkisi ile kendi hayatına son vermesi” şeklinde tanımlanmıştır (19). Sayıl, İntihar davranışını “Bireyin öz benliğine yönelmiş bir saldırganlık olup, istemli olarak yaşamına son vermesidir.” şeklinde tanımlamış, bu eylemin sadece ruhsal bir süreç

olmayıp, aynı zamanda ekonomik, kültürel, toplumsal yönleri olan bir olgu olduğunu belirtmiştir (20).

İntihar edenlerin büyük bir kısmı, dürtülerini kontrol edemeyen insanlardır. Gerçeği değerlendirememesi ve yargı kaybı durumları gözlenir.

Depresyonun psikotik olanı ve olmayanı vardır. Psikotik depresyonda, yetersizlik, suçluluk, günahkarlık gibi “ölmeyi hak ediyorum” duygusunun ağır bastığı deneyimlenmiştir (21).

Bazı kişiler intihar etmeden önce geriye sahipsiz çocuk bırakmak istemezler. Bu durum intiharı önleyici bir durum olsa da intiharı kafaya koyan bir hasta, çocuğunu sahipsiz bırakmamak için “Filisid” adı verilen çocuğunu öldürme davranışı gösterebilir. Bazen de çocuğunu veya aile bireylerini öldürdükten sonra, kişi, intihar etmeyi beceremez veya fırsat bulamaz hatta vazgeçebilir. Bu durumda ciddi vicdan azapları da yaşanabilir. Ebeveynini öldürme durumu ise daha çok şizofrenide görülür (21).

İntihar meyili çeşitli anket ve tarama testleri ile ölçülebilir. Bu testlerle ayrıca depresyon atağı denen durum tespit edilebilir. Bu konu psikiyatri biliminin konusudur. İntihar etmemiş kişiler için uygulanabilir. Post-mortem kullanılabilirliği yoktur (21).

Son zamanlarda Arapça olan intihar kelimesinin yerine özkıyım kelimesi de kullanılmaktadır. Ancak, akademik ve sosyal çevrede yerleşik bir kullanımı olduğundan, çalışmamızda intihar kelimesini kullanmayı tercih ettik.

2.1.1. İntihar olaylarının adli boyutu

Türk Ceza Kanunu’nda (TCK) intihar etmenin suç olduğu ile ilgili herhangi bir hüküm bulunmamaktadır. Gerçekleşmiş intiharlarda ölen şahıslara adli ceza veya güvenlik tedbiri uygulanamayacağından dolayı böyle bir ceza teknik olarak uygulanabilir değildir. İntihar teşebbüslerinde de her ne kadar olay araştırılsa ve ifadeler

alınrsa da fail-mağdur kişi adli ceza almamakta, gerektiği durumlarda idari işlem yapılabilmektedir (71).

Ancak yukarıdaki paragrafta belirtilen hususlar intihar olayının adli boyutunun olmadığı ve adli soruşturma kapsamına alınamayacağı anlamına gelmemektedir. İntihar olayları ile ilgili olarak TCK'nın "İntihara yönlendirme" başlıklı 84. maddesinde;

"Başkasını intihara azmettiren, teşvik eden, başkasının intihar kararını kuvvetlendiren ya da başkasının intiharına herhangi bir şekilde yardım eden kişi, iki yıldan beş yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır.

İntiharın gerçekleşmesi durumunda, kişi dört yıldan on yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır.

Başkalarını intihara alenen teşvik eden kişi, üç yıldan sekiz yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır.

İşlediği fiilin anlam ve sonuçlarını algılama yeteneği gelişmemiş olan veya ortadan kaldırılan kişileri intihara sevk edenlerle cebir veya tehdit kullanmak suretiyle kişileri intihara mecbur edenler, kasten öldürme suçundan sorumlu tutulurlar." hükümleri bulunmaktadır (29). Bu hükümlerden dolayı her intihar vakası veya teşebbüsü kolluk tarafından hassasiyetle araştırılmakta, olay yeri inceleme uzmanları, hastane polisleri ve diğer soruşturmacı birimler, olayın tüm ayrıntılarını araştırarak dosyayı savcılıklara intikal ettirmek zorundadırlar (72).

2.1.2. İntihar olaylarının adli tıp boyutu ve psikolojik otopsi

İntiharlar; gelişmiş ve şehirleşmiş çevrelerde, orta yaş üstü bireyler arasında gerçekleşen ölümler arasında ilk on ölüm sebebi arasındadır (30). Bu sıralamanın ergenler arasında ilk üç ölüm sebebi arasında olduğu değerlendirilmektedir. İntihara karar veren bir kişinin hayatına nasıl son vereceği, kişinin bilgi düzeyi, olanakları,

psikolojik durumu ve hatta bilinçaltından gelen kararların etkisiyle belirlenir. Örneğin kadınların, ateşli silahla intihar etmeye karar verdiklerinde baş, şakak veya yüz kısmı yerine kalplerini tercih ettiğine sıklıkla rastlanılmıştır.

Meydana gelen intihar vakaları olay yeri inceleme ekiplerince incelendiğinde, intihar türüne ve intihar amaçlı kullanılan araç-gerece göre farklılıkların olduğu görülmektedir. Her olayın kendine özgü bir yapısı olduğu gibi her intihar vakasının da kendine has gerçekleşme tarzı vardır. İlaç kullanarak intihara kalkışıldığı zaman en önemli bulgu ilaç ve benzeri kimyevi madde iken, ateşli silah intiharlarında kullanılan silahlar en önemli bulgu olmaktadır. Ası olaylarında telem ve kullanılan askı malzemesi (ip, halat, tel ve benzeri) biyolojik inceleme için uygun olabilmektedir. Yöntem ne olursa olsun adli süreç başlamakta ve olay bilimsel ve teknik yöntemlerle incelenmektedir.

Ülkemizde en sık karşılaşılan gerçekleşmiş intihar yöntemleri; ası, ateşli-ateşsiz silahla, aşırı doz ilaç alımı (intoksikasyon), yüksekten atlama ve suya atlama, şeklindedir (26). İntiharların nedenlerine yönelik olarak yapılan çalışmalarda iki yöntem kullanılmaktadır: Birincisi epidemiyolojik çalışmalar, ikincisi ise psikolojik otopsidir (25). İntihar edenin ölümünden önceki çevresel, davranışsal ve semptomatolojik bir portresini oluşturabilmek için psikolojik otopsi yönteminin kullanıldığı belirtilmiştir (31). Psikolojik otopsi; ölüme yol açan olayların tanımlandığı, ölüm sebebinin belirlendiği ve intihara neden olan risk faktörlerinin değerlendirildiği bir araştırma metodudur (25).

İntihar edenler için yapılan psikolojik otopsi sonucunda yapılan tespitler genellikle duygu durum bozukluğu, yıkıcı davranışlar ve madde kullanım bozukluğudur (5).

2.1.3. İntihar olayları ile ilgili istatistikî veriler

İntihar vakaları çok eski bir geçmişe dayanmakla birlikte halen intihar teşebbüslerine ve gerçekleşmiş intihar vakalarına sıklıkla rastlanmaktadır. Bu vakaların toplumda, her sosyal grupta ve neredeyse her yaşta görülmesi, intiharı, küçümsenmeyen ve mücadelesi de çok zor olan önemli adli vakalarından biri yapmıştır.

İntihar vakaları; psikoloji, psikiyatri, hukuk, sosyoloji, biyoloji, tıp hatta gastronomi biliminin bile çalışma alanı arasındadır. Bu nedenle bu vaka grubu ile ilgili demografik bilgiler çok çalışılmış; genetik, çevre, aile, ikiz kardeş, evlat edinme çalışmaları gibi birçok farklı metotla araştırılmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2018 yılı verilerine göre, her yıl 800.000 kişi kendi hayatına son verirken, dünya genelinde tüm ölümlerin %1,4'ünün intihar nedeniyle gerçekleştiği, en fazla intihar görülen iki ülkenin Litvanya ve Rusya olduğu yayınlanmıştır (22).

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre, 2015'te 3 bin 211 kişi intihar etmiştir. 2015 yılı itibariyle intihar oranının yüz binde 4,11 kişiye ulaştığını bildirmişlerdir (23). Ülkemizde, 2014-2017 yılları arasında intihar eden erkek sayısı 7.041, intihar eden kadın sayısının 2.438 olduğu, üç yılda 9.479 kişinin intihar ettiği bildirilmiştir.

Özcan ve arkadaşlarının (2018) yapmış olduğu bir çalışmada; Türkiye için 14 yıllık intihar istatistikleri incelendiğinde intihar eden kişilerin 1/3 için kadın, 2/3 ünün erkek olduğu tespit edilmiştir (24).

Türkiye, Doğu Akdeniz ülkelerinden sonra intihar oranının en düşük (yüzbinde 3,8) olduğu ülkelere birisi olarak dikkat çekmektedir (25).

Genel olarak vaka dağılımına bakıldığında kadınların erkeklere nazaran daha sık olarak intihara teşebbüs ettiği görülmektedir. Her ne kadar teşebbüs kadınlarda daha

fazla olsa da gerekleŒmiŒ intihar sayısı erkeklerde daha fazladır (26). Bu durumu erkeklerin intihar konusundaki cesaret ve yeteneğine bağlayabiliriz. Ayrıca intihar yöntemi, intihar girişimi sonucu ölümün gerçekleşip gerçekleşmeyeceği konusunda tahmin yürütmemizi sağlayabilir. Çünkü erkekler daha çok ası yöntemi, ateşli/ateşsiz silahla ve yüksekten atlayarak intihar ederken, kadınlar genellikle ilaçla intihar etmeyi tercih ederler.

Küçüker ve Aksu'nun (2002) Elazığ'da, gemiŒe yönelik ölü muayene ve otopsi kayıtlarını inceleyerek yapmış olduğu bir alıŒmada; ölümle sonuçlanan intihar olgularının % 61,8'inin kadın olduğunu, kadınların en çok tercih ettikleri intihar yöntemin % 38,3 ile ası olduğu tespit edilmiştir. Erkeklerde de en çok tercih edilen yöntemin % 20,7 ile ası olduğu tespit edilmiştir. İntihar teşebbüslerinde ise olguların % 71,6'sının kadınların oluşturduğu ve yöntem olarak en fazla ilaçla intiharı (% 54,4) seçtikleri belirtilmiştir (26).

Keten ve arkadaşlarının (2015) yapmış olduğu bir diğer alıŒmada; intihar teşebbüslerinin % 91,4'ünün ilaç veya toksik maddeyle, % 7,1'inin kesici-delici aletle, % 1,4'ünün ise ası yöntemini kullanarak gerçekleştiği saptanmıştır (27).

Yukarıda belirtilen istatistiklerin birbirine yakın olduğu görölmektedir. Ayrıca intihar girişiminin başarılı olabilmesi için seçilen yöntemin önemli olduğu görölmüştür. İlaçla intihar etme girişimlerinin ortalama % 90'ının tedavi sonrası iyileŒme ile sonuçlandığı ancak ası ve silahla intihar girişiminin büyük oranda ölüm ile sonuçlandığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, ası ile intiharların diğer intihar yöntemlerine göre intihar olup olmadıkları veya intihar süsü verildiğini anlama noktasında daha başarılı oldukları bildirilmiştir (24). Yüksekten düşme/atlama, ateşli-ateşsiz silahla intihar vakalarında; intihar mı? Cinayet mi? sorusu uzun süreli araŒtırmalar sonucu anlaşılmaktadır. Ası yöntemi dikkate alınarak yapılan alıŒmalar bu konuda daha güvenilir bir yöntemdir.

Birçok insan, sorunlarının ve acılarının son bulması amacıyla intiharı seçmektedir. Zengin, fakir veya çok farklı gelişmişlik derecesine sahip ülkelerde intihar davranışları sıklıkla görülmektedir. Dünyada en fazla intihar görülen ülkeler yıldan yıla değişmekle beraber sanayileşmiş ülkelerin intihar oranı genel olarak yüksektir (28).

Kendi eliyle gerçekleştirdiği ölüm olarak özet bir şekilde tanımlanan intihar, hem sağlıklı kişilerde hem de hasta kişilerde görülebilir. Maddi durumu zayıf olanlardan çok, zengin kesimde daha çok görülür (28).

İntihar etmiş kişilerin, intihara ilk teşebbüslerinde başarılı olduklarına rastlanmakla beraber, girişimde bulunanlar genellikle, birden fazla kez intiharı düşünür ve planlarlar. 50-60 kez intiharın denendiği fakat başarılı olunamadığı, hastane kayıtlarında mevcuttur. Ayrıca bazı intiharlar, kaza süsü verilerek gizlenir ve bu olayların adli boyutu göz ardı edilir. Özellikle reşit olmayan bireylerde görülen bu intiharlar, ailenin korunması amacıyla kaza olarak kayıtlara geçebilir (73).

İntihar öncesi tıbbi müdahalelerin, intiharları önlemede uzun dönemli bir başarı kaydettikleri düşünülmemektedir. San Francisco, Philadelphia ve Amerika'nın diğer merkezlerinde yapılan araştırmalarda, intihar eden veya girişimde bulunan şahısların % 70'inden fazlasının tıbbi yardım aldığı ve tedavi altında oldukları bilinmektedir (5).

Bir diğer çalışmada, intihar edenlerin % 77,8'inin psikiyatri hastası olduğu, % 50'sinde duygu-durum bozukluğu olduğu, Major depresyon teşhisi konan hastaların % 70'inin intiharı daha önce de düşündüğü bildirilmiştir (5).

2.1.4. İntiharları önlenme çalışmaları

İntihar davranışı; karşılanmamış ihtiyaçlar, umutsuzluk, çaresizlik, başa çıkılamayan stres ve benzeri duyguların etkisiyle, kişinin, bu duyguların ve durumların üstesinden gelememesi sonucunda ortaya çıkar. Kişinin, intiharı kurtuluş olarak görmesinden dolayı (32), bugünkü tıbbi görüşlere göre intihar bir hastalık olarak kabul edilmemekte, bir semptom olarak değerlendirilmektedir (33). Bu sebepten dolayı intihar olaylarının nedenlerinin kesin olarak sıralanması mümkün değildir.

Genel olarak belli başlı intihar sebepleri arasında; borçlar, karşılıksız aşk, başarısızlık, sevdiklerini cezalandırma gibi birkaç sebep kategorize edilmektedir. Son zamanlarda artan kanser vakalarından dolayı ölümünü acı çekerek bekleme hissi de intihar sebeplerine farklı bir kategori eklemiştir. Ancak, her intiharın farklı ve birbiriyle tam olarak örtüşmeyen hikâyesi vardır (74).

Yazılan psikiyatrik ilaçlar, geçici çözümler sunmakta, kalıcı olarak tedavi edememektedir. Böylece her ne olursa olsun klasik, ilaçlı tıbbi yardımlar, kesin ve sıhhatli bir çözüm değildir.

İntihar önleme stratejileri kategorize edildiğinde; Toplumun eğitilmesinin önemli olduğu, yüksek riskli kişilerin tespit edilmesi gerektiği, psikiyatrik rahatsızlıkların tedavi edilmesi, medya intihar raporlarının önemi, intihar etmede kullanılacak araçların intihar meyili olan kişilerden saklanması önemli olduğu tartışılmaktadır.

Mann ve arkadaşlarının (2005) yayınladığı bir bildiride; en iyi önleme stratejileri arasında, hekimlerin eğitimi, intihar araçlarının saklanması ve meyilli kişilerin yakın çevre eğitiminin öneminden bahsedilmiştir (34).

Çeşitli meslek gruplarında da intihar istatistikleri dikkat çekmiş ve kurumsal olarak da araştırılmaya başlanmıştır. Özellikle asker ve polis intiharları son yıllarda artmış, kurumları tarafından, personelin çalışma ve sosyal koşulları iyileştirilmeye çalışılmış, kurumlara istihdam edilen psikolog ve psikiyatristlerin sayısı arttırılmıştır. Halen de personel intiharlarına yönelik araştırmalar devam etmektedir.

2.2. İnsan Mikrobiyomu ve Bağırsak Mikrobiyotası

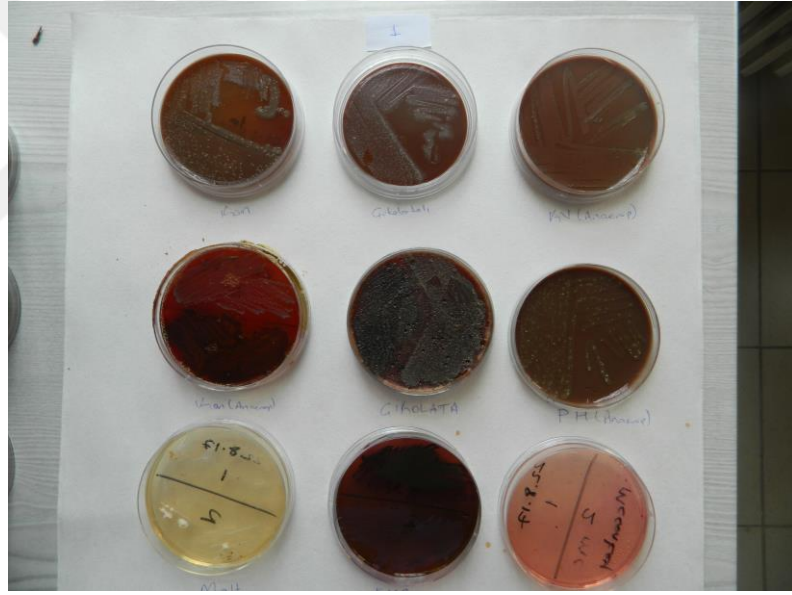
Mikrobiyom; sınırları belli bir ortamda yaşayan bütün mikroorganizmaları tanımlamaktadır. Mikrobiyota terimi ise mikrobiyoma göre daha sınırlı bir alanda yaşayan ve birtakım ortak çevre şartlarına sahip mikroorganizmaları tanımlamaktadır. Tıbbi bir terim olarak da insan vücudunda yaşayan tüm mikroorganizmalar; insan mikrobiyomunu, vücudun daha kısıtlı bir bölgesinde yaşayan mikroorganizma topluluğu ise mikrobiyota olarak adlandırılır (Bağırsak mikrobiyotası, cilt mikrobiyotası gibi) (35).

İnsan Genom Projesinin ardından “İnsan Mikrobiyota Projesi” gündeme gelmiş ve bir insanın bağırsak içeriği başta olmak üzere vücudunun diğer yerlerinde barındırdığı mikroorganizmaların nitelik ve niceliğinin anlaşılması için proje başlatılmıştır. Bu projenin tamamlanması ile bağırsak içeriğinin zenginliği ve barındırdığı türlere ait genetik materyalin fazlalığı bilim dünyasının dikkatini çekmiştir. Ortaya çıkan sonuçlar ile tanımlanan mikroorganizmalardan davranışlara etkisi olabilecek olanlar araştırılmış ve epigenomik mekanizmalar anlaşılmaya çalışılmıştır (6).

İnsan Mikrobiyota Projesi'nin ardından bağırsak mikrobiyotası daha ilgi çeker hale gelmiştir. Çünkü, insan bağırsağında, bedeni oluşturan dokulara ait toplam hücre sayısının 10 katı kadar mikroorganizma vardır. Ayrıca içerdikleri genetik materyal miktarı da insan genetik materyalinden 150 kat fazladır (36, 37).

Bağırsak mikrobiyotası stres, beslenme ve antibiyotik tarzı ilaçların etkisiyle değişebilmektedir (6).

İnsan bağırsaklarında ağırlıklı olarak *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* ve *Proteobacteria* bakteri aileleri yaşamaktadır (35). Bununla birlikte insan bağırsak mikrobiyotası 1000'den fazla tür ve 7000'den fazla alttür içermektedir (37).



Şekil 2: Bağırsak mikrobiyota örneklerinin besi ortamında üremiş halleri.

2.2.1. Bağırsak bakterilerinin özellikleri

İnsan mikrobiyotası genel anlamda kommensal mikroorganizmalardan oluşur. İnsan mikrobiyotasını oluşturan bu mikroorganizmalar; bakteri, mantar, virüs, *Archea*'lar ve parazitlerdir (38). Ancak, bağırsak içeriğinde bulunan mikroorganizmaların büyük bir kısmı bakteridir. Birçok farklı özellikte bakteri olsa da, bu bakterilerin neredeyse tamamı anaerob bakterilerdir. Anaeroblar genellikle spor oluştururlar (39). Gram pozitif kok ve basil, gram negatif kok ve basil olabilen bu türler, farklı şekilsel ve metabolik etkilere de sahip olabilirler.

Bağırsak florasının yalnızca % 10-50'si kültüre edilebilir türlerden oluşmaktadır (40). Bazı çalışmalarda fekal mikrobiyotanın büyük kısmının kültüre edilebilir olduğu bildirilmiştir (41). İki veri arasındaki farklılık tanımlamadan ibarettir. Eğer mikroorganizma sayısı dikkate alınırsa mikrobiyotanın büyük kısmı kültüre edilebilir. Ancak mikrobiyotada bulunan türlerin kültüre edilip edilemeyeceği tartışılırsa, kültürü yapılamayan tür sayısı daha fazladır. Bu nedenle mikrobiyota çalışmalarında genetik yöntemlerin kullanılması gerekmektedir (40). Bir mikroorganizmanın kültüre edilmesi zor ise yaşamak için özel beslenme ve ortam koşullarına ihtiyaç duyduğu anlaşılmalıdır.

Bağırsaktaki en önemli üç aile ve *Enterokok*'ların en önemlileri; *Bacteroidetes*, *Prevotella*, *Ruminococcus*'tur. Bağırsaktaki en önemli türler ise; *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bifidobacterium*, *Fusobacterium* cinslerine ait türlerdir (41).

Bağırsak mikrobiyotasında bulunan türler anlatılırken ortalama bir insanda bulunabilecek olan türler anlatılmıştır. Ancak her insanın mikrobiyota özellikleri farklıdır. Bu farklılığı etkileyen birçok faktör vardır. Örneğin normal doğum ile dünyaya gelmiş olan bireylerde sezeryan doğuma nazaran *Bifidobacterium sp.* ve *Bacteroides sp.* türlerinin çokluğu dikkat çekmiştir (38).

Matsuki ve arkadaşlarının (2002) yapmış olduğu bir çalışmada; Bağırsak mikrobiyotasında en sık rastlanan türlerin, *Bacteroides fragilis* grup (% 41), *Bifidobacterium* (% 7), *Clostridium coccoides* grubu (% 22), *Prevotella* (% 6), *Collinsella* (% 14), *Clostridium leptum* (% 8) ve diğer bakterilerden (% 2) oluştuğunu tespit etmişlerdir (41).

Eckburg ve arkadaşlarının (2016) yapmış olduğu bir çalışmada; bağırsak florasının çoğunun *Bacteroides* ve *Firmicutes* ailelerine mensup bireyler olduğu, *Firmikütlerin* % 95'inin *Clostridium* olduğu, *Bacteroidetes* ailesinden *B. thetaimicon* türünün çokça bulunduğu, *Frotobacteria*, *Fusobacterium*, *Verrucomicrobia*, *E. coli* türlerinin de tespit edildiği bildirilmiştir (42).

Ignys ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınlamış olduğu bir çalışmada, gaitanın büyük bir kısmının, *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium*, *Clostridium* ve daha az olarak *Enterococcus*, *E. coli* ve *Lactobacillus* 'tan oluştuğu bildirilmiştir (39).

Bağırsakta bulunan bakterilerin hangilerinin faydalı, hangilerinin zararlı olduğu ile çeşitli araştırmalar mevcuttur. Bir çalışmada; *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *E. coli*, *Bifidobacterium* cinslerine ait türlerin faydalı; *Citrobacter brakiasis*, *Candida albicans* türlerinin zararlı oldukları belirtilmiştir (43). Her ne kadar çalışmanın haklı tarafları olsa da, sağlıklı bağırsaktan anlaşılması gereken; barındırdığı türlerin dengeli ve düzenli yaşayıp, konak vücuduna etkilerinin stabil olması gerektiği gerçeğidir.

Yukarıda sayılan bakterilerin büyük kısmı anaerop bakterilerdir. Bu bakteriler özel beslenme, oksijen ve birçok özel koşullara ihtiyaç duyarlar. Genel besiyerlerinin büyük bir kısmı ile çoğaltılamazlar. Antibiyotiğe duyarlı ve hassas bakterilerdir. Örneğin bu bakterilerden *Bacteroides fragilis* ve *Clostridium difficile* klinikte sorun yaratan, tanı ve tedavisi zor olan bakterilerdendir. Bu nedenle anaerobik bakterilerle çalışmak sabır, deneyim ve zaman gerektirir (44).

Gaitanın mikrobiyolojik analizi ile elde edilen verilerle, bağırsak içeriğinin veya mukoza florasının aynı olduğu söylenemez. Bu nedenle hassas çalışmalarda gaita yerine kolonoskopi yöntemi kullanılır. Çalışmamızda da doku bütünlüğü bozulmadan bağırsak iç kısmından spatula vasıtasıyla örnek toplanmıştır.

2.2.2. Mikrobiyotayı etkileyen faktörler

Mikrobiyota kişiden kişiye değişiklik gösterse de kendi içinde normal şartlarda stabil yapısı vardır. Tamamen temizlenen bağırsakta dahi zamanla eskisine benzer özellikte ve sayılarda mikroorganizmanın ürediği tespit edilmiştir. Bu olayın mekanizması tam olarak bilinmese de apandiksin (kör bağırsağın) mikroorganizma rezervi oluşturduğu tahmin edilmektedir.

Bağırsağın stabilitesi diyetle değil sağlıkla ilgilidir. Bağırsak bakterilerinden hatırı sayılır bir yüzdeye sahip olan *Bacteroidetes* ailesi mensupları, hayvansal yağ ve proteinlerle, diğer bir aile olan *Prevotella* karbonhidratlarla iyi beslenir.

Antibiyotik tedavisi, bağırsak sakinlerini doğrudan etkileyen bir etkidir. Bir hafta Clindamycin adlı antibiyotiğin uygulanması sonucu, bağırsak mikrobiyotasının iki yıl etkilendiği tespit edilmiştir (45).

2.2.3. Mikrobiyotanın insan sağlığına etkisi

Hastalıklar ile mikrobiyota arasındaki ilişki bilinmeden önce, hastalıklar ile sindirim sistemi arasındaki ilişki bilinmekte idi. Örneğin bir hastalığa yakalanan kişinin bağırsak düzeninin bozulması, ishal veya kabız olması, bu hastalığın semptomlarından kabul edilmiştir. Ancak nedense hastalığın bağırsaktaki probleminden kaynaklandığı düşünülmemiştir. Kansere, verem gibi önemli hastalıklara maruz kalan kişilerin aynı zamanda sindirim problemi yaşadığı görülmüş ve önemli olduğu düşünülen hastalığın

belirtilerinden biri olduğu düşünölmüştür (3). Artan mikrobiyota çalışmaları ile bağırsak mikrobiyotasının bozulması sonucu diğer hastalıkların baş gösterdiği kabul görmeye başlamıştır.

Disbiyosis adı verilen mikrobiyota değişikliği/düzensizliğinin çeşitli sebepleri vardır. Bu sebeplerden en bilinenleri arasında, antibiyotik tedavisi, kemoterapi, radyoterapi, stres ve cerrahi müdahaleler sayılabilir (3).

Bağırsak bakterilerinin kanser rahatsızlıklarını önleyici etkisi olduğu düşünölmektedir. Özellikle *Bifidobacterium* ve *Bacteroidetes* türleri, önleyici; *Clostridium*, *Eubacterium* ve *Fusobacterium* türlerinin ise kanser yapıcı etkisi olduğu tahmin edilmektedir (39). Bu tahminler, kanser hastalarının mikrobiyotalarının analiz edilmesi sonucu yapılmaktadır. Kanser hastalarının % 20'sinde mikroorganizmaların ve özellikle virüslerin, insan DNA'sının yapısını bozukları ve bu nedenle artan hasarın hücre onarım kapasitesini aştığı ve kansere sebebiyet verdiği ile ilgili hipotezler kurulmuştur (39).

Bağırsak mikrobiyotası ile immun sistem arasında ciddi bir ilişki tespit edilmiştir. Bu nedenle bağırsak rahatsızlığı yaşıyan hastaların immun dirençlerinin zayıf olduğu ve hastalıklara karşı daha dayanaksız oldukları gözlemlenmiştir (13).

Sivrisinek mikrobiyotası üzerinde yapılan bir araştırmada probiyotiklerin sivrisinekleri sıtmadan koruduğu anlaşılmış ve sıtmaya karşı özel probiyotik karışımları üretilmiştir (38).

2.2.4. Bağırsak mikrobiyotasının probiyotik tedavisi ile düzenlenmesi

İnsan bağırsağında, ortalama bir insanın tüm hücre sayısının yaklaşık on katı kadar mikroorganizma vardır. Bu mikroorganizmalar 1000'e yakın tür sayısı ile bağırsak florasını oluştururlar. Düz bir alana yayılacak olsalar, bu canlılar 300 m²

büyükliğünde bir yüzey oluşturarak mukozal, koruyucu bir tabaka oluştururlar. Bu tabaka; sindirim enzimlerinin, bazı vitaminlerin ve metabolitlerin üretimini yapar. Bağırsak duvarını zararlı maddelerden korur. Bağırsak geçirgenliğini azaltır. Toksinlerin ve patojen mikroorganizmaların zararlı etkisinin yok edilmesi, intihap ve tahrişin azaltılması; serotonin, dopamin, asetilkolin, dopamin, GABA gibi maddelerin sentezlenmesi görevlerini yaparlar (43). Özellikle, vücutta sentezlenen serotoninin çok daha fazlasının bağırsaklarda sentezlendiği tahmin edilmektedir.

Bağırsak bakterileri sağlıklı insanlarda stabil halde ve denge içerisinde. Bir bakteri kombinasyonunun dengede olup olmadığını anlamak için son zamanlarda birçok yeni yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden kullanılabilir ve güvenilir olanları, genellikle klasik mikrobiyolojik yöntemler değil genetik yöntemlerdir. Çünkü bağırsak bakterilerinin tür olarak büyük bir kısmının invitro olarak kültüre edilmesi çok zordur hatta imkansızdır. Bu nedenle Next generation, 16s rRNA, Multi lokus, multi array tarzı analiz yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin uygulanması sonucu dengesiz olduğu değerlendirilen mikrobiyotaya dışarıdan müdahale edilerek tür dengesi sağlanmaya çalışılır (38).

Mikrobiyotanın probiyotikler ile düzenlenmesi üzerine son yıllarda ilgi artışı olsa da depresyonda ilk probiyotik tedavi 1910'da uygulanmıştır (46). Prebiyotik, bir mikroorganizmanın diğerine göre daha fazla gelişmesini teşvik etmek, probiyotik ise özel bir mikroorganizmayı oral ya da rektal yoldan almak olarak tanımlanmaktadır (35).

ABD'de yıllık 1 milyar dolarlık reçetesiz probiyotik pazarı olduğu tahmin edilmektedir (47). Bu probiyotikler, çoğunlukla aktif kömür ve yüksek doz ilaç alımları sonrası oluşan zehirlenmenin tedavisinde kullanılmakta, toksinlere bağlanarak toksinlerin bağırsaklardan emilimini engellemektedirler. Diyare, hazımsızlık ve şişkinlik yakınmalarının azaltılmasında probiyotik tabletleri ve kapsülleri

kullanılmaktadır. Probiyotikler, Mikrobiyotanın salgıladığı toksinlere bağlanarak gastrointestinal sistemin rahatlamasına yardımcı olmaktadır (47).

Mikrobiyotanın hastalıklara etkisinin önemi tıp dünyası tarafından kabul edildikçe, probiyotiklerin de tedavi amaçlı kullanımı artmıştır. Bazı hastalıkların tedavisinde, örneğin, hepatik ensefalopatide probiyotik tedavisi faydalı bulunmuştur (45).

Anüs yoluyla mikroorganizma nakli *Clostridium difficile* enfeksiyonu, irritabl bağırsak sendromu ve enflamatuvar bağırsak hastalıkları (ülseratif kolit ve crohn hastalığı) tedavisinde eskiden beri başarıyla uygulanmaktadır (48). Kardiyometabolik ve otoimmün bozuklukların tedavisindeki etkinliği üzerine son zamanlarda çalışmalar artmıştır (13, 49). İdeal olan yaklaşım ise anal transfere gerek kalmadan mikrobiyotayı probiyotiklerle düzenlemek olmalıdır.

Bağırsak bakterilerinin doğrudan transferine “Fekal Mikrobiyota Transferi” (FMT) denir. Bu yöntem cerrahi bir müdahale olduğundan tercih edilen bir yöntem değildir ancak etkili ve kısa sürede sonuç alınabilen bir yöntemdir (3).

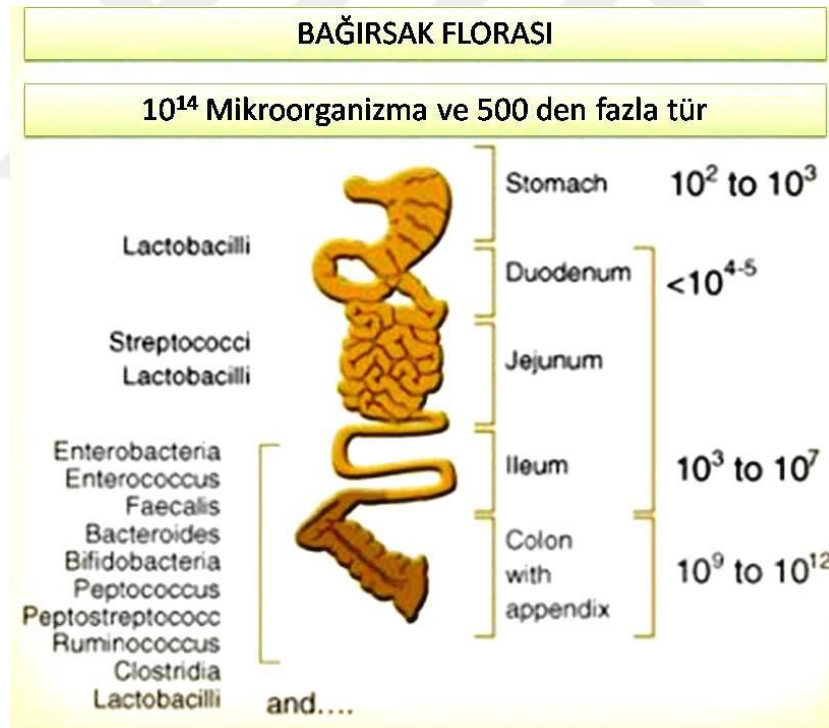
Mikrobiyotanın düzenlenmesi ve floranın dengelenmesi amacıyla dışkı biyobankaları kurulmuştur. Bu biyobankalar özellikle *Clostridium difficile* enfeksiyonlarında kullanılır ve başarı oranı % 90’dır. Bağırsak içeriğine bakteri ilavesi nazogastrik, kolonoskopi veya kapsülle gerçekleştirilir. Bu aktarımda kullanılan kapsül ve probiyotikler, Boston’da bulunan Food and Drug Administration (FDA) kurumu tarafından onaylanmış olup dünyaca kullanılan güvenilir bir yöntemdir (38).

Bağırsak mikrobiyotası; transplantasyon ve probiyotik tedavisi dışında, doğal yollardan da düzenlenebilir. Bu yol geç olsa da yan etki ve kolaylık açısından en sağlıklı yoldur. Probiyotik olarak kullanılan türleri barındıran gıdalar oral yoldan alınırsa zararsız olarak bağırsağa yerleşmiş olurlar. Bu gıdaların neler olduğu ile ilgili net bir

şey söylemek kolay değildir çünkü gıdadan gıdaya barınan bakteri kombinasyonu ve niceliği değişebilmektedir. Yine de kefir, turşu, çeşitli yöresel süt ürünlerinin probiyotik barındırma ihtimali, hazır gıdalara ve sağlıksız ürünlere göre oldukça yüksektir (16).

Hergün probiyotik kullanan bireylerde idrar kortizol seviyesinde ve stres düzeyinde azalma gözlenmiştir. Örneğin, Bir çalışmada 28 gün *Lactobacillus sp.* verilen farelerde anksiyete ve depresyonun azaldığı, otistik farelerin *Bacteroides fragilis* ile tedavi edildiği bildirilmiştir (6).

B hücreleri ve IgA'nın mikrobiyota düzenlenmesinde önemli olduğu tahmin edilmektedir (38). Palmiye ve Hindistan cevizinin yapısında bulunan "Middle Chain Yağı"nın (MCT) da bağırsak florasını doğrudan etkilediği tespit edilmiştir (43).



Şekil 3: Mikrobiyotada baskın olarak bulunan türler (50).

2.2.5. Bağırsak mikrobiyotasının davranışlara etkisi

Bağırsak içeriğinde bulunan mikroorganizmalar ile immün sistem arasındaki ilişki son yılların popüler araştırma konularındandır. Beyin sistemi ve davranışlar arasında herhangi bir ilişkinin olup olmadığı ve bu ilişkinin boyutları ile kontrol edilebilirliği de son birkaç yılda çok ilgi görmüştür (6, 12, 15).

Bağırsakta bulunan mikroorganizmaların davranışlara etkisi çalışılırken özellikle bakteriler üzerinde durulmuş ve çalışmalar hayvan deneyleriyle yapılmıştır (39,40).

Bakterilerin davranışlara etkisi ölçülürken; steril olan ve olmayan, steril olan ve belli bir türü/türleri ihtiva eden kobaylar, deneylerde kullanılmış, kobayların davranışları belirli kriterlere göre ölçülmüştür. Bu çalışmalar çeşitli ve çelişkili olabilmekle beraber beyin-bağırsak-davranış üçgeninin anlaşılmasında büyük önem taşımaktadır (35).

Davranışlara etkisi olduğu düşünülen bakterilerden en popüler olanlarından biri *Bifidobacterium lognum*'dur. Bu bakterinin farelerde anksiyeteyi azalttığı ölçülmüştür (31).

Kolit etkeni bazı bakterilerin anksiyete ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bağırsaktaki enfeksiyonların merkezi sinir sistemi ve davranışları değiştirdiği, Triptofan düzeyini etkilediği, kolit etkeni *Camphylobacter jejuni*'nin akut dönemde anksiyeteye sebep olduğu bildirilmiştir (51). *Clostridium difficile* enfeksiyon ve yangısının anksiyeteyi arttırdığı, bu etkinin *Lactobacillus casei* ve *Lactobacillus helveticus* ile giderildiği bildirilmiştir (52).

Foster ve arkadaşlarının (2013) yapmış olduğu bir çalışmada *Lactobacillus rhamnosus*'un farelerde endişe ve depresyonu azalttığı, *Bifidobacterium infantis*'in antidepresant rol oynadığı bildirilmiştir (52).

Bir çalışmada Germ Free (GF-Steril) farelerin daha kaygısız olduğu, bu farelerin Triptofan ve Kynurenin seviyelerinin normal farelerden farklı olduğu bildirilmiştir. Ancak bazı farelerin bağırsak durumları cinsiyete bağlı farklılık göstermektedir (53).

Bağırsak mikrobiyotasının değişmesinin davranışları değiştirdiğini iddia eden bilim adamlarından Bercik ve arkadaşları (2011), yanlış antibiyotik tedavisinin psikoz, fazla karbonhidrat alımının depresyon yaptığını bildirmişlerdir (45). Bu mekanizmanın bağırsak mikrobiyotasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

2.2.6. Bağırsaklarda sentezlenen hormonlar ve davranışlara etkisi

Her ne kadar evlat edinme, ikiz ve aile çalışmalarıyla intihar ile genetik arasında ilişki bulunmuş olsa da, sonuçlar tatmin edici değildir. İntihar davranışının iddia edilen sebeplerinden birinin genlerin olduğu literatür çalışmalarında yer alsa da kayda değer bir tespit bulunamamıştır. Örneğin tek yumurta ikizlerinde intihar davranışında benzerlik olduğu değerlendirilmiştir (54). Bir diğer çalışmada, psikiyatrik hastalıkların aile ile ilişkili olduğu, ailenin diğer bireylerinde de aynı rahatsızlıkların görülebildiği, özellikle evlat edinme çalışmalarında tespit edilmiştir (55).

Diğer bir takım çalışmada bireyler arasındaki yapısal yani bedensel farklılıkların intihar davranışında etkili olabileceğinden bahsedilmiştir. Bu tarz çalışmalarda da intihar ile bedensel yapı arasında doğrudan bir ilişki bulunamamıştır.

Genetik ve dış çevresel faktörlere nazaran, iç çevre olarak adlandırılan mikrobiyotanın, hormonlar ve sinirsel ilişkilerin, beyin-bağırsak, davranış-bağırsak ilişkilerinde daha etkin olduğu değerlendirilmektedir.

Tüm bağırsak hormonları, bağırsak duvarında bulunan enteroendokrin hücrelerinden salgınır. Bu hormonlardan en bilinenleri, iştahla alakalı olduğu değerlendirilen Ghrelin; Kolesistokinin (CCK), Glikagon like Peptid (GLP1), Peptide

YY (PYY), Obestatin, Gastrik İnhibitor Peptid (GIP), Oxyntomodulin ve Neorotensin hormonlarıdır (56).

Germ Free (GF) olarak adlandırılan, bağırsakları steril olan farelerin normal farelere göre daha kaygısız ve huzurlu oldukları, stres düzeylerinin düşük olduğu değerlendirildikten sonra GF ve seçilmiş bakteri taşıyan her iki grubun hormon seviyeleri incelendiğinde; Triptofan ve Kynurenin değerlerinin farklı olduğu tespit edilmiştir (53). Ayrıca Germ free'lerde, noradrenalin, dopamin ve 5HT seviyesi yüksek bulunmuştur.

Bağırsak bakterileri bağışıklık ve besin alımında önemlidir. Aynı zamanda beyin gelişimi ve yetişkin davranışı ile karaciğer fonksiyonlarına da etki ederler.

Germ free farelerde motor aktivite yüksek, endişe ve panik azdır. Noradrenalin, dopamin ve HT5'in fazla olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca GF ve SPF (Spesific Pathogen Free-Kendine özgü patojen taşımayan) farelerin gen ekspresyonunun beyin 11 bölgesinde farklı bulunduğu, hipokampuslerinin farklı olduğu bildirilmiştir (57).

Domates ve patates gibi bitkilerde ve bazı hayvanlarda bulunan dopamin ve norepinefrin gibi bazı hormonlar, bağırsaklarda da sentezlenir (58).

İntiharla ilişkili en önemli nörokimyasal sistem serotonerjik sistemdir (54). Genetik olarak bakıldığında da intihar eden kişilerin serotonin taşıyıcı geninde normal bireylere göre farklılık bulunmuştur. Serotonin seviyesi; genetik, yetiştirilme tarzı, kolesterol ve stres gibi etkenlerle değişebilmektedir. Beyin omurilik sıvısı 5-hidroksiindol asetik asit (BOS 5 HIAA) ve serotonin kadınlarda daha yüksektir. Primatlarda kolesterol, serotonerjik etkiyi arttırır (59).

TPR (Tetra Trikopeptide Repeat) adı verilen ve davranışlarda etkisi olduğu düşünülen bir hormonun beyin türevli değil periferik olduğu tespit edilmiş, ancak sentez mekanizması modern teknikler ile kesin olarak açıklanamamıştır (54).

İlaç olarak kullanılan maddelerle davranışların değiştirilebildiğine örnek olarak, Desipramin adı verilen ve hormonlar üzerinde etkili olan ilacın, agresif davranışı arttırdığı örnek olarak verilebilir. Yine saldırganlık davranışı da ilaçlarla artırılıp azaltılabilmektedir (59).

Lesch-Nyhan (bir enzim hastalığı) hastalığında kendine zarar verme davranışı gözlemlenmiştir. Ayrıca, intihar eden kişilerin kan glikoz seviyelerinde ciddi azalmanın olduğu fark edilmiştir (59).

Genetik çalışmalarda HT ile triptofan ilişkisiz bulunmuş, HT-dopamin ilişkisi daha yoğun tespit edilmiştir (55).

2.2.7. Bazı bakterilerin sentezledikleri biyokimyasal maddeler

Gastrointestinal sistem en büyük immün organdır (6). Bu nedenle hem bağışıklıkta hem de genel metabolitlerin sentezinde bağırsakların etkinliğine sıklıkla rastlanır.

Clostridium tetani ve *Clostridium botulinum*'un nörotoksin ürettikleri tespit edilmiştir (57). Stres kaynağı olan ketokolamin bakterilerde de sentezlenir (8).

İlaç olarak satılan bazı ticari probiyotik karışımlarının, beyinden salınan nörotransmitter faktörlerin salınımında etkili olduğu tespit edilmiştir.

Anksiyetede önemli olduğu bilinen GABA adlı nörotransmitter maddenin, bağırsakta bulunan bakterilerce de sentezlendiği anlaşılmıştır (52).

Bağırsaklarda bulunabilen *Tetrahymena pyriformis* adı verilen protozoanın kortikotropin ürettiği tespit edilmiştir. Stresin, kortikotropin üretim mekanizmasını tetiklediği bilinmekle beraber diğer hastalıkların da habercisi olabilir. Katekolamin de stres ile alakalı bir hormondur ayrıca immün enfeksiyonları da etkilemektedir (58).

Clostridium perfringens'in norepinefrin üreterek kanser riskini arttırdığı bildirilmiştir (58).

2.2.8. Psikiyatrik hastalarda hormonal farklılıklar

Hormonların salınım saatleri farklıdır. Bu nedenle hormon analizleri ile alakalı çalışmalar bu bilgi doğrultusunda yapılmalıdır. Salınım saatleri dışında hormon seviyeleri birçok faktöre bağlı olduğundan bu tür çalışmalar belirleyici olmayabilir (60).

Depresyon hastaları üzerinde yapılan bir araştırmada Tiroksin, serbest triiyodotronin (ST3), Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH) fazla, Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TSH) az, vücut ısısı yüksek bulunmuştur (60).

Depresif hastalarda serotonin taşıyıcı gen alleline sahip 5-HT2a'nın intihar eden kişilerde fazla görüldüğü, Triptofan düzeyinde genetik olarak ilişki görülmediği, Dopamin düzeyinin genetik temeli olduğu bildirilmiştir (55).

2.2.9. Mikrobiyota tanı yöntemleri

Mikrobiyotanın tanınması, analiz edilmesi, içeriğinin tam olarak bilinmesi konusunda en yetkili uzmanlık alanı mikrobiyoloji bilimidir. Mikrobiyolojik yöntemler; klasik mikrobiyolojik analizler olarak tanımlanan makroskobik inceleme, mikroskopi, boyama yöntemleri, kültür yöntemleri ile başlayıp, ileri-gelişmiş yöntemler olan biyokimyasal ve moleküler yöntemlere kadar uzanır (64).

2.2.9.1. Bağırsak içeriği ve gaitanın analizi

Gaita, klinikte sıklıkla analizi istenen materyallerden bir tanesidir. Özellikle zehirlenme ve enfeksiyon hastalıklarında gaita testleri talep edilir. Ancak adli bilimler açısından gaita çok ihtiyaç duyulmayan, çabuk bozulan ve taşınması, saklanması zor olan bir bulgu türü olduğundan, suçun aydınlatılmasında pek kullanışlı değildir. DNA

içerme ihtimali kabızlık ve kanlı ishalde daha fazladır (64). Şüphelinin DNA veri bankasında profilinin bulunmadığı durumlarda gaita analiziyle ipuçları aranabilir. Ancak genellikle olay yerinde veya diğer kurumlarda toplanan bulgular arasında, gaita bulunmaz.

Gaita analizi için alınan gaita miktarı ceviz büyüklüğünde olursa her türlü analize uygundur. Protozoa araştırması için üç gün arka arkaya, bakteri için tek sefer örnek verilmesi yeterlidir. Gaita analizlerinde steril eküvyon vasıtasıyla sürüntü ile örnek alınabilir (61). Ancak anaerobik analiz yapılacaksa örneğin açıkta beklememesi ve gaitanın hava ile temas etmemiş kısımlarından örnek alınması tavsiye edilir (62). Gaita analizi için gaita miktarının fındık büyüklüğünde olması yeterlidir (63).

Gaita analizinde; fiziksel görünüm, renk, koku, kimyasal içerik, pH, mikrobiyoloji, parazitoloji, hemoloji gibi birçok konu farklı farklı değerlendirilir. Örneğin, gaitanın renginin, siyah olması, ıspanak yenildiğini, beyaz olması bizmut-demir içeren madde alındığını; sarı renk, sarılık ihtimalini; katran rengi, mide kanamalarını; renksizlik, safra kanal tıkanıklıklarını; kırmızılık bağırsak harabiyetlerini akla getirir (64).

2.2.9.2. Kültür Yöntemleri

Mikrobiyolojik yöntemlerden altın standart olarak halen kullanılan kültür yöntemleri gözle görülmeyen mikroorganizmanın gözle görülecek kadar çoğaltılması, istenen türlerin çoğaltılıp, istenmeyenlerin baskılanması, mikroorganizma grubunun anlaşılması, antibiyogram testleri, türlerin seyreltilmesi, saflaştırılması ve ileri testlere hazırlanması amaçlarıyla kullanılır. Geleneksel yöntemler altın standarttır. Ancak çok fazla emek ve çok farklı türde besiyerleri gerektirir. Ayrıca mikroorganizmaların tamamının laboratuvar şartlarında çoğaltılması neredeyse imkansızdır (64).

Bir mikroorganizma, gerekli şartlar sağlanabiliyor ise laboratuvar şartlarında da çoğaltılabilir. Kültür yöntemi ile mikroorganizmaların çoğaltılabilmesi için, canlının yaşayabileceği, temel yaşamsal ihtiyaçlarını karşılayabileceği ve dolayısıyla üreyebileceği bir ortama ihtiyaç vardır. Bu ortam besiyeri olarak adlandırılır.

Tüm bakteriler her türlü ortamda veya aynı besiyerinde çoğalamazlar. Çünkü her mikroorganizmanın farklı metabolik özellikleri vardır. Örneğin; *Bifidobacterium sp.* için gerekli ortam koşullarını en iyi sağlayan besiyeri “de mangrosa sharpe broth”tur. Bu besiyeri diğer mikroorganizmalar için uygun olmayabilir hatta zehirleyici etki gösterebilir (51).

Kültür yöntemi ile sadece kültüre edilebilir türler bulunabildiğinden diğer mikroorganizmalar gözden kaçırılır. Bu nedenle genetik yöntemler önemlidir. Örneğin; Bağırsak florasının % 10-50 arası kültüre edilebilir ve uygun besiyeri seçimi zordur (40).

Klasik mikrobiyolojik kültür yönteminin en önemli dezavantajı nicelik belirtememesidir yani bir örnekte bulunan mikroorganizma türlerinin sayısı kültür yöntemi ile tespit edilememektedir. Diğer bir dezavantajı tüm mikroorganizmaların kültür yöntemi ile çoğaltılamaması ve dolayısıyla tespit edilememesidir. Genetik yöntemlerin en önemli dezavantajı ise pahalı olmalarıdır. Kültür yöntemleri diğer ileri yöntemlere göre ucuzdur (39).

Her ne kadar her besiyerinin içerisinde bulunan maddelerin çeşidi ve bu maddelerin oranı farklılık gösterse de, bazı temel besin maddelerinin tüm besiyerlerinde olması gerekmektedir. Bu maddeler; su, karbon kaynağı, azot kaynağı, oksijen, karbondioksit, mineraller, hidrojen alıcı-verici maddeler ve gelişme faktörleridir (65). Bu temel maddelerin dışında; kan, safra, serum, maya özütü, yumurta, antibiyotikler,

haben sıvısı, tuz, et suları gibi maddeler de besiyeri içeriğine girebilir. Ortamın katılığı da agar adı verilen deniz yosunlarından elde edilen malzeme ile sağlanır.

Bağırsak florasında bulunan bakterilerin büyük bir kısmı anaerop bakterilerdir. Oksijen konsantrasyonunun ayarlanma gücülüğü dışında genel besiyeri veya kanlı agar gibi zenginleştirilmiş bir besiyeri birçok türün çoğalabilmesine olanak sağlar (66). Buradaki asıl problem, bağırsak florasının genişliği nedeniyle tüm türlerin çoğalma ihtimalinden dolayı aranan bakteri aileleri zor seçilir. Bu nedenle seçici olan belli bir grubun üremesine olanak sağlayan besiyerlerine ihtiyaç duyulur. Ayrıca bazı besiyerleri türe özgü olan, özellikle ihtiyaç duyulan maddeleri barındıran bir içeriğe sahiptir. Bu nedenle, her çalışmada aranan türlere özgü besiyeri kullanılması gerekmektedir.

2.2.9.3. Biyokimyasal tanı yöntemleri

Klasik kültür yöntemleri ile mikroorganizmanın grubu, koloni yapısı, kokusu, hemoliz özelliği, boyanma özellikleri bulunabilir. Bazen de seçici besiyerleri kullanılarak tür tayini de yapılabilir. Ancak bu analizler zaman ve emek açısından çeşitli zorluklara sebep olur. Akademik çalışmalara nazaran klinik testlerde ve rutin analizlerde, zaman ve emek daha da önem kazanır. Bu nedenle analizlerin hızlı, ucuz ve kolay olması gerekmektedir.

Rutin olarak yapılan analizlerde, klasik mikrobiyolojik yöntemlere nazaran biyokimyasal yöntemler daha pratik yöntemlerdir. Maliyet olarak klasik yöntemlerden pahalı ancak moleküler yöntemlerden ucuzdur. Özel cihaz gerektirmemesinden dolayı hızlı bir şekilde kullanıma giren ve hızla yayılan yeni testler mevcuttur. Bu testlerden birkaçından bahsedecek olursak; API, enzim testleri, Vitek2, MALDI-TOF, Enterotube, Minitex, Cristal ID, Micro ID, Rap ID, Biolog gibi çeşitli ticari identifikasyon kit ve otomatize sistemler sayılabilir (67).

Hızlı tanı yöntemleri 1960'tan sonra kullanılmaya başlanmıştır. Biyokimyasal immunolojik, genetik ve biyosensör yöntemler hızlı tanı yöntemlerindedir. Beyin türevli nörotrofik faktör proteinleri ise ELIZA ile ölçülür (52).

Hızlı Tanı Kitleri arasında API adı verilen ticari bir identifikasyon kiti bulunmaktadır. Bu kit, içerisinde 21 adet farklı biyokimyasal madde bulunduran kuyucuklardan ibarettir. Bu kuyucuklara saf hale getirilmiş olan bakteri kolonisinden birer damla aktarılır. Saf koloninin süspansiyonu edilmesiyile elde edilen sıvı maddenin bu kuyucuklara ekimi sonrasında, API kiti inkubasyona bırakılarak 24 saat sonra renk değişimleri izlenir. Manuel olarak veya bilgisayar programları ile desteklenmiş sistemlere renk değişimleri kodlanarak ortaya çıkan formülle, saf koloninin türü tespit edilmiş olur. API 20A, API 20C, API 20E, API 20N gibi farklı mikroorganizma gruplarına göre özel ticari kitler bulunmaktadır (75).

Anaerobik analizlerde API 20A kiti kullanılır. Bu kitin adında geçen “20” kuyucuk sayısını, “A” ise Anaerobik kelimesinin ilk harfidir. Diğer API kitlerinden farklı olarak birkaç kuyucuğun üzeri gliserin ile kapatılarak anaerobik ortam sağlanır (75).



Şekil 4: Bakterileri biyokimyasal özelliklerine göre ayıran API kiti.

Aras ve arkadaşlarının (2011) yapmış olduğu bir çalışmada **API** kitlerinin güvenilirliğinin % 96, Vitek otomatize identifikasyon sisteminin güvenilirliğinin % 94 olduğu tespit edilmiştir. Serolojik identifikasyon testlerinin güvenilirliği ise % 99 olarak bildirilmiştir. ELISA da oldukça güvenilir bir testtir ancak sadece aranan mikroorganizmaların varlığını veya yokluğunu bildirir, tür tayini yapmaz. Biyosensörler de güvenilir sistemler arasında yer alırlar. Biyolojik olayı elektiksel sinyallere dönüştürürler. % 99 duyarlılıktadırlar. Genellikle gıda ve savunma endüstrisinde kullanılırlar (67).

Son zamanlarda, mikroorganizmaları kimyasal içeriğine göre ayırt eden, MALDİ-TOF adı verilen ve işlev olarak VITEK otomatize sistemine benzer çalışma sistemi olan biyokimyasal analiz yöntemi mevcuttur. Bu yöntem hızlı ve özgün bir yöntemdir. Ancak, analiz öncesinde aranan türün kültüre edilerek saflaştırılması ve cihaza saf koloni olarak yüklenmesi gerekmektedir. Aynı anda 96 türün birkaç dakika içerisinde tiplendirilmesine olanak sağlayan bu sistemin, cihaz ve kit maliyeti yüksektir (68).

2.2.9.4. Moleküler tanı yöntemleri

Son yılların en popüler, en çok kullanılan ve birçok çalışmanın temelini oluşturan moleküler yöntemler, mikrobiyota çalışmaları için de kullanılmaktadır. Birçok biyokimyasal analizin kültür aşamasından sonra kullanılması gerektiği gerçeği, kültürü yapılamayan veya yapılması zor olan türler için moleküler tanı yöntemlerini zorunlu hale getirmiştir (69).

Her ne kadar moleküler tanı yöntemleri maliyetli olsa da gün geçtikçe teknolojik ilerlemeler sayesinde kit maliyetleri de düşmüştür. Moleküler tanı yöntemlerinin bir diğer dezavantajı nitelikli personel ihtiyacıdır (68). Bu nedenle akademisyenlerin en önemli görevlerinden bir tanesi de bu konuda uzman kişilerin yetiştirilmesidir.

Moleküler tanı yöntemlerinin temeli Polymerase Chain Reaction (PCR) olarak adlandırılan, DNA iplikçığının çoğaltılarak ölçümü esasına dayanan sistemdir. Kültür yöntemlerine nazaran çok az miktardaki mikroorganizma türünün bile varlığını tespit edebilmesi, ölü mikroorganizmanın DNA'sını bile çoğaltabilmesi, hızlı olması ve rutine girmiş olması en büyük avantajlarıdır (69).

Genetik yöntemler DNA ve RNA'nın tespitine dayanır. Yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahiptirler. Anaerop kültür ile mikroorganizmaların % 30'u bulunabilirken dizi analizi ile ise floradaki mikroorganizmaların % 75'ini bulunabilir. Çünkü bakteriyel DNA'ların genomları birbirine yakın olduğundan dolayı spesifite sınırlıdır (69).

Son yıllarda özellikle mikrobiyota çalışmalarında 16S rRNA analizleri dikkat çekmiştir. DNA analiz yönteminden farklı olarak miktar tayini yapabilmesi, 16S rRNA analizinin en önemli artısıdır (41). 16S rRNA kültüre edilemeyen mikroorganizmaların tanımlanmasında kullanılır. Yaklaşık 16000 gen içeren 16S rRNA analizi ile tür ve alt tür düzeyinde identifikasyon yapılır. Çoğaltma işlemi sonrasında ribozomal gen bank Greengenes ve Silva gibi veritabanları kullanılarak çoğaltılan RNA profili sisteme tanıtarak identifikasyon tamamlanır (69). Dizi analiz cihazı gerektirmesi ve kitlerin çalışmaya özgü tasarlanması gerektiğinden maliyetli bir yöntemdir.

Moleküler tekniklerin gelişmesiyle Multichip, Microarray gibi çoklu lokus DNA çoğaltım sistemleri de geliştirilmiştir (45). Hem çoğaltım hem de var yok analizleri yapılabilmekte ayrıca miktar tayini de yapılabilmektedir (41).

DNA çoğalırken, DNA miktarındaki artışı eş zamanlı olarak gözlemlemek de mümkündür. Örneğin **SYBR Green** adı verilen bir yöntemde; kullanılan floresan boya sadece çift zincirli DNA'ya bağlandığından dolayı, çoğalan DNA miktarındaki artışa paralel olarak Real-Time PCR cihazında okunan floresanın miktarı da eş zamanlı olarak artar. Çoğaltımın başında, çift zincirli DNA molekülü, primerler ve "SYBR Green"

boyası bulunmaktadır. Bağlı olmayan serbest DNA molekülü çok az bir floresan ışımı yapar. Primerler bağlanıp uzama başladığında boya molekülü çift zincirli DNA'nın arasına girer ve floresan yayılımını başlar. İlk döngülerde sinyal zayıftır. Ürün miktarı arttıkça floresan miktarı hızla artar ve bu artış "Real-Time" cihazının monitöründen izlenebilir (70).

PCR reaksiyonunun son zamanlarda kullanımını artan ve başarılı olduğu değerlendirilen bir diğer türü Droplet PCR'dir. Droplet dijital PCR (ddPCR) standart bir eğriye ihtiyaç duymadan nükleik asitlerin mutlak kantitatif ölçümüne olanak sağlar. PCR reaksiyonunda kullanılan **CT değeri Cycle Threshold** kelimelerinin baş harflerinden olup, çoğalan zincirlerin cihaz tarafından fark edilmeye başladığı ve dolayısıyla anlamlılık seviyesini belirttiği noktayı tespit eder. Bu bilgi ile logaritmik şekilde çoğalan DNA kopya sayılarının ölçülmesiyle mikroorganizmalar sayısal olarak ölçülmektedir.

3. Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda, Adli Tıp Kurumu'na gelen ve ölümünden 24 saat geçmeden otopsi yapılan 50 olgu ile kontrol grubu olarak intihar dışında ölüm raporu verilen 50 olgunun, otopsi esnasında, sigmoid kolon ve rektum arasından doku bütünlüğünü bozmadan **gaita örneği** alınması planlanmıştır.

3.1. Materyal:

Adalet Bakanlığı İstanbul Adli Tıp Kurumu Başkanlığı'nın 31/01/2017 tarih ve 21589509/26 sayılı onayı (Ek: 1) ile Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesine gelen vakalara bağlı olarak örnek toplandığından dolayı, 07.07.2017'de örnek toplama işlemine başlanmış, toplama işlemleri kesintisiz olarak devam etmiş ve 22.05.2018 tarihinde son örnek alınmıştır. Bu tarihler arasında 58 ası ve 45 intihar dışı ölüm vakalarına ait örnekler toplanmıştır. İntihar dışı ölüm olarak daha çok trafik kazaları tercih edilmiştir. Çünkü diğer ölüm türlerinde ölüm sebebi trafik kazalarına nazaran daha şüpheli olabilmektedir.

Mikrobiyal örneklerimiz, Adli Tıp Kurumu tarafından görevlendirilen bir adli tıp uzmanı tarafından toplanmış ve otopsi sonrasında tarafımıza teslim edilmiştir. Örneklerimiz otopsi esnasında karın boşluğu açılmış vaziyette iken cesedin sigmoid kolon ve rektum arasındaki kısımdan daha önceden tarafımızca hazırlanarak Adli Tıp Uzmanına teslim edilen ve sıvı besiyeri içerisinde bulunan eküvyon ile toplanmıştır. Alınan numuneler Enstitümüz Adli Mikrobiyoloji ve Parazitoloji laboratuvarına getirilmiş ve mikrobiyolojik yöntemlerle analiz edilmiştir.

Tez çalışmamızın örnek toplama aşaması, diğer aşamalar ile eş zamanlı olarak yürütülmüştür. Çünkü alınan örnekler iki saat içerisinde laboratuvara ulaştırılmış ve hemen çalışılmaya başlanmıştır. Hedeflenen sayı olan 100 materyal yerine 103 otopsi

materyali toplanmıştır. Bu materyallerden 77 (% 74,8) tanesi erkek, 26 (% 25,2) tanesi kadın cesedine aittir. Gaita numunesi alınan en genç vaka 10 yaşında trafik kazası sonucu ölen şahıs; en yaşlı vaka ise 87 yaşında trafik kazası sonucu hayatını kaybeden şahsa ait örneklerdir. İntihar eden şahıslardan en genci 13 yaşında bir kadın, en yaşlı bireyin ise yine 77 yaşında bir kadın olduğu tespit edilmiştir.

Toplanan numunelerin yaş ve cinsiyet dışındaki diğer bilgileri Adli Tıp Kurumu'dan edinilememiştir. Gaita örneği toplanan vakalara ait; eğitim durumu, beslenme alışkanlıkları, ilaç-madde kullanım durumu, sigara veya alkol bağımlılığı, medeni hali ve benzeri sosyo-demografik bilgiler edinilememiştir.

Steril eküvyon ile yaklaşık fındık büyüklüğünde alınan gaita örnekleri, alındığı anda anaerobik kültür yönünden inceleme yapılacak hassasiyetle toplanmıştır. Alınan örnekler, anaerobik mikroorganizmaların muhafazası için Fluid Thioglycollate Medium (THIO) sıvı besiyerine konulmuştur. Bu besiyerinin kullanılma amacı; anaerobik mikroorganizmalara oksijensiz ortam sağlamasıdır. Anaerobik çalışmalarda, taşıma ve saklama için, soğuk ve karanlıkta saklanması gereken ancak bunun dışında hassasiyeti olmayan thioglukolatlı buyyon sıvı besiyeri kullanılmalıdır (65).

Aerobik kültür için ise Triptic Soy Buyyon (TSB) sıvı besiyeri kullanılmış, örnekler daha önce hazırlanan besiyeri içerisine, otopsi esnasında konularak yaklaşık bir saatlik süre zarfında soğuk zincir kutusunda laboratuvara taşınmıştır. Her örnek için bir adet anaerobik kültür, bir adet aerobik kültür için olmak üzere ikişer adet örnek toplanmıştır.

Soğuk zincir kutusu içerisinde laboratuvara intikal ettirdiğimiz örnekler, zaman kaybetmeden aerop ve anaerop mikrobiyolojik kültür yönünden, Kanlı Agar, Çikolata Agar, Kanamisin-Vankomisin-Laked Blood Agar, Paromisin agar, Endo Agar, Mac

Conkey Agar, Malt Agar gibi besiyerlerine ekilmiş, örneğin kalan kısmı moleküler genetik analiz için -20°C 'de saklanmıştır.



Şekil 5: Tryptic Soy Buyyon ve Fluid Thioglycollate Medium sıvı besiyerleri içinde muhafaza edilmiş gaita örnekleri.

3.2. Kültür Yöntemleri:

Örneklerimiz ilgili kültür yöntemleri ile Gram negatif bakteri, Gram pozitif bakteri yönünden ilgili plaklara steril ekim kabini içinde ekilerek araştırılmıştır. Ayrıca çalışmamızda özellikle spesifik mikroorganizmalar için laboratuvar koşullarında, ticari toz besiyerlerinden hazırladığımız seçici besiyerleri kullanılmıştır.



Şekil 6: Ticari toz besiyerinden MacConkey ve TSB besiyeri hazırlanması.

Seçici besiyerleri kullanmaktaki amacımız; çok geniş bir floraya sahip olan gaita örneğinde aradığımız türlerin bulunabilmesidir. Kültür yöntemleriyle üreyen mikroorganizmalar genel olarak ileri biyokimyasal yöntemlerle tanımlanmıştır. Ancak çalışmamızın temelinde, kültürü yapılamayan mikroorganizmaların tanımlaması istendiğinden gaita örneğinde bulunan tüm mikroorganizmalara ait DNA'lar izole edilerek aranan türler moleküler yöntemlerle nitelik ve niceliksel olarak tespit edilmiştir.



Şekil 7: Hazırlanmış besi ortamları



Şekil 8: Ekim Kabini

Çalışmamızda her ne kadar moleküler esaslı tiplendirme yapılmış olsa da, bağırsağın genel bir mikrobiyal florasının çıkarılması amacıyla kültür yöntemleri ile de analiz yapılmıştır. Ekim sonrasında inkübasyon için hazırlanan plaklar, oksijenli ortam için direkt olarak ekim kabinine konulmuş, anaerop türler için anaerobik jar kullanılmıştır.



Şekil 9: Anaerobik Jar



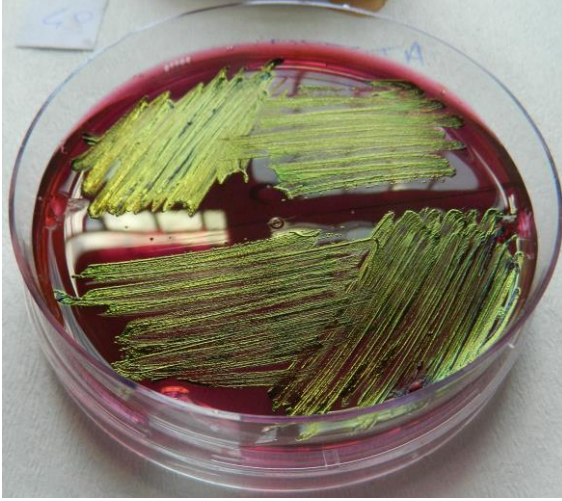
Şekil 10: Besiyerlerinin saklanması



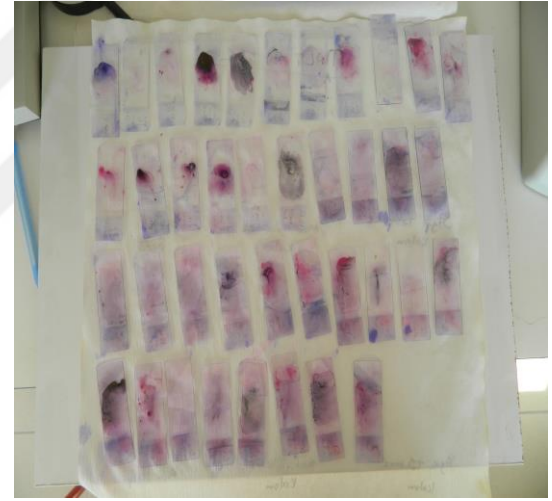
Şekil 11: Etüve yerleştirilen plaklar



Şekil 12: Üreme gözlenen plaklar

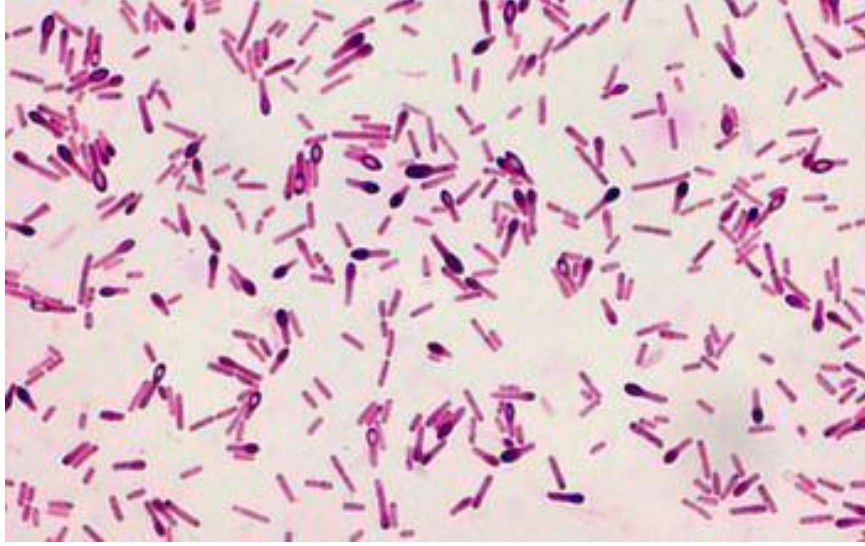


Şekil 13: Mac Conkey besiyerinde üreyen *Escherichia coli* kolonileri.



Şekil 14: Boyanmış Lam görüntüleri

Kültürü yapılan türler öncelikle fenotifik inceleme için makroskobik olarak, daha sonra mikroskobik olarak incelenmiş, boyama yöntemleri ile gram boyama özellikleri anlaşılmaya çalışılmıştır.



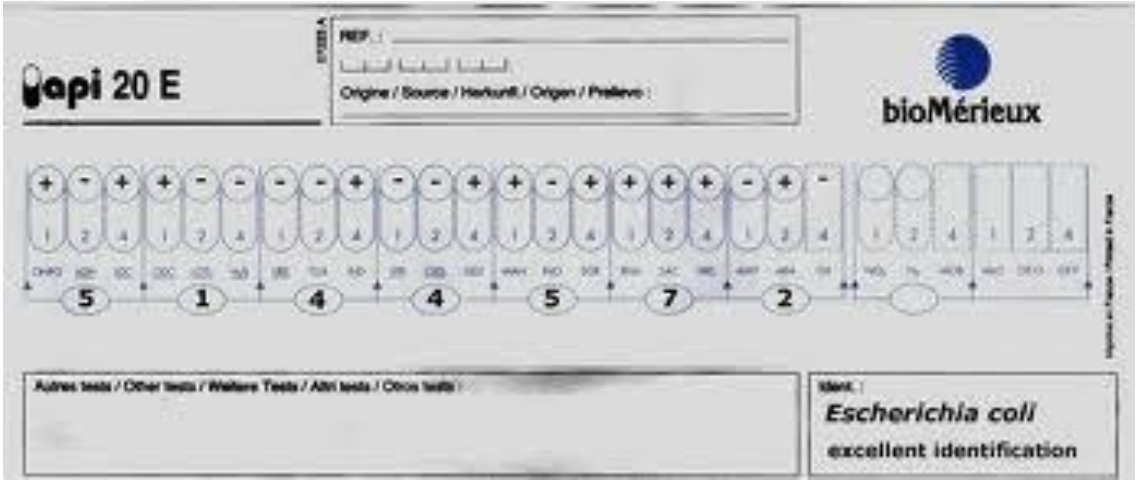
Şekil 15: *Clostridium sporogenes*'in mikroskop görüntüsü.

3.3. Biyokimyasal Tanı:

Kültür yöntemleri ile çoğaltılan türler, Biomeriux firmasına ait API 20A, 20E isimli identifikasyon kiti ile de tiplendirilmiştir. Bu yöntem; besiyeri içerisinde üreyen mikroorganizmalardan öze yardımıyla bir saf koloni alınması ve bu koloninin solüsyon içerisinde homojen olarak çözülmesinden sonra API kitine ait kuyucuklara ekim yapılması esasına dayanır. Ekimi yapılan API stripleri, besiyeri gibi etüv içerisinde 24 saat inkübe edilir. İnkübasyon sonrasında, bazı kuyucuklara, API kullanma klavuzunda belirtildiği gibi ek solüsyon damlatılarak renk değişimleri gözlenir. Kuyucuklardaki renk değişimleri API tanımlama barkodlarına kodlanarak veya Biomeriux firmasının internet sitesinde bulunan bilgisayar destekli programa veri girişleri yapılarak tür tayini yapılır.



Şekil 16: API 20A Biyokimyasal test kitine ait örnek bir görüntü.



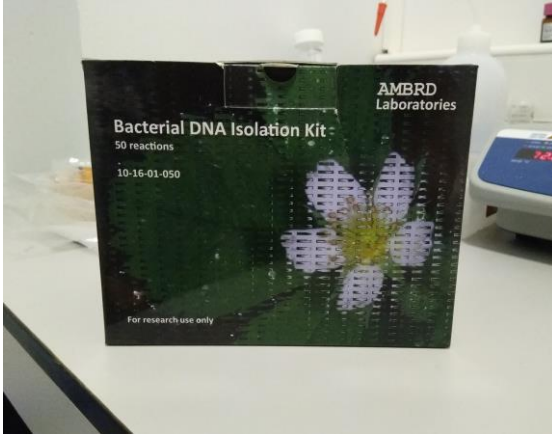
Şekil 17: *E. coli*'nin tanımlandığı API 20E kitine ait değerlendirme barkodu.

3.4. Moleküler Tanı:

Gaita örneklerinde bulunan mikroorganizmaların büyük kısmının kültür yöntemleri ile çoğaltılamaması nedeniyle moleküler tanı yöntemi ile mikroorganizmalar tanımlanmıştır. İntihar örneklerinden alınan gaita örnekleri ile trafik kazası sonucu vefat etmiş kişilerin bağırsaklarından alınan gaita örneklerinde aranan türler kıyaslanmıştır. Aradığımız türler arasında, davranışlar ile ilgili olduğu değerlendirilen; *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium* ve *Lactobacillus* cinslerine ait türler **SYBR Green yöntemi** ile araştırılmıştır.

Enstitümüz öğrenci laboratuvarında sekans analizi ve hücre sayısı ölçüm cihazı olmadığından dolayı; -20 °C’de bekletilen gaita örnekleri, krosjen adlı genetik tanı merkezi ile hizmet alım sözleşmesi yapılarak, firmanın genetik laboratuvarında tanımlanmıştır.

İzolasyon aşamasında; Bakteriyel izolasyon için silika spin kolon teknolojisi kaynaklı ticari AMBRD kiti kullanılmıştır. Bu kit içerisinde bulunan 5 farklı solüsyon, belirli miktar ve sürelerde gaita örneklerinden alınan numunelerle muamele edilerek saf DNA elde edilmiştir.



Şekil 18: AMBRD marka ticari bakteriyel izolasyon kiti.



Şekil 19: DNA Ölçüm Cihazı

DNA ölçümü aşamasında; izole edilen bakteriyel DNA’lar Qubit 2.0 ve NanoDrop marka ölçüm cihazı ile test edilmiş, PCR öncesi DNA miktarları ölçülmüştür.

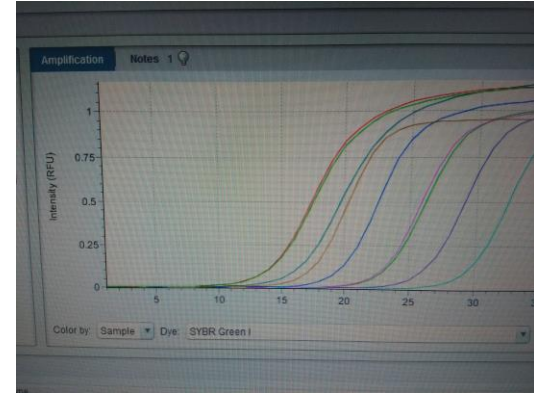
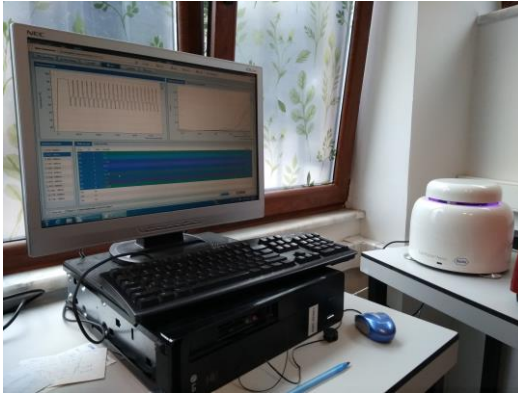
Ön PCR aşamasında; PCR için gerekli olan karışımlar saf DNA’ya eklenerek Real-Time PCR cihazına hazır hale getirilmiştir.

Real-time PCR, Roche marka Lightcycler Nano model cihaz ile yapılmış ve sonuçlar eş zamanlı olarak izlenmiştir.

SYBR Green yöntemi; Real-Time PCR ile beraber kullanılan floresans boya ların yardımıyla uzayan DNA ipliğinin tespit edilmesi temelli bir yöntem olup çalışmamız için en uygun olan yöntemdir. 16S rRNA sekanslama işlemi de çalışmamızda kullanılabilen bir yöntemdir. Ancak SYBR Green yönteminin uygulanması maliyet açısından daha uygun görülmüştür.



Şekil 20: Real Time PCR Cihazı



Şekil 21: Real Time PCR cihaz görüntüsünün ekrandan izlenmesi.

Droplet Dijital PCR aşamasında; PCR sonrası gaita numunesinde varlığı tespit edilen bakterilerin miktarı droplet dijital PCR yöntemi ile ölçülmüş ve kontrol grubu ile kıyaslanmıştır.

İntihar vakaları ile kontrol grubunun, bağırsak mikrobiyotalarının barındırdığı mikroorganizmaların tanımlanması ve niceliksel olarak ölçümü IBM tarafından piyasaya sürülen SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 22 paket programı yardımı ile istatistiki olarak yorumlanmıştır.



4. Bulgular

Kültür yöntemi kullanılarak yapılan klasik mikrobiyolojik analizler sonucunda gaitada sıklıkla rastlanan kolonilerin, API 20A ve API 20E kiti ile identifikasyonları yapılmış, tanımlanan bakteriler aşağıdaki tabloda listelenmiştir (Tablo I).

Tablo I: Kültüre edilen örneklerde sıklıkla rastlanan bakteriler.

Mikroorganizma adı	Sıklığı	Özelliği
<i>Actinomyces israelii</i>	++++	Anaerob, Gram pozitif, basil,
<i>Bacteroides caccae</i>	+	Anaerob, Gram negatif, basil,
<i>Bacteroides ovatus</i>	++++++	Anaerob, Gram negatif, basil,
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	++++++	Anaerob, Gram negatif, basil,
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	+	Anaerob, Gram negatif, basil,
<i>Bacteroides vulgatus</i>	+	Anaerob, Gram negatif, basil,
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	+	Anaerob, Gram pozitif, dallı basil,
<i>Bifidobacterium breve</i>	+	Anaerob, Gram pozitif, dallı basil,
<i>Bifidobacterium ssp.</i>	+++++	Anaerob, Gram pozitif, basil,
<i>Bifidobacterium dentium</i>	+	Anaerob, Gram pozitif, dallı basil,
<i>Clostridium butyricum</i>	++	Anaerob, Gram pozitif, basil,
<i>Clostridium beijerinckii</i>	+++	Anaerob, Gram pozitif, basil,
<i>Escherichia coli</i>	+	Anaerob, Gram negatif, basil,
<i>Fusobacterium varium</i>	++	Anaerob, Gram negatif, Sporsuz basil,
<i>Fusobacterium mortiferum</i>	+++	Anaerob, Gram negatif, Sporsuz basil,
<i>Parabacteroides distasonis</i>	+	Anaerob, Gram negatif, basil,
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	+	Anaerob, Gram negatif, basil,
<i>Prevotella bivia</i>	+	Anaerob, Gram negatif, basil,

<i>Prevotella disiens</i>	++	Anaerob, Gram negatif, basil,
<i>Prevotella intermedia</i>	++	Anaerob, Gram negatif, basil,
<i>Propionibacterium avidum</i>	++	Fakültatif Aerob, Gram pozitif, kok,

İzolasyon aşamasından sonra toplanan örneklerin tamamının içerdikleri saf DNA miktarları NanoDrop Cihazı ile ölçülmüş, değerler tabloda gösterilmiştir (Tablo II).

Tablo II: Tüm örneklere ait bakteriyel saf DNA miktarları.

Örnek Grubu	DNA miktarı (Nanogram / Mikrolitre)
Ası	9,05
Kontrol Grubu	11,40
Genel Ortalama	10,23

Otopsi esnasında ası ve kontrol grubuna ait gaita örneklerinin sıvı besiyerleri içerisine konulması ve moleküler tanı için saklanması sonrasında genetik laboratuvarına soğuk zincir kutuları içerisinde nakilleri yapılmış, taşınan örnekler SYBR Green moleküler testleri ile tanımlanmış, örneklerimize ait PCR sonuçların ortalaması Cycle Threshold (CT) birimine göre aşağıda gösterilmiştir (Tablo III).

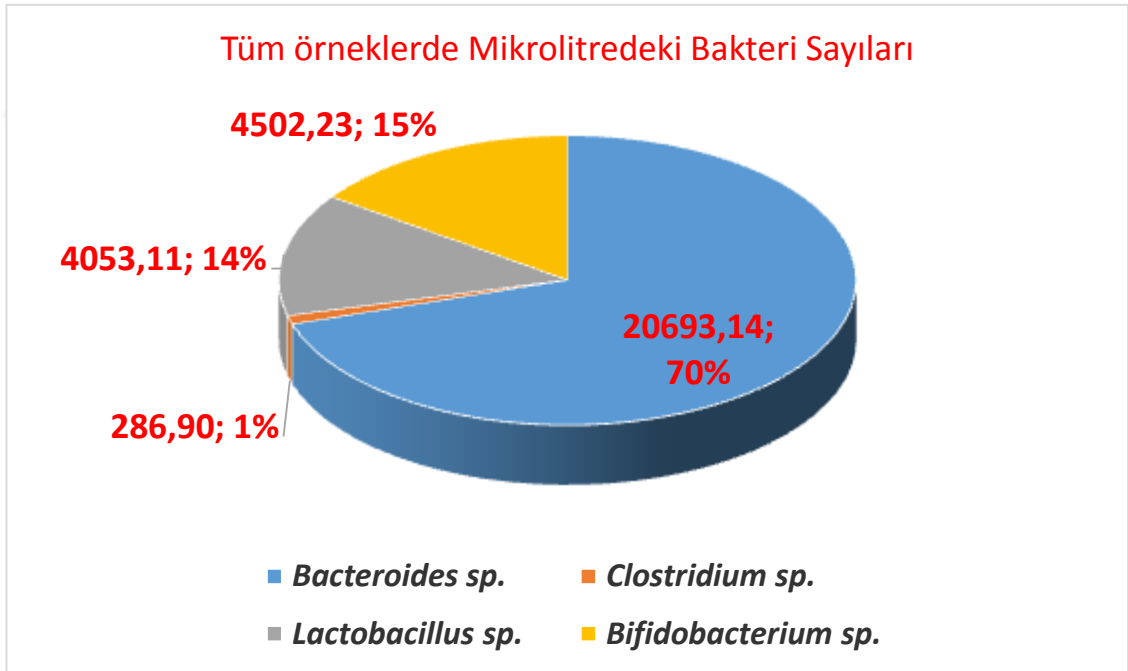
Tablo III: Ası ve kontrol grubuna ait gaita örneklerinde üreyen mikroorganizmaların Cycle Threshold (CT) birimine göre üreme dağılımı

Örnek Grubu	<i>Bacteroides</i>	<i>Clostridium</i>	<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>
Ası	25,63	22,31	26,34	25,79
Kontrol Grubu	24,80	24,41	24,21	25,56
Genel Ortalama	25,21	23,36	25,28	25,67

Örneklere ait saf DNA'ların Reel-Time DNA analizi sonuçlarına göre hesaplanan 1 mikrolitre karışık DNA içerisinde bulunan ve tabloda bulunan ilgili bakteriye ait DNA iplikciği ve bakteri hücre sayılarının ortalaması aşağıda gösterilmiştir. (Tablo IV).

Tablo IV: Ası ve kontrol grubuna ait gaita örneklerinde üreyen mikroorganizmaların mikrolitredeki bakteri sayısı

Örnek Grubu	<i>Bacteroides</i>	<i>Clostridium</i>	<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>
Ası	20693,14	286,90	4053,11	4502,23
Kontrol Grubu	16781,93	4003,58	2553,54	1583,20
Genel Ortalama	18737,53	2145,24	3303,32	3042,72



Şekil 22: Tüm örnekler için florada bulunan bakterilerin sayısal olarak dağılımı.

Real time PCR cihazı ile çoğaltılan ve Droplet Dijital PCR cihazı ile ölçümü yapılan bakterilerden üreme değeri anlamlı olanlar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo V).

Tablo V: Ası ve kontrol grubuna ait gaita örneklerinden üreme değeri anlamlı bulunanların CT değerine göre üreme dağılımı

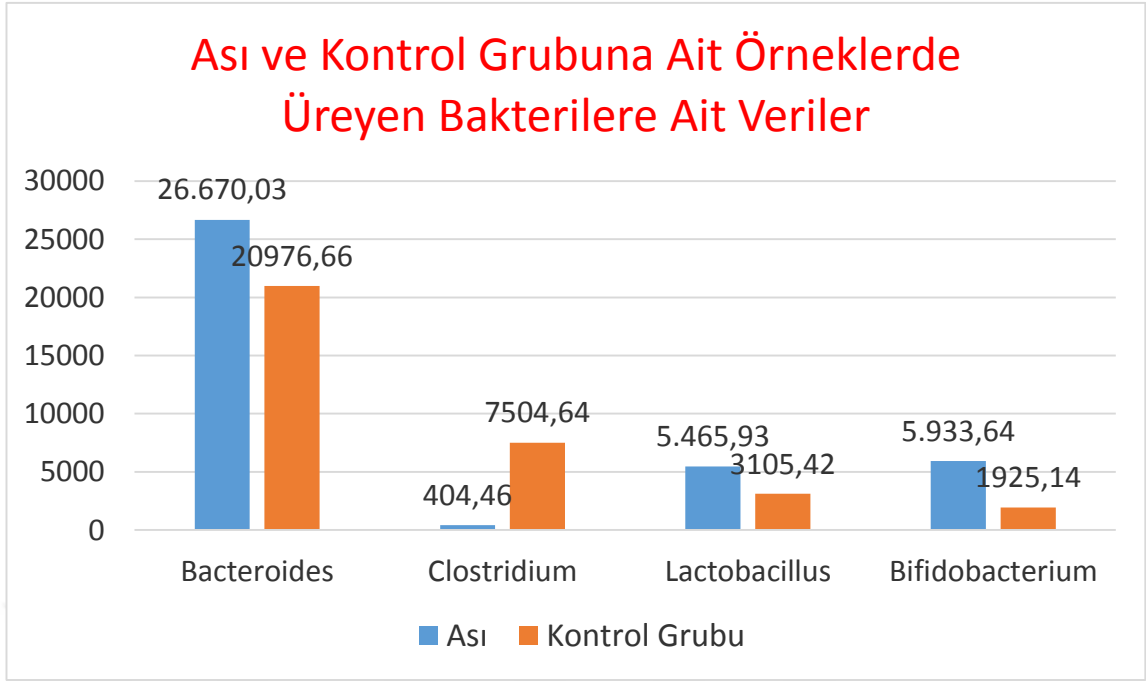
Örnek Grubu	Bacteroides	Clostridium	Lactobacillus	Bifidobacterium
Ası	23,35	23,35	23,35	23,35
Kontrol Grubu	23,35	23,35	23,35	23,35
Genel Ortalama	23,35	23,35	23,35	23,35

Real time PCR cihazı ile çoğaltılan ve Droplet Dijital PCR cihazı ile ölçümü yapılan bakterilerden üreme değeri anlamlı olanlarda mikrolitredeki bakteri sayıları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo VI).

Tablo VI: Ası ve kontrol grubu örneklerinden üreme grafikleri anlamlı olanların mikrolitredeki bakteri sayısı

Örnek Grubu	<i>Bacteroides</i>	<i>Clostridium</i>	<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>
Ası	26670,03	404,46	5465,93	5933,64
Kontrol Grubu	20976,66	7505,33	3105,42	1925,14
Genel Ortalama	23823,35	3954,90	4285,67	3929,39

Tez çalışmamızın özeti olan ve intihar sonucu ölen kişiler ile kontrol grubunun bağırsak floralarında davranışlara etkisi olduğu düşünülen türlerin niceliksel olarak sayısı, karşılaştırmalı olarak aşağıdaki grafikte gösterilmiştir (Şekil 23).



Şekil 23: Ası ve kontrol grubu örneklerinden üreme grafikleri anlamlı olanların mikrolitredeki bakteri sayısı.

Otopsi esnasında gaita numunesi alınan bireylerden ası suretiyle intihar edenlerin cinsiyet dağılımı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo VII).

Tablo VII: Ası suretiyle intihar eden bireylerin cinsiyetlerine ait istatistiki veriler

Örnek Grubu	Sayı	Yüzde
Erkek	42	72,4
Kadın	16	27,6
Toplam	58	100,0

Kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (VIII).

Tablo VIII: Kontrol grubunun cinsiyetlerine ait istatistiki veriler

Örnek Grubu	Sayı	Yüzde
Erkek	35	77,8
Kadın	10	22,2
Toplam	45	100,0

Çalışmamızda gaita örneği alınan tüm bireylerin cinsiyet değerlerine ait istatistiki veriler aşağıdaki tabloda sunulmuştur (Tablo IX).

Tablo IX: Tüm örneklerin cinsiyetlerine ait istatistiki veriler

Örnek Grubu	Sayı	Yüzde
Erkek	77	74,8
Kadın	26	25,2
Toplam	103	100,0

Örnek alınan bireylerin ölüm tarihindeki yaşlarının ortalaması medyan varyans ve benzeri kriterlere göre veri dağılımları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo X).

Tablo X: Örnek alınan bireylerin ölüm tarihindeki yaş durumları

Veri	Değer	Standart sapma
Yaş ortalaması	40.03	1,59
Medyan	38	
Varyans	260,9	100,0
Standart sapma	16.15	
En küçük yaş	10	
En Büyük Yaş	88	
Fark	78	
Skewness (Çarpıklık)	0,485	0,238
Kurtosis (Basıklık)	- 0,27	0,472

İntihar sonucu ölümü gerçekleştiren bireylerin ölüm tarihlerine denk gelen mevsim ile intihar sayıları aşağıda gösterilmiştir (Tablo XI).

Tablo XI: Örnek alım mevsimine göre intihar olgularının meydana geliş sıklığı

Mevsim	İntihar Sayısı	Yüzde
İlkbahar	8	13,8
Yaz	13	22,4
Sonbahar	22	37,9
Kış	15	25,9

Alınan otopsi örneklerinin moleküler tanısı sonrası elde edilen değerlere ait ki-kare testi sonuçları aşağıdaki tabloda sunulmuştur (Tablo XII).

Tablo XII: Örnek alınan bireylere ait ki-kare testi

Veri	Değer	Standart sapma
Pearson Ki-Kare değeri	6,000 ^a	4
Likelihood Oranı	6,592	4
Sıralar arası ilişki	2,000	1

5. Tartışma

İntihar davranışı özetle, kişinin istemli olarak yaşamına son vermesi olarak tanımlanmış olup, bu durum vaka olarak kayıtlara geçmektedir. Kişinin intihar etmesi çok farklı sebeplere dayandığından dolayı bazı vakalarda neden intihar ettiği bile tahmin seviyesini aşamaz. Çalışmamızda, gaita örneği alınan kişilerin psikolojik otopsi yapılmayıp sadece bağırsak örnekleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığından, intihar olayının ekonomik, kültürel, toplumsal sebepleri araştırmamızın kapsamının dışında tutulmuştur.

İntihara teşebbüs eden şahısların büyük kısmında, bipolar bozukluk ve kaygı gibi psikiyatrik rahatsızlıkların varlığının belirlendiği (4, 5), tezimizin genel bilgiler kısmında belirtilmişti. Çalışılan örnekler, bilgilendirilmiş onam formu veya hasta rızası ile alınmamış, Adli Tıp Kurumunun onayı ile alınmıştır. Bu nedenle bahse konu kurumdan alınan örneklerle ilgili pek fazla bilgi alınamamıştır. Çalışmamız post-mortem çalışma olduğundan dolayı; örnek gurubu ile görüşülememiş, anket vb. yöntemler ile bilgi alımı teknik olarak yapılamamıştır. Bu nedenle intihar etmiş kişilerin psikiyatrik durumları ile alakalı veri bulunamamıştır.

Psikiyatrik rahatsızlıklar ile bağırsak florası arasındaki ilişki hayvan deneylerinde incelendiği çalışmamızın genel bilgiler kısmında anlatılmıştı (7, 8, 10, 11). Bu deneyler özel şartlarda yetiştirilen deney hayvanlarının çeşitli testlere tabi tutulması ile gerçekleştirilmiştir. Araştırıldığı kadarıyla deney hayvanlarında dahi post-mortem araştırma yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda ise başarıya ulaşmış intiharlar çalışılmıştır. Çalışmamız bu konudaki birçok çalışmadan farklı olarak insandan alınan post-mortem örneklerin analiz edilmesiyle tamamlanmıştır.

Çalışmamızda, intihar edenlerin psikolojik otopsi yapılmadığından ve elde edilen veriler kısıtlı olduğundan dolayı örnek alınan ex şahısların, psikiyatrik geçmişi

ile beraber psikiyatrik hastalıkları, ilaç kullanıp kullanmadıkları, madde kullanım alışkanlıkları, antibiyotik kullanım durumları, diğer tedavi durumları veya florayı etkileyecek birtakım bilgileri elde edilememiştir.

Çalışmamızda, ası suretiyle intiharların diğer intihar türlerine oranı elde edilememiştir. Çünkü Adli Tıp Kurumu'na gelen intiharlardan sadece ası olaylarından materyal toplamış olup, diğer intihar türleri hakkında bilgi bulunmamaktadır. Çünkü ası suretiyle intiharın diğer intihar türlerine göre daha güvenilir olduğu Adli Tıp Uzmanları tarafından öğrenilmiştir. Örneğin, yüksekte düşme vakasının kazayla veya istemli atlama olup olmadığı; zehirlenme vakasının taksirle veya kasten mi olduğu tam olarak bilinmemektedir.

Mikrobiyal örneklerimiz, Adli Tıp Kurumu tarafından görevlendirilen bir adli tıp uzmanı tarafından toplanmış ve otopsi esnasında tarafımıza teslim edilmiştir. Çünkü gelen örnekler adli delil niteliği taşıdığından ve örnek alınması için cerrahi bir müdahale gerektiğinden dolayı araştırmacının nezaretinde adli tıp uzmanı tarafından alınmıştır.

Çalışmamızda, Adli Tıp Kurumu'na gelen ve ölümünden 24 saat geçmeden otopsi yapılan 50 olgu; kontrol grubu olarak ise intihar dışında ölüm raporu verilen 50 olgunun otopsi esnasında sigmoid kolon ve rektum arasından doku bütünlüğünü bozmadan gaita örneği alınması planlanmıştır. Ancak, otopsi için gelen vakalara bağlı olarak örnek toplandığından dolayı 07.07.2017 ile 22.05.2018 tarihleri arasında 58 ası, 45 intihar dışı ölüm vakalarına ait örnekler toplanmıştır. Toplamda 206 gaita numunesi kullanılarak 103 cesede ait bağırsak floraları analiz edilmiştir. Bu sayının anlamlı bir sonuç için yeterli olduğu değerlendirilmektedir.

İntihar eden şahısların cinsiyete göre dağılımları incelendiğinde ası suretiyle intihar eden 58 bireyin 16 tanesinin (% 27,6) kadın; 42 tanesinin (% 72,4) erkek olduğu tespit edilmiştir (Tablo VII). Bu verinin literatür çalışmaları ile uyumlu olduğu

görülmüştür (24, 26). Genel olarak vaka dağılımına bakıldığında kadınların erkeklere nazaran daha sık olarak intihara teşebbüs ettiği ancak gerçekleşmiş intihar sayısının erkeklerde daha fazla olduğu bildirilmiştir (26).

Çalışmamızda, genel yaş ortalaması; $41,9 \pm 30,4$ olarak hesaplanmıştır. İntihar eden en yaşlı bireyin 77 yaşında bir kadın, en genç bireyin ise 13 yaşında bir kadın olduğu tespit edilmiştir (Tablo X). Elde edilen sonuçlar literatür araştırmalarından edinilen bilgilere göre yaş ortalamasının yaklaşık 10 yaş üzerinde olduğu tespit edilmiştir (24, 26). Bu veriler ışığında intiharların, ilerleyen yaşlarda da sık görüldüğü tespit edilmiştir. Son yıllarda intihar yaş ortalamasının yükselmiş olabileceği değerlendirilmektedir.

İntihar vakalarının mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde en fazla intiharın sonbahar aylarında 22/58 (% 38), sırasıyla kışın 15/58 (% 25,8), yazın 13/58 (% 22,4) ve en az intihar olgularının görüldüğü mevsimin ise 8/58 (% 13,8) oranıyla ilkbahar olduğu tespit edilmiştir. Bu bilgi mevsimlerin intihar sayıları ile alakalı olabileceğini destekler niteliktedir.

Çalışmamızda kullanılan mikrobiyolojik yöntemler; klasik mikrobiyolojik analizler olarak tanımlanan makroskobik inceleme, mikroskopi, boyama yöntemleri, kültür yöntemleri ile başlayıp, ileri-gelişmiş yöntemler olan biyokimyasal ve moleküler yöntemlere kadar uzanır. Toplanan örneklerin toplanma şekli, taşınması, muhafazası ve saklanması süreci sonrasında bağırsak florasına ait sağlıklı ve yeterli DNA miktarının elde edilebilmesi, daha sonra araştırmamıza benzer bir çalışma yapmak isteyen araştırmacılar için metodolojik bir yol gösterebileceği umulmaktadır.

Gaitanın mikrobiyolojik analizi ile elde edilen verilerle, bağırsak içeriğinin veya mukoza florasının aynı olduğu söylenemez. Bu nedenle hassas çalışmalarda gaita yerine kolonoskopi yöntemi kullanılır. Çalışmamızda da doku bütünlüğü bozulmadan bağırsak

iç kısmından spatula vasıtasıyla örnek toplanmıştır. Bu nedenle oksijenin zehir etkisi yarattığı mikroorganizmalar yerleştikleri dokudan alındığından ve moleküler yöntemlerle analiz edildiğinden dolayı veri kaybı yaşanmadığı değerlendirilmektedir. Ancak trafik kazalarında ceset bütünlüğünün bozulduğu durumlarda mikroorganizmalar oksijene maruz kalarak disbiyosis gerçekleşebilmektedir. Bu durumun gerçekleşip gerçekleşmediği ve mikroorganizmalara etkisi tespit edilememiştir.

Mikrobiyolojik analizler için gaita miktarının findık büyüklüğünde olmasının yeterli olduğu literatür araştırılması ile öğrenildiğinden (63), çalışmamızda da yaklaşık olarak findık büyüklüğünde örnek toplanmıştır. Ancak gelen vakaya bağlı kalmak zorunda olduğumuzdan dolayı bazı örnekler findık büyüklüğünden daha az miktarda toplanmıştır. Az miktarda toplanan örneklerin konulduğu besiyeri de renk açısından daha az değişime uğramış ve alınan örnekler çıplak gözle tespit edilememiştir. Ancak üreme sonuçlarına göre alınan gaitanın miktarının moleküler tanı için önemli olmadığı, çok az miktarda alınan sürüntü örneğinin bile diğer örnekler gibi sonuç verdiği tespit edilmiştir.

Gaita analizlerinde steril eküvyon ile sürüntü örneği alınabileceği yapılan literatür araştırması ile öğrenilmiştir (61). Ancak bazı çalışmalarda sadece steril kaşık veya plastik çubuk ile örnek alınması tavsiye edilmiştir. Çalışmamızda steril eküvyon ile örnek alınmış ve başarılı sonuç elde edilmiştir. Dolayısıyla bu alanda yapılacak benzer çalışmalarda steril eküvyon ile örnek alınmasının herhangi bir dez avantajının olacağı düşünülmemektedir.

Anaerobik analiz yapılacağı durumlarda örneklerin açıkta beklememesi ve gaitanın hava ile temas etmemiş kısımlarından örnek alınması tavsiye edilir (62). Çalışmamızda otopsi esnasında alınan örnekler doğrudan steril çubukla alınarak sıvı besiyeri içerisine (Fluid Thioglycollate Medium-THIO) konulmuştur. Anaerobik kültür

çalışmalarımızda başarılı sonuç alınarak bu yöntemin ve besiyerinin kullanımının faydalı olduğu tespit edilmiştir.

Aerobik kültür için alınan örneklerimiz Tryptic Soy Buyyon (TSB) sıvı besiyeri içerisine konularak yaklaşık 1 saatlik süre zarfında soğuk zincir kutusunda laboratuvara taşınmıştır. Çalışma sonunda çok az miktarda örnek alınmasına rağmen tüm örneklerden sonuç alınmış ve PCR öncesi süreçte DNA miktarı ölçüldüğünde DNA miktarının gayet iyi derecede olduğu görülmüştür.

Gaita analizinde; fiziksel görünüm, renk, koku, kimyasal içerik, pH, mikrobiyoloji, parazitoloji, hematoloji gibi birçok kriter değerlendirilmektedir. Analizlerimizden önce otopside alınan örneğin genel değerlendirilmesi yapılmıştır. Ancak gaita rengi ile bakteri oranları arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

Toplanan gaita örnekleri ile yapılan klasik mikrobiyolojik analizlerde her ne kadar başarı elde edilmiş olsa da laboratuvar çalışmalarının personel ve zaman açısından etkin olmaması nedeniyle moleküler çalışmaların yapılması tavsiye edilmektedir. Ayrıca gaita örneklerindeki birçok türün kültüre edilememesi, moleküler çalışma yapmanın önemini tez çalışmamızda da doğrulamıştır.

Mikrobiyolojik yöntemlerden altın standart olarak halen kullanılan kültür yöntemleri gözle görülmeyen mikroorganizmanın gözle görülecek kadar çoğaltılması, istenen türlerin çoğaltılıp, istenmeyenlerin baskılanması, mikroorganizma grubunun anlaşılması, antibiyogram testleri, türlerin seyreltilmesi, saflaştırılması ve ileri testlere hazırlanması amaçlarıyla kullanılır. Geleneksel yöntemler altın standarttır. Ancak çok fazla emek ve çok farklı türde besiyerleri gerektirir. Örneğin; Bağırsak florasının % 10-50 arası kültüre edilebilirdir ve uygun besiyeri seçimi zordur (40). Çalışmamızda moleküler analiz öncesi kültür yöntemleri ile çoğaltılan bakteri kolonileri arasında, *Bacteroides*, *Bifidobacterium* ve *Clostridium* türleri çoğaltılabilmiş, *Lactobacillus*

türlerine ait koloni tespit edilememiştir. Ancak moleküler çalışmalarda *Lactobacillus* türleri de tespit edilmiştir. Bu nedenle moleküler çalışmaların kültür yöntemlerinden daha duyarlı olduğu çalışmamızda da doğrulanmıştır.

Kültür yöntemi ile mikroorganizmaların anaerobik şartlarda çoğaltılması ve sonrasında API kiti ile tiplendirilmesinin, hızlı ve duyarlı bir çalışma olduğu test edilmiştir. Ancak örneklerin tamamı API yöntemi ile tiplendirilmediğinden doğruluk yüzdesi verilememektedir.

İzolasyon aşamasında; AMBRD ticari bakteriyel izolasyon kiti kullanılmıştır. Bu kit içerisinde bulunan 5 farklı solüsyon belirli miktar ve sürelerde gaita örneklerinden alınan numunelerle muamele edilerek saf DNA elde edilmiştir. Bu kitin başarısı test edilmiş ve çalışmamıza benzer araştırmalarda kullanılabileceği değerlendirilmiştir.

Son yıllarda özellikle mikrobiyota çalışmalarında 16S rRNA analizi dikkat çekmiştir. DNA analiz yönteminden farklı olarak miktar tayini yapabilmesi, 16S rRNA analizinin en önemli artısıdır (41). 16S rRNA analizi ile genellikle kültüre edilemeyen mikroorganizmaların tanımlanmasında kullanılarak tür ve alt tür düzeyinde identifikasyon yapılır. Çoğaltma işlemi sonrasında ribozomal gen bank Greengenes ve Silva gibi veritabanları kullanılarak çoğaltılan RNA profili sisteme tanıtılarak identifikasyon tamamlanır (69). Çalışmamızda identifikasyon cins düzeyinde kaldığından dolayı 16S rRNA yöntemi veya Multichip, Microarray gibi çoklu lokus DNA çoğaltım sistemleri yerine maliyeti bu analize göre yaklaşık 1/10 miktarında olan SYBR Green yöntemi kullanılmış ve başarılı sonuç alınmıştır.

Mikrobiyolojik kültür yöntemi öncesi seyreltme yöntemi ile hücre sayısının tahmin edilmesi mümkün ise de silme üreme görülen türlerde koloni sayımı zordur. Çalışmamızda droplet dijital PCR ile DNA miktarı ölçülerek bakteri sayısı hesaplanmıştır. Bu yöntem bilim dünyasında yeni olmakla beraber ülkemizde de çok

kısa zaman içerisinde kullanılmaya başlanmış başarılı bir yöntemdir. Genetik yöntemlerin en önemli dezavantajı ise pahalı olmalarıdır. Kültür yöntemleri diğer ileri yöntemlere göre ucuzdur (39). Çalışmamızda kültür yöntemi, biyokimyasal ve moleküler yöntemler ihtiyaca göre kullanılmış, biriyle yapılan tespit daha ileri yöntem ile doğrulanmıştır.

İnsan mikrobiyotasını oluşturan mikroorganizmaların; bakteri, mantar, virüs, archealar ve parazitler olduğu, bağırsak içeriğinde bulunan mikroorganizmaların büyük bir kısmının bakteri ve bakterilerin neredeyse tamamının anaerop bakteri oldukları literatür kayıtlarında mevcuttur (35). Tez çalışmamızda yapılan analizler sonucunda bu bilginin doğru olduğu test edilmiştir (Tablo I). Gram pozitif kok ve basil - gram negatif kok ve basil olabilen bu türler farklı şekilsel ve metabolik etkilere de sahip olabilir. Çalışmamızda daha önceden belirlenen 4 tür araştırıldığından dolayı örneklerimizin barındırdığı tüm flora tespit edilmemiştir. Ancak, kültür yöntemi ile çoğaltılan ve biyokimyasal yöntemlerle identifiye edilen türlerin dağılımına bakıldığında; türlerin büyük bir kısmının anaerop basil şekilli bakteri olduğu tespit edilmiştir. Bu bilginin literatür çalışmalarıyla uyumlu olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda intihar etmiş 58 vakadan 7'sinin (% 12,07); kontrol grubundan 45 vakadan 5'inin (% 11,1) bağırsak floralarında aradığımız türlere ait üreme tespit edilememiştir. Ancak bakteriyel DNA miktarları ölçüldüğü hiçbir örneğimizin steril olmadığı görülmüştür. Germ Free (GF) olarak adlandırılan bağırsakları steril olan farelerin normal farelere göre daha kaygısız ve huzurlu oldukları, stres düzeylerinin düşük olduğu literatür çalışmalarında bildirilmiş olsa da (57), çalışmamızda steril örnek olmadığından bu bilgiyi destekleyecek herhangi bir sonuç bulunamamıştır.

Tez çalışmamızda, moleküler tanı yöntemlerin kullanıldığı aşamada, PCR öncesi elde edilen saf DNA miktarı Qubit 2.0 ve NanoDrop marka cihazlar ile ölçülmüş,

örneklerimizdeki saf bakteriyel DNA miktarlarının analiz için yeterli düzeyde oldukları tespit edilmiştir.

İnsan bağırsaklarında ağırlıklı olarak *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* ve *Proteobacteria* bakteri ailelerinin yaşadığı bilgisi (39, 41), çalışmamızda test edilmiş, aranan türler arasında en sık rastlanan ailenin *Bacteroidetes* olduğu tespit edilmiştir. Bağırsak florasının büyük bir kısmının *Bacteroides* ailesi tarafından oluştuğu literatür çalışmalarında da gözlemlenmiştir. Araştırmamızın sonuçlarına göre de *Bacteroides* türünün diğer üç türe göre önemli ölçüde fazla olduğu tespit edilmiştir. Çalıştığımız örneklerin % 69'unun *Bacteroides sp.*, % 7'sinin *Clostridium sp.*, %12,3'ünün *Lactobacillus sp.*, %11,7'sinin *Bifidobacterium sp.* cinsine ait türlerden oluştuğu görülmüştür (Tablo IV).

Araştırma sonuçlarımıza göre analizi yapılan çoğu örnekte bu bakterilerin bulunması; nitelik yerine nicelik belirlememiz gerektiğini göstermiş ve analizlere farklı yön vererek tür ve alttür tayini yerine mevcut türlerin, örnekler arasındaki sayısını belirleme ihtiyacı doğurmuştur.

Mikrobiyotanın barındırdığı mikroorganizmaların tanımlanmasından sonra SPSS version 22 istatistik programı kullanılarak sonuçlar yorumlanmıştır (Tablo X). Bu programın kullanımı zor olsa da hızlı ve başarılı bir program olduğu değerlendirilmektedir.

Bağırsakta bulunan bakterilerin hangilerinin faydalı, hangilerinin zararlı olduğu ile çeşitli araştırmalar mevcuttur. Bir çalışmada; *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Escherichia*, *Bifidobacterium* cinslerine ait türlerin faydalı; *Citrobacter brakiasis*, *Candida albicans* türlerinin zararlı oldukları belirtilmiştir (43). Kültür yöntemi ile genel olarak araştırılan türlerimiz arasında ölümden kısa süre geçmeden örnek topladığımız için canlılara ait yüzdeye yakın bir sonuç bulunmuştur. Özellikle elde edilen

Bifidobacterium sp. ve *Lactobacillus sp.* türleri probiyotik olarak gıda takviyesi amacıyla kullanılan faydalı mikroorganizmalardır.

Bazı çalışmalarda *Bacteroides* ile *Firmicutes* ailelerine ait türlerin, niceliksel olarak oranının, depresyon ve anksiyetede anlamlı olabileceği değerlendirilmiş, bu bilgi ile çalışmamızın metodolojisinin temeli atılmıştır. Ayrıca literatür çalışmalarında; *Bacteroides sp.*, *Lactobacillus sp.*, *Clostridium sp.* ve *Bifidobacterium sp.* türlerinin, normal bir insanın bağırsak florasındaki niceliği ve nitelikleri araştırılmıştır. Probiyotik içeriğinde de bu türlerden *Bacteroides sp.*, *Lactobacillus sp.* ve *Bifidobacterium sp.* türlerinin bulunması, çalışmamızda da aranan türleri belirlememize yardımcı olmuştur.

İnsan bağırsağında en sık rastlanan ailenin *Bacteroidetes* olduğu çalışmamızda da tespit edilmiş, intihar vakalarıyla *Bacteroides sp.* oranı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Tespit edilen *Bacteroides sp.*'lerin % 59,34'ünün intihar edenlerde, % 40,66'sının kontrol grubunda mevcut olduğu belirlenmiştir. Bu istatistik *Bacteroides* türlerinin depresyon ve intihar vakalarında arttırıcı etkide olduğunu göstermektedir. Bu verinin literatür çalışmalarıyla uyumlu olduğu saptanmıştır (12).

Davranışlara etkisi olduğu düşünülen bakterilerden en popüler olanlarından biri *Bifidobacterium lognum*'dur. Bu bakterinin farelerde anksiyeteyi azalttığı ölçülmüştür. *Bifidobacterium infantis*'in antidepresant rol oynadığı bildirilmiştir (52). Ancak çalışmamızda intihar eden kişilerin florasındaki *Bifidobacterium sp.* yüzdesinin kontrol grubuna göre daha az olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuca göre *Bifidobacterium sp.* türünün depresyonu önlediği ve iyileştirdiği bilgisi çalışmamızda doğrulanamamış, tam tersi bir sonuç elde edilmiştir.

Kolit etkeni bazı bakterilerin anksiyete ile ilişkili olduğu, bağırsaktaki enfeksiyonların merkezi sinir sistemi ve davranışları değiştirdiği, Triptofon düzeyini etkilediği, *Clostridium difficile* enfeksiyon ve yangısının anksiyeteyi arttırdığı, bu

etkinin *Lactobacillus casei* ve *Lactobacillus helveticus* ile giderildiği bildirilmiştir (52). Çalışmamız da *Clostridium sp.* türü intihar vakalarından alınan örneklerde daha az bulunmuştur. Çalışmamızda intihar eden kişilerin floralarındaki *Clostridium sp.* yüzdesinin kontrol grubuna göre daha az olduğu tespit edilmiştir. Tespit edilen *Clostridium sp.*'lerin % 5,11'inin intihar edenlerde, % 94,8'inin kontrol grubunda mevcut olduğu belirlenmiştir (Tablo VI). Bu istatistik *Clostridium* cinsine ait türlerin depresyon ve intihar vakalarını arttırıcı etkisinin olduğu bilgisini desteklememektedir. Oranın anlamlı ölçüde farklı olması intihar eden şahısların bağırsak floralarında *Clostridium sp.* türünün eksikliğini göstermektedir.

Çalışmamızda, intihar etmiş kişilerin *Lactobacillus sp.* oranının kontrol grubuna göre % 19,45 oranında daha az bulunduğu ve dolayısıyla *Lactobacillus sp.* türlerinin depresyonu ve dolayısıyla intiharı engelleyici etkisinin varlığı tespit edilememiştir. Foster ve arkadaşlarının (2013) yapmış olduğu bir çalışmada *Lactobacillus rhamnosus*'un farelerde endişe ve depresyonu azalttığı bildirilmiştir (52). Ancak sonuçlarımız literatür kaynaklarını desteklememektedir.

Çalışmamızda cinsiyet ile bağırsak florası arasında herhangi bir ilişki tespit edilememiştir. Bu sonuç birçok literatür ile uyumlu olsa da Clarke ve arkadaşlarının (2013) yapmış olduğu bir çalışmada Germ Free (GF-Steril) farelerin daha kaygısız olduğu, bu farelerin Triptofan ve Kynurenin seviyelerinin normal farelerden farklı olduğu bildirilmiştir (53).

Bazı çalışmalarda *Bacteroides/Firmicutes* oranının depresyon ve anksiyetede etkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda, *Bacteroides* ve *Firmicutes* ailelerinin birbirine oranının intihar olgularında 4,77; kontrol grubunda 2,56 olduğu tespit edilmiştir. İntihar eden şahıslarda *Bacteroides / Firmicutes* oranının kontrol grubuna

göre iki kat fazla olduğu görülmektedir. Bu bilginin literatür çalışmalarıyla uyumlu olduğu görülmüştür.

Literatür çalışmalarında faydalı olduğu değerlendirildiğinden probiyotik içeriğinde bulunan *Lactobacillus sp.* ve *Bifidobacterium sp.* türleri ile zararlı olduğu bildirilen *Clostridium sp.* türünün oranına bakıldığında; Faydalı mikroorganizmaların intihar grubunda fazla olduğu, kontrol grubunda daha az olduğu tespit edilmiştir. Ancak metabolizma ve sağlık için faydalı olan bakterilerin davranışlara etkisinin de olumlu olacağı hususunda herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Gaita örneği alınan kişilerin psikiyatrik durumlarının bilinmemesi çalışmamızın önemli kısıtlılıklarından biridir. Çünkü her ne kadar intihar eden kişilerin bir kısmının psikiyatri hastası oldukları tahmin edilse de elimizde bunu destekleyici veri bulunmamaktadır. Bağırsak florasının davranışlara etkisi; başarı ile sonlanmış intihar vakalarının bağırsak floralarının analizi ile ölçülmeye çalışılmıştır. Ancak, bir intihar vakasının birçok farklı sebebi olduğundan dolayı davranışlara etkisi olduğu düşünülen bakterilerin intihar sonucu vefat eden ve kontrol grubunda tezimizi desteklemeyecek şekilde sonuçlanması bu sebebe bağlanmaktadır.

Tez çalışmamızda bütçe ve zaman kısıtlarından dolayı sadece dört cinse ait türlerin intihar vakaları ve kontrol grubuyla karşılaştırmalı istatistikleri öğrenilmiş, diğer mikroorganizmaların etkisi öğrenilememiştir. İlerleyen çalışmalardan diğer mikroorganizma ailelerinin de araştırılması faydalı olacaktır.

İntihar vakalarında post-mortem çalışmaların kısıtları bulunmaktadır. Bunun en büyük sebebi; intihar vakalarının adli vaka olması ve bu konudaki her çalışmanın adli mercilerin iznine tabi olmasıdır. Flora örneği alınan cesetlere ait sosyo-demografik bilgiler, hastalık duruları, ilaç ve madde alımı ile ilgili bilgileri, psikiyatrik durumları,

psikolojik otopsi hakkında bilgi edinilemediğinden dolayı çalışmamız hukuki sebeplerden dolayı sınırlıdır.

Ani gelişen bir olaydan dolayı herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı olmayan birinin henüz bağırsak florası psikiyatrik durumundan etkilenmeden, ani bir kararla intihar etmesi sonucu intihar ve bağırsak florası arasında herhangi bir ilişki tesis edilememektedir. Bu nedenle bağırsak florası ve davranışlar ile ilgili çalışmaların post-mortem yerine ante-mortem yapılması ve bireyin hayatı ile ilgili birtakım bilgilere ulaşılabilmesi önem arz etmektedir.

Psikiyatrik rahatsızlıklar ile gastrointestinal flora arasında herhangi bir ilişkinin olup olmadığı ile ilgili, araştırmalara ek olarak, bu çalışmamızın yayınlanması ile literatüre bu yönde bir katkı sağlamış olacağız. Bu katkımız; gerçekleşmiş intiharlarda, intihar eden kişilerin bağırsak florasının, kontrol grubu ile farklı olup olmadığının tespit edilmesidir. Her ne kadar intihar vakaları ile kontrol grubunun bağırsak florası anlamlı olarak farklı bulunsa da intihar vakalarında sayısal olarak az olması beklenen bakteri türleri beklenenin aksine fazla bulunmuştur. Bu farklılığın sebebi olarak tüm intihar vakalarında psikiyatrik rahatsızlığın ve davranış bozukluklarının görülmemesi olarak açıklanabilir.

Bağırsak florasındaki sonuçların beklenenin aksine farklı olmasının bir diğer nedeni, yaşanan bir olay sonrasında intihar kararının ani olarak alınması ve bu süreçte bağırsak florasının değişmesine fırsat verilmemesi açıklanabilir. Bu nedenle bağırsak florasının davranışlara etkisi araştırılırken post-mortem analizin belirleyici olmayacağı tespit edilmiştir.

Yaklaşık 3,5 yıl süren tez aşamasının 2016 Ocak ile 2017 Haziran aylarını kapsayan yaklaşık 1,5 yılı bürokratik izinlerin alınması, proje taslaklarının hazırlanması ve kabul süreçleri ile geçmiş; 2017 Haziran ile 2019 Haziran ayını kapsayan geri kalan

2 yılda da örneklerin toplanması, çalışılması ve tez yazım sürecinin tamamlanması işlemlerini kapsamıştır. Bu sürecin görece uzun olmasının bir avantajı intihar vakalarında toplanan örneklerin her dört mevsimde de toplanma imkanı bulunmasıdır.

Tez sürecinin uzun olmasının bir sebebi; bağırsak analizlerinde moleküler esaslı yöntemlerin kullanılması gerektiği ve bu çalışmaların maliyetli olmasıdır. Tez çalışmamıza benzer çalışmalar yapılırken imkânların fazla olması, daha kapsamlı ve detaylı çalışmaların yapılabilmesine olanak sağlayacaktır. Her ne kadar tez çalışmamız daha kapsamlı ve detaylı araştırmalar gerektirse de üniversitemiz tarafından sağlanan imkanlar ölçüsünde materyal ve metot oluşturulmuştur. İlerleyen zamanlarda mevcut tez çalışmasının üzerine ek çalışmalar yapılabileceği gibi benzer konuda farklı araştırmaların yapılması da faydalı olacaktır.

6. Sonuç

Çalışmamızda, bağırsak bakterilerinin davranışlara etkisi ölçülürken, intihar olguları ve kontrol grubunun bağırsaklarında bulunabilen *Bacteroides sp.*, *Clostridium sp.*, *Lactobacillus sp.* ve *Bifidobacterium sp.* türleri araştırılmıştır.

Araştırmamızda, davranışlara etkisi olduğu düşünülen mikroorganizmalar incelenmiştir. Buradaki flora farklılığına göre probiyotik takviyesi veya diğer yöntemlerle, bağırsak florasının değiştirilmesinin mümkün olabileceği gündeme gelmiştir. Dolayısıyla psikiyatrik rahatsızlıkların tedavi edilerek, bu rahatsızlıklardan kaynaklanan intihar olaylarının azaltılabilmesi ümidi de doğmuştur.

İntihar eden kişiler ile trafik kazası sonucu ölen eden kişilerin bağırsak floralarının farklı olduğu tespit edildiğinden, bağırsak florası dengesizliği belirlenen kişilerin probiyotik takviyesiyle veya eksik olan türlerin beslenme tercihlerine göre prebiyotik alımı ile bağırsak florasının düzenlenmesi faydalı olacaktır. Ayrıca akut durumlarda, kolon kanalıyla hasta kişilere bakteri transplantasyonu yapılabilmektedir. Ancak bu tedavi yönteminin rutin olarak uygulanabilmesi için bu alanda daha fazla ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Bağırsak florasının ticari olarak özel laboratuvarlarda analiz edilmesi mümkündür. Rahatsızlığı olan veya florasının genel bir profilini çıkartmak isteyen kişilerin belirli miktarda gaita örneği vermesi ile tüm bağırsak florasının analiz edilebilmesi de mümkündür.

Suç teorileri ile ilgili birçok kitap, bilimsel yayın ve araştırma var olmakla beraber suçların biyolojik etkenlerinden olan bağırsak mikroorganizmalarının; kriminal olaylarda ve biyosuçlarda dikkate alınabileceği ve daha da önem kazanacağı değerlendirilmektedir.

Son zamanlarda popöler mikrobiyota çalışma alanlarından olan beyin, nöroloji ve bağırsak düzleminde olan bu araştırmamızın, gelecekte yapılacak benzer çalışmalar için temel bir basamak olacağı, buna benzer araştırmaların yapılmasının bu alan için faydalı olacağı düşünölmektedir.



7. Kaynaklar

1. Türk Ceza Kanunu. <http://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.5237.pdf>
Erişim tarihi: 31.07.2019
2. Gershon MD. The enteric nervous system: a second brain. *Hospital Practice*, 1999, 34.7: 31-52.
3. Evrensel A, Ceylan ME. Nöropsikiyatrik Bozukluklarda Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu Yönteminin Geleceği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2016.
<http://earsiv.uskudar.edu.tr/handle/123456789/564> Erişim tarihi: 15.04.2019
4. Karamustafalıoğlu O, Özçelik B, Bakım B, Ceylan YC, Yavuz BG, Güven T. ve ark. İntiharı öngörebilecek bir araç: Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2010; 152-157.
5. Akın E, Berkem M. İntihar Girişiminde Bulunan Ergenlerde Psikiyatrik Tanıların, Demografik ve Klinik Özelliklerin Değerlendirilmesi. *Fırat Tıp Dergisi*, 2012; 17(4): 228-232.
6. Evrensel A, Ceylan ME. Bağırsak Beyin Eksenini: Psikiyatrik Bozukluklarda Bağırsak Mikrobiyotasının Rolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2015;7(4), 461-472.
7. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG. ve ark. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011 108(38), 16050-16055.
8. Lyte M. Probiotics Function Mechanistically as Delivery Vehicles for Neuroactive Compounds: Microbial Endocrinology in the Design and Use of Probiotics. *Bioessays* 2011 33(8), 574-581.

9. <https://www.indiamart.com/proddetail/bifidobacterium-infantis-4754714197.html> Erişim Tarihi: 27.03.2018
10. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: an assessment of potential antidepressant properties in the rat. *Journal of psychiatric research*, 2008 43(2), 164-174.
11. Messaoudi M, Violle N, Bisson J F, Desor D, Javelot H, Rougeot C. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Gut microbes*, 2011 2(4), 256-261.
12. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linlokken A, Wilson R, et al. Correlation Between The Human Fecal Microbiota and Depression. *Neurogastroenterology & Motility*, 2014;26(8), 1155-1162.
13. Rook GA, Lowry CA, Raison CL. Hygiene and other early childhood influences on the subsequent function of the immune system. *Brain research*, 2015 1617, 47-62.
14. Barrett E, Ross RP, O'toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *Journal of applied microbiology*, 2012 113(2), 411-417.
15. Collins SM, Bercik P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. *Gastroenterology*, 2009 136(6), 2003-2014.
16. Benton D, Williams C, Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2007 61(3), 355..

17. Rao AV, Bsted AC, Beaulne TM, Katzman MA, Iorio C, Berardi JM, Logan AC. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathogens*, 2009 1(1), 6.
18. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry. Lippincott Williams & Wilkins. Benjamin. 2007 10. Baskı s.7 Philadelphia.
19. Türk Dil Kurumu Büyük Türkçe sözlüğü http://www.tdk.gov.tr/index.php?option=com_gts&arama=gts&guid=TDK.GTS.5ab00d21278dd018278666 Erişim Tarihi: 19.03.2018
20. Sayıl I. İntihar davranışı ve epidemiyolojisi. *Psikiyatrik Epidemiyoloji, Ege Psikiyatri Yayınları*, 2012 s. 4 İzmir
21. Poyraz CA, Kocabaşoğlu N, Konuk N. Psikotik özellikli depresyonun adli boyutu. *Journal of Mood Disorders*, 2012 2(4), 180-5
22. Dünya Sağlık Örgütü İntihar istatistikleri http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/ Erişim Tarihi: 21.02.2019
23. Türkiye İstatistik Kurumu verileri <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=21516> Erişim Tarihi: 26.03.2018
24. Özcan B, Şenkaya S, Özdin Y, Dinç A. Türkiye'deki İntihar vakalarının çeşitli kriterlere göre istatistiksel olarak incelenmesi. *Sosyal Politika Çalışmaları Dergisi*, 2018 (40), 11-34.
25. Şahin D, Ceylan H. İntihar Araştırmaları ve Psikolojik Otopsi, *Göller Bölgesi Aylık Hakemli Ekonomi ve Kültür Dergisi* 2017 5(56).
26. Küçük H, Aksu A. Elazığ'da görülen intihar vakalarının Adli tıp açısından incelenmesi, *Düşünen Adam*. 2002, 15(1):16-20.

27. Keten H, Hakkoymaz H, Aslan Ü, Bahar Ş, Keten A, ve ark. Acil servise intihar girişimi nedeniyle başvuran olguların incelenmesi. *Çağdaş Tıp Dergisi* 2015; 5(2): 102-105.
28. Peker H. İntihar, Sebepleri Nedir ve Ona Nasıl Engel Olunur?. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi İlahiyat Fakültesi Dergisi*, 1987, 2.2: 105-116.
29. Yalvaç G. *Güncel Polis Mevzuatı*, 1. Baskı s. 196, Adalet Yayınları, Ankara
30. Yavuz Y, Yürümez Y, Küçük H, Demirel R, Küçük E. İntihar sonucu meydana gelen ölümlerin incelenmesi. *Genel tıp dergisi*, 2006 16(4), 181-185.
31. Taktak Ş, Üzün İ, Balcıoğlu İ. İstanbul'da tamamlanmış intihar olgularının psikolojik otopsisini. *Anatolian Journal of Psychiatry/Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 2012, 13.2.
32. Kaplan HI, Sadock BJ. *Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/Clinical Psychiatry*. Williams & Wilkins Co, 1998.
33. Gear M. *Psychiatry*. Lippincott Comp. Philadelphia, Basic Books, Inc. Publishers New York. Revised Edition 1(71):1-18, 1989.
34. Mann JJ, Apter A, Bertolote J, Beautrais A, Currier D, Haas A, ve ark. Suicide Prevention Strategies: A Systematic Review. *JAMA*. 2005; 294(16): 2064-2074
35. Khanna S, Tosh PK. A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier, 2014. p. 107-114.
36. Devos W, Devos E. Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation. *Nutrition reviews*, 2012, 70:1: S45-S56..
37. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, 2012 489(7415), 220.

38. Kuk S, Uyar Y, Karaca S, Yazar S. Mikrobiota: Sağlıkta ve Hastalıkta, Doğumdan Ölüme, Türkiye Parazitol Dergisi 2016; 40: 97-106.
39. Ignys I, Szachta P, Galecka M, Schmidt M, Patan M. Methods of analysis of gut microorganism – actual state of knowledge. Annals of Agricultural and Environmental Medicine 2014, Vol 21, No 4, 799–803
40. Erwin G. Zoetendal, antoon D. L. Akkermans, and Willem M. De vos applied and Environmental microbiology Temperature Gradient Gel Electrophoresis Analysis of 16S rRNA from Human Fecal Samples Reveals Stable and Host-Specific Communities of Active Bacteria Oct. 1998, p. 3854–3859 Vol. 64, No. 10
41. Matsuki T, Watanabe K, Fujimoto J, Miyamoto Y, Takada T, Matsumoto K. ve ark. Development of 16S rRNA-Gene-Targeted Group-Specific Primers for the Detection and Identification of Predominant Bacteria in Human Feces. Applied and Environmental Microbiology, 2002, p. 5445–5451 Vol. 68, No. 11
42. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent ve ark. Diversity of the human intestinal microbial flora. Science, 2005 308(5728), 1635-1638
43. Aydın A. Nöropsikiyatrik hastalıklarda beslenme, <http://www.beslenmebulteni.com/noropsikiyatrik-hastalıklarda-beslenme/> Erişim Tarihi: 21.11.2018
44. Gürler N. Anaerop bakterilerin tanısında zorluklar ve klinikte sorun oluşturan Anaerop bakteriler. İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 2017, Çapa, İstanbul
45. Bercik P, Collins SM, Verdu EF. Microbes and the gut-brain axis. Neurogastroenterol Motil 2011;24, 405–413.

46. Phillips GP, The treatment of melancholia by the lactic acid *Bacillus*. Journal of Mental Science, 1910, 56.234: 422-430.
47. Vanderhoof JA, Young R. Probiotics in the United States. Clinical infectious diseases, 2008, 46. Supplement_2: S67-S72.
48. Brandt LJ. Intestinal microbiota and the role of fecal microbiota transplant (FMT) in treatment of *C. difficile* infection. The American journal of gastroenterology, 2013, 108.2: 177.
49. Smits LP, Bouter KE, Devos WM, Borody TJ, Nieuwdorp M. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. Gastroenterology, 2013 145(5), 946-953.
50. <https://drjockers.com/gut-flora-balance/intestinal-microflora/> Erişim Tarihi: 05.04.2018
51. Bercik P, Park AJ, Sinclair D, Khoshdel A, Lu J, Huang X. Ve ark. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. Neurogastroenterology & Motility, 2011 23(12), 1132-1139.
52. Foster JA, Neufeld KAM. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. Trends in Neurosciences, 2013 36(5), 305-312.
53. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F. Ve ark. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. Molecular psychiatry, 2013 18(6), 666.
54. Özalp E. İntihar Davranışının Genetiği. Türk Psikiyatri Dergisi 2009; 20(1):85-93.

55. Herken H. Depresyonun Etiyolojisinde Genetik Kanıtlar, Klinik Psikiyatri Dergisi 2002; Ek 4:5-10.
56. Berthoud HR. Vagal and hormonal gut–brain communication: from satiation to satisfaction. Neurogastroenterology & Motility, 2008 20, 64-72.
57. Heijtz RD, Wang S, Anuar F, Qian Y, Björkholm B, Samuelsson A. ve ark. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2011 108(7), 3047-3052.
58. Lyte M, Freestone P. Microbial endocrinology comes of age. Microbe, 2009 4(4), 169-176.
59. Yüksel N. İntiharın Nörobiyolojisi, 3. Biyolojik Psikiyatri Kongresi, 18-20 Haziran 2001 Kapadokya.
60. Bilici M. Depresif Bozukluklarda Hipotalamik- Pitüiter-Tiroid Eksen Klinik Psikofarmakoloji Bülteni / Cilt 8: Sayı 2, 1998
61. Kılıç H. Türkiye yüksek ihtisas hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarı klavuzu 2007 s: 124-125, Ankara
62. Milli Eğitim Bakanlığı, Gıda Teknolojisi, Kültür Elde Etme Dersi Kitabı, s. 40 MEB yayınları Ankara
63. Giresun Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı test rehberi, 2011 Giresun
64. Milli Eğitim Bakanlığı, Tıbbi Laboratuvar Bölümü Gaita Analizi Dersi Kitabı, 2011, Ankara
65. Milli Eğitim Bakanlığı, Besiyeri Hazırlama Teknikleri Ders kitabı, 2007, Ankara
66. Aydın M. Anaeroplara, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikrobiyoloji Ders notları. 1997

67. Aras Z. Mikrobiyolojide kullanılan hızlı tanı yöntemleri. *Hij Den Biyol Derg*: 2011; 68 (2): 97 - 104
68. Haşçelik G. Mikrobiyolojik Tanıda Yeni Yöntemler, *Ankem Dergisi*, 2013;27 (Ek 2):154-156
69. Gürsoy NC, Otlı B. Mikrobiyotada Çalışmalarında Moleküler Tanı Yöntemleri. *J Biotechnol and Strategic Health Res*. 2017;1 (Special issue): 56-67.
70. https://personel.omu.edu.tr/docs/ders_dokumanlari/7254_42997_2394.pdf
Erişim tarihi: 11.03.2019
71. Türk Ceza Kanunu <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.5237.pdf>
Erişim tarihi: 04.07.2019
72. Polis Vazife ve Selahiyet Kanunu <http://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.3.2559.pdf>
73. Yıldız MC. Türkiye’de töre baskısına bağlı intiharlar ve töre cinayetleri. 2008;1;16. *Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*.
74. Akın E, Berkem M. İntihar girişiminde bulunan ergenlerde psikiyatrik tanılarının, demografik ve klinik özelliklerin değerlendirilmesi. *Fırat Tıp Dergisi* 2012; 17(4): 228-232
75. <https://www.biomerieux.com.tr/gida/apirid32> Erişim Tarihi: 06.07.2019

8. Ekler

8.1. Adli Tıp Kurumu Eğitim ve Bilimsel Araştırma Komisyonu tez çalışması izin yazısı (Ek 1)

T. C.
ADALET BAKANLIĞI
Adli Tıp Kurumu Başkanlığı

Sayı : 21589509/26
Konu: Bilimsel Çalışma

31/01/2017


Sayın, Murat ÖGDÜR



“İntihar Olgularında Bağırsak Bakterilerinin Adli Bilimler Açısından Araştırılması” isimli tez öneriniz, 31/01/2017 tarihli Eğitim ve Bilimsel Araştırma Komisyonu toplantısında görüşülmüş ve kabul edilmiştir.
Bilginize rica ederim.


Doç. Dr. Yalçın BÜYÜK
Başkan

8.2. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurul kararı (Ek 2)

İÜC Tarih ve Sayı: 13/07/2018-26985


* B E L C C T U A 2 *

 T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı 

Sayı :59491012-604.01.02-
Konu :Doktora Öğrencisi Murat
ÖGDÜR'ün etik kurul kararı A-
11

ADLİ TIP ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

İlgi :20.06.2018 tarih, 11510 sayılı yazı

Fen Bilimleri Anabilim Dalınız öğretim üyesi **Doç.Dr.Hüseyin ÇAKAN**'ın danışmanlığında **Doktora Öğrencisi Murat ÖGDÜR**'ün yürütücülüğünde "**İntihar Olgularında Bağırsak Bakterilerinin Adli Bilimler Açısından Araştırılması**" başlıklı **Doktora Tezi** hakkında ilgi yazınız ve ekleri **03 Temmuz 2018** tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) desteği alınması koşuluyla etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.


e-İmzalı
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR
Başkan

e-İmzalı
Prof. Dr. Hakan EKMEKÇİ
Dekan a.
Dekan Yardımcısı

NOT:Yönetmelik gereği Sonuç Raporunun ve Bilimsel Araştırma Projeleri Desteği onay belgesinin Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna iletilmesi gerekmektedir

EK :
1 dosya elden teslim edilecektir.



Doğrulamak için:<http://dogrulama.istanbulc.edu.tr/enVision.sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BELCCTUA2>
Ayrıntılı bilgi için irtibat : Güler SOYDANER Dahili : 22300
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL
Tel : 0 (212) 414 30 00 Faks : 0 (212) 632 00 33
e-posta : ctfpersonel@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbulc.edu.tr



Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

8.3. İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Destek Birimi

Proje Kabul Yazısı (Ek 3).

	T.C İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi	
Konu: Yürürlüğe Giren Proje Öneriniz		Tarih 21.11.2018
Sayın Doç.Dr. Hüseyin ÇAKAN		
<p>Aşağıda bilgileri özetlenen proje önerinize yönelik değerlendirme süreci tamamlanmış ve BAP Komisyonu tarafından desteklenmesi uygun görülen projeniz, proje sözleşmesinin Rektörlük Makamı tarafından onaylanmasıyla yürürlüğe girmiş bulunmaktadır.</p> <p>Tebrik eder, çalışmalarınızda başarılar dilerim.</p> <p>Saygılarımla,</p> <p>Prof.Dr. Ayşe EROL Koordinatör</p>		
Proje Başlığı: İntihar Olgularında Bağırsak Bakterilerinin Adli Bilimler Açısından Araştırılması		
Proje No: FDK-2018-32140		
Proje Türü: Doktora		
Süresi: 12 ay		
Başlama Tarihi: 21.11.2018		
Onaylanan Bütçesi: 29.999,48 TL		
Proje Yürütücüsü: Doç.Dr. Hüseyin ÇAKAN		
Araştırmacı(lar): MURAT ÖĞDÜR		

9. Özgeçmiş

Adı Soyadı : Murat ÖGDÜR
Doğum tarihi ve yeri : 28.07.1986 Mardin
İletişim : murat_ogdur@hotmail.com
Telefon : 0555 461 90 80

Eğitim Durumu

Doktora : 2014-2019 İ.Ü. Cerrahpaşa Adli Tıp Enstitüsü Fen Bilimleri A.D.

Yüksek lisans: 2017-2018 Polis Akademisi Güvenlik Bilimleri Enstitüsü

Yüksek lisans: 2011-2014 İ.Ü. Adli Tıp Enstitüsü Fen Bilimleri Anabilim Dalı

Polis Okulu : 2009 Adile Sadullah Mermerci POMEM

Lisans : 2011-2014 Anadolu Üniversitesi İktisat Fakültesi Uluslararası İlişkiler Bölümü.

Lisans : 2004-2008 Celal Bayar Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü.

Görev:

2018- Mardin Kızıltepe İlçe Emniyet Müdürlüğü

2017-2018 İstanbul Eğitim Şube Müdürlüğü

2015-2017 İstanbul Bahçelievler Devriye Ekipler Amirliği

2010-2015 İstanbul Olay Yeri İnceleme ve Kimlik Tespit Şube Müdürlüğü

2009-2010 İstanbul Sarıyer İlçe Emniyet Müdürlüğü

2005-2008 CBÜ Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.

Kurslar:

Olay Yeri İnceleme ve Kimlik Tespit Branş Kursu (Dönem Birincisi)

Polis Amirleri Eğitim Merkezi Kursu

Staj:

2009 Adli Tıp Kurumu Biyoloji İhtisas Dairesi İzmir Grup Başkanlığı.

2005-2008 Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı (Burslu Staj)



Yayınlar:

1. Ögdür M., Çakan H., Çevik FE. (2018) Investigation of the Microorganisms decaying blood evidences. *Medicine Science*, p:1
2. Ögdür M., Çakan H., Çevik FE. (2014) Olay Yerlerinden Biyolojik Delil Olarak Alınan Kan Örneklerinin Bozulmasına Sebep Olabilen Mikrobiyolojik Etkenlerin Araştırılması, 11. Adli Bilimler Kongresi, K.K:T.C.
3. Ögdür M., Çevik FE., (2014) Adli Bilimlerde ve Polis Seçiminde Grafolojinin Kullanımı, Adli Bilimler Bahar Sempozyumu, Marmaris.
4. Ögdür M. (2013) Kentsel Dönüşüm Projeleri ve Toplu Konutların Olay Sayılarına Etkilerinin Değerlendirilmesi, *Polis dergisi*. sayı: 74
5. Ogdur M, Cakan H, Cevik FE. (2013) Investigation The Microorganism Which Decay The Blood As One Of Biological Evidences Taken From Crime Scene 10. Meeting of Balkan Academy of Forensic Science. Alexandropolis/Yunanistan (Sözlü Sunum).
6. Ögdür M. Çakan H., Çevik FE. (2013) Kanlı Biyolojik Delilleri Bozan Etkenler ve Delil Güvenliği, Anadolu Adli Bilimler Kongresi, Malatya (Poster).
7. Ögdür M. (2012) Polis Seçimi ve Grafoloji, *Çağın Polisi Dergisi sayı: 126*