



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SOSYAL BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
KLİNİK PSİKOLOJİ ANABİLİM DALI

GASTROİNTESTİNAL İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI
NEDENİYLE FEKAL MİKROBİYOTA TRANSPLANTASYONU
(FMT)YAPILMASI PLANLANAN HASTALARIN NAKİL ÖNCESİ
VE NAKİL SONRASI PSİKOLOJİK DURUMLARININ
İNCELENMESİ

Sinem SAKA

DANIŞMAN: Yrd. Doç. Dr. Alper EVRENSEL

İSTANBUL, 2017



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SOSYAL BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
KLİNİK PSİKOLOJİ ANABİLİM DALI

GASTROİNTESTİNAL İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI
NEDENİYLE FEKAL MİKROBİYOTA TRANSPLANTASYONU
(FMT)YAPILMASI PLANLANAN HASTALARIN NAKİL ÖNCESİ
VE NAKİL SONRASI PSİKOLOJİK DURUMLARININ
İNCELENMESİ

Sinem SAKA
154102166

YÜKSEK LİSANS
TEZİ

DANIŞMAN: Yrd. Doç. Dr. Alper EVRENSEL

İSTANBUL, 2017



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SOSYAL BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZ SINAV TUTANAĞI

GENEL BİLGİLER

Öğrenci No	: 154102166
Öğrenci Adı Soyadı	: Sinem Saka
Anabilim Dalı	: Sosyal Bilimler Enstitüsü
Tez Danışmanı	: Yrd.Doç.Dr. Alper Evrensel
Tezin Başlığı	: Gastrointestinal İnflamatuar Barsak Hastalığı Nedeniyle Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT) Yapılması Planlanan Hastaların Nakil Öncesi Ve Nakil Sonrası Psikolojik Durumlarının İncelenmesi

TEZ SAVUNMA SINAVI TUTANAĞI

Toplantı Tarihi	: 25.10.2017	Saati	: 17:45
Öğrenci Savunmaya	: <input checked="" type="radio"/> GELDI		
Üniversitemiz Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca tez bilimsel olarak incelenmiş, adayın tez çalışmasını sunmasının ardından, adaya tez çalışması ile ilgili sorular yöneltilmiştir. Yapılan değerlendirmeler sonunda adayın tez çalışmasıyla ilgili aşağıdaki kararı,			
<input checked="" type="radio"/> OY BİRLİĞİ <input type="radio"/> OY ÇOKLUGU			
<input checked="" type="radio"/> Yapılan savunma sınavında adayın başarılı bulunması sonucunda tez KABUL edilmiştir.			
<input type="radio"/> Yapılan savunma sınavı sonucunda tezin DÜZELTİLMESİ için ay EK SÜRE verilmesinin Enstitü Müdürlüğüne önerilmesi kararı alınmıştır. (en fazla 3 ay)			
<input type="radio"/> Yapılan savunma sınavının sonucunda tezin REDDEDİLMESİ kararı alınmıştır.			
Savunmada Tezin Başlığı	: <input checked="" type="radio"/> Değişmedi. <input type="radio"/> Değişti.		
Tezin Yeni Başlığı	:		
Öğrenci Savunmaya	: <input type="radio"/> GELMEDI		
Üniversitemiz Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca yukarıda belirtilen tarih ve saatte Tez Savunma Jürisi toplanmış ancak ilgili öğrenci savunma sınavına gelmemiştir. Adayın tez çalışmasını Jüri önünde sunmadığı için yapılan değerlendirmeler sonunda adayın tez çalışmasıyla ilgili aşağıdaki kararı,			
<input type="radio"/> OY BİRLİĞİ ile REDDEDİLMİŞTİR.			

ile almıştır.

Tez Sınavı Jürisi	Unvanı, Adı Soyadı	İmza
Başkan	Yrd.Doç.Dr. Alper Evrensel	
Danışman Üye	Yrd.Doç.Dr. Samuray Özdemir	
Üye	Yrd.Doç.Dr. Habib Erensoy	
Üye		
Üye		

(Tüm durumlarda jüri üyelerinin tez değerlendirme raporları (form YL-13) gerekir.)

Tarih : 25 / 10 / 2017

Sayı No :

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilen ve Anabilim Dalımız Yüksek Lisans Programı öğrencisinin Tez Savunma Sınav Tutanağı ve eklerinin Enstitü Yönetim Kurulunda görüşülmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

.....
Anabilim Dalı Başkanı

Not: Bu forma orijinal raporlar (bir nüsha) eklenecektir.

YEMİN METNİ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Gastrointestinal İnflamatuvar Barsak Hastalığı Nedeniyle Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT)Yapılması Planlanan Hastaların Nakil Öncesi ve Nakil Sonrası Psikolojik Durumlarının İncelenmesi” adlı çalışmanın, tarafımdan, bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın yazıldığını ve yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu, bunlara atıf yapılarak yararlanılmış olduğunu belirtir ve bunu onurumla doğrularım.

Tarih

25/10/2017

Adı SOYADI

Sinem SAKA

İMZA

TEŞEKKÜR

Öğretici olduğu kadar, merak uyandıran ve zevkli bir sürecin sonunda teşekkürü fazlasıyla hak ettiğini düşündüğüm çok fazla kişi var. Öncelikle, bana 4 yıllık lisans eğitimim boyunca kazandırdıkları becerilerle ve beni gelecekte söz sahibi yapacak bilgilerle donattıkları için değerli hocam Prof. Dr. Umur Talaslı, Yrd. Doç. Dr. Kürşad Demirutku'ya, ve Atılım Üniversitesi Psikoloji bölümünün bütün hocalarına, klinik psikoloji deneyimimi en iyi şekilde tamamlamamda bilgi, birikim ve tecrübeleriyle bana yol gösterici olan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Alper Evrensel'e, bu çalışmada yardımlarını esirgemeyen Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden Prof. Dr. Ahmet Uygun ve ekibine ve çalışmaya gönüllü olarak katılan tüm katılımcılara teşekkür ederim.

Hayat boyu sevgisini ve desteğini esirgemeyen sevgili aileme ve bu süreçte manevi desteğiyle yanımda olan sevgili eşim Enis Şadi Saka'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

(SAKA, Sinem, Yüksek Lisans, İstanbul, 2017)

“Gastrointestinal İnflamatuvar Barsak Hastalığı Nedeniyle Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT)Yapılması Planlanan Hastaların Nakil Öncesi ve Nakil Sonrası Psikolojik Durumlarının İncelenmesi”

Özet: Sağlıklı bir kişiden alınan bağırsak mikroorganizmalarının başka bir kişinin bağırsaklarına nakledilmesi süreci olarak tanımlanabilecek olan fekal mikrobiyota transferi (FMT) günümüzde bir çok rahatsızlığın tedavisinde sıklıkla başvurulan ve başarılı sonuçlar elde edilen bir yöntemdir. Bu çalışmada gastrointestinal inflamatuvar barsak hastalığı nedeniyle FMTyapılması planlanan hastaların nakil öncesi ve nakil sonrası psikolojik durumlarının belirlenmesi ve FMT sonrası, hastaların psikolojik durumlarındaki değişimin incelenmesi amaçlanmaktadır. Bu araştırmanın evrenini gastrointestinal inflamatuvar bağırsak hastalığı teşhisi konmuş ve tedavi yöntemi olarak FMT uygulaması yapılması planlanan hastalar oluşturmaktadır. Örneklemi ise Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde Prof. Dr. Ahmet Uygun tarafından tedavileri takip edilen, hastanenin gastroenteroloji kliniğinde FMT uygulanan ve bu çalışmaya katılmayı kabul etmiş 10 yetişkin oluşturmaktadır. Katılımcıların 6’sı (%60) kadın ve 4’ü (%40) erkektir. Araştırmada deneme modellerinden tek grup ön test son test kontrol grupsuz deney deseni kullanılmıştır. Çalışmada katılımcıların depresyon düzeyini belirlemek için “Beck Depresyon Envanteri”, Obsesyon düzeylerini ölçmek için “Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi” , kaygı ve psikolojik semptom düzeylerini belirlemek için ise “Revize Edilmiş Semptom Tarama Listesi” kullanılmıştır. Ayrıca çalışanların kişisel özelliklerine ilişkin bilgileri elde etmek için “Kişisel Bilgi Formu” kullanılmıştır. Araştırma kapsamında veri setinden elde edilen verilerin çözümlenmesi “SPSS 21 for Windows” paket programı ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmada verilerin normal dağılım göstermemesi nedeniyle Wilcoxon işaretli sıralar testinin kullanılması tercih edilmiştir. Araştırmada elde edilen sonuçlara göre FMT uygulaması yapılan hastaların depresyon, obsesyon ve genel psikolojik semptom düzeylerinde FMT uygulaması sonrası anlamlı düzeyde azalma olduğu, kaygı düzeylerinde ise azalma ancak bu azalmanın anlamlı düzeyde olmadığı olduğu saptanmıştır. Araştırma sonucunda elde edilen bulgular ilgili alanyazın

ışığında tartışılarak, gelecekte gerçekleştirilebilecek araştırmalara önerilerde bulunulmuştur.

Anahtar kelimeler: fekal mikrobiyota transplantasyonu, depresyon, kayđı, psikolojik durum

(SAKA, Sinem, Master of Arts, Istanbul, 2017)

“Examining the Effect of Fecal Microbiota Transplantation (FMT) on Psychological States of Patients With Gastrointestinal Inflammatory Bowel Disease”

Abstract: Fecal microbiota transfer (FMT), which can be defined as the process of transferring intestinal microorganisms from a healthy person to the intestines of another person, is a method frequently used and successful in the treatment of many diseases. In this study, it is aimed to determine the pre-transplant and post-transplant psychological status of patients who are planned to have FMT due to gastrointestinal inflammatory bowel disease and to examine the change in psychological status of patients after FMT. The study's universe constitutes patients who have been diagnosed with gastrointestinal inflammatory bowel disease and who are scheduled to undergo FMT as a treatment modality. The sample was obtained from Ankara Gülhane Training and Research Hospital Gastroenterology Clinic. It consists of 10 adults who have been followed up by Dr. Ahmet Uygun and whose FMT has been applied in the gastroenterology clinic of the hospital and who have agreed to participate in this study. Six of the participants (60%) were female and 4 (40%) were male. In the study, one group pre-test, post-test control group-free experiment design was used. Participants in the study used "Beck Depression Inventory" to determine depression, "Maudsley Obsessive Compulsive Inventory" to measure obsessional levels, and "Revised Symptom Check List" to determine anxiety and psychological symptom levels. In addition, a "Personal Information Form" has been used to obtain information on employees' personal characteristics. The data obtained from the data set was analyzed with the "SPSS 21 for Windows" package program. The Wilcoxon signed rank test was preferred because the data were not normally distributed in the study. According to the results obtained in the study, it was found that the patients who had FMT had significantly decreased levels of depression, obsessive and general psychological symptoms after FMT application, while the anxiety levels decreased but this decrease was not significant. Findings obtained from the research were discussed in the light of related literature and suggestions for researches that could be realized in the future were made.

Keywords: fecal microbiota transplantation, depression, anxiety, psychological state

İÇİNDEKİLER

TUTANAK.....	i
YEMİN METNİ	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
TABLolar LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
1. BÖLÜM.....	1
GİRİŞ	1
1.1. Araştırmanın Amacı.....	1
1.2. Araştırmanın Önemi	7
1.3. Araştırmanın Problem Cümlesi.....	10
1.3.1. Alt Problemler.....	10
1.4. Sayıtlar	11
1.5. Sınırlılıklar	11
1.6 Tanımlar.....	11
İLGİLİ LİTERATÜR.....	13
1.7. Bağırsak Mikrobiyotası	13
1.7.1. Bağırsak Mikrobiyotasının Oluşumu	17
1.7.2. Bağırsak Mikrobiyotasının Bozulması	21
1.7.3. Hijyen Hipotezi ve Bağırsak Mikrobiyotasının Bozulması	23
1.8. Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT)	24
1.8.1. FMT'nin Tarihsel Gelişimi.....	25
1.8.2. FMT Uygulaması.....	28
1.8.3. FMT'nin Yan Etkileri.....	30

1.9. Beyin-Bağırsak Ekseni	30
1.9.1 Enterik Sinir Sistemi	34
1.9.2. Bağırsaklar ve Bağışıklık Sistemi	36
1.9.3. Bağırsak-Beyin Ekseni ve Mental Bozukluklar	38
1.10. İlgili Araştırmalar	40
2. BÖLÜM.....	45
YÖNTEM.....	45
2.1. Araştırma Modeli	45
2.2 Evren ve Örneklem.....	46
2.3. Veri Toplama Araçları.....	47
2.3.1. Revize Edilmiş Semptom Tarama Listesi (SCL 90-R).....	48
2.3.2. Beck Depresyon Envanteri	49
2.3.3. Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi	49
2.3.5. Kişisel Bilgi Formu.....	50
2.4. İşlem	50
2.5. Verilerin Toplanması.....	51
2.6. Verilerin Çözümlemesi ve Yorumlanması	51
3.BÖLÜM.....	53
BULGULAR.....	53
3.1. İstatistiksel Değerlendirme.....	53
3.3.1. FMT Uygulamasının Katılımcıların Depresyon Düzeylerine Etkisi.....	53
3.3.2. FMT Uygulamasının Katılımcıların Kaygı Düzeylerine Etkisi	54
3.3.3. FMT Uygulamasının Katılımcıların Obsesyon Düzeylerine Etkisi	55
3.3.4. FMT Uygulamasının Katılımcıların Psikolojik Semptom Düzeylerine Etkisi	57
4.BÖLÜM.....	59
TARTIŞMA	59

5.BÖLÜM.....	66
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	66
5.1. Sonuç.....	66
5.2. Öneriler.....	67
5.2.1. Uygulamaya Yönelik Öneriler.....	67
5.2.2. Gelecek Çalışmalar İçin Öneriler	69
KAYNAKÇA	71
EKLER.....	83
ÖZGEÇMİŞ.....	92

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Araştırmanın Deseni.....	46
Tablo 2. Katılımcılara ait tanımlayıcı bilgiler	47
Tablo 3. Katılımcıların Depresyon Puanlarına Dair Değerleri.....	53
Tablo 4. Katılımcıların Depresyon Puanlarına Ait Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi Sonuçları	54
Tablo 5. Katılımcıların Kaygı Puanlarına Dair Değerleri.....	55
Tablo 6. Katılımcıların Kaygı Puanlarına Ait Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi Sonuçları	55
Tablo 7. Katılımcıların Obsesyon Puanlarına Dair Değerleri.....	56
Tablo 8. Katılımcıların Obsesyon Puanlarına Ait Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi Sonuçları	56
Tablo 9. Katılımcıların Psikolojik Semptom Puanlarına Dair Değerleri.....	57
Tablo 10. Katılımcıların Psikolojik Semptom Puanlarına Ait Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi Sonuçları	57

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Mikrobiyota çeşitliliği ve beyin hastalıklarına yatkınlık.	17
Şekil 2. Bebeğin bağırsak mikrobiyotasının gelişimini etkileyen faktörleri yetişkin ve yaşlı mikrobiyotası	21
Şekil 3. FMT için donör taraması	29
Şekil 4. MOKSL Alt Ölçekleri	50

1. BÖLÜM

GİRİŞ

Bu bölümde araştırmanın problem durumu, problem cümlesi, araştırmanın amacı, önemi, varsayımları ve sınırlıkları yer almaktadır.

1.1. Araştırmanın Amacı

“Ben Tesla, içi su ve mikrop dolu milyarlarca hücreden oluşmuş 57 kiloluk bir torbayım sadece. Öldüğüm zaman içimdeki su buharlaşacak, hücrelerim çürüyecek ve bu yer küre üzerinde benden geriye sadece mikroplarım kalacak”

Serkan Karaismailoğlu

İnsanın gastrointestinal sistemi bakteri, arke, mantar, protozoa ve virüslerden oluşan karmaşık mikrobik topluluklara ev sahipliği yapar. Bu mikrobik ekosistem veya bağırsak mikrobiyotası esas olarak ince bağırsakta (çoğunlukla fakültatif anaerobik ve aerobik bakteriler tarafından doldurulan) ve kolonda (esas olarak anaerob bakteriler tarafından doldurulur) toplanır. Bu mikropların birleşik genomları (5 milyon gen) ve çevrelerinde oluşturdukları koşullar, bağırsak mikrobiyotası olarak bilinir. Bağırsak mikrobiyotası, gıda parçacıklarının parçalanmasına, ksenobiyotiklerin ve kanserojen maddelerin parçalanmasına, kısa zincirli yağ asitleri ve gerekli vitaminlerin üretilmesine yardımcı olmak ve bakteriyel patojenlere karşı koruma sağlamak dahil olmak üzere, bir takım fizyolojik, besleyici ve immünolojik işlevleri yerine getirmek için insan konukçusu ile birlikte gelişmektedir (Weinstock, 2012).

Mikrobik topluluklar insan vücudunun tüm yüzeylerine yerleşebilir ve yaşayabilirler. Mikrobik topluluklar temelde insan vücudunun bir parçasıdır. Fakat insan vücudundaki toplam hücre sayısını bir derece geçtikleri distal bağırsakta en büyük yoğunlukta bulunurlar. Yapılan çalışmalar insan bağırsaklarında 400.000 türden fazla bakteri yaşadığını ve bunların toplam ağırlıklarının iki kiloya yaklaştığını ortaya koymaktadır. Aslında, distal gut mikrobiyotası, enerji metabolizmasının çeşitli yönleri ve

bağışıklık sistemimizin gelişimi ve modülasyonu da dahil olmak üzere çoklu fizyolojik işlevlerden sorumlu ayrı bir insan organı olarak düşünülebilir. Bireyin doğduğu andan itibaren vücuduna yerleşmeye başlayan ve tüm yaşamı boyunca da orada yaşamaya devam eden bu topluluklar vücudun çeşitli fonksiyonları yerine getirebilmesi için önemlidirler (Borody ve Khoruts, 2012).

Sağlıklı bireylerde, bağırsak mikrobiyota popülasyonlarının çeşitliliği ve bileşimi bağırsak homeostazını korumak için bireyin doğuştan getirdiği ve içinde bulunduğu şartlara uyum sağlayabilen bağışıklık sistemleri ile etkileşim halindedir. Bağırsak mikrobiyotası insan vücudundaki bir organ gibi hareket eder ve metabolizma, beslenme ve konağın bağışıklık sistemini etkiler. Konak ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki dengeli yapıya simbiyoz adı verilir.

Yararlı potansiyeli olan ortak yaşayan (komensal) organizmalar ve bireye zarar verme potansiyeli olan ortak yaşayan mikroorganizmalar (patobionlar) arasındaki dengede çevresel veya beslenme faktörlerine bağlı olarak meydana gelebilecek çeşitli dalgalanmalar, bu homeostazın bozulmasına neden olabilir. Ortak yaşayan bakterilere karşı bağışıklık toleransının bozulması ve bağırsak mikrobiyota dengesinin bozulması "disbioz) bağırsak iltihabı, epitelyal disfonksiyon ve artmış mukozal gibi bir çok farklı rahatsızlığa neden olabilir. Dolayısıyla bağırsak mikrobiyota dengesinin korunması bireyin sağlıklı kalması açısından oldukça önemlidir (Round ve Mazmanian, 2009).

Bağırsak mikrobiyotasının gelişimi, mikrobik popülasyonların basit bir şekilde ekolojik olarak sıralanması ile sınırlı olmayan karmaşık bir süreçtir. Konağının genetiği, doğum şekli (normal doğum ya da sezeryan), diyet ve beslenme tipi (emzirme ya da mama ile beslenme), gebelik haftası, bebeklik döneminde hastaneye yatma ve antibiyotik kullanımı gibi çeşitli iç ve dış faktörler ile konakçı mikroorganizma etkileşimleri doğum sonrası mikrobiyatanın yerleşimini ve oluşumunu etkilemektedir.

Bağırsağın mikrobiyal kolonizasyonu, birbirini izleyen dört aşamada gerçekleşir. Birinci aşama doğum sırasında ve doğum sonrasında oluşur ve bireyin gastrointestinal sistemine yerleşebilen fırsatçı bakteri türlerindeki büyük dalgalanmalar ile karakterizedir. 2. Aşama; öncelikle, emzirme veya süt bazlı mamalarla beslenmeden etkilenir. Aşama 3; bebeğin süttten kesilmesi ve katı gıdalara geçişine takiben gıda

çeşitliliğine karşılık gelir ve bu çeşitlilikten etkilenir. Son olarak, birinci yılın sonunda (aşama 4); bireysel olarak ayrılan bağırsak mikrobiyotasının bileşimi bir yetişkinin mikribiyotasına benzer bir şekil almaya başlar ve yaklaşık iki buçuk yıl sonra ise tamamen yetişkinlerin karakteristik mikrobiyota özelliklerini taşır. Bu sıralı yerleşme süreci güçlü ve çeşitli bir bağırsak mikribiyotasının oluşmasında kilit bir rol oynar (Rodríguez vd., 2015).

Yapılan çalışmalar insanlarda, barsakların tıpkı beyin gibi embriyonun oluşma ve gelişmesinden önce, cenin gelişimi esnasında bölünen doku kümesinden meydana geldiğini ortaya koymuştur. Bölünen doku kümesinin bir bölümü merkezi sinir sistemi haline gelirken, bir bölümü enterik sinir sistemi haline gelmek üzere ayrılmaktadır (Nazlıkul ve Acarkan, 2014). Barsaklar, bazı uzmanlar tarafından ikinci beyin olarak nitelendirilmekte ve bağırsak faaliyetlerinin kişinin mental sağlığını etkilediği belirtilmektedir. Spesifik bir çevrede yerleşmiş mikroorganizma topluluğu olarak tanımlanan barsak mikrobiyotası, beyin ve barsak arasında karşılıklı bir ilişki oluşturarak insan sağlığı üzerinde temel ve önemli bir rol oynamaktadır.

Yaklaşık 100 trilyon bakteriyi barındıran, insan barsaklarında yoğunluklu olarak firmicutes, bacteroidetes, actinobacteria ve prote-obacteria bakteri grupları yaşamakta ve bu bakteriler çeşitli organlar için aktif metabolitler üretebilmektedir. Barsakta yaşayan mikroorganizmaların barsak epitel ve bağışıklık sistemi hücreleri ile içinde oldukları iletişim sayesinde nöro-psikiyatrik ve metabolik pek çok bozukluğun oluşmasında etkili olabilecekleri düşünülmektedir (Evrensel ve Ceylan, 2015a). Öte yandan barsak beyin iletişiminin sindirim sistemi üzerinde olduğu kadar psikolojik sorunlarla da ilişkili olduğu ve inflamatuvar barsak hastalıklarına duygu durum bozuklukları ve kaygı bozukluklarının eşlik edebildiği görülmüştür (Neufeld, Kang, Bienenstock ve Foster, 2011).

Barsak mikrobiyotasının çeşitliliği bazı faktörlere bağlı olarak (doğru beslenme, genetik etkenler, boşaltım düzeni) kişiden kişiye farklılık gösterebilmektedir. Barsak mikrobiyotasının bozulması birçok rahatsızlıkla ilişkilidir. Yapılan çalışmalar obezite, diyabet gibi metabolik hastalıklar ve şizofreni, otizm, anksiyete, depresyon, kronik yorgunluk sendromu gibi nöropsikiyatrik bozukluklarla barsak mikrobiyotası arasında

ilişkiler olduğunu ortaya koymaktadır. Hem doğuştan hem de kazanılmış bağışıklık sistemi üzerinde kritik rol oynadığı belirlenen barsak mikrobiyotası merkezi sinir sisteminin işlevi için de önemlidir. Dolayısıyla mikrobiyotaya dengesinin korunması önem kazanmaktadır (Evrensel ve Ceylan, 2015b; Foster ve Neufeld, 2013).

Bağırsak mikrobiyotası, herhangi bir organda olduğu gibi birbirleriyle ve ev sahibi ile simbiyotik olarak çalışan belirli hücrelerden oluşur. Bununla birlikte, tüm bağırsak mikrobiyotaya türleri ev sahibinin sağlığına bağımlı değildir ve bu mikropların olan ilişkiler bazen problemlili hale gelebilir. Geçtiğimiz altmış yılda, bağırsak mikropları tıbbi tedavilerde rutin olarak tarımda antibiyotik kullanımı ve tarımda da antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılması sonucunda şeklinde sürekli antibiyotik saldırısına maruz kalmıştır. Dolayısıyla antibiyotiklerin olası ve beklenmedik sonuçlarına ilişkin endişeler artmış, bu etkilerin bir çok farklı hastalıkla etkili olabileceği anlaşılmaya başlanmıştır (Borody ve Khoruts, 2012).

Vücudumuzu tam anlamıyla bizimle paylaşan ortak, simbiyotik ve patojen ekolojik mikroorganizma topluluğu olarak tanımlanabilecek mikrobiyotaya bireyin genetik profiline göre farklılık gösterebilmektedir. İnsan organizmasının her yönden sağlıklı kalabilmesi için mikrobiyotanın taşıdığı önem günümüzde çok daha iyi anlaşılmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının dengeli bir yapıda olmasının insan organizmasının iyilik halinin temelini oluşturduğuna yönelik çalışmaların sayısı gün geçtikçe artış göstermektedir. İnsan bağırsağındaki mikroorganizmalar topluluğu ya da diğer adıyla mikrobiyotaya, sağlık için kritik öneme sahiptir ve bir organ sistemi ile karşılaştırılabilir seviyede karmaşıklık işlevler görür.

Bağırsak mikrobiyotası, bağırsak mukozasıyla etkileşebilir ve bağırsak geçirgenliğini etkiler ve besinlerin emilimi, dağılımı, metabolizması ve atılımı için önemlidir. Ayrıca bağışıklığı tetikleyebilir, yalnızca yerel bağışıklığı değil aynı zamanda sistemik bağışıklıkta da önemli bir rol oynar. Bağırsak mikrobiyotası ve konakçısı arasındaki karmaşık simbiyotik ilişki, mikrobiyal kompozisyon değiştirildiğinde fizyolojik işlevlerin bozulmasına neden olur. Dolayısıyla birey çeşitli sorunlar yaşamaya başlar (Daloiso, vd., 2015).

Son dönemde barsak mikrobiyotasının dengesini korumak, çeşitli sindirim sistemi rahatsızlıklarının ve psikolojik sorunların önüne geçmek için başvurulan yollardan biri de gaita nakli ya da fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT)'dir. Mikrobiyotaya ilişkin yukarıda bahsedilen özellikler ve sağlıklı mikrobiyotanın öneminin daha iyi anlaşılması, nakil için sağlıklı mikrobiyotanın nakledilmesi fikrini daha ciddi ve daha sık gündeme getirmeye başlamıştır. Aynı zamanda bakteriyoterapi olarak da bilinen FMT, bazı gastrointestinal koşullardan muzdarip hastalar için terapötik bir alternatiftir (Daloiso, vd., 2015).

FMT hastalıklı bireylere sağlıklı bağışçılardan gaita göndererek dengeli yapısı bozulan ve çeşitli sorunlara neden olan simbiyozun yeniden dengelenmesi için ortaya çıkan yeni bir tedavidir. Çeşitli gastrointestinal hastalıkların yanı sıra metabolik bozukluklar ve kardiyovasküler hastalıklar için bir tedavi olarak FMT'ye olan ilgi günden güne artış göstermektedir. Bu yöntemin günden güne daha sık kullanılmasında özellikle ilaçlara göre daha etkili sonuçlar elde edilmesinin etkisi büyüktür. Ayrıca bireyin bağırsak mikrobiyotasını yararlı bakterilerle beslenmesini sağlayarak onarmak daha çok zaman alan bir uygulamadır. FMT ihtiyaç duyulan durumlarda bireyin vücuduna sağlıklı bakterilerin daha hızlı transfer edilmesini sağlamaktadır (Karaismailoğlu, 2017).

Gaita materyali ilk kez, gıda zehirlenmesi ve ciddi diyareli hastalarda, ağız yoluyla 4. yüzyılda "Sarı Çorba" adıyla Çin'de Ge Hong adlı medikal tıp uzmanı tarafından verilmiştir. 16. yüzyılda yüksek ateş, ağrı, kusma ve kronik diyare/konstipasyonda kullanılmış olup 17. yüzyılda ise veteriner tıbbında kullanılmıştır. 20. yüzyıla gelindiğinde "Sıcak deve feçesi" bedeviler tarafından tavsiye edilmiş ve 2. Dünya savaşında Afrika'da Alman askerleri tarafından kullanılarak tedavideki yararı doğrulanmıştır. Anadolu'da "Kuru at-eşek, keçi gaitası" yaralı dokuların iyileşmesine yardımcı olmak amacıyla kullanılmaktaydı. İnsanda modern tıpta ilk kez 1958 yılında Eiseman ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (Demirci ve Uygun, 2016, Xu, vd., 2015).

FMT, sağlıklı bir bireyden alınan 200 ml'nin üzerinde gaitanın, serum fizyolojik veya süt eklenmesinin ardından ev tipi el karıştırıcısı (blender) ile karıştırılıp dışkı

süspansiyonu hazırlandıktan sonra parçacıklarından arındırmak amacıyla gazlı bezden geçirilerek başka bir bireyin gastrointestinal sistemine çeşitli yollarla yerleştirilmesi işlemidir (Borody, vd., 2012; Evrensel ve Ceylan, 2015c; Xu, vd., 2015). FMT, kolonoskopi, nazogastrik tüp ve retansiyon lavman veya daha oral kapsüller vasıtasıyla gerçekleştirilir. FMT temelde sağlıklı bir bireyden (donör) distal bağırsak mikrobiyotası içeren fekal materyali alınarak disbiyoz ile ilgili bir hastalık veya duruma sahip bir hastaya veya "normal" bağırsak mikrobiyotasında bir değişiklik olan bireye uygun koşullarda aktarılmasıdır (Daloiso, vd., 2015).

FMT nakli yapılan gaitanın barsakta yaşayan bakteri türlerinin üstün bir kombinasyonunu içerdiğini ve bozulmuş doğal mikrobiyotanın onarımı için tam ve istikrarlı bir bağırsak mikroorganizması topluluğu getirdiğini ve bu yüzden mikrobiyota dengesini korumak için daha elverişli bir yol olduğunu varsayar. Gaita ayrıca barsak fonksiyonunun iyileşmesine katkıda bulunabilecek ek maddeler (proteinler, safra asidi ve vitaminler) barındırır. FMT'nin amacı filogenetik çeşitliliği ve mikrobiyotayı onararak "sağlıklı" bir birey için tipik olacak hale geri döndürerek hastalığı tedavi etmektir. (Brandt ve Aroniadis, 2013; Xu, vd., 2015).

Öte yandan son dönemde bireyin yaşadığı ruhsal problemlerin bağırsaklarla ilişkili olabileceğini ortaya koyan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Örneğin depresyona giren bireylerde *firmicutes*, *actinobacteria* ve *bacteroidetes* adı verilen bakteri türlerinin daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca bu bireylerin sahip olduğu mikrobiyota normal farelere transfer edilmiş, çalışma sonucunda farelerin de depresyon belirtileri gösterdiği ortaya çıkmıştır. Benzer başka bir çalışmada ise normalde çeşitli hastalıklara neden olan bir bakteri olan *campylobacter jejuni* adlı bakteri farelere oral yolla verilmiş, farenin bağışıklık sisteminde herhangi bir farklılık olmamasına karşın anksiyete içeren davranışlarda artış olduğu saptanmıştır (Karaismailoğlu, 2017).

Bağırsak mikrobiyotasının ruh sağlığı üzerindeki etkisini ortaya koyan bir başka çalışmada sıçan yavruları annelerinden ayrılmış ve farklı bir yere konarak annelerinden ayrı yaşamaları sağlanmıştır. Annelerinden ayrıldıkları için depresyon belirtileri göstermeye başlayan yavrulara *bifidobacterium infantis* adı verilen bakteri verilmiştir. Bu bakterinin hayvanlarda depresyon belirtilerini önemli oranda azalttığı saptanmıştır.

Bahsedilen bakterinin özellikle yenidoğan bağırsaklarında ve çeşitli probiyotikler içeren gıdalarda fazlaca bulunduğu dikkate alındığında sağlıklı mikrobiyotanın bireyin psikolojik iyi oluşunu etkileyebileceği düşünülmektedir (Karaismailoğlu, 2017).

Literatürde FMT'nin başta sindirim sistemi rahatsızlıkları olmak üzere çeşitli fiziksel rahatsızlıkların tedavisinde etkili bir yöntem olduğunu kanıtlayan çalışmalarda son dönemde önemli bir artış olmasına karşın psikiyatrik bozuklukların tedavisinde etkinliğine ilişkin çalışmalar özellikle ülkemizde çok sınırlıdır (Evrensel ve Ceylan, 2015b). Özellikle barsak mikrobiyotasının beyin kimyasını ve dolayısıyla davranışını etkileyebileceği görüşünü destekleyen çalışmaların sayısının artmasıyla birlikte, mikrobiyotanın psikopatoloji üzerindeki etkilerine ilişkin çalışmalara ilgi artmış, hayvanlarla yapılan çalışmalarda barsak mikrobiyotası ile depresyon, kaygı, kronik stres gibi rahatsızlıkların ilgisi olabileceği ortaya konmuştur (Dinan ve Cryan, 2013).

Son dönemde yapılan çeşitli çalışmalar bağırsak mikrobiyotasının durumunun konakçının mental sağlığını olumlu ya da olumsuz bir şekilde etkileyebileceğini ortaya koymakta depresyon ya da kaygı gibi çeşitli bozuklukların tedavisinde yeni profilaktik veya terapötik yaklaşımların kullanılabilme olasılığı tartışılmaktadır. Bu yaklaşımlardan biri, bağırsak mikrobiyomunu iyileştirmek veya geliştirmek için seçilen komensal bakterilerin transer edilmesi olabilir (Messaoudi, vd., 2011). Ancak hala daha FMT'nin nöropsikiyatrik bozukluklarda etkinliğini ortaya koyacak çalışmalara ve güçlü kanıtlara gereksinim vardır (Evrensel ve Ceylan, 2016).

Barsak-beyin ilişkisini ortaya koyan çalışmalar ve bağırsak mikrobiyotasının nöropsikiyatrik sorunlarla ilişkili olduğunu belirten literatürden yola çıkarak bu çalışmada Gastrointestinal İnflamatuvar Barsak hastalığı nedeniyle FMT yapılması planlanan hastaların nakil öncesi ve nakil sonrası psikolojik durumlarının incelenmesi amaçlanmaktadır.

1.2. Araştırmanın Önemi

Doğumda tamamen steril olan insan vücudu annenin dışkı, vajinal ve deri mikrobiyotaları da dahil olmak üzere büyük miktarda mikrobik topluluklarla temas

halindedir. Bu temas mikrobiyota oluşumunu hızlandırır. Ardından, bağırsak florasının bileşimi, yaş, cinsiyet, bağışıklık gelişimi ve çevresel faktörlerden etkilenerek değişikliğe uğrar. Flora, yaşamının 6 ila 36 ayları arasında stabilitesini kazanır; o dönemde, sabit endojen flora (çekirdek mikrobiyota) dıştan gelen uyaranlara karşı oldukça hassastır ve geçici olan mikrobiyotadan ayrılır (Mangiola vd., 2016).

Bağırsak mikrobiyotası, geniş bir çeşitlilikte mikrobik türler içerir ve konakçı için farklı işlevler yerine getiren postnatal edinilmiş bir organ olarak düşünülür. Bağırsak mikropları konakçı ile karşılıklı ilişki kurar ve doğuştan gelen, adaptif bağışıklık tepkilerinin gelişiminde önemli rol oynar. Bağırsak hareketliliğini modüle ederek, bağırsak bariyeri dengesine, besinlerin emilimine ve somatik ve iç organlardaki yağ dağılımına etki ederek bireyin yaşamı boyunca fizyolojik sistemlerini etkiler. Bağırsak mikrobiyotası, doğumdan sonra gastrointestinal sistemi kolonize eden ve erişkin yaşantısında devam eden bir bakteri topluluğundan ve belirli gıdaların alımında geçici olarak edinilen probiyotik bakteriler gibi "geçici" bakterilerden oluşur (Bercik, Collins ve Verdu, 2012).

Bağırsak bakterilerinin konakçının bağışıklık sisteminin olgunlaşması ve bağırsak fonksiyonun sağlıklı bir şekilde yerine getirilebilmesi için itici bir güç olduğu kabul edilmektedir. Mikrobiyotanın aynı zamanda beyin fonksiyonlarını ve davranışlarını etkileyebileceği fikri görünüşte makul olmayabilir, ancak günümüzde bağırsak mikrobiyotasının sağlıklı olması ile beyin fonksiyonları arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaların sayısı artış göstermektedir. Klinik çalışmalar bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde yaşanan değişimlerin otizm spektrum bozukluğu ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca bağırsak mikrobiyotasını olumsuz etkileyen faktörlerden biri olan farklı antibiyotiklerin kullanılmasında sonra hastalarda psikoz geliştiğine ilişkin çok sayıda rapor bulunmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalar, kadınlarda depresyonun karbonhidratların artan fermantasyonu ile ilişkili olduğunu, bunun dolaylı olarak bağırsak mikrobiyotomisinin kompozisyonundaki veya metabolik aktivitedeki değişiklikleri içerdiğini de göstermiştir (Bercik vd., 2012).

Gastrointestinal sistemin fizyolojik durumunun korunmasında bağırsak mikrobiyotasının önemli bir rolü olduğu hipotezi, gastrointestinal ve ekstra

gastrointestinal hastalıklarda bağırsak florasının nitel ve nicel olarak değiştiğini gösteren birçok çalışma tarafından desteklenmektedir. Özellikle son dönemde yapılan çalışmalar, aşırı obezite, alerji, otoimmün bozukluklar, irritabl bağırsak sendromu, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve psikiyatrik bozukluklar gibi hastalıklarla bağırsaktaki bakteriyel bozulmalar arasındaki kuvvetli korelasyonu ortaya koymaktadır (Mangiola vd., 2016).

Bağırsıklık, sinir ve endokrin yapılarındaki değişimlerdeki bağırsak mikrobiyotasının temel rolü hakkındaki yeni bulgulardan dolayı, "bağırsak-beyin eksenini" olarak adlandırılan bu iletişim yolları hala net olarak tanımlanmamış olsa bile, günden güne bir önem kazanmaktadır (Wang ve Kasper, 2014). Geçen yüzyılın başında beyin ve bağırsak arasındaki ilişkiyi bir ordu cerrahının hastasının bağırsak fonksiyonları ile ruhsal durumu arasındaki ilişkiyi ilk kez ortaya koyan çalışmayı yapmasıyla birlikte konu daha fazla dikkat çekmeye başlamıştır. Dolayısıyla son yıllarda otizm, demans ve duygudurum bozukluğu gibi patolojilerin nedenlerini ortaya koymada intestinal sistemin dengesinde meydana gelen bozuklukların önemini altını çizen birçok araştırma yapılmıştır. Şizofreni, majör depresif bozukluk ve bipolar bozukluk gibi bozukluklarda vurgulanan inflamatuvar durum değişikliğinin kanıtı, mikrobiyotadaki değişimi şiddetle hatırlatmakta ve nöropsikiyatrik bozukluklarda da gastrointestinal sistemdeki değişimlerin önemli rol oynadığı belirtilmektedir (Müller, Myint ve Schwarz, 2012).

Bağırsak-beyin arasındaki ilişkiyi ortaya koyan ve FMT'nin bağırsak mikrobiyotasını değiştirmedeki etkin rolünü belirtilen çalışmalar göz önüne alındığında yapılan çalışmanın alanda çalışan uzmanlara önemli veriler sunacağı düşünülmektedir. Öte yandan bağırsak mikrobiyotası ve bakterilerin bireyin sağlığını nasıl etkilediğine ilişkin çalışmaların önümüzdeki yıllarda da nörobilimde ilgi odağı olacağı düşünülmektedir (Evrensel ve Ceylan, 2015a). Özellikle hayvanlarla yapılan çalışmalarda bağırsak mikrobiyotasının ruhsal bozukluklarla da ilişkili olduğunun ortaya koyulduğu ve psikiyatrik bozuklukların tedavisinde mikroorganizmaların kullanılabileceği görüşünün ortaya atılması ile birlikte (Evrensel ve Ceylan, 2015a) bu konu ruh sağlığı alanında çalışanların da ilgisini çekmektedir.

Dünyada, bağırsak mikrobiyotasındaki değişimlerin ruh sağlığını nasıl etkilediğine ilişkin çalışmalar oldukça sınırlıdır. Çalışmalar daha çok hayvanlar üzerinde yürütülmektedir. Ülkemizde ise FMT uygulamalarının özellikle gastrointestinal sisteme ilişkin hastalıklarda kullanılmasına yönelik çeşitli çalışmalar olmasına kalsın ruhsal bozukluklarla ilişkisine dönük çalışmalar rastlanmamıştır. Evrensel ve Ceylan'a göre (2015a) "bağırsak beyin aksı belki de nöropsikiyatrik bozuklukların tam olarak anlaşılmasını ve tedavi edilmesini sağlayacak bir kayıp halkadır." Dolayısıyla bu çalışmadan elde edilecek bilimsel verilerin FMT'nin ruhsal bozuklukların tedavisindeki etkisine yönelik önemli veriler sunacağı ve alana önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir.

1.3. Araştırmanın Problem Cümlesi

Araştırmanın problem cümlesi "Gastrointestinal inflamatuvar barsak hastalığı nedeniyle Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT) yapılması planlanan hastaların nakil öncesi ve nakil sonrası psikolojik durumları nasıl değişmekte ve FMT hastaların psikolojik durumlarını nasıl etkilemektedir?" olarak belirlenmiştir.

1.3.1. Alt Problemler

- Fekal Mikrobiyota Transplantasyonunun gastrointestinal inflamatuvar barsak hastalığı yaşayan bireylerin depresyon düzeylerine etkisi var mıdır?
- Fekal Mikrobiyota Transplantasyonunun gastrointestinal inflamatuvar barsak hastalığı yaşayan bireylerin anksiyete düzeylerine etkisi var mıdır?
- Fekal Mikrobiyota Transplantasyonunun gastrointestinal inflamatuvar barsak hastalığı yaşayan bireylerin obsesyon düzeylerine etkisi var mıdır?
- Fekal Mikrobiyota Transplantasyonunun gastrointestinal inflamatuvar barsak hastalığı yaşayan bireylerin genel psikolojik semptom düzeylerine etkisi var mıdır?

1.4. Sayıtlar

Bu çalışmada;

- Örnekleme oluşturan gastrointestinal inflamatuvar barsak hastası bireylerin veri toplama araçlarını samimi, doğru ve tarafsız bir şekilde cevapladıkları varsayılmıştır.
- Örneklemin evreni temsil edecek nitelikte olduğu varsayılmıştır.
- Kullanılan veri toplama araçlarının çalışmanın amacına uygun bir şekilde veri elde edilebilmesini sağlayacak şekilde geçerli ve güvenilir olduğu varsayılmıştır.

1.5. Sınırlılıklar

Bu çalışma;

- Araştırmanın yapıldığı dönemde Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde gastrointestinal inflamatuvar barsak hastalığı nedeniyle Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu yapılan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalarla sınırlıdır.
- Psikolojik Belirti Tarama Listesi, Beck Depresyon Envanteri, Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi ve Kişisel Bilgi Formu'ndan elde edilen verilerle sınırlıdır.
- Yapılan Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu ile ilgili sonuçlar çalışmaya katılan grup ile sınırlıdır.

1.6 Tanımlar

Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu: Çeşitli sindirim sistemi rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılan standart tedavi yöntemlerine potansiyel alternatif olarak, sağlıklı bir bireyden alınan barsak florasının hasta bireyin intestinal mikrobiotasını düzenlemek için çeşitli yöntemler kullanılarak verilmesidir (Korkut ve Özden, 2012).

Gastrointestinal İnflamatuvar Barsak Hastalığı: Gastrointestinal kanalın kronik, idyopatik inflamasyonu ile karakterize hastalıklardır. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit olmak üzere iki klinik formdan oluşur (Özkan, 2003).

Psikolojik İyi Olma: Bireyin kendi yaşamına ilişkin hedeflerinin farkında olması, sağlıklı sosyal ve kişilerarası ilişkiler geliştirmesi ve kurduğu bu ilişkileri sürdürebilmesi ile ilişkili bir kavramdır (Ryff andKeyes, 1995).

Depresyon: Dünyada en sık görülen ve işlevselliği büyük ölçüde bozan bir duygu durum bozukluğu olan depresyon süre giden hayal kırıklıkları ve engellenmeler karşısında verilen duygusal bir tepkidir. Temel özelliği ise benlik saygısında azalma ve çökkünlüktür (Köroğlu, 2006) .

Kaygı: Birey tarafından gözlenebilen herhangi bir tehdit edici bir nesne ya da durum olmamasına karşın yaşanan ve bireyi rahatsız eden tedirginlik halidir (Beck ve Emery, 1985) -.

Obsesyon: Bireyde belirgin bir kaygı ve sıkıntıya neden olan, birey tarafından istenmeyen, müdahaleci, tekrarlayan düşüncelerdir (Pollak, 1987).

İLGİLİ LİTERATÜR

1.7. Bağırsak Mikrobiyotası

Geçmişte bağırsak mikrobiyotası ve beyin-bağırsak etkileşimine yönelik yapılan çalışmalara yeteri kadar ilgi duyulmazken son dönemde beyin-bağırsak eksenini araştırmacıların fazlasıyla ilgi duydukları bir konu haline gelmiştir. Bu değişim büyük oranda topluca bağırsak mikrobiyotası adı verilen ve bağırsaklarda yaşayan, işlevlerine ilişkin günden güne daha fazla bilgi edinilen bakteriler, arkeler ve mantarlara hakkında daha doğru bulgulara ulaşılmasıyla yakından ilişkilidir. Kendilerinden sayıca çok fazla olmalarına karşın, insanlar bu gözle görülemeyen mikroorganizmaların varlığından bundan 300 yılı aşkın süre önce Hollandalı bilim insanı Antonie van Leeuwenhoek'in mikroskop üzerinde önemli iyileştirmeler yapmasından sonra haberdar olmuştur. Leeuwenhoek, dişlerin üzerinde canlı mikroorganizmalar olduğunu fark etmiş ve bunlara "mikroskobik hayvan" anlamına gelen "*animalcule*" adını vermiştir (Mayer, 2017).

"Mikrobiyom" terimi, Joshua Lederberg tarafından, insan vücudunun dışında veya içinde bulunan ortakçı, sembiyotik ve patojen mikroorganizmaların oluşturduğu ekolojik topluluğunu tanımlamak için kullanılmıştır. Bu trilyonlarca mikroorganizma bakterilerin, arkeaların, ökaryotların ve virüslerin oluşturduğu bir gruba ifade etmektedir. Bir başka deyişle İnsan mikrobiyotası; başta bakteriler olmak üzere, virüsler, mantarlar ve birçok ökaryotik mikroorganizmalardan oluşmaktadır. Bu organizmalar insan gelişimi, fizyolojisi, bağışıklık, hastalık ve beslenme konularında önemli roller oynamaktadır. Günümüzde genellikle toplam mikroorganizma sayısını ve bunların genetik materyalini ifade eden mikrobiyom kavramı vücuttaki farklı ekosistemlerde bulunan mikrobik popülasyonu tanımlamak için kullanılan mikrobiyota kavramından farklılaşmıştır (Khanna ve Tosh, 2014).

Son on yıllık süreçte ise bağırsak mikrobiyotasını oluşturan ve insan vücudunda bulunan diğer mikroorganizmaları tanımlamaya ve özelliklerini belirlemeye yönelik çok önemli gelişmeler olmuştur. Bu olağanüstü gelişmede İnsan Mikrobiyomu Projesi (The Human Microbiome Project) önemli bir rol oynamıştır. Bu proje insanlarla birlikte

yaşayan mikroorganizmaların tespit edilmesi ve özelliklerinin belirlenmesi amacıyla ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından 2007 yılında başlatılan bir projedir. Proje genetik ve metabolik tabiatımızın mikrobiyal bileşenleri ve bunların normal fizyolojimize ve hastalıklara yatkınlığımıza nasıl katkıda bulduklarını ortaya koymak için tasarlanmıştır. Avrupa'da ve Asya'da yer alan ülkelerin de katıldığı projenin amaçlarından biri de insanların beslenme ihtiyaçlarını daha iyi anlamak, ihtiyaç duyulan gıdaların üretim, tüketim ve dağıtım süreçleri için mikrobiyoya bazlı yeni hedefler belirlemektir (Altuntaş ve Batman, 2007; Mayer, 2017).

İnsan Mikrobiyomu Projesi sağlıklı Amerikan yetişkinlerde ağız, burun, deri, vajina ve bağırsaklar gibi 5 vücut bölgesindeki mikrobik çeşitliliğini araştırmayı amaçlayan bir çalışma olarak ortaya çıkmıştır. Bu projenin bir parçası olarak, aynı zamanda bakteri genomlarını sıralamak, analitik ve görselleştirme araçları geliştirmek ve bu alanda çalışan tüm bilim insanlarının kullanabilmesi için standart protokoller geliştirilmesi amaçlanmıştır. İnsan Mikrobiyomu Projesi çalışmalarının ilk aşamasında, özellikle sağlıklı ve hasta bireyler arasındaki mikrobik topluluklardaki farklılıklar incelenmiş ve daha sonraki insan mikrobiyomu çalışmalarının temeli oluşturulmuştur.

İnsan Mikrobiyomu Projesi'nde cevap vermeye çalışılan temel sorunları şunlardır: (1) tüm insanlar tarafından paylaşılan temel bir insan mikrobiyomu var mıdır? (2) tüm insanlar tarafından paylaşılan bir temel mikrobik fonksiyonlar var mıdır? (3) insan fenotipi veya davranışı mikrobiyomu ne derece etkilemektedir? (4) mikrobiyomdaki değişiklikler hastalığa neden olmakta mıdır? (5) mikrobiyomu değiştirilerek ya da düzeltilerek hastalıklar tedavi edilebilir mi? (Peterson, vd., 2009).

Ortalama insan bağırsağında 100 trilyondan fazla mikrop yaşamaktadır ve bu rakam insan vücudundaki hücre sayısına göre 10 kat daha fazladır. Dolayısıyla insan vücudunda yaşayan komensal bakteri ve mantarlar, hücrelerden çok daha fazla sayıdadır. Bakteri sayısı ve çeşitliliği gastrointestinal sistemin başlangıcından sonlarına doğru katlanarak artar ve bağırsak mikrobiyotasının büyük bir kısmı kolonda yaşar. Bu mikropların insan cildinde, bağırsağında ve mukozal yüzeylerde sadece yaşayan canlılar oldukları düşünülmüş olmasına rağmen, günümüzde mikrobiyotanın bireyin sağlığı ve iyilik hali için hayati önem taşıdığı net bir şekilde anlaşılmıştır (Khanna ve Tosh, 2014).

Tüm bağırsak mikropları bir araya getirilip toplansa 1 ile 3 kilo ağırlığa sahiptir. Bu da yaklaşık 1,5 kilo ağırlığındaki beyinle eşittir. Bu karşılaştırmaya dayanarak bazı araştırmacılar bağırsak mikrobiyotasını unutulmuş organ olarak adlandırmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasını oluşturan yaklaşık 1000 bakteri türü 7 milyondan fazla gen içerir. Bu da her insan geni için 360 kadar bakteri geni olduğu anlamına gelmektedir. Tüm bu genler mikroplara yalnızca insanla iletişim kurabilmeleri için gerekli molekülleri üretmek için muazzam bir kapasite sağlamakla kalmaz, aynı zamanda etkileyici bir çeşitlilikte sunar. Bağırsak mikrobiyotası kişiden kişiye değişiklik gösterir ve içerdiği bakterilerin türü ve çeşitliliği açısından hiçbir iki insanın bağırsak mikrobiyotası birbirinin aynısı değildir (Mayer, 2017).

Bağırsak mikrobiyotası geniş bir çeşitlilikte mikrobik türleri barındırmaktadır ve mikrobiyota konakçı için farklı işlevler yerine getiren doğum sonrası oluşan bir organ olarak düşünülebilir. Bağırsak mikrobiyotası konakçısı ile karşılıklı ilişki kurar ve hem doğuştan gelen hem de sonradan uyum sağlanan bağışıklık tepkilerinin gelişiminde etkilidir. Ayrıca bağırsak hareketlerini, bağırsak duvarı dengesini, besin maddelerinin emilimini ve somatik ve iç organlardaki yağ dağılımını düzenleyerek yaşam boyunca fizyolojik sisteme etki ederek önemli bir rol oynamaktadır (Bercik vd., 2012).

Bireyin parmak izinin diğer insanlardan farklı olmasına benzer olarak bağırsak mikrobiyotası da kişiyi özel bir yapı gösterir ve içeriği ve dağılımı kişiden kişiye farklılıklar içerir. Bireyin yaşadığı coğrafi şartlar ve koşullar, beslenme alışkanlıkları, genetik özellikleri, antibiyotik kullanım sıklığı ve kullandığı antibiyotik çeşitleri, geçirdiği hastalıklar gibi bireyin yaşamı boyunca farklılık gösteren birçok iç ve dış faktör mikrobiyotayı etkiler. Örneğin bireyin yaşamının ilk yıllarından itibaren yaşamı boyunca mikrobiyotada *Firmicutes* bakterisi artış gösterirken *Bacteroidetes* adı verilen bakteri ise azalır (Altuntaş ve Batman, 2007).

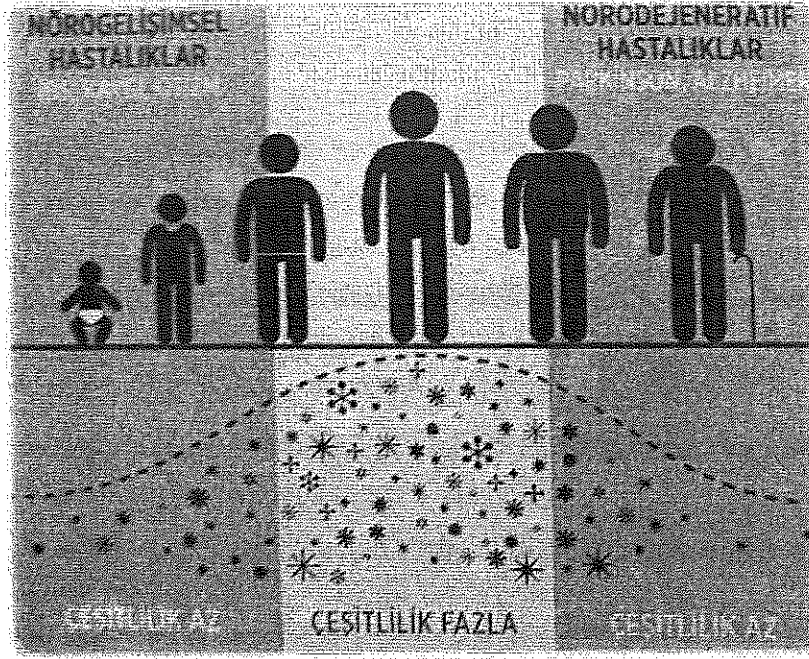
Temel olarak sindirim sistemi mukozası üzerinde yaşayan ve başta sindirim olmak üzere çeşitli fonksiyonlarla ilgili önemli bir işleve sahip olan mikroorganizma topluluğu olarak tanımlanabilecek bağırsak mikrobiyotasının beden ve ruh sağlığı açısından önemi günümüzde hala tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Bağırsak mikrobiyotası ile insanlar arasındaki ilişki simbiyotik ve mutualistik bir ilişkidir. Her iki

tarafa da yarar sağlar. İnsanlar bağırsak mikrobiyotası olmadan da yaşayabilmelerine karşın bağırsak mikrobiyotası kullanılmayan maddeleri fermentasyon ile kullanılabilir hale getirmek, bağışıklık sistemini güçlendirmek ve zararlı mikroorganizmaların büyümesini önlemek gibi çok önemli görevleri yerine getirmektedir (Nazlıkul, 2016).

Bağırsak mikrobiyotası bireyin sağlıklı ya da hasta olmasında önemli bir etkiye sahiptir. Önemine karşın göz ardı edilmiş bir organ olarak düşünölebilecek olan mikrobiyota bireyin hastalıklı ya da sağlıklı olmasını, bağışıklık sistemindeki hücrelerin olgunlaşmasını ve bağışıklık sisteminin işlevlerinin normal gelişimini harekete geçirmek için gerekli olan sinyalleri meydana getirerek, sindirimi tamamlanmamış karbonhidratları kendine katarak, fermentasyon yaparak ve başka çeşitli karmaşık mekanizmaların düzenlenmesinde etkili olmaktadır.

Bir insanda mikrobiyota en çok sindirim siteminde bulunur. Bunun dışında deri, genitoüriner sistem ve solunum sisteminde yerleşmiş mikrobiyotalardan da söz edilebilir. İnsanda sindirim sitemi hem çok geniş bir alanı kapladığı için hem de mikroorganizmaların rahatlıkla yaşamalarını sağlayacak zengin besin öğeleri içerdiği için yerleşim için çok uygun bir ortam sunar. Buna bağlı olarak kolon, tek başına tüm vücuttaki mikroorganizların %70'den fazlasına ev sahipliği yapmaktadır (Yılmaz ve Altundış, 2007).

Bağırsak mikrobiyotası insanla birlikte gelişir ve mikrobiyotada meydana gelen değişiklikler insan sağlığı için hem faydalı hem de zararlı sonuçlar doğurabilir. İnsan sağlığı için önemli bir gösterge olan sağlığa katkıda bulunan bağırsak mikrobiyotası, hastalıkların teşhisi, tedavisi ve nihai olarak önlenmesinde önemli rol oynayabilmektedir (Guinane ve Cotter, 2013). Bağırsaklarda bulunan mikropların çeşitliliği ve sayısı bireyin yaşamı boyunca değişiklik gösterebilir. Hayatın ilk üç yılında dengeli bir bağırsak mikrobiyotasının oluştuğu sırada çeşitlilik ve sayı azdır. Yetişkinlikte çeşit ve sayı en üst düzeye ulaşır. Yaşlandıkça azalmaya başlar. Çeşitliliğin az olması bireyin çeşitli sorunlar yaşamasına neden olabilir (Mayer, 2017).



Şekil 1. Mikrobiyota çeşitliliği ve beyin hastalıklarına yatkınlık (Mayer, 2017, s. 24).

Bağırsaklarda yerleşik bulunan bağışıklık hücreleri, vücuttaki bağışıklık sisteminin en büyük bölümünü oluşturur. Başka bir ifade ile kan dolaşımında ya da kemik iliğinde bulunandan daha fazla sayıda bağışıklık hücresi bağırsak duvarlarında yaşamaktadır. Bu hücreleri bireyin aldığı besinlerin içindeki ölümcül olabilecek çok sayıda mikroorganizma ile karşı karşıya kalan bölgede yer alması birey açısından önemlidir. Bağırsaklardaki bağışıklık sistemi mikrop bulaşmış yiyecek veya su ile sindirim yoluyla vücuda istemeden alınan tehlikeli bakteri türlerini belirleyerek onları yok etme becerisine sahiptir. Dikkat çekici olan nokta ise bağırsaklardaki bağışıklık sisteminin bu görevi bağırsak mikrobiyotasında yer alan diğer trilyonlarca yararlı mikroptan oluşan devasa bir okyanus içinde az sayıda bulunan ölümcül olabilen bakterileri tanıyarak yerine getirmesidir. Bu zorlu görevin başarılması bireyin bağırsak mikrobiyotası ile mükemmel bir uyum içinde yaşamasını sağlar (Mayer, 2017).

1.7.1. Bağırsak Mikrobiyotasının Oluşumu

Doğumdan önce bebekler anne karnında oldukça korunaklı bir dönemden geçerler. Anne karnında besinleri sindirilmiş olarak alır, oksijeni ise annesinin nefesi

aracılığı ile alır. Böylece annenin bağırsak ve akciğerleri her şeyi önceden filtreden geçirmiş olur. Besinler ve oksijen anne kanı tarafından bebeğe aktarılır. Bu kan da bağışıklık sistemi sayesinde bakterilerden arınmış durumdadır. Anne karnında bebeğin içinde geliştiği ve bebeği saran kese bebeğe virüs, parazit ya da mantar gibi mikroorganizmaların ulaşmasını engeller.

İnsanlarda sindirim sistemi mikrobiyotası, doğumun ardından belirginleşmeye ve şekil almaya başlar. Doğum öncesi dönemde sindirim sistemi steril kabul edilmekte ve mikrobiyotanın olmadığı var sayılmaktadır. Ancak son dönemde bakterilerin var olduğunu ortaya koyan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bebeğin vücudunun üst kısmında bakterilerin yerleşmesine uygun hücrelerin olduğu ve bebekle birlikte gelişebildikleri tartışılmaktadır. Ayrıca doğumdan önce bebeğin ilk dışkıında mikroorganizmaların yerleşebileceği de düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar ilk dışkının steril olmadığını ve karmaşık bir mikrobik topluluğu barındırdığını ortaya koymaktadır. Bebeğin ilk dışkıındaki mikroorganizma varlığı anneden bebeğe annenin bağırsak mikrobiyotasından transfere bağlanmaktadır. Bu durum da bebeğin mikrobiyotasının oluşumunda rol oynamaktadır (Enders, 2006; Yılmaz ve Altındış, 2007).

Bireyin bağırsak mikrobiyotasının oluşmasını sağlayan temel kaynak ise doğum esnasında bebeğin temas ettiği ya da bazı durumlarda yuttuğu, annenin vajinal ve fekal mikrobiyotasıdır. Doğum sonrası bebeğin çevresindeki bireylerle teması ve onların mikroorganizmaları da bebeğin mikrobiyotasını etkiler. İki günlük bir bebeğin kalın bağırsağında ve kolonunda *Enterobakter*, *Stafilokok* ve *Streptokok* adı verilen bakteriler bulunmaktadır. Doğumdan sonraki ikinci ve beşinci günlerde oluşan *Bifidobakterler* ise birinci haftadan itibaren gaita florasına hâkim olmaktadır. Aynı dönemde, *Enterococcus*, *Clostridium* gibi patojenlerde azalma görülmektedir. Bebeğin bağırsak mikrobiyotasının türünü ve miktarını etkileyen birçok faktör vardır. Bu faktörler;

- Annenin aldığı besinler
- Probiyotik alıp almaması
- Doğum şekli(vajinal veya cerrahi)
- Yaşanılan ortam

- Bebeğin beslenme şekli (anne sütü veya mama)
- Antibiyotikler olarak sıralanabilir (Ceyhan ve Alıç, 2002; Rodriguez vd., 2015).

Yaşamın ilk yılının sonuna gelindiğinde, bebekler, bir yetişkinin mikrobiyotasına mikrobiyota benzemeye başlayan kendilerine özgü mikrobik profile sahip olmaya başlarlar. 2 ile 5 yaşları arasındaki dönemde ise, bireyin mikrobiyotası bileşim ve çeşitlilik açısından bir yetişkininkine tamamen benzemektedir. Bu nedenle, yaşamın ilk 3 yılı çocukların büyümesini ve gelişmesini daha sağlıklı bir şekilde sağlamak için yapılacak için diyet müdahalelerinin en kritik dönemini temsil eder. Sağlık ve sinir gelişimi için vazgeçilmez bir unsur olan bağırsak mikrobiyotasının tamamen şekillendiği dönemde mikrobiyotad meydana gelen değişimlerin yönü konakçının sağlığını ve gelişimini derin bir şekilde etkileme potansiyeline sahiptir (Borre vd., 2014).

Bağırsak florasının oluşmasında bebeğin doğum kanalından çıkarken vajen florasını yutmasının önemli bir rolü vardır. Bebeğin doğum sırasında bu temas ile aldığı bakteriler bağırsaklarına ulaşır ve orada çoğalarak bağırsak mikrobiyotasını oluşturmaya başlar. Sezaryenle dünyaya gelen bebekler ise doğrudan anne mikroplarına maruz kalmazlar ve bunun yerine cilt (hemşire ya da doktorların eli ile temas etmesi) ve hastane ortamıyla ilişkili mikroplarla kolonize edilirler. Yapılan çalışmalar normal doğumla dünyaya gelmeyen bebeklerin mikrobiyota bileşimlerin aylar hatta yıllar boyunca dengesiz kalabileceğini savunmaktadır. Ayrıca vajinal mikrobiyota, çoğunlukla laktobasitlerden oluşan düşük bir çeşitliliğe sahiptir ve bebeğin doğumundan sonraki birkaç ay içinde bağırsaklarda yoğunluklu olarak laktobasitler yer alır. Dolayısıyla sezaryen ile doğan bebekler de bu bakterilerin eksikliği yaşanabilir. (Salmien vd., 2004).

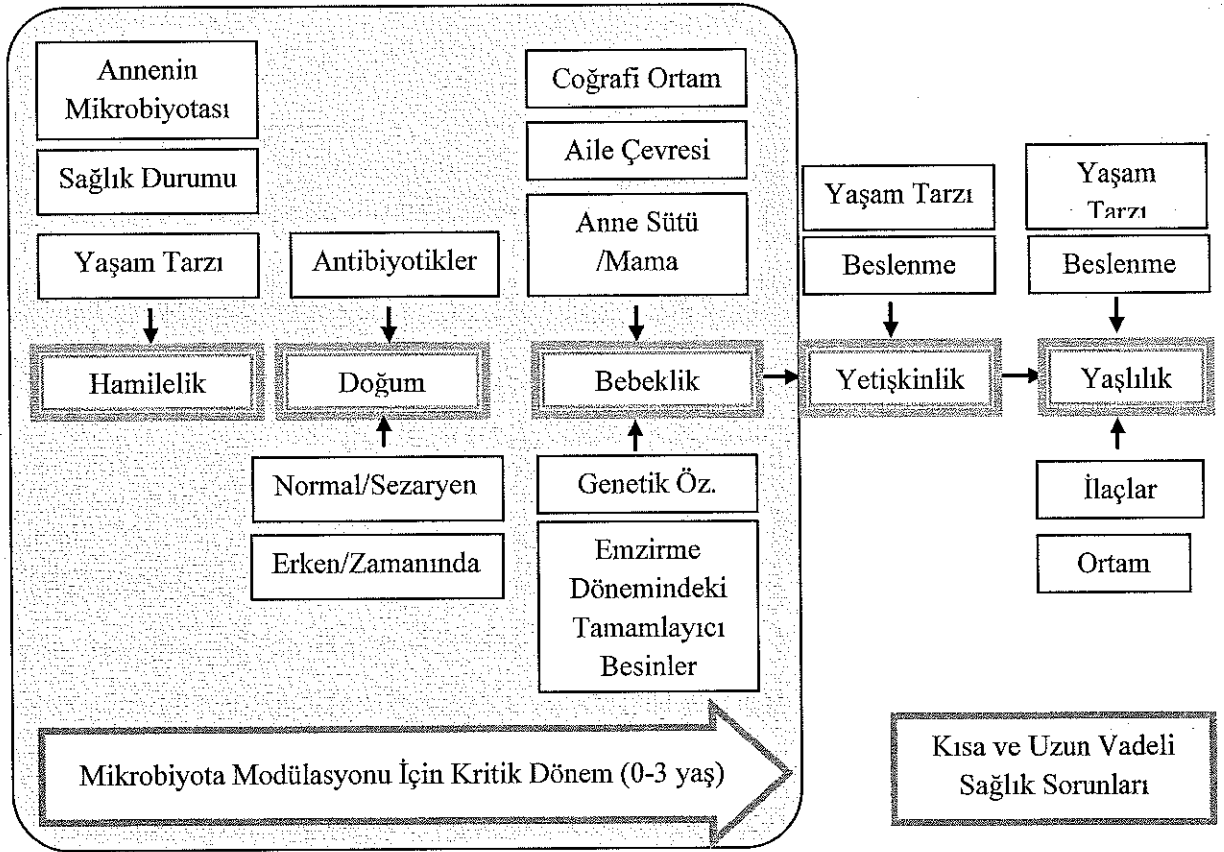
Bebeğin bağırsak mikrobiyotasının gelişiminde diğer ilgili ve güçlü bir etki beslenme şeklidir. Anne sütü ile beslenen bebeklerin bağırsak içeriğinin Ph değeri 3,5 ile 5 arasında iken mama ile beslenen bebeklerde bu değer 7 ya da biraz daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Sağlıklı bir sindirim sistemi için bu rakamın 4 ile 6 arasında olması gerekmektedir. Bebeğin sindirim sistemindeki bakteriler kademeli ve kontrollü bir artış gösterir; böylece mikropların orantısız büyümesi engellenir. Sezaryen, erken

doğum ve anne sütü ile beslenmeme mikropların oluşumunu engeller ve dengesiz kılar. Anne sütünün içerdiği prebiyotikler bağırsak mikrobiyotasının büyümesini ve gelişmesini destekler. Bebeğin bağırsağının bakteri kolonizasyonu için önemli bir kaynak anne sütündeki bakterilerdir ve bu kolonizasyon yapısının çocuğun sağlığı açısından önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir.

Anne sütü ayrıca bebeğin bağırsağında ilk yerleşen bakteri çeşitlerini içermekte ve anne sütü ile beslenen bebekler, 700'den fazla bakteri türü içerdiği bilinen anne sütü mikrobiyotasını edinebilmektedir. Anne sütü bifido bakterilerinin varlığına da katkıda bulunur. Bu bakteriler erken dönemde yayılarak bağışıklık sistemini destekler ve nefes alış verişine destek olurlar. Bir yaşını doldurmamış bir bebeğin bağırsağında bu bakterilerin yeteri sayıda olmaması ileriki yaşlarda kilo sorunları yaşanmasına neden olabilir (Cabrera-Rubio, vd., 2012; Enders, 2016; Nazlıkul, 2016).

Erken doğum ve antibiyotiklerin yoğun bir şekilde kullanılması mikrobiyotanın ideal gelişimini bozabilmekte, mikrobik çeşitliliğe zarar verebilmekte ve sonuçta sağlık için uzun vadeli olumsuz etkiler ortaya çıkabilmektedir. Prematüre bebeklerde, mikrobiyotik çeşitlilik azalmakta ve patojenik bakteriler daha yüksek seviyelerde olabilmektedir. Ayrıca vaktinde doğan bebeklere kıyasla Bifidobakterium ve Bacteroides gibi bakteriler daha az sayıda olabilmektedir. Ayrıca prematüre doğumların genellikle sezaryenle olması ve doğum sonrası daha fazla antibiyotik kullanılması bağırsak mikrobiyotasını olumsuz etkileyebilmektedir (Barrett vd., 2013). Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ile bakteri sayısının azalması konağın sağlığına ve gıdaları sindirme yeteneğine etki etmektedir. Antibiyotikler sadece patojen bakterileri öldürmez aynı zamanda bağırsakta yer alan faydalı bakterilere de zarar verebilir. Bu da bağırsak mikrobiyotasında ciddi bozulmalara neden olabilir (Nazlıkul, 2016).

Aile üyeleri ve yakın akrabalar özellikle kardeşlerde bebek bağırsak mikrobiyotasının oluşumunu ve çeşitliliğini etkileyen çevresel faktörler olarak değerlendirilmektedir. Kardeşi olan çocuklar tek çocuklara göre daha fazla oranda bağırsak bakterisine sahip olabilmektedir. Öte yandan bireyin yaşadığı coğrafi ortam (şehir, kasaba, köy vb.) ve dini inançlar beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzıyla yakından ilişkili olduğu için mikrobiyota da etki eder (Rodriguez vd., 2015).



Şekil 2. Bebeğin bağırsak mikrobiyotasının gelişimini etkileyen faktörleri yetişkin ve yaşlı mikrobiyotası (Rodriguez vd., 2015, s.3).

1.7.2. Bağırsak Mikrobiyotasının Bozulması

Sağlıklı bağırsak mikrobiyotası konakçı ile dinamik bir etkileşim içerisinde bulunur. Konakçının sağlığını olumlu etkiler ve iyi oluş düzeyini insan vücudunun ve bağırsak mikrobiyotasının oluşturduğu birliktelik, "süper organizma" olarak bilinir. İnsan vücudundaki mikropların toplamı ve bu mikropların genetik elemanlarının birleşiminden oluşan mikrobiyota vücudumuzda önemli bir yer kaplar ve çeşitli işlevleri yerine getirir. Bir organizma olarak bağırsak mikrobiyotası önemli koruyucu, bağışıklık düzenleyici ve metabolik işlevler sağlar. Bağırsak mikrobiyotası, organizmanın dışında büyüyen mikropların vücuda yerleşmesine karşı merkezi bir direniş hattı oluşturur ve böylece hastalık yapıcı mikrop ya da bakterilerin potansiyel saldırılarının sınırlandırmada hayati bir rol oynar. Bu savunma bariyer etkisi ya da kolonizasyon direnci olarak da bilinir (Bry vd., 1996).

Mikrobiyota ile ilgili yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının konakçının bağışıklık fonksiyonu ve enerji metabolizmasında belirgin bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Bağırsak mikrobiyotası ayrıca kompleks sindirilmeyen diyet karbonhidratlarını ve proteinleri parçalayarak kısa zincirli yağ asitleri gibi fermantasyon ürünleriyle birlikte önemli bir metabolik katkıda bulunur. Vitamin retiminde, iyon emiliminde ve diyetteki polifenolik bileşiklerin aktif formlarına dönüştürülmesinde de önemli bir rol oynarlar. Ayrıca vücuda giren bakterilerin vücut tarafından tanınmasında ve bu bakterilere karşı bağışıklık geliştirilmesinde önemli bir role sahiptir (Bien, Palagani ve Bozko, 2013).

Gastrointestinal sistem, karmaşık ve dengeli bir ekosistem olarak bilinir. Dış dünya ve insanın i ortamı arasındaki en büyük ara birimlerden biridir. Bağırsak mikrobiyotası bağırsak mikro ortamındaki değişikliklere karşı oldukça savunmasız ve duyarlıdır. Normal koşullar altında, bağırsak mikrobiyotası konakçı arasında iki tarafı da memnun eden simbiyotik bir ilişki vardır. Bununla birlikte bağırsak florasındaki nitel ve niceliksel değişiklikler, bireyin metabolik faaliyetlerinde yaşanan değişimler ya da mikrobiyotanın bağırsak içi dağılımında oluşabilecek herhangi bir değişiklik bu dengeyi bozabilmekte ve disbiyoz adı verilen bu durum konakçı üzerinde olumsuz etkilere neden olabilecek çeşitli sorunlara yol açmaktadır (Hawrelak ve Myers, 2004).

Bağırsak mikrobiyotasındaki dengenin ve mikrobiyotayı oluşturan bakterilerin sayısının azaldığı duruma disbiyoz denir. Aslında, disbiyoz, patojenik özelliklere sahip bağırsak bakterileri popülasyonunda bir artışa işaret eder ve bu da çeşitli hastalıklara neden olabilir. Barsak mikrobiyotasında sorunlar yaşandığında yani probiyotiklerin sayısı azaldığında bağırsak florasında patojen mikroorganizmalar hızla remeye başlar. Üreyen patojen mikroorganizmalar ya da barındırdıkları toksinler hastalık yapmaya başlar. Bağırsak mikrobiyotası insan vücudundaki tüm işlevlerini istendiği şekilde ancak sağlıklı iken devam ettirebilir. Ancak dengesiz beslenme, çeşitli toksinlerin alınması, kontrolsüz ve çok ilaç kullanımı, sezaryen başta olmak üzere özellikle geçirilen karın ameliyatları ve yoğun antibiyotik verilen ameliyatlar, aşılar, stres ve duygusal yüklemeler ve iklim değişiklikleri gibi faktörler mikrobiyotanın dengesini bozarak disbiyozu neden olabilir (Altınkul, 2016). Ayrıca günümüzde sıklıkla

başvurulan modern diyetlerin ve hijyen alışkanlıklarının da bağırsak mikrobiyotasına zarar verebildiği bilinmektedir (Bien, vd., 2013).

Bağırsak mikrobiyotasının normal sınırlar çerçevesinde tutulması sağlıklı bir yaşam için temel noktalardan biridir. Öte yandan bağırsak mikrobiyotasının bozulması önemli sağlık sorunlarını da beraberinde getirebilir ve birçok kronik ve dejeneratif hastalığa neden olabilir. Yapılan çalışmalar bağırsak mikrobiyotasındaki bozulmaların kalın bağırsakta doğal olarak bulunan bir bakteri olan *Clostridium difficile* enfeksiyonu, inflamatuvar bağırsak hastalığı, ince barsak bakteri üremesi, irritabl bağırsak sendromu da dâhil olmak üzere birçok hastalıkla ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca disbiyoz ile otizm ve çeşitli psikiyatrik rahatsızlık arasında ilişki olduğu da bilinmektedir (Wang ve Kasper, 2014).

Mikrobiyota dengesinin bozulması bağırsak geçirgenliğini arttırmaktadır. Kısa zincirli yağ üretiminde de değişim olmakta ve kolon direnci de dengeli hal ile kıyaslandığında azalmaktadır. Mikrobiyotayı oluşturan bakterilerin çeşitliliğinin azalması, ancak hastalığa neden *Escherichia coli* gibi bakterilerin artması çeşitli hastalıkların oluşması ile yakından ilişkilidir (Yalçın ve Kanatlı, 2015).

1.7.3. Hijyen Hipotezi ve Bağırsak Mikrobiyotasının Bozulması

Bağırsak mikrobiyotasının oluşumu ve gelişimi ile ilgili 1989 yılında ortaya önemli bir görüş atılmıştır. “Bir ortam ne kadar steril ise o kadar iyidir.” Görüşünden tamamen farklı olarak ortaya atılan hijyen hipotezine göre özellikle 1900’lü yılların ortalarından itibaren çocukların mikroorganizmalarla temasının azalmaya başlaması, ailelerin temizlik anlayışının değişmesi, temizlikte daha fazla kimyasal ürün kullanılması, köy yaşamından şehir yaşamına geçişin hızlanması, giderek doğadan daha uzak bir yaşam süren insanların sayısının çoğalması gibi etkenlere bağlı olarak alerjik hastalıkların arttığı fikri ortaya atılmıştır (Strachan 1989).

İkinci Dünya Savaşı'nın ardından endüstrileşen toplumlarda su temizliğine daha fazla dikkat edilmesi, aşuların geliştirilmesi ve tıbbın ilerlemesi birçok hastalığın gerilemesini sağlamıştır. Ancak özellikle alerjik hastalıklar ortam koşulları iyileşmesine rağmen bu toplumlarda artış göstermiştir. Doğu ve Batı Almanya'nın birleşmesinden

sonra her iki tarafta çok daha farklı koşullarda yetişen bireyler üzerinde yapılan çalışmalarda yüksek oranda çevre kirliliğine maruz kalan ve yaşam standartları çok daha düşük olan Doğu Almanya'da büyümüş çocuklarda alerji ve astım görülme sıklığı Batı Almanya'ya göre daha düşük bulunmuştur (Karaismailoğlu, 2017).

Benzer şekilde Avrupa'nın farklı bölgelerinde yapılan çalışmalarda köy ve çiftlik evlerinde büyüyen çocukların, şehirlerde büyüyen çocuklara göre belirgin hastalıklar açısından daha dayanıklı oldukları belirlenmiştir. Hatta özellikle geleneksel ailelerde yemeğin ortak kaplardan yenmesinin aile bireyleri arasında mikrobiyota paylaşımı sağladığı belirlenmiştir. Bu durumda bulaşıcı mikroorganizmalar dışarıda tutulursa mikrobiyota çeşitliliği sağlamak açısından önemlidir. Dolayısıyla erken yaşlarda mikropalara maruz kalan ve mikrobiyota çeşitliliği artan bireylerin ilerleyen yaşlarda astım ve alerji gibi konularda daha dayanıklı oldukları saptanmıştır (Karaismailoğlu, 2017).

Amerika'da yapılan bir çalışmada ise Peru'da Amazon ormanlarındaki bir bölgede yaşayan Matses Kabilesine mensup kişiler, And Dağlarındaki bir köyde yaşayan çiftçiler ve Oklahoma'da yaşayan şehir sakinlerinin mikrobiyotaları karşılaştırılmıştır. Yapılan çalışmada geleneksel olarak avcılık-toplayıcılık yapan bir topluluk, köyde yaşayıp büyük çoğunlukla kendi ürettiği ürünleri tüketen bir topluluk ve modern şehir yaşantısına uygun beslenen bir topluluğun mikrobiyota yapıları karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda şehirde yaşayan bireylerin mikrobiyotasında çeşitliliğin azaldığı ve sindirim için önemli fonksiyonları olan çeşitli bakterilerin olmadığı saptanmıştır (Obregon-Tito vd., 2015). Dolayısıyla mikrobiyotanın yok edilmesi ya da çeşitli etkenlerle mikrobiyotaya ciddi zararlar verilmesi birey açısından olumsuz sonuçlar doğurabilecek bir durumdur.

1.8. Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT)

Her bireyin normal şartlarda sahip olduğu bağırsak mikrobiyotası ile dengeli bir ilişki içinde olması beklenmektedir. Bu ilişki simbiyozis olarak adlandırılmaktadır. Ancak çeşitli nedenlere bağlı olarak simbiyoziste çeşitli sorunlar ve bozulmalar yaşanabilmektedir. Disbiyoz adı verilen bu bozulmalar hem sindirim sistemi ile ilişkili

hem de sindirim sistemi ile ilişkili olmayan çeşitli hastalıklara neden olabilmektedir. Dolayısıyla bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesine ilişkin çalışmalar son dönemde önem kazanmaktadır. Mikrobiyota manipülasyonunu hedefleyen ve popülaritesi artan yöntemlerden biri de Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT) dir (Ünal, 2016). FMT sağlıklı bir donörden alınan gaitanın gerekli işlemlerden geçirilerek uygun hale getirildikten sonra tedavi amacıyla alıcının sindirim sistemine nakledilmesi işlemidir.

1.8.1. FMT'nin Tarihsel Gelişimi

FMT'nin kullanımı gıda zehirlenmesi ve şiddetli ishali tedavi edebilmek için dışkılama maddesinin kullanıldığı 4. yüzyıl Çin'ine kadar uzanmaktadır. Dışkı naklinin Çin'de "sarı çorba" adıyla yapıldığı daha sonraki kayıtlarda ise kullanılan materyale "altın şurup" adı verildiği bilinmektedir. 16. yüzyılda Çinliler gastrointestinal şikâyetlerin yanı sıra ateş ve ağrı gibi sistemik semptomlar için çeşitli dışkı türevi ürünler geliştirmiş ve kullanmışlardır. Aynı zamanda Bedevi gruplarının develerinin dışkılarını bakteriyel dizanteri hastalığına çare olabileceği düşüncesiyle kullandıkları da bilinmektedir (Zhang vd., 2012).

İtalyan anatomist ve cerrah Acquapendente (1537-1619), gastrointestinal içeriği sağlıklı bir hayvandan hasta bir hayvana aktarmasıyla birlikte veteriner hekimlikte yoğun bir şekilde kullanılan ve uygulanan "transfaunasyon" kavramını geliştirdi. Bu yöntem sağlıklı mikroorganizmaları hasta hayvana aktarmayı amaçlıyordu. Ayrıca ilginç bir şekilde, dışarıdan herhangi müdahale olmadan doğal olarak dışkı yiyen birçok hayvan türünün, bağırsaklarında daha büyük bir mikroorganizma çeşitliliği olduğu ve daha fazla sayıda gıdayı sindirebildikleri ortaya çıkarılmıştır. Anadolu da ise çeşitli hayvanlara ait kuru dışkının yaraları iyileştirmede kullanıldığı bilinmektedir (De Groot vd., 2017; Demirci ve Uygun, 2014).

Dışkının tedavi amaçlı kullanılabilmesi fikri yavaş yavaş 18. yüzyıl Avrupalı hekimlerinin de ilgisini çekmeye başlamıştır. Alman doğumlu Christian Paullini (1643-1712), "Heilsame Dreck-Apotheke" (Şifalı Çamur Eczanesi) adını verdiği çalışmasında insan dışkısının tedavi edici potansiyelini ana hatlarıyla açıklayan ilk kişi oldu. Antoni van Leeuwenhoek'in dışkısının, "Allah'ın en küçük canlıları" olarak adlandırdığı

mikroplar içerdiğini keşfetmesi ve Rus zoolog Metchnikoffun (1845-1916) gözlemlerini mikrobiyota çalışma alanının temellerini oluşturdu (Petrof ve Khoruts, 2014).

Metchnikoff, fakir bir yaşam sürmelerine Bulgar çiftçilerinde uzun ömürlü olduklarına ilişkin raporlardan esinlenerek, fermente olmuş ürünleri kendi beslenme diyetine dâhil etti ve genel sağlığında iyileşmeler olduğunu gözlemledi. Bu iyileşmenin yaşlılığı hızlandıran toksinlere karşı koruyucu etkisi olan laktik asit bakterilerinin (halen "Lactobacillus Bulgaricus" olarak bilinmektedirler) sayısındaki artışa ve kolonik mikropların dengesinin değişmesine bağlı olarak oluştuğunu ileri sürdü. Metchnikoffun bakterilere ilişkin görüşleri halkın da ilgisini çekmiş ve ömrü boyunca başarıyla pazarlandı. İnsan sağlığını daha iyi hale getirebilmek için bağırsakta yararlı mikropların sayısını artırma fikri, probiyotiklerin daha adı konulmadan önce ki kullanımlarının açık bir göstergesidir (Anukam ve Reid, 2007). Benzer bir şekilde, Alman bakteriyolog ve doktor Alfred Nissle kendi adını taşıyan bir Escherichia coli suşunu izole etti (De Groot vd., 2017).

Daha sonraki dönemde bağırsak bakterilerinin bulaşıcı bir hastalık olan mide-bağırsak iltihabının tedavisinde etkili olduğu belirlendi. II. Dünya Savaşı'nda Kuzey Afrika Cephesi'ndeki Alman Afrika Kolordusunda yer alan Alman askerleri 1940'lı yılların başında yerel bir dizanteri hastalığında ölümler, Nazi bilim adamları hastalığın nedenlerini bulmaya ve tedavi etmeye çalışıyordu. Hastalığın ilk belirtilerini gösteren yerlilerin deve dışkısı kullanarak iyiye gittiklerini gözlemleyen bilim adamları, dışkıyı etmiş ve Bacillus subtilis adı verilen bakteriyi izole etmişlerdir. Daha sonra yapılan kültür ve bakteri uygulamaları çoğu hastanın iyileşmesinde etkili olmuştur (De Groot vd., 2017).

Antibiyotiklerin keşfedildikten sonra cömertçe reçetelerde yer almasıyla birlikte bulaşıcı hastalıkların en sık rastlanan ölüm nedeni olduğu dönem de sona ermiş oldu. Önemli yararlarına karşın antibiyotikler yan etki olarak antimikrobiyal direnç de yol açtı. Bakteriyoloji uzmanı Stanley Falkow, komensal bakterilerdeki yan etki sonucu oluşabilecek hasarı azaltmak için cerrahi girişimde bulunulacak hastalarda antibiyotik tedavisine başlamadan önce fekal materyal kullanma girişiminde bulundu. Gaitayı hap şeklinde dönüştürdükten sonra, ameliyat sonrası iyileşme sürecindeki hastaların

yarısının reçetesine yazarak kullanmasını sağladı. Ancak bu uygulama çalıştığı kurum tarafından öğrenilince işine son verildi. 1950'lerin başında yapılan bu çalışmadan elde edilen anekdotlar, yapılan tedavinin olumlu sonuçlar verdiği yönündeydi ancak bulgular resmi olarak yayımlanamadı (De Groot vd., 2017).

Sonraki yıl Dr. Eiseman liderliğindeki bir grup Colorado merkezli cerrah aynı mantık çerçevesinde bir deney gerçekleştirdi; bağırsak mikrobiyotasının dengeli hale getirilmesi hastaların iyileşmesini sağlayabilir. Farklı tedavi yöntemleri uygulanarak herhangi bir ilerleme kaydedilemeyen ve sağlık durumları kritik olan dört hastayı tedavi etmek için psödomembranöz kolit ile sağlıklı vericilerden alınan fekal lavmanı kullandılar. Sonuçlar, çok etkileyiciydi ve tüm hastalarda iyileşme görülmüştü. Takip eden 20 yıl içinde, aynı uygulama 16 farklı vakada daha kullanıldı. Bu tedaviye dirençli hasta grubundaki yanlış teşhislere rağmen elde edilen% 94 başarı oranı umut vericiydi (Kelly vd. 2016).

Doktorlar bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan kolit tipleri arasındaki klinik benzerlikler nedeniyle, FMT'nin inflamatuvar bağırsak hastalığı ve irritabl bağırsak sendromu konusunda etkili bir tedavi yöntemi olacağını tartışmaya başlamışlardır. Bulaşıcı olmayan bir hastalık ile ilgili FMT'nin kullanımına ilişkin ilk resmi "bağırsak florasının değişimi" üzerine tam ve kalıcı klinik iyileşme gösteren tedavisi zor bir ülseratif kolit hastalığı olan 45 yaşındaki bir erkekle ilgilidir. Dr. Eiseman'ın çalışmalarının ardından sayısız vaka incelemesi yapılmış, çok sayıda gastrointestinal olguda FMT kullanılmış ve olguların çoğunda, hastaların mikrobiyotalarına yapılan müdahaleye olumlu tepkiler verdikleri belirlenmiştir. FMT'nin özellikle clostridium difficile enfeksiyonu olan hastalarda kullanımına ilişkin çok sayıda çalışma mevcuttur. Genel olarak FMT'nin etkisinin kalıcı ve güvenilir olduğu, tedaviye ilişkin yan etkilerin olmadığı, hassas hasta gruplarında bile etkili olduğu rapor edilmektedir (Andrews ve Borody, 1993; Borody vd., 2013).

Günümüzde ise, FMT uygulamalarının kapsamı genişletilmiş ve sindirim sistemi hastalıkları dışındaki hastalıkların tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır. FMT'nin etkilerine yönelik ilgede önemli bir artış gözlemlenmektedir. Son vaka çalışmalarında, Multipl Skleroz, Parkinson, Kronik Yorgunluk, çeşitli psikiyatrik hastalıklar, egzema,

hastalığı ve obezite gibi çeşitli hastalıklarda kullanımına ilişkin bulgular yayınlanmaktadır (Ünal, 2016).

1.8.2. FMT Uygulaması

FMT, bireyin bozulmuş bağırsak mikrobiyata dengesini yeniden sağlamak amacıyla sağlıklı bir vericiden elde edilen fekal materyalin su, serum fizyolojik veya salin eklenerek karıştırılmasının ardından elde edilen karışımın parçacıklarından arındırıldıktan sonra çeşitli yöntemler kullanılarak hasta bireye aktarılması işlemine denir (Evrensel ve Ceylan, 2015c). Belirlenen dönörden alınan materyalin nasıl hazırlanacağını belirleyen standart bir yaklaşım yoktur. Genellikle transplantasyonun yapılacağı gün donörden alınan materyal sıvı hale getirilerek büyük partiküllerden arındırılır. FMT genellikle taze fekal materyal kullanılarak uygulanmasına karşın donmuş materyalin kullanıldığı çalışmalar da mevcuttur (Hamilton vd., 2012). Ne kadar materyal kullanılacağına ilişkin kesin sınırlar olmamakla birlikte alıcının durumuna göre genellikle 50 ile 200 gram arasında materyal kullanılmaktadır (Yılmaz ve Altındış, 2017).

1989 yılına kadar, bağırsağı hemen boşaltmayan ve bir müddet bağırsakta tutulması gereken lavman yöntemi FMT için kullanılan en yaygın yöntemdi, 1911 yılından itibaren ancak nazogastrik tüp 2000'li yılların başından itibaren kolonoskopi, son dönemde ise kendi kendine uygulanan lavman gibi alternatif yöntemler kullanılmaya başlanmıştır. Dünya çapında incelenen 400'den fazla FMT vakasının %75'inde bağırsağı hemen boşaltmayan ve bir müddet bağırsakta tutulması gereken lavman yöntemi ve kolonoskopi, %25'inde ise, nazogastrik veya nazoduodenal tüp yönteminin kullanıldığı belirtilmiştir (Brandt ve Reddy, 2011). Hangi yöntemin daha iyi olabileceğine ilişkin bilimsel kanıtlar olmamasına karşın kolonoskopi kullanılarak yapılan FMT genellikle uygulama kolaylığı sağlar, hasta tarafından daha iyi tolere edilir ve daha güvenli bir yöntem olarak değerlendirilmektedir. Ancak ciddi kolit sorunu yaşayan hastalarda çeşitli sorunlara neden olabileceği gerekçesiyle bu yöntem kullanılmamaktadır (Uygun, 2013).

FMT uygulamasında hasta için en uygun donörün kim olabileceğine ilişkin belirlenmiş bir standart bulunmamaktadır. Ancak yapılan çalışmalar donörlerin çoğunlukla hasta yakınlarından seçildiğini göstermektedir. Ancak hasta ile herhangi bir yakınlığı olmayan donörlerden alınan materyallerle yapılan FMT’lerde de etkili sonuçlar elde edildiği görülmektedir (Çelebi ve Uygun, 2013). FMT materyali alınacak donör adaylarına yapılan taramalar Şekil 3’de özetlenmiştir.

FMT yapılacak hastalara ise genellikle uygulamadan dört gün önce eğer varsa kullandıkları antibiyotikleri kullanmamaları önerilmektedir. Öte yandan kolonoskopi yöntemi ile FMT yapılacak hastalarda hastanın kendi bakterilerinden temizlenebilmesi için bağırsak temizliği yapılmakta ve böylece hastaya verilen yeni mikrobiyotanın daha kolay ve iyi kolonize olabilmesi amaçlanmaktadır (Uygun, 2013).

Anamnez	Laboratuvar Testleri
<ul style="list-style-type: none"> • Bilinen bulaşıcı hastalık öyküsü, • Son birkaç gün içinde alıcının allerjisi olan gıda (hstik, balık gibi) ve ilaç tüketimi, • Son üç ay içerisinde antibiyotik ya da proton pompa inhibitörü kullanımı, • Son 3 ay içerisindeki yüksek riskli cinsel aktivite, piercing, dövme yaptırma öyküsü, • Malignansi immünyetmezlik durumu, immünyespresif ya da antineoplastik ilaç alma durumu, • Gastrointestinal hastalıklar (kronik konstipasyon ya da diyare), • Son altı ay içinde endemik ishal bölgesine ziyaret, • Dışkı içeriğinde değişiklik bildirilmiş diğer hastalıklar [metabolik sendrom, morbid obezite, kronik yorgunluk sendromu, atopik hastalık öyküsü (egzema, astım, gastrointestinal sistemin eozinofilik bozuklukları)] • Gastrointestinal cerrahi girişim öyküsü, • Ailesinde ve kendisinde otoimmün hastalık (multipl skleroz, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kolorektal polip/kanser, tip 1 diabetes mellitus, hashimoto hipotroidizm, Graves, hipertroidizm, romatoid artrit) öyküsü, • Beden kitle indeksi (18-25 kg/m² arasında olmalı) 	<p>Dışkı</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>C. difficile</i> toksini • Enterik patojenler: bakteriler (<i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Campylobacter</i>, <i>Yersinia</i>, <i>Cryptosporidium</i>, Enteropatojenik <i>E. coli</i>, <i>H.pylori</i>); virüsler (Rotavirus, adenovirus, enterovirus, norovirus, astrovirus gibi); parazitler (<i>Giardia</i> gibi) <p>Kan</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatit A, B, C virüsleri • Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus • HIV tip 1-2 • Sifiliz • Amöbiyazis <p>Diğer kan tetkikler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon zamanı, C-reaktif protein • Metabolik panel • Karaciğer fonksiyon testleri arasında olmalı

Şekil 3. FMT için donör taraması (Yılmaz ve Altındış, 2007, s.13).

1.8.3. FMT'nin Yan Etkileri

Yapılan çalışmalarda FMT uygulamasının güvenli bir uygulama olduğu yönünde veriler elde edilmektedir. Örneğin; Amsterdam'daki Akademik Tıp Merkezinde gerçekleştirilen 200'den fazla FMT uygulamasında ve Sidney, Avustralya'daki Sindirim Hastalıkları Merkezi'nde 3000'den fazla FMT uygulamasında ciddi bir yan etki ile karşı karşıya kalınmamıştır. FMT uygulanan hastaların büyük bir kısmında uygulamanın yapıldığı gün ishal şikâyetleri yaşanabilmekte, küçük bir kısmında ise abdominal kramp ve kabızlık yaşanabilmektedir. Başka bir vaka sunumunda ise Crohn hastalığı nedeniyle FMT uygulanan 4 hastanın üçünde ateş ve abdominal hassasiyet şikâyetleri olduğu ancak takip eden iki gün içinde bu şikâyetlerin ortadan kalktığı belirtilmiştir (Smits, vd., 2013; Vermeire vd., 2012).

FMT uygulaması yapılan çeşitli vakalarda nazogastrik tüp kullanımına bağlı olarak geçici olarak tahriş, kolonoskopiye ikincil rektal problemler, hafif düzeyde bulantı, şişkinlik ve gaz şikâyetlerine de rastlanmaktadır (Korkut ve Özden, 2014). FMT'ye bağlı yan etkiler uygulamanın nasıl yapıldığına ve uygulama esnasında oluşabilecek komplikasyonlara bağlı olarak farklılaşabilir. FMT'ye bağlı ölüm yok denecek kadar azdır. Sadece bir vakada ölüm rapor edilmiştir (Ünal, 2016).

FMT'nin güvenli gibi görünmesine rağmen, uzun dönemdeki sonuçları ile ilgili yapılmış yeterince çalışma ve elde edilmiş bilgi yoktur. Ayrıca FMT uygulaması günümüzde birçok hastalık için çok umut vaat eden bir yöntem olarak değerlendirilmesine karşın özellikle insanlarda metabolik hastalıklara etkisine ilişkin çalışmaların sayısı da yetersizdir. Ayrıca uygulama şeklinden kaynaklanan sorunlar, sağlıklı mikrobiyotanın henüz objektif olarak tanımlanmamış olması ve uzun dönem etkilerine ilişkin yetersiz sonuçlar da uygulamaya ilişkin diğer soru işaretleridir (Altuntaş ve Batman, 2017).

1.9. Beyin-Bağırsak Ekseni

Bağırsak mikrobiyotası ile beyin arasındaki ilişki başlangıçta bilim adamları tarafından yeteri kadar fark edilememiştir. Bağırsaktaki patojenik mikroorganizmaların kan-beyin bariyerini aşıp kuduz virüsünün saldırganlık, heyecan ve korku gibi duyguları

ortaya çıkabilmesi örneğinde olduğu gibi beyni etkileyebileceği dışında bağırsak mikrobiyotası-beyin ilişkisi hakkında çok az bilgi vardı. Bununla birlikte, halk sağlığı konusunda karşılaşılan acil bir durum, insanların bağırsak mikrobiyotası ile beyin arasındaki olası ilişkiyi daha fazla merak etmeye araştırmaya yönlendirdi. 2000 yılında, Kanada'nın Walkerton şehrinde meydana gelen sel, içme suyuna Escherichia coli ve Campylobacter jejuni adlı bakterilerin karışmasına neden oldu. Kirlenen sudan enfeksiyon kapmış 4561 hasta arasından 2451'i 8 yıl sonra yeniden değerlendirildi ve 1166'sına huzursuz bağırsak sendromu teşhisi kondu. Teşhis konan bu hastalar arasında anksiyete ve depresyonun devam eden huzursuz bağırsak sendromu için bağımsız risk faktörleri olduğu bulunmuştur. Fakat o zaman, bağırsak mikrobiyotası ile beyin arasındaki etkileşim, sinirbilimciler tarafından gerektiği kadar ciddiye alınmadı (Wang ve Wang, 2016).

2013 yılında Amerikan Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü, mental hastalıklar için yeni ilaçlar veya girişimsel olmayan tedaviler geliştirmek amacıyla bağırsak mikrobiyotası ve beyin iletişiminde yer alan mekanizmaları keşfetmeye yönelik özel bir proje başlattı. O zamandan beri, bağırsak mikrobiyotasının beyin üzerindeki etkileri üzerine çalışmalar devam etmektedir ve bağırsak mikrobiyotası-beyin eksenini sinirbilimin odak noktalarından biri haline gelmiştir. Eksenin çekirdeği bağırsak mikrobiyotası ile beyin arasındaki etkileşimdir. Bağırsak mikrobiyotası, sinir ağı, nöroendokrin sistem ve bağışıklık sistemi yoluyla beyinde önemli bir etkiye sahiptir (Mayer vd., 2016).

Hem bağırsakların hem de beynin embriyonun oluşma ve gelişmesinden önce aynı doku kümesinden meydana geldiği bilimsel olarak bilinen bir gerçektir. Bu kümelerden gelişen hücrelerin bir kısmı merkezi sinir sistemi haline gelirken, diğer kısmı da enterik sinir sistemi haline gelmek için göç eder. Daha sonra iki sinir sistemine de vagus siniri tarafından bilgi aktarılır. Hem bağırsak hem de beyin arasındaki bağlantı, hem de mikrobiyotanın etkisi bakımından en önemli sinir karmaşık vagus siniridir. Vagus, yapısını oluşturan %80 oranındaki duyuşal sinyaller sebebiyle bağırsak hareketliliğini, kalp atışını düzenler ve akciğerleri üzerinde doğrudan etkilidir (Nazlıkul, 2016).

Bağırsak ve beyin arasındaki karşılıklı etkileşimin iç yüzünü anlamaya ilişkin yapılan çalışmalar ortaya sadece gastrointestinal sistemin dengesini ve doğru bir şekilde çalışmasını sağlayan bir yapıdan ziyade duyulanım, motivasyon ve daha yüksek

bilişsel işlevler üzerinde çok önemli etkilere sahip olan karmaşık bir iletişim sisteminin varlığını ortaya çıkarmıştır. Bu karmaşık iletişim sistemi “bağırsak-beyin eksenini” olarak adlandırılmıştır. Bu sistemin bağırsak işlevlerini izleme ve bütünleştirme işlevlerinin yanı sıra beynin duygusal ve bilişsel merkezleri ile bağışıklık sisteminin harekete geçmesi, bağırsak geçirgenliği, enterik refleks ve bağırsak salgılarının sinyalizasyonu gibi çevresel sindirim işlevleri arasındaki bağlantıyı sağlar. Bağırsak- beyin eksenini etkileşimini sağlayan yapının altında sinirler, iç salgılar ve bağışıklıkla ilişkili yapılar yer alır (Carabotti vd., 2015).

Haberleşmeyi sağlayan maddeler bağırsaklar ve beyin arasında iletişim halindedir. Sinyallerin %90’ından fazlası bağırsaklar üzerinden sinir yolları ile beyindeki üst merkeze gönderilir. Böylece beyin her zaman sindirim sisteminde olan bitenler hakkında bilgi sahibi olmuş olur. Bu bilgi alış verişi tam tersine de çalışabilir. Örneğin stres, sınav kaygısı ya da ağrı sindirim sisteminin çalışmasını etkileyebilir ve ishal gibi bozukluklarla kendini gösterebilir. Beynin algıladığını bağırsaklar da aynı şekilde algılar (Nazlıkul, 2016).

Bağırsaklar aynı zamanda vücudumuzun en büyük serotonin deposudur. Vücuttaki serotoninin %95’i bu depolarda saklanır. Serotonin bağırsak beyin ekseninde önemli bir rol oynayan bir sinyal molekülüdür. Sadece sindirim sistemindeki yiyecekleri hareket ettiren eş güdümlü kasılmalar gibi normal bağırsak fonksiyonları için gerekli olmakla kalmaz, aynı zamanda uyku iştah, ağrı duyarlılığı ruhsal durum ve bir bütün olarak fiziksel sağlık gibi yaşamsal işlevlerde de çok önemli bir rol oynar. Beyin sistemlerinin bazılarının düzenlenmesinde yaygın olarak yer aldığı için, bu sinyal molekülü serotonin geri alım inhibitörleri denilen önemli bir anti-depresan grubunun hedefidir.

Bağırsaklar beyne, her iki yönde bilgi aktarabilen kalın sinir kabloları ve kan dolaşımını kullanan iletişim kanalları ile bağlıdır. Bağırsakların ürettiği hormonlar ve inflamatuvar sinyal molekülleri beyne, beynin ürettiği hormonlar da bağırsaklarda ki düz kas, sinir veya bağışıklık hücreleri gibi çeşitli hücrelere sinyal ileterek çalışmalarını düzenler. Beyne ulaşan bağırsak sinyalleri sadece hoş bir yemekten sonra doyumluk, mide bulantısı ya da rahatsızlık duygusu veya kendini iyi hissetme gibi bağırsak duyularını iletmekle kalmaz, aynı zamanda beynin verdiği yanıtların da bağırsaklara

geri iletilerek belirli bağırsak tepkilerin ortaya çıkmasını sağlar. Beyin, oluşan bu duyguları unutmaz. Bağırsaklarda oluşmuş içsel duygular beyindeki geniş veri tabanlarında saklanır ve ileride yeni kararlar alınırken bunlara erişilir. Dolayısıyla bağırsaklarda hissedilenler yalnızca yemek ve içmekle ilgili aldığımız kararları değil, birlikte vakit geçirmeyi seçtiğimiz insanları bile etkiler (Mayer, 2017).

Çift yönlü beyin-bağırsak mikrobiyotası etkileşimindeki değişiklikler ya da bozulmalar, huzursuz bağırsak sendromu ve sindirim sistemindeki işlevsel bozukluklar gibi iyi bilinen beyin-bağırsak bozukluklarının ortaya çıkmasında rol alır. Son dönemde ise otizm spektrum bozuklukları, Parkinson hastalığı, duygu durum ve duygulanım bozuklukları ve kronik ağrı gibi çeşitli beyin hastalıklarının ortaya çıkmasında da olası bir mekanizma olarak değerlendirilmektedir. Ancak bağırsak-beyin eksenini içerisindeki bu değişikliklerden ya da bozulmalardan ve moleküler mekanizmalar, bunların büyüklüğü gibi konularda farklı görüşler mevcuttur. Bağırsak mikrobiyotası ve metabolitleri sindirim sistemi fonksiyonlarının düzenlenmesini, bağırsak geçirgenliğini, mukozal bağışıklık fonksiyonunu, bağırsak hareketliliğini ve duyarlılığını ve enterik sinir sistemindeki aktiviteleri etkiler. Bütün bunlara ek olarak mikrobiyota ve onun metabolitlerinin, stres tepkileri, duygusal davranış, ağrı modülasyonu, sindirim davranışı ve beyin biyokimyası gibi davranışları ve beyin süreçlerini modüle etme eğiliminde olduğunu ortaya koymaktadır (Mayer, Tillisch ve Gupta, 2015).

Bağırsak mikrobiyotası yalnızca bağırsağın içinde yaşamakla kalmaz. Bağırsakta yaşayan bakterilerin büyük bir çoğunluğu bağırsağın iç yüzeyini örten jilet inceliğindeki bir mukus ve hücre tabakası üzerine yerleşmişlerdir. Bu eşsiz yaşam alanı bağırsağın bağışıklık hücreleri ve bireyin içinden gelen hisleri kodlayan sayısız hücresel alıcı ile dip dibe dir. Bir başka deyişle insan vücudundaki başlıca bilgi toplama sistemleri ile mikrobiyota yakın temas halindedir. Bu konum bireyin ne kadar stresli olduğunu ya da mutlu olduğunu, endişeli ya da kızgın hissettiğini belirten sinyalleri beyin bağırsaklara gönderdiği sırada mikropların bu sinyalleri dinlemesine olanak verir. Ancak mikroplar sadece dinlemekle kalmaz. Bağırsak mikrobiyotası bağırsakların beyne gönderdiği sinyaller üreterek ve düzenleyip değiştirerek duyguları ilk elden etkileyebilecek konumdadır. Böylece beyinde duygu olarak başlayan şey bağırsaklar ve mikrobiyota

tarafından üretilen sinyalleri etkiler ve bu sinyaller daha sonra tekrar beyinle etkileşime geçerek duygusal durumu güçlendirir (Mayer, 2017).

1.9.1 Enterik Sinir Sistemi

Çoğu insan zekânın bireyin başının içinde yer alan beyinden geldiğine inanmaktadır. Bununla birlikte her birey aslında iki tane beyin taşımaktadır. Bu beyinlerden biri başında yer alırken diğeri bağırsaklarında yer almaktadır. Bağırsaktaki beyne Enterik Sinir Sistemi (ESS) adı verilmektedir. Bağırsaklar ESS olarak adlandırılan ve bağırsakların “ikinci beyin” olarak adlandırılmasını sağlayan kendi sinir sistemine sahiptir. Bu ikinci beyin 50 ile 100 milyon arasında sinir hücresinden oluşur ki bu sayı omurilikteki toplam sinir sayısı kadardır (Nazlıkul, 2016; Pollock, 2013).

ESS birçok araştırmacı tarafından iç organlarımızdaki sinir sistemi, vücut içerisinde ikinci bir beyin ve kendi düşünme yeteneğine sahip bir yapı olarak değerlendirilmektedir (Pollock, 2013). Gershon (1981) ESS’yi “sindirim sisteminin temel sinir donatısı” olarak adlandırmaktadır. ESS özofagus, mide, ince bağırsaklar ve kalın bağırsakları kapsar ve yemek borusundan anüse kadar dokuz metreden daha fazla ölçülür. ESS’nin sistemi içerdiği milyonlarca nörondan bol miktarda bilgi üretir (Pollock, 2013).

ESS ilk olarak Michael Gershon (1998) tarafından ikinci bir beyin olarak daha fazla bilinir hale getirildi. Gershon (1998), bağırsakta serotonin ve asetilkolin gibi çok sayıda nörotransmitterin ESS fonksiyonunun beyin fonksiyonlarına oldukça benzediğini ileri sürmüştür. Bağırsaklarda yer alan beyninin kafatasının içinde yer alan beyninden ayrı olarak çalıştığı ve bunun da ESS'nin "kendine has" nevrozlara sahip olabileceği ve beyinden gelen girdileri işleme yeteneği bulunmadığı keşfedildi (Gershon, 1998).

İnsan vücudunda bulunan serotoninin % 95'inin mide ve bağırsaklardan oluşan gastrointestinal sistemde bulunduğu tahmin edilmektedir (Kim and Camilleri, 2000). Bağırsağın yedi farklı serotonin reseptörü vardır (Gershon, 1998). Serotonin, depresyon, migren ve diğer nöropsikiyatrik hastalıklarla ilgili bir nörotransmitterdir (Kim ve Camilleri, 2000). Ayrıca, serotonin bağırsaklara ilişkin hareketi bildirmeye ve bağırsak ile beyin arasındaki iletişime yardımcı olur (Gershon, 1998). Bağırsaklara

ilişkin hareket (peristalsis), gıdaların emilmesi ve ileri doğru itilmesine de yardımcı olur. Ayrıca potansiyel olarak zararlı olabilecek bakteri kolonilerini ortadan kaldırır ve sağlığı iyi bir şekilde koruyan bir temizleme aracı olarak işlev görür.

Vücuttaki bağışık hücrelerinin yaklaşık %70 ile 80'inin bağırsağın dokularında yer aldığı belirtilmektedir. Bazı araştırmalar, sağlıklı bir bağışıklık sistemi ile mental sağlık arasında bağlantı olduğunu bulmuştur (Leonard, 2007). Buna ek olarak, bireyin kendi içinde ürettiği opiyatlar olarak adlandırılabilir olan endorfinin %50'si ESS'de üretilir ve bağışıklık sistemini etkiler (Gershon, 1998). Endorfinler, strese karşı verilen savunma tepkilerinde etkin rol oynamaktadır. Bağırsakta yer alan beyindeki gerginlik, bağışıklık sisteminin işlevini yerine getirme yeteneğini azaltarak endorfin üretimini bloke edebilir (Gershon, 1998).

Sağlıklı bir bağırsağın oluşumu anne rahminde başlar. Çeşitli araştırmacılar, ESS'nin daha henüz biçim verilebilir gelişmekte olduğu bir dönem olan doğum sonrası dönemde de yeni hücrelerin oluşmaya devam ettiğini öne sürmektedir (Boyen ve ark., 2002). Fetüsün bedenindeki ilk gelişmiş sistem sindirim sistemidir. Bir bebeğin ebeveynleriyle etkileşim biçimi gibi yaşadığı erken deneyimler, ESS'nin gelişimini ve kişiliğini etkileyebilir (Gershon, 1998). Mayer (2011) yeni doğanın ilk olumsuz deneyimini (açlık ve karın rahatsızlığı) ve olumlu deneyimini (yutma deneyimiyle ilişkili olarak), bağırsaklarda yaşadığını ve ESS'nin dengesinden etkilendiğini belirtmektedir. Bebeğin yiyecek alımı, doyup doymaması ve bağırsak tepkileri ile olan deneyimleri, bebeğe, gıda ile olumlu ve olumsuz deneyimler üzerine kurulan dünyanın ilk değer temelli haritasını sağlar (Mayer, 2011).

ESS'nin en önemli görevleri arasında peristaltik kas kasılmalarının koordinasyonunu ve dalga refleksleriyle beraber bağırsak içeriğinin sindirim sistemi boyunca ilerlemesini sağlamak vardır. Buna ek olarak gastrointestinal kan akımını etkiler, vücuda alınan besini analiz eder ve vücudun emdiği ile attığını kontrol eder. Aynı zamanda bağırsak epitel hücrelerinin salgılama fonksiyonlarını regüle eder. Serotonin, dopamamin gibi aracı maddelerin salgılarını kontrol eder ki, bunların her ikisi de psikolojik durumu etkilemektedir (Nazlıkul, 2016).

ESS ile beyin arasındaki iletişimi sağlayan özel bir sinir yolu vardır. Bu sinire “vagus” denir. İnsan vücudunda beyinden vücuda giden ya da vücuttan beyne gelen sinirler omurilik aracılığıyla vücuda dağıtılmaktadır. Fakat bazı sinir kabloları vücuda giderken omuriliği kullanmaz, doğrudan hedef organa giderler. Bu sinirlere “kraniyel sinirler” adı verilir ve bu sinirlerin sayısı sadece on ikidir. Beyin ile hedef organ arasında doğrudan bağlantıda olan bu sinir yolları daha çok göz, burun, kulak gibi yapıların işlevlerinde rol oynar. Bu on iki sinir yolundan biri de vagustur.

Vagus, başta sinir sistemi olmak üzere birçok organla önemli bağlantılar halindedir. Beynin sindirim sistemi ve bağırsaklarla olan iletişimde önemli bir rol oynar. Beyne giden bir otoban olarak düşünülebilecek olan vagus sindirim sistemi dışında başka organlarla da bağlantılıdır. ESS ile beyin arasındaki yaklaşık 100 milyon nöronu birbirine bağlar ve bağırsaklara gittiği gibi akciğerlere, kalbe hatta ses tellerine bile gider. Dolayısıyla birey stresli olduğunda sesi çatallaşabilir, kalp atışı hızlanır, nefesi daralır. Vagus hem otonom sinir sisteminin hem de ESS'nin ortak kullandığı bir sinir ağıdır. Farelerle yapılan bir çalışmada vagusun bloke edilmesinin kilo kaybına neden olduğu uyarılmasının ise kilo artışı sağladığı belirlenmiştir (Karaismailoğlu, 2017).

Vagus siniri, bağırsak duygularını beyne aktarmada özellikle önemli bir rol oynar. Bağırsak duygularını kodlayan bağırsak hücrelerinin ve reseptörlerinin büyük çoğunluğu, vagus siniri aracılığıyla beyne yakından bağlıdır. Bağırsak mikrobiyotasının beyne gönderdiği sinirlerin büyük bir kısmı da bu yolu kullanır. Bağırsaktaki mikrobiyal değişikliklerin duygular üzerindeki etkisinin incelendiği kemirgen deneylerinin çoğunluğunda vagus sinirinin kesilmesiyle bu etkilerin artık görülmediği saptanmıştır (Mayer, 2017).

1. 9.2. Bağırsaklar ve Bağışıklık Sistemi

Bağırsaklar vücudun en büyük bağışıklık organıdır. Bağırsaklardaki bağışıklık hücreleri beyin ile doğrudan iletişim halindedir ve beyinden tamamen bağımsız nöral kontrol süreçleri ile çalışır. Bağırsakların sindirim işlevinin yanı sıra istenmeyen tehlikeli patojenleri ya da yabancı mikropları tanımak, vücuda tanıtmak, ortadan

kaldırmak, vücudun hazırlanmasını sağlamak, defans sistemini güçlendirmek, aynı zamanda besin bileşenleri gibi bağırsak florasındaki faydalı bakteriler tanımak ve buna göre fonksiyon göstermek gibi görevleri vardır. Bağırsak ömür boyunca bu olağanüstü görevi yerine getirmektedir. Ayrıca bağırsak mutluluk ve acı gibi duygusal durumlarda da büyük rol oynar. Bağırsakta psikolojiyi etkileyen bu duyguların nasıl oluştuğunun mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır (Nazlıkul, 2016).

Bağıışıklık sistemimizin büyük bir kısmı (yaklaşık %80'i) bağırsakta yer alır. Bunun sebebi vücuttaki mikrobiyotanın büyük bir kısmının bağırsaklarda yer almasıdır. Bakteriler bağırsak mukozasında yaşamlarını sürdürürken tehditkâr bir şekilde hücrelere yaklaşmazlar. Bağıışıklık sistemi de burada onlarla vücut için herhangi bir tehlike oluşturmayacak şekilde ilgilenebilir ve savunma mekanizmasından sorumlu olan hücreler bu sayede yeni bakteri türlerini keşfederler. Bağıışıklık sistemine bağlı bir hücre bağırsağa henüz ulaşmamış tanıdık bir bakteri ile karşılaşınca çok daha hızlı tepki verebilir. Bağıışıklık sisteminin bağırsakta yer alan bölümü sürekli uyanık olmak zorundadır. Bir yandan vücut için hayati önem mikrobiyotayı oluşturan sayısız bakteri ile mücadele etmemesi gerekirken diğer yandan da tehlikeli bakterileri ayırt edebilmeli ve aradan çıkarabilmelidir (Enders, 2016).

Öte yandan yapılan bilimsel çalışmalar bağırsak mikrobiyotasının bireyin hem doğuştan getirdiği hem de sonradan kazandığı bağıışıklık işlevleri üzerinde hayati bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Bağırsak mikrobiyotası ve mukozası arasında oluşan etkileşim bağıışıklık ile ilişkili çeşitli sitokin ve kemokinlerin de üretilmesinde etkili olmaktadır. Bağırsaklarda yaşayan çeşitli bakterilerin diğer hücrelerle etkileşim halinde olması ve bu etkileşimde rol oynayan reseptörlerin sitokin üretim yolağının ilk basamağını oluşturması ve nöronlarda fazlaca bulunması da mikrobiyotanın bağıışıklık sistemini etkilemesini sağlamaktadır (Evrensel ve Ceylan, 2015a).

Vücutta yer alan gram negatif bakteriler lipopolisakkaritler ve pepti zincirlerinden meydana gelen çeşitli moleküller aracılığıyla çeşitli maddelerin (sekretuar IgA ve vintestinal alkalin fosfataz vb.) üretimini artırır. Bu artış bağıışıklık sisteminin gelişimi üzerinde etkilidir. Öte yandan mikrobiyotada yer alan çeşitli bakteriler hücresel bağıışıklığı ve mukozal bağıışıklığı etkiler. Ayrıca Escherichia coli ve Laktobasil gibi bakteri türleri mukozal bariyerin oluşumuna katkı sağlar, dentirik hücrelerin bağıışıklık

direncini artırır ve özellikle inflamatuvar bağırsak hastalığında rolü olan bağışıklık toleransının oluşmasına etki ederler (Yılmaz ve Altındış, 2017).

1.9.3. Bağırsak-Beyin Ekseni ve Mental Bozukluklar

Geçtiğimiz yüz yılın başından itibaren özellikle bağırsak fonksiyonları ile duygu durumları arasında korelasyon olabileceğini öne süren ve hastanın mide salgılarını fistül aracılığı ile izleyen bir ordu cerrahının çalışmaları ile bağırsak-beyin ekseninin mental sorunlarla ilişkisi olabileceği görüşü önem kazanmaya başlamıştır (Mangiola vd., 2016).

Son yıllarda otizm, demans ve duygu durum bozukluğu gibi patolojilerin ortaya çıkmasında ve gelişmesinde bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizliklerin etkili olabileceğine ilişkin çalışmaların sayısı artış göstermektedir. Şizofreni, majör depresif bozukluk ve bipolar bozukluk gibi rahatsızlıklarda önemine dikkat çekilen inflamatuvar durum değişiklikleri mikrobiyotadaki bozulmaların etkisini gündeme getirmekte ve mental ya da nöropsikiyatrik bozukluklarda sindirim sisteminde yaşanabilecek sorunların önemli bir rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır (Mangiola vd., 2016).

Bağırsak mikrobiyotasında meydana gelen değişimler ve bağırsak geçirgenliğinin bozulması ya da değişime uğraması güçlü bir proinflamatuvar endotoksin olan lipopolisakkaritin üretilmesine ve kan dolaşımına karışarak yayılmasına neden olur. Bu küçük molekül, merkezi sinir sisteminin modülasyonunda önemli bir etkiye sahiptir ve amigdala gibi duygusal kontrol ile ilişkili beyin alanlarının aktivitesini artırır. Ayrıca fizyolojik beyin aktivitesini değiştiren, nöropeptit sentezini değiştiren ve etkileyen bağışıklık hücrelerinde gizlenmiş ve diğer hücreleri de etkileyebilecek inflamatuvar maddelerin üretimine yol açar (Haba vd., 2012).

Rhee ve diğerleri (2009), enterokromafin hücrelerin önemine dikkat çekerek hem sağlıklı hem de bireylerde bağırsak ve beyin arasındaki çift yönlü bağlantıların önemini vurgulamışlardır. Intraluminal bağırsak uyarıları tarafından oluşturulan uyarıcılar sinir sisteminde ilerleyerek ağrı algılaması, bağışıklık tepkilerinin modülasyonu, duygusal kontrol ve diğer hemostatik işlemleri de kapsayan çeşitli beyin aktivitelerini önemli derecede etkilerler.

Bağırsakların bireyin psikolojik durumunu etkilediği artık bilimsel olarak kanıtlanmış bir gerçektir. Yanı sağlıklı bağırsak yapısı olmadan sağlıklı bir psikolojik yapıdan bahsetmek mümkün değildir. Bozuk bağırsak mikrobiyotası ya da florası düzeltilmeden psikolojik yapıdaki sorunları düzeltmeye çalışmak eksik kalabilir. Psikoloji ve bağırsak sorunları arasındaki ilişki anatomik ve fizyolojik olarak gözlemlenebilir. Vejetatif sinir yolları beynin talamus bölümündeki çaprazlaşmalar sonrası bağırsaktan beynin yan (temporal) bölgesindeki limbik sisteme oradan da ana beyindeki duygusal merkeze gelir. Temelde yatan neden olmasa bile korku, huzursuzluk veya aşırı uyku gereksinimi ve depresyon gibi psikolojik rahatsızlıklarda bağırsak disfonksiyonları rol oynayarak risk faktörü oluşturur.(Nazlıkul, 2016).

Bununla birlikte, bu etki tek yönlü değildir ve sürekli devam eden bir iletişimdir. Merkezi sinir sistemi mikrobiyotanın kompozisyonunu etkileyebilir ve bağırsak geçirgenliğindeki dengeyi değiştirebilir. Ayrıca hipotalamus hipofiz-adrenal eksenini harekete geçirerek bağırsak hareketliliğini ve salgılarını da etkiler. Nöroendokrin sistem aracılığıyla mikrobiyotaya hemen etki edebilir. Bu bağlamda, O'Mahony ve diğerleri (2009) tarafından yapılan çalışmada sıçanlarda anneden erken ayrılmanın, böbreküstü hormon düzeyini arttırdığını ve bununla bağırsaklık tepkilerinde ve fekal mikrobiyotada değişime neden olduğunu göstermiştir.

Yıllardır devam eden ve nedeni bir türlü anlaşılamayan pek çok kronik psikolojik hastalığın tedavisinde bağırsak florasının düzenlenmesi, bu bölgede meydana gelen işlev bozukluklarının nöralterapi ve sonrası regülasyon takibi yapılması son derece etkili olmaktadır. Bağırsaktaki ortam için en önemli faktörlerden biri besinlerin geçiş süresidir. Geçiş ne kadar uzun sürerse o kadar fazla çürüme ve mayalanma gerçekleşir. Doğru bir beslenme ile sağlıklı bir bağırsaktaki normal geçiş süresi 24-36 saattir. Daha uzun geçiş süresi tıkanma ve birikimlere; sonuçta kronik oto-intoksikasyona neden olur. Psişik etkileri isteksizlik, kronik yorgunluk, başarı ve konsantrasyon zorluğu, depresyon ve apati şeklinde görülür (Nazlıkul, 2016).

Beyin tarafından bağırsaklara gönderilen sinyaller bireyin uyku, uyanık olma, stres, gevşeme, dinlenik olma gibi çeşitli durumlarda sindirim fonksiyonlarının istenen düzeyde olmasını sağlar. Öte yandan bağırsaklardan beyne doğru gönderilen sinyaller ise bireyin duygu durumu ve iyilik halinin ayarlanmasında ve reflekslerin

düzenlenmesinde öncelikle etkilidir. Ayrıca, beyindeki duygusal motor sistem olan limbik sistem ve medial prefrontal korteks, amygdala ve hipotalamus gibi çeşitli paralimbik yapılar bağırsaklara kadar uzanan otonom sinir sistemi aracılığıyla duygusal değişiklikleri etkiler (Erdoğan, 2015).

1.10. İlgili Araştırmalar

Bakken ve diğerleri (2011) tarafından yapılan çalışmada son dönemde giderek yaygınlaşan ve ölümlerle sonuçlanabilecek bir hastalık olan *Clostridium difficile* enfeksiyonunda tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu ve bu seçeneklerin giderek etkinliğini kaybettiği vurgulanmıştır. Antibiyotik tedavisinin ise hem maliyetli hem de yan etkilerinden dolayı tartışılan bir yöntem olduğunun vurgulandığı çalışmada FMT'nin güvenli, ucuz ve etkili bir yöntem olduğuna dikkat çekilmiştir. FMT'nin mantığı, kullanım alanları ve nasıl uygulandığının tartışıldığı çalışmada FMT uygulanan hastaların %90'ında iyileşme gözlemlendiği belirtilmiştir.

Bravo ve diğerleri (2011) yaptıkları çalışmada merkezi sinir sistemi üzerinde komensal bağırsak mikrobiyotasının etkisini gösteren çok sayıda, ancak büyük oranda dolaylı bulgular sunan çalışmalar olduğunu belirterek normal, sağlıklı hayvanlarda bağırsak temizliğinden sorumlu bakteriler olan *Lactobacillus rhamnosus* gibi laktik asit bakterilerinin merkezi sinir sistemindeki nörotransmitter reseptörleri üzerinde direkt bir etkisi olup olmadığı ortaya koymayı amaçlamışlardır. Fareler üzerinde yürüttükleri çalışmada merkezi sinir sisteminin kısıtlayıcı nörotransmitteri olan ve birçok fizyolojik ve psikolojik sürecin düzenlenmesinde önemli rol oynayan GABA reseptöründeki değişimin ya da bozulmaların kaygı, depresyon ve bağırsak rahatsızlıkları ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. *Lactobacillus rhamnosus* kullanılarak yapılan tedavinin beyinde GABA_{B1b} mRNA'da bölgesel değişikliklere neden olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak bağırsak-beyin ekseninin iki yönlü iletişiminde bakterilerin önemli rolü vurgulanmış ve belirli organizmaların kaygı ve depresyon gibi stresle ilişkili bozukluklarda yararlı terapötik yardımcı maddeler olabileceğini belirtilmiştir.

Demirci ve Uygun (2014) yaptıkları çalışmada FMT'nin tarihsel gelişimine, nasıl ve kime uygulanabileceğine, uygulamada dikkat edilmesi gereken noktalara, hangi

hastalıkların tedavisinde etkili bir yöntem olduğuna ve güvenilir bir yöntem olup olmadığını ilişkin değerlendirmeler yapmışlardır. Ayrıca FMT'nin hem sindirim sistemi hastalıklarında hem de sindirim sistemi hastalıkları dışındaki hastalıklarda kullanılabileceğini, mikrobiyotanın daha iyi tanındıkça birçok hastalığın tedavisinde önemli aşama kaydedilebileceğini vurgulamışlardır.

Mayer ve diğerleri (2014) mikrobiyota ile beyin arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada insan mikrobiyotasının boyut ve karmaşıklığının keşfedilmesinin, merkezi sinir sistemini etkileyen hastalıkların da kapsayacak şekilde sağlık ve hastalık kavramlarının yeniden değerlendirilmesine neden olduğunu vurgulamışlardır. İlgili literatürde, vücut, beyin ile bağırsak mikrobiyotası arasında çoklu nörokrin ve endokrin sinyal mekanizmalarını içeren çift yönlü bir etkileşim olduğunu ortaya koyan çalışmaların giderek arttığına değinilmiştir. Psikolojik ve fiziksel stresörler bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve metabolik aktivitesini etkileyebilirken, bağırsak mikrobiyotasındaki deneysel değişiklikler duygusal davranışları ve ilgili beyin sistemlerini etkileyebilir. Bu bulguların, bağırsak mikrobiyomundaki değişiklikler, insan beyinde, otizm spektrum bozukluğu, kaygı, depresyon ve kronik ağrı gibi patofizyolojik bir rol oynayabileceği yönündeki tartışmaları arttırdığını belirtmişlerdir. Bağırsak mikrobiyotası ve duygu ile ilişkili uyarılara verilen beyin tepkilerinde bağırsak mikrobiyotasının modülasyonunun etkisini ortaya koymaya çalışan mikrobiyota ve beyin görüntüleme çalışmalarının bu tartışmalara cevap vermeye çalıştığı belirtilmiştir.

Aroniadis ve Brandt (2013) FMT: Geçmiş, bugün ve gelecek adlı çalışmalarında bağırsak mikrobiyotası ve FMT'nin sindirim sistemi ile ilişkili ve ilişkili olmayan hastalıkların tedavisindeki kullanımını incelemeyi amaçlamışlardır. Bağırsak mikrobiyotasının dengesiz olmasının huzursuz bağırsak sendromu gibi çeşitli sindirim sistemi hastalıkları ile ilişkili olduğunu vurguladıkları çalışmada, bağırsak mikrobiyotasının bireyin sağlığını korumak için karmaşık rolünün gittikçe üzerinde daha fazla durulan yeni bir kavram olduğunu vurgulamışlardır. Mikrobiyotanın, hücrel bağışıklık ve enerji metabolizmasında önemli bir rol oynadığını ve sindirim sistemi dışındaki otoimmün hastalıkların, kronik yorgunluk sendromunun, obezitenin ve hatta bazı nöropsikiyatrik bozuklukların nedenleri arasında yer aldığını belirtmişlerdir.

FMT'nin, gelecekte çeşitli hastalıklar için yaygın iyileştirici bir yöntem olarak kullanılacağını öne sürmüşlerdir.

Bozok ve diğerleri (2014) yaptıkları çalışmada bağırsak mikrobiyotasının ve vücudun diğer bölgelerindeki mikrobiyotanın önemine ve etkilerine vurgu yapmışlardır. Yaşam şeklinin değişmesine ve teknolojinin gelişmesine bağlı olarak karşılaşılan yeni moleküler bileşiklerin mikrobiyotayı etkilediğini belirtmişlerdir. Son dönemde yapılan çalışmaların mikrobiyotanın insan sağlığını tahmin edilenden daha fazla etki ettiğini ortaya koyduğuna vurgu yapılan çalışmada özellikle FMT uygulaması ve probiyotiklerle yapılan çalışmaların mikrobiyota ile ilişkili hastalıkların tedavisinde ümit verici sonuçlar ortaya çıkardığı belirtilmiştir.

Evrensel ve Ceylan (2015a) yaptıkları çalışmada mikrobiyotanın beyin ile bağırsak arasındaki ilişkideki rolünü vurgulayarak insan sağlığı üzerindeki önemli etkisine dikkat çekmişlerdir. Ayrıca obezite, çeşitli metabolik rahatsızlıklar ve şizofreni, otizm, kaygı bozuklukları, depresyon gibi neuropsikiyatrik bozukluklarla bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkiyi ortaya koyan ve sindirim sisteminde yaşayan zararlı, probiyotik ve dost bakterilerin bağışıklık sistemini ve merkezi sinir sistemini etkilediğini belirten son dönemdeki çalışmalardan hareketle bağırsak mikrobiyotasının beyin, davranış ve psikiyatrik sorunlara ilişkin rolünü gözden geçirmişlerdir. Bağırsak beyin ekseninin psikiyatrik bozuklukların daha iyi anlaşılmasında ve tedavi edilmesinde önemli bir etkisi olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Evrensel ve Ceylan (2015c) FMT'nin psikiyatrik hastalıkların tedavisindeki yerine ilişkin editöre gönderdikleri FMT'nin bağırsak mikrobiyotasını düzenlemede ve ilişkili hastalıkları tedavi etmede son dönemde kullanılan popüler bir yöntem olduğunu vurgulamışlardır. Bu noktadan hareketle psikiyatrik bozuklukların tedavisinde bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesinin nasıl bir etkisi olabileceğinin alanda çalışan uzmanlar tarafından araştırılması gereken bir konu olarak görülmesi gerektiğine dikkat çekmişlerdir.

Dinan ve Cryan (2015) yaptıkları çalışmada bağırsak mikrobiyotasının, beyin ve davranışla ilgilenen uzmanlar için bir araştırma odağı haline geldiğini belirterek, bağırsak mikrobiyotası çeşitli nöropsikiyatrik sendromlar arasındaki bağlantıyı

incelemişlerdir. Bağırsak ve beyin arasındaki birçok iletişim yolu (bunlara vagus siniri, bağışıklık sistemi, kısa zincirli yağ asitleri ve triptofan gibi) kurulduğunun vurgulandığı çalışmada doğum şekli, sağlık durumu ve beslenme şartlarının mikrobiyotayı etkilediği belirtilmiştir. Son dönemde, bağırsak mikrobiyotasının, otizm, majör depresyon ve Parkinson hastalığı gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilendirildiği belirtilmiştir. Ancak bağırsak mikrobiyotasındaki değişimlerin bu hastalıkların ana nedeni mi yoksa ikinci olgusal neden mi olduğunun tartışıldığı belirtilmiştir. Sonuç olarak çalışmada bazı nöropsikiyatrik bozuklukların, mikrobiyotik transplantasyon, antibiyotikler veya psikobiyotikler tarafından mikrobiyotanın düzenlenmesiyle tedavi edilebileceği öne sürülmüştür.

Yalçın ve Kanatlı (2015) FMT'nin kime, niçin ve nasıl yapıldığını inceledikleri çalışmada bağırsak mikrobiyotasının bireyin bağışıklık sistemini, sağlığını ve yaşadığı hastalıkları etkilediğini vurgulamışlardır. Bağırsak mikrobiyota dengesinin bozulmasının Clostridium difficile enfeksiyonu, iltihaplı bağırsak hastalığı, kanser, diyabet, atopi, otizm ve obesite gibi çeşitli sorunların nedenleri arasında olduğunun vurgulandığı çalışmada mikrobiyotanın düzenlenmesine ilişkin girişimlerin önemli olduğundan bahsedilmiştir. Çalışmada ayrıca bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesinde en eski yöntemlerden biri olan FMT'nin güvenle ve başarılı bir şekilde sindirim sistemi ve sindirim sistemi ile ilişkili olmayan hastalıklarda kullanıldığı ancak yeni veriler elde edilmesinin de önemli olduğu vurgulanmıştır.

Ünal (2016) ise yaptığı çalışmada, FMT'nin kullanım alanlarına ve uygulamamasına ilişkin geniş bilgiler vermiş ve mikrobiyotada oluşabilecek bozulmalarla ilişki hastalıklara vurgu yaparak FMT'nin önemine değinmiştir. Ayrıca FMT'nin gelecekte farklı hastalıkların tedavisinde de kullanılabilme potansiyeli olduğunu belirtmiştir. Ucuz ve doğal bir tedavi yöntemi olarak adlandırdığı FMT'nin farklı alanlarda kullanılabilen bir tedavi modeli olarak değerlendirilmesi gerektiğini belirtmiştir.

Mangiola ve diğerleri (2016) tarafından yapılan çalışmada son dönemde bağırsak mikrobiyotası bozukluğunun otizm, demans ve duygudurum bozukluğu gibi patolojilerin ortaya çıkmasında önemli bir etken olabileceğinin anlaşıldığı belirtilmiştir. Şizofreni, majör depresif bozukluk ve bipolar bozukluk gibi rahatsızlıklarda

gözlemlenen inflamatuvar durum değişiklerinin, mikrobiyotadaki değişimin etkisini şiddetle hatırlattığı ve nöropsikiyatrik bozukluklarda da sindirim sistemindeki değişimlerin önemli bir rol oynadığı ileri sürülmüştür. Çalışmada şu ana kadar, mevcut kanıtların bağırsak mikrobiyotasının bozulmasının otizm ve duygudurum bozukluklarının gelişiminde önemli bir rol oynadığını gösterdiği belirtilmiştir. Ancak bağırsak mikrobiyotasının otizm ve duygudurum bozukluklarını nasıl etkilediğine ilişkin mekanizmanın net bir şekilde açıklanmadığı belirtilmiş ve bağırsak mikrobiyotasının terapötik modülatörlerinin otizm ve duygudurum bozukluklarına uygulanmasının, bugüne kadar ancak deneysel ortamlarda, az ancak umut verici sonuçlar ile gerçekleştirildiği belirtilmiştir. Duygudurum bozukluklarının ve otizmin oluşumunda ve gelişiminde bağırsak florasının rolünün daha derin bir şekilde değerlendirilmesi gerektiği öne sürülmüştür.

Yılmaz ve Altındış (2017) ise bağırsak mikrobiyotasının nasıl oluştuğunu, geliştiğini, hastalıklarla olan ilişkisini ve FMT uygulamalarının günümüzde nasıl yapıldığını incelemişlerdir. Çalışmada bağırsak mikrobiyotasındaki değişimlerin diyabet, alerji, otizm, obesite, gastrik kanser, hipertansiyon gibi çok çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu noktadan hareketle bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi ya da oluşan dengesizliğin giderilmesine yönelik işlemlerin ilişkili hastalıkların kontrol edilmesinde güncel bir alternatif olarak değerlendirildiği belirtilmiştir. Ayrıca FMT'nin gün geçtikçe daha kullanılabilir bir tedavi modeli olarak kabul edildiğini öne sürmüşlerdir.

2. BÖLÜM

YÖNTEM

Bu bölümde araştırmada izlenen yöntem ele alınmıştır. Bu bağlamda araştırma modeline, çalışma grubuna, veri toplama araçlarına, verilerin toplanmasına, verilerin özömlenmesine ve yorumlanmasına ilişkin bilgiler bu bölümün içeriğini oluşturmaktadır.

2.1. Araştırma Modeli

Bu çalışmanın bağımsız değişkeni Gastrointestinal İnflamatuvar Bağırsak hastalığı nedeniyle tedavi gören hastalara uygulanan Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT) uygulamasıdır. Bağımlı değişkeni ise hastaların depresyon, kaygı, obsesyon ve genel psikolojik semptom düzeyleridir. Araştırma deseni bağımsız değişkenin bağımlı değişkenleri etkileyip etkilemediğini ortaya koyacak şekilde seçilmiştir. Bu nedenle bu çalışma deneysel araştırma desenlerinden deneme öncesi model ile gerçekleştirilmiştir. Gerçek anlamda bir deneme modeli özelliği taşımayan deneme öncesi model neden sonuç ilişkilerini belirlemek için doğrudan araştırmanın kontrolü altında gözlenmek istenen verilerin üretildiği araştırma modelidir. Bu modelde temel olarak gerçek ve yarı deneysel modellerin daha iyi anlaşılmasını sağlamak amaçlanmaktadır. Deneme modeli uygulama öncesi (öntest) ve uygulama sonrası (son test) ölçmeleri ve karşılaştırmaları içerir. Bu karşılaştırma belli bir şeyin kendi içindeki değişimleri ya da şeyler arası ayrımların karşılaştırılması olabilir (Büyüköztürk vd. 2009; Karasar, 2005).

Bu araştırmanın modeli “tek grup ön test-son test modeli olarak belirlenmiştir. Bu modelde gelişigüzel seçilen örnekleme bağımsız değişken uygulanır. Modelde esas olarak deney öncesi ile deney sonrası arasında bağımsız değişkenin denekler üzerindeki etkisini ortaya çıkarmak amaçlanmaktadır. Katılımcıların bağımlı değişkene ilişkin ölçümleri uygulama öncesinde ön-test, sonrasında ise son-test olarak aynı ölçme araçları kullanılarak elde edilir (Kıncal, 2013). Araştırmanın deseni Tablo 1’de görölmektedir.

Tablo 1. Araştırmanın Deseni

Gruplar	Ön test	İşlem	Son test
Deney	SCL-90-R MOKSL BDE	FMT Uygulaması	SCL-90-R MOKSL BDE

SCL-90-R: Revize Edilmiş Semptom Tarama Listesi

MOKSL: Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi

BDE: Beck Depresyon Envanteri

Tablo 1’de görüldüğü gibi öncelikle katılımcılara ölçme araçları uygulanmış ardından katılımcılara FMT uygulaması yapılmıştır. FMT uygulamasının ardından katılımcılara ölçme araçları tekrar uygulanarak son-test ölçümü yapılmıştır.

2.2 Evren ve Örneklem

Bu araştırmanın çalışma evrenini Gastrointestinal İnflamatuar Bağırsak hastalığı teşhisi konmuş ve tedavi yöntemi olarak FMT uygulaması yapılması planlanan hastalar oluşturmaktadır. Örneklemine ise Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde Prof. Dr. Ahmet Uygun tarafından tedavileri takip edilen, Gastrointestinal inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı almış ve hastanenin Gastroenteroloji Kliniğinde FMT yapılması planlanan ve bu çalışmaya katılmayı kabul etmiş 10 yetişkin oluşturmaktadır. Araştırma grubunda yer alacak bireyleri belirlemek amacıyla araştırmacı tarafından Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde Gastrointestinal inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı almış ve FMT yapılması planlanan tüm hastalarla yüz yüze görüşülerek çalışma öncesi bilgi verilmiş, çalışmaya katılmaya gönüllü olanlarla çalışma yürütülmüştür. Katılımcıların 4’ü (%40) erkek ve 6’sı (%60) kadındır. Katılımcılara ait detaylı bilgiler Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2. Katılımcılara ait tanımlayıcı bilgiler

	Kadın		Erkek		Toplam	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<i>Yaş</i>						
20-27	2	33.3	1	25	3	30
28-34	0	0	1	25	1	10
35-41	2	33.3	1	25	3	30
42 ve üzeri	2	33.3	1	25	3	30
<i>Medeni Durum</i>						
Bekâr	2	33.3	2	50	4	40
Evli	4	66.7	2	50	6	60
Diğer	0	0	0	0	0	0
<i>Meslek</i>						
Öğrenci	4	66.7	1	25	5	50
Denetçi	0	0	1	25	1	10
Ev Hanımı	2	33.3	0	0	2	20
Akademisyen	0	0	1	25	1	10
Emekli	0	0	1	25	1	10

2.3. Veri Toplama Araçları

Araştırmada FMT uygulaması yapılan hastaların genel psikolojik semptom düzeylerini ve kaygı düzeylerini belirlemek için “ Revize Edilmiş Semptom Tarama Listesi”, depresyon düzeylerini belirlemek için “Beck Depresyon Envanteri” ve

obsesyon düzeylerini belirlemek için ise “Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi” kullanılmıştır. Ayrıca katılımcıların kişisel özelliklerine ilişkin bilgileri elde etmek için “Kişisel Bilgi Formu” kullanılmıştır.

2.3.1. Revize Edilmiş Semptom Tarama Listesi (SCL 90-R)

Katılımcıların genel psikolojik semptom düzeylerini belirlemek Derogatis, Lipman ve Covi (1977) tarafından son şekli verilen Revize Edilmiş Semptom Tarama Listesi (SCL 90-R). Ölçek, toplam 90 madde 9 alt ölçek ve ek skalalardan oluşmaktadır. Somatizasyon olarak adlandırılan ilk alt ölçek 12 maddeden (örn. Göğüs veya kalp bölgesinde ağrılar); obsesif kompulsif belirtiler olarak adlandırılan ikinci alt ölçek 10 maddeden (örn. Düşüncelerinizi bir konuya yoğunlaştırmada güçlülük); kişiler arası duyarlılık olarak adlandırılan üçüncü alt ölçek 9 maddeden (örn. Toplum içinde yer içerken huzursuzluk hissi); depresyon olarak adlandırılan dördüncü alt ölçek 13 maddeden (örn. Her şeyin bir yük gibi görünmesi); anksiyete olarak adlandırılan beşinci alt ölçek 10 maddeden (örn. Size kötü bir şey olacakmış duygusu); öfke düşmanlık olarak adlandırılan altıncı alt ölçek 6 maddeden (örn. Sık sık tartışmaya girme); fobik anksiyete olarak adlandırılan yedinci alt ölçek 7 maddeden (örn. Topluluk içinde bayılacağımız korkusu); paranoid düşünceler olarak adlandırılan sekizinci alt ölçek 6 maddeden (örn. Eğer izin verirsiniz insanların sizi sömüreceği duygusu); psikotizm olarak adlandırılan dokuzuncu alt ölçek 10 maddeden (örn. Başka bir kişiye karşı asla yakınlık duymama) oluşmakta ve ek skalalar ise 7 maddeden (örn. Suçluluk duygusu) oluşmaktadır.

SCL 90-R 5’li Likert derecelendirmeye sahiptir (0=Hiç 4 = İleri derecede). Ölçekten alınabilecek puanlar 0 ile 360 arasında değişmektedir. Alt ölçek puanları her boyutu içeren maddelerden alınan toplam puanın o boyuttaki madde sayısına bölünmesi ile elde edilir. Yüksek puanlar yüksek düzeyde ruhsal belirti var olduğuna işaret etmektedir. Ölçek puanlanırken 18 madde ve daha fazlasına cevap verilmemişse puanlama yapılmaz. Ölçeğin orijinal formunun Cronbach alfa güvenilirlik katsayısının alt ölçekler için .77 ile .90 arasında değiştiği belirtilmiştir. Bir hafta arayla yapılan test tekrar test güvenilirlik katsayısı ise yine alt ölçekler için .78 ile .90 arasında değişmektedir. Ölçeğin Türkçeye uyarlanması Dağ (1991) tarafından yapılmıştır.

Çalışmada ölçeğin tümü için Cronbach alfa iç tutarlık katsayıları .97 olarak hesaplanmıştır. Benzer ölçek geçerliliği için yapılan analizler sonucunda SCL 90-R'nin alt ölçekleri ile Beck Depresyon Envanteri ve Minnesota Çok Yönlü Kişilik Envanteri (MMPI) arasında anlamlı düzeyde korelasyon bulunmuştur.

2.3.2. Beck Depresyon Envanteri

Katılımcıların depresyon düzeylerini belirlemek amacıyla Beck ve arkadaşları (1961) tarafından geliştirilen, Beck Depresyon Envanteri kullanılmıştır. Depresif belirtilerin şiddetini değerlendirmeyi amaçlayan envanter 21 sorudan oluşmaktadır. Envanterdeki her bir madde depresyona özgü bir davranışsal örüntü belirtmekte ve azdan çoğa doğru giden (0-3) öz bildirim ifadeleri içermektedir. Ölçekten alınabilecek puanlar 0 ile 63 arasında değişmektedir. Ölçekten alınacak, 1-10 arası puan normal, 11-16 arası puan hafif depresyon, 17-20 arası puan klinik depresyon; 21-30 arası puan orta düzeyde depresyon; 31- 40 arası puan ciddi düzeyde depresyon; 41-63 arası puan ise ağır depresyon olarak değerlendirilmektedir.

Ölçeğin orijinal formuna ilişkin yapılan çeşitli güvenilirlik çalışmalarında güvenilirlik katsayılarının .60 ile .67 arasında değiştiği belirlenmiştir. Ölçeğin kriter geçerliliği ve yordama geçerliliği için yapılan çalışmalarda ise geçerlilik katsayılarının .65 ile .68 arasında değiştiği saptanmıştır (Hisli, 1989). Ölçek Türkçeye Hisli (1989) tarafından uyarlanmıştır. Ölçeğin yapılan çalışmada yarıya bölme geçerliği .74 olarak bulunmuştur. Madde analizinde elde edilen Cronbach alfa güvenilirlik katsayısı ise .80 olarak bulunmuştur. Benzer ölçek geçerliliği için yapılan analizler sonucunda Beck Depresyon Envanteri ile Minnesota Çok Yönlü Kişilik Envanteri'nin (MMPI) D skalası arasındaki Pearson korelasyon katsayısı .50 olarak bulunmuştur.

2.3.3. Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi

Katılımcıların obsesyon düzeylerini belirlemek amacıyla Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi (MOKSL) kullanılmıştır. Obsesif-kompulsif belirtilerin düzeyini ve türünü araştırmayı amaçlayan bu ölçek Hodgson ve Rachman (1977)

tarafından geliştirilmiştir. Ölçeğin orijinal formunda toplam 4 alt boyut (kontrol, temizlik, yavaşlık ve kuşku) ve 30 madde bulunmaktadır ve kendini değerlendirme ölçeğidir. Ölçekte doğru/yanlış türü yanıtlama ile ölçüm sağlanmaktadır. Orijinal formum iç tutarlılık katsayısı .70 ile.80 arasında, tekrar test tekrar güvenilirlik katsayısı ise .80 olarak hesaplanmıştır.

Ölçeğin Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması Erol ve Savaşır (1988) tarafından yapılmıştır. Ölçeğin Türkçe formuna MMPI'dan 7 madde eklenerek 37 madde ve 5 alt ölçekten oluşacak şekilde yeniden düzenlenmiştir. Ölçeğin puanlaması doğru olarak işaretlenen maddeler için 1 puan; yanlış olarak işaretlenen maddeler için 0 puan şeklinde yapılmaktadır. Ölçekten alınabilecek puanlar 0 ile 37 arasında değişmektedir. Ölçeğin Türkçe formu için Cronbach alfa güvenilirlik katsayısı ölçeğin tamamı için .86, alt ölçekler için ise .61 ve .65 arasında bulunmuştur. Ölçeğin alt boyutları şekil 4'te verilmiştir.

Temizlik	1, 4, 5, 9, 13, 17, 19, 21, 24, 26 ve 27. Maddeler
Yavaşlık	2, 4, 8, 16, 23, 25 ve 29. Maddeler
Kuşku	3, 7, 10, 11, 12, 18 ve 30. Maddeler
Kontrol	2, 6, 8, 14, 15, 20, 22, 26 ve 28. Maddeler
Ruminasyon	2, 8, 31, 32, 33, 34, 35, 36 ve 37. Maddeler

Şekil 4. MOKSL Alt Ölçekleri

2.3.5. Kişisel Bilgi Formu

Araştırmacı tarafından hazırlanan Kişisel Bilgi Formunda katılımcıların cinsiyetleri, yaşları, meslekleri, eğitim, medeni durumları vb. hakkında bilgileri içeren sorular yer almaktadır. Kişisel Bilgi Formu ekte sunulmuştur.

2.4. İşlem

Bu çalışmada çalışma grubunu oluşturan katılımcılara her birine Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi gastroenteroloji kliniğinde Gastrointestinal inflamatuvar bağırsak hastalığının tedavisi için uzman hekimler tarafından FMT uygulaması yapılmıştır. FMT uygulaması yapılan hastalardan çalışmaya katılmaya

gönüllü olanlara araştırmacı tarafından çalışmaya ilişkin bilgilendirme yapılmış gerekli izinler alınarak ölçekler uygulanmıştır.

2.5. Verilerin Toplanması

Araştırmada kullanılan veri toplama araçları katılımcılara gerekli bilgiler verilerek FMT uygulaması yapılmadan bir hafta önce bir kitapçık şeklinde örnekleme yer alan katılımcılara uygulanmıştır. Ölme araçlarının nasıl cevaplanacağına ilişkin yönerge ölme araçlarının üstüne eklenmiş ve uygulamanın başında katılımcılara bu çalışmadan elde edilen sonuçların bilimsel bir çalışmada kullanılacağı ifade edilmiştir. Bir katılımcının veri setini doldurması yaklaşık olarak 60 dakika sürmüştür.

Ölçeklerin uygulanmasından bir hafta sonra katılımcılara tedavi gördükleri hastanede uzman hekim kadrosu tarafından FMT uygulaması yapılmıştır. FMT uygulamasının tamamlanmasından bir ay sonra katılımcılara SCL-90-R, Beck Depresyon Envanteri ve Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi son kez uygulanmıştır. Uygulamaya başlamadan ölme araçlarının kullanımı için ölçeklerin Türkçe uyarlama çalışmalarını yapan araştırmacılardan elektronik posta aracılığıyla gerekli izinler alınmıştır. Gerekli izinler alındıktan sonra araştırmacı uygulamaları bizzat uygulamıştır.

2.6. Verilerin özümlemesi ve Yorumlanması

Araştırma kapsamında veri setinden elde edilen verilerin özümlemesi "SPSS 21 for Windows" paket programı ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmada hangi analiz yönteminin kullanılacağını belirlemek için öncelikle verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı araştırılmıştır. Veri analizinde hangi yöntemin kullanılacağına karar verilmesinde örneklem büyüklüğü doğrudan etkili bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Yapılan çalışmada parametrik analizlerin kullanılabilmesi için örnekleme yer alan katılımcı sayısının kabul edilen alt sınır olan 30'dan fazla olması gerekmektedir (Ross, 2004). Benzer şekilde Kalaycı (2008) da örneklem büyüklüğü

30'dan büyük olduğu takdirde ($n \geq 30$) dağılımın normal dağılıma uygun olarak kabul edilebileceğini ve parametrik testlerin kullanılabilirliğini öne sürmüştür.

Merkezi limit teoremine göre herhangi bir evrenden seçilen örneklem grubunun dağılımının, örneklemin boyutu 30'dan fazla ise normal dağılıma yaklaşacağını öne sürmektedir (Kwam ve Vidakovic, 2007). Ayrıca evrenden bağımsız olarak, örneklem büyüklüğü arttıkça dağılımın normal dağılım şekli göstermeye yaklaşır (Privitera, 2015). Tek grup öntest-sontest deseni için verilerin çözümlenmesinde genelde ilişkili ortalamalar t-testi uygulanır ancak veri dağılımının normal olmadığı ya da 30'dan az olduğu durumlarda nonparametrik testler (Wilcoxon-signed-Rank testi, Mann-Whitney U testi, Kruskal-Wallis Varyans analizi) uygulanır (Balcı, 2007). Dolayısıyla bu çalışmada örneklem sayısı 30'dan az olduğundan dolayı parametrik olmayan analiz yöntemlerinden biri olan Wilcoxon işaretli sıra sayıları testi kullanılmıştır. Ayrıca katılımcılara ilişkin bilgilerle ilgili tanımlayıcı istatistikler yapılmıştır.

3.BÖLÜM

BULGULAR

3.1. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Bu bölümde, araştırmanın amacına uygun olarak gerçekleştirilen analizler sonucunda elde edilen bulgulara ve yorumlara yer verilmiştir. Araştırmanın temel amacı; Gastrointestinal inflamatuvar bağırsak hastalığı nedeniyle Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT) yapılması planlanan hastaların nakil öncesi ve nakil sonrası psikolojik durumlarının belirlenmesi ve FMT sonrası, hastaların psikolojik durumlarındaki değişimin incelenmesidir. Bu bağlamda öncelikle FMT uygulamasının hastaların depresyon, kaygı ve obsesyon düzeylerine etkisi ardından da genel psikolojik semptom düzeylerine etkisi incelenmiştir.

3.3.1. FMT Uygulamasının Katılımcıların Depresyon Düzeylerine Etkisi

Gastrointestinal inflamatuvar bağırsak hastalığı nedeniyle FMT uygulaması yapılan katılımcılarda yapılan uygulamanın depresyon düzeyini azaltmada etkili olup olmadığı test edilmiştir. Bu bağlamda katılımcılara uygulama öncesi ve sonrası uygulanan ölçekten elde edilen ön-test ve son-test sonuçlarının anlamlı bir fark gösterip göstermediği Wilcoxon işaretli sıralar testi ile analiz edilmiştir. FMT uygulaması yapılan katılımcıların ön-test ve son-test puan ortalamaları Tablo 3'de ön-test ve son-test puan ise karşılaştırmalarına ilişkin Wilcoxon işaretli sıralar testi sonuçları Tablo 4'de sunulmuştur.

Tablo 3. Katılımcıların Depresyon Puanlarına Dair Değerleri

Ölçüm	N	\bar{X}	Ss	Min.	Max.
Ön-test	10	16.80	7.22	3.00	28.00

Son-test	10	11.80	7.37	2.00	24.00
----------	----	-------	------	------	-------

Katılımcılara ait depresyon ön-test ve son-test puanlarına dair değerler Tablo 3'te görülmektedir. Katılımcıların ön-test puan ortalaması 16.80 iken son-test ortalaması 11.80 'dir.

Tablo 4. Katılımcıların Depresyon Puanlarına Ait Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi Sonuçları

Ölçüm	N	Sıra	Sıra	z	p	
		Ortalaması	Toplamı			
Ön-test ve son-test	Negatif Sıra	8	5.44	43.50	-2.49	.013*
	Pozitif Sıra	1	1.50	1.50		
	Eşit	1				

* p < .05

Tablo 4 incelendiğinde, FMT uygulaması yapılan katılımcıların depresyon düzeylerinin yapılan uygulama öncesi ve sonrası anlamlı derecede farklılaştığı görülmektedir, $z = -2.49$, $p < .05$. Bu farkın kaynağı incelendiğinde negatif sıralardan yani son-test puanlarının daha düşük olduğundan kaynaklı farklılık olduğu anlaşılmaktadır. Bu sonuçlara göre son-testte katılımcıların depresyon düzeylerinin anlamlı derecede azaldığı ifade edilebilir.

3.3.2. FMT Uygulamasının Katılımcıların Kaygı Düzeylerine Etkisi

Gastrointestinal inflamatuvar bağırsak hastalığı nedeniyle FMT uygulaması yapılan katılımcıların FMT uygulaması öncesi ve sonrası kaygı düzeylerine ilişkin ön-test ve son-test sonuçlarının anlamlı bir fark gösterip göstermediği Wilcoxon işaretli sıralar testi ile analiz edilmiştir. FMT uygulaması yapılan katılımcıların ön-test ve son-test puan ortalamaları Tablo 5'de ön-test ve son-test puan ise karşılaştırmalarına ilişkin Wilcoxon işaretli sıralar testi sonuçları Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 5. Katılımcıların Kaygı Puanlarına Dair Değerleri

Ölçüm	N	\bar{X}	Ss	Min.	Max.
Ön-test	10	9.40	8.92	0.00	24.00
Son-test	10	6.60	4.67	0.00	14.00

Katılımcılara ait kaygı ön-test ve son-test puanlarına dair değerler Tablo 5'te görülmektedir. Katılımcıların ön-test puan ortalaması 9.40 iken son-test ortalaması 6.60 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 6. Katılımcıların Kaygı Puanlarına Ait Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi Sonuçları

Ölçüm	N	Sıra	Sıra	z	p	
		Ortalaması	Toplamı			
Ön-test ve son-test	Negatif Sıra	5	5.80	29.00	-1.55	.121*
	Pozitif Sıra	3	2.33	7.00		
	Eşit	2				

*p> .05

Tablo 6 incelendiğinde, FMT uygulaması yapılan katılımcıların kaygı düzeylerinin yapılan uygulama öncesi ve sonrası anlamlı derecede farklılaşmadığı görülmektedir, $z = -1.55$, $p > .05$. Katılımcıların ön-test ve son-test puan ortalamaları arasında negatif yönde bir farklılık olmasına karşın bu farklılık anlamlı bir düzeyde değildir.

3.3.3. FMT Uygulamasının Katılımcıların Obsesyon Düzeylerine Etkisi

Gastrointestinal inflamatuvar bağırsak hastalığı nedeniyle FMT uygulaması yapılan katılımcıların FMT uygulaması öncesi ve sonrası obsesyon düzeylerine ilişkin ön-test ve son-test sonuçlarının anlamlı bir fark gösterip göstermediği Wilcoxon işaretli sıralar testi ile analiz edilmiştir. FMT uygulaması yapılan katılımcıların ön-test ve son-

test puan ortalamaları Tablo 7’de ön-test ve son-test puan ise karşılaştırmalarına ilişkin Wilcoxon işaretli sıralar testi sonuçları Tablo 8’de sunulmuştur.

Tablo 7. Katılımcıların Obsesyon Puanlarına Dair Değerleri

Ölçüm	N	\bar{X}	Ss	Min.	Max.
Ön-test	10	14.90	8.38	3.00	28.00
Son-test	10	11.90	5.72	3.00	21.00

Katılımcılara ait obsesyon ön-test ve son-test puanlarına dair değerler Tablo 7’de görülmektedir. Katılımcıların ön-test puan ortalaması 14.90 iken son-test ortalaması 11.90 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 8. Katılımcıların Obsesyon Puanlarına Ait Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi Sonuçları

Ölçüm	N	Sıra	Sıra	z	p	
		Ortalaması	Toplamı			
Ön-test ve son-test	Negatif Sıra	7	5.71	40.00	-2.08	.037*
	Pozitif Sıra	2	2.50	5.00		
	Eşit	1				

$p < .05$

Tablo 8 incelendiğinde, FMT uygulaması yapılan katılımcıların obsesyon düzeylerinin yapılan uygulama öncesi ve sonrası anlamlı derecede farklılaştığı görülmektedir, $z = -2.08$, $p < .05$. Bu farkın kaynağı incelendiğinde negatif sıralardan yani son-test puanlarının daha düşük olduğundan kaynaklı farklılık olduğu anlaşılmaktadır. Bu sonuçlara göre son-testte katılımcıların obsesyon düzeylerinin anlamlı derecede azaldığı ifade edilebilir.

3.3.4. FMT Uygulamasının Katılımcıların Psikolojik Semptom Düzeylerine Etkisi

Gastrointestinal inflamatuvar bağırsak hastalığı nedeniyle FMT uygulaması yapılan katılımcıların FMT uygulaması öncesi ve sonrası psikolojik semptom düzeylerine ilişkin ön-test ve son-test sonuçlarının anlamlı bir fark gösterip göstermediği Wilcoxon işaretli sıralar testi ile analiz edilmiştir. FMT uygulaması yapılan katılımcıların ön-test ve son-test puan ortalamaları Tablo 9’da ön-test ve son-test puan ise karşılaştırmalarına ilişkin Wilcoxon işaretli sıralar testi sonuçları Tablo 10’da sunulmuştur.

Tablo 9. Katılımcıların Psikolojik Semptom Puanlarına Dair Değerleri

Ölçüm	N	\bar{X}	Ss	Min.	Max.
Ön-test	10	101.60	76.01	18.00	221.00
Son-test	10	69.00	44.18	26.00	167.00

Katılımcılara ait psikolojik semptom ön-test ve son-test puanlarına dair değerler Tablo 9’da görülmektedir. Katılımcıların ön-test puan ortalaması 101.60 iken son-test ortalaması 69.90 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 10. Katılımcıların Psikolojik Semptom Puanlarına Ait Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi Sonuçları

Ölçüm		N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	z	p
Ön-test ve son-test	Negatif Sıra	8	6.00	48.00	-2.09	.037*
	Pozitif Sıra	2	3.50	7.00		
	Eşit	0				

Tablo 10 incelendiğinde, FMT uygulaması yapılan katılımcıların psikolojik semptom düzeylerinin yapılan uygulama öncesi ve sonrası anlamlı derecede farklılaştığı görülmektedir, $z = -2.09$, $p < .05$. Bu farkın kaynağı incelendiğinde negatif sıralardan yani son-test puanlarının daha düşük olduğundan kaynaklı farklılık olduğu anlaşılmaktadır. Bu sonuçlara göre son-testte katılımcıların psikolojik semptom düzeylerinin anlamlı derecede azaldığı ifade edilebilir.

4.BÖLÜM

TARTIŞMA

Bağırsakta yerleşmiş mikroorganizma topluluğunu ifade eden bağırsak mikrobiyotası, bireyin bağışıklık sistemini dolayısıyla sağlıklı ya da hasta olmasında etkilidir. Bağırsak mikrobiyotası beyin ile bağırsak arasındaki karşılıklı ilişkide de önemli rol oynar ve mikrobiyotadaki değişiklikler bireyin beyin fonksiyonlarını ve davranışını etkiler. Bağırsak mikrobiyota dengesinin bozulması birçok sindirim sistemi hastalığı ile ilişkili olduğu son dönemde bu bozulmanın psikiyatrik rahatsızlıklarla ilişkisi de araştırmacıların dikkatini çekmeye başlamıştır. Bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesinde etkin bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaya başlanan FMT sağlıklı bir domörden alından fekal materyalin süspansiyon haline getirilerek çeşitli yollarla hastanın gastrointestinal sistemine aktarılması sürecidir. FMT'nin mikrobiyotanın yeniden dengeli hale gelmesindeki önemli rolünün anlaşılmasıyla birlikte bu düzelmenin beyin ve davranış üzerindeki etkisi de nörologlar ve psikiyatristler için ilgi odağı olmuştur.

Gastrointestinal inflamatuvar bağırsak hastalığı nedeniyle FMT yapılması planlanan hastaların nakil öncesi ve nakil sonrası psikolojik durumlarının belirlenmesi ve FMT'nin hastaların psikolojik durumlarına etkisi ortaya çıkarmayı amaçlayan bu çalışmada katılımcılara “Kişisel Bilgi Formu”, “Beck Depresyon Envanteri”, “Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi” ve “Revize Edilmiş Semptom Tarama Listesi” ön test ve son test olarak uygulanmıştır. Ardından elde edilen veriler analiz edilmiştir. Bu bölümde araştırma sonucunda elde edilen bulgulara dayalı olarak ulaşılan sonuç, tartışma ve önerilere yer verilmiştir. Araştırmanın değişkenleri olan FMT uygulamasının katılımcıların depresyon, kaygı, obsesif belirtiler ve genel semptom düzeylerine etkisine ilişkin bulgular, ilgili literatür çerçevesinde ele alınarak tartışılmıştır.

Ülkemizde FMT uygulamasına ilişkin çalışmaların çoğunlukla tıp alanında ve FMT uygulamasının neden, nasıl ve kimlere yapılabileceği, hangi hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği ve sonuçlarının neler olabileceği gibi konulara yoğunlaşan çalışmalar olduğu görülmektedir. Örneğin Çelebi ve Uygun (2013) bağırsak mikrobiyotasına ilişkin çalışmaların sayısının günümüzde artış göstermesine bağlı olarak mikrobiyotanın bir tedavi yöntemi olarak kullanılabileceği fikrinin önem kazandığını belirtmiş ve FMT yaklaşımı ortaya çıktığını belirtmiştir. Günümüzde FMT'nin hem sindirim sistemi ve sindirim sistemi dışındaki hastalıkların tedavisinde etkili bir yöntem olduğunun anlaşılması ile birlikte tıp dışındaki farklı disiplinlerin de dikkatini çektiğini vurgulamışlardır. FMT'nin uygulandığı birçok hastalıkta yapılan çalışma sayısı az olmasına ilişkin sonuçların ümit verici olduğundan hareketle sindirim sistemi hastalıkları dışındaki hastalıklarda da kullanılabilecek bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir. Benzer şekilde Altuntaş ve Batman (2017) başta metabolik rahatsızlıklar olmak üzere bağırsak mikrobiyotasını hedef alan tedavilerin sayısının artması gerektiğini vurgulamakta, özellikle insanlar üzerinde yapılan çalışmaların az olduğunu belirtmektedir. Öte yandan Ceylan ve Evrensel (2015a,c) ise, bağırsak mikrobiyotasının ve bağırsak beyin ekseninin psikiyatrik hastalıkların nedenlerin anlaşılması ve tedavisinde önemli bir rolü olabileceğini belirtmektedir.

Araştırmada FMT uygulaması yapılan katılımcıların, uygulamanın ardından depresyon, obsesyon ve genel psikolojik semptom düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğu, kaygı puanlarında ise azalma olmasına karşın bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. FMT'nin psikiyatrik rahatsızlıkların tedavisine ilişkin yurtdışında insanlar üzerinde yapılan çalışmaların sayısının çok sınırlı olması, ülkemizde ise hiç olmaması bu çalışmadan elde edilen sonuçların alana sağlayacağı katkı açısından önemlidir. Ülkemizde çeşitli sindirim sistemi hastalıkları ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Örneğin Yılmaz (2015) diyaliz tedavisi gören hastalarda ülkemizde de sıkça rastlanan irritabl bağırsak sendromu ile psikolojik belirtiler arasındaki ilişkiyi diyaliz tedavisi gören hastalar üzerinde incelemiştir. Sindirim sistemi hastalıklarının diyaliz hastalarında daha fazla olduğunu belirtmiş ve çalışmayı 150 hasta üzerinde yürütmüştür. Çalışma sonucunda irritabl bağırsak sendromu olan hastaların depresyon, somatizasyon, uyku bozukluğu, iştah bozukluğu ve suçluluk puanlarının daha yüksek olduğunu saptamış ve

bu çalışmanın amacına benzer olarak bağırsak hastalıkları ile psikopatolojik rahatsızlıkların birlikte görülebileceğini öne sürmüştür. Benzer şekilde Saykan (2016) depresyon ile irritabl bağırsak sendromu ve sindirim sistemi yakınmaları arasındaki ilişkiyi incelemiş ve depresyon ve irritabl bağırsak sendromu arasında karşılıklı bir etkileşim olduğunu ve depresyon tanısı alan hastaların önemli bir kısmında irritabl bağırsak sendromu olduğunu da saptamıştır.

Bu araştırmada, ülkemizde FMT ile ilgili yapılan çalışmalardan farklı olarak, FMT'ye ilişkin genel bilgilendirme ya da çeşitli sindirim sistemi hastalıklarına etkisinden daha çok FMT'nin hastaların psikolojik durumlarına etkisi incelenmiştir. Araştırmanın bulgularına göre FMT uygulaması yapılan katılımcıların depresyon düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır. FMT uygulamalarına ilişkin yapılan çalışmalar bağırsak ve beyin ilişkisini ortaya koymakta ve bağırsak mikrobiyotasını düzenlemede önemli bir tedavi şekli olan FMT'nin psikolojik sorunlar üzerinde etkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Yapılan bir çalışmada sindirim sistemi yakınmaları ile depresyon arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada sindirim sistemi yakınmaları olan hastaların diğer insanlarla kıyaslandığında beş kat daha fazla depresyon yaşadıkları saptanmıştır (Mussel vd., 2008).

Sağlıklı mikrobiyotanın bireyin gelişiminde, bağışıklık sisteminde ve metabolizmasında önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bununla birlikte bağırsak mikrobiyotasının beyin gelişimi, davranış ve duygu durumu üzerinde de etkili olduğu son dönemde ortaya çıkarılmıştır (Zhou ve Goster, 2015). Dört hafta boyunca *Bifidobacterium animalis*, *Lactis Streptococcus thermophilus* ve *Lactobacillus bulgaricus* gibi yararlı bakteriler içeren fermente süt tüketen sağlıklı probiyotik tüketimin katılımcıların duygu durumlarını ve beyin aktivitelerini etkilediği saptanmıştır (Dinan ve Cryan, 2012).

Genetik özellikler ve çevresel faktörler de dahil olmak üzere karmaşık bir duygu durum bozukluğu olan depresyonun nedenleri arasında bir çok faktör olmasına karşın son dönemde depresyon ile bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler ve dengesizlikler arasında da bağlantı olduğu saptanmıştır (Zhou ve Goster, 2015). Bağırsak mikrobiyotası özellikle vagus aracılığıyla ve çeşitli nöral yollarla bağırsak beyin

ekseninde önemli bir etkiye sahiptir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar bağırsak mikrobiyotası ile depresyon arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte depresyon tanısı konmuş 37 hastanın dışkılarının mikrobiyotik analizi ile 18 depresyon tanısı almamış bireyin dışkılarının mikrobiyotik analizin karşılaştırıldığı çalışmada mikrobiyotadaki değişiklikler ile depresyon arasında düşük düzeyde anlamlı ilişkiler olduğu saptanmıştır (Naseribafrouei, vd., 2014). Jiang ve diğerleri de (2015), yaptıkları çalışmada mikrobik popülasyonların depresyon ile ilişkili olduğunu ve psikiyatrik bozukluklarda bağırsak mikrobiyotası arasında ilişki olduğunu saptamıştır. Faecalibacterium adı verilen bakteriler ile depresif belirtilerin şiddeti arasında negatif bir korelasyon ortaya çıkarmışlardır. Bu ilişki ise fekal mikrobiyot kompozisyonundaki değişiklikler ile depresyon arasındaki ilişkinin anlaşılması açısından önem taşımaktadır.

Dinan ve Cryan (2013) ise depresyonun stresle ilişkili bir bozukluk olduğunu ve depresyon teşhisi alan hastalarda sıklıkla hipotalamik-pitüiter-adrenal'de (HPA) değişiklikler olduğunu belirtmişlerdir. Öte yandan mikroplar bağışıklık sistemini ve hipotalamik-pitüiter-adrenal'i etkileyebilirler. Dolayısıyla mikrobiyota ile depresyon arasında bir ilişki olması sürpriz değildir. Depresyonu olan hastalar ile olmayan hastaların somatik yakınmalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada depresyonu olan hastaların sindirim sistemi rahatsızlıkları içeren (ishal vb.) daha fazla somatik yakınma gösterdikleri belirlenmiştir (Sugahara vd., 2004). Dolayısıyla ilgili literatür incelendiğinde yapılan çalışmaların bu çalışmada elde edilen bulgularla paralellik gösterdiği görülmektedir.

Araştırmadan elde edilen bir başka veriye göre FMT uygulaması yapılan katılımcıların kaygı düzeylerinde uygulama sonrası yapılan ölçümlerde azalma olduğu görülmüştür. Katılımcıların kaygı puanları azalmasına karşın bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Bu sonuç bağırsak mikrobiyotası ile kaygı arasında bağlantı olduğunu ortaya koyan çalışmalarla paralellik göstermektedir. Kaygı ve duygu durum bozuklukları sıklıkla diğer tıbbi durumlara eşlik eder. Birçok çalışmada kaygı ile mikrobiyota arasında bağlantı olabileceği gözlemlenmiştir. Örneğin "*Lactobacillus casei*" adı verilen probiyotik tedavisi uygulanan kronik yorgunluk sendromlu hastalarda kaygı düzeyinin azaldığı görülmüştür (Rao vd., 2009).

İrritabl bağırsak sendromu olan bireylerde kaygı ve depresyon oldukça sık görülmektedir. Kaygı bozukluğu olan irritable bağırsak sendromu hastalarında günlük prebiyotik galaktooligosakkarit karışımı ile dört hafta boyunca uygulanan tedavinin hastaların kaygı puanlarını azalttığı ve yaşam kalitesi üzerinde belirgin olumlu bir etkisi olduğu saptanmıştır. İrritabl bağırsak sendromu olan ve kaygı düzeyleri yüksek olan hastalar ile hasta olmayan bireylerin karşılaştırıldığında hasta bireylerin daha düşük fekal mikrobiyota çeşitliliğine sahip olduğu belirlenmiş ve mikrobiyota ile psikolojik durum arasında bağlantı olduğu sonucuna varılmıştır (Silk vd., 2009). Fareler üzerinde bağırsak mikrobiyotası ile kaygı arasında ilişki olabileceğini ortaya koyan birçok çalışma yapılmıştır. Çeşitli bakteriler verilen farelerin kaygı düzeylerinin daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Evrensel ve Ceylan, 2015a). Benzer şekilde Nuefeld ve arkadaşları (2011) tarafından yapılan çalışmada da bakterisiz (germ-free) farelerde mikrobiyotanın stres ve davranış ile ilişkili olduğunu ve bu farelerin karmaşık labirente bırakıldıklarında hastalık yapıcı etkenlerden arındırılmış farelerde karşılaştırıldıklarında daha az kaygı benzeri davranışlar gösterdiklerini ortaya çıkarmışlardır. İlgili literatürde yer alan bulguların bu çalışmadan elde edilen bulgularla benzerlik gösterdiği söylenebilir.

Yapılan analizler FMT uygulaması yapılan katılımcıların uygulama sonrasında obsesyon düzeylerinin de anlamlı düzeyde düştüğünü göstermektedir. Dış çevresel stres faktörlerinin obsesif-kompulsif bozuklukların ortaya çıkmasında etkili olduğu bilinmektedir. Obsesif bozuklukların ortaya çıkmasında etkili olduğu gibi stres ve HPA aktivitesi bağırsak mikrobiyotasının yapısını da etkileyebilmektedir. Tannock ve Savage (1974), çevresel ve diyetle ilgili stresin farelerde gastrointestinal mikrobiyotayı belirgin bir şekilde değiştirdiğini ortaya çıkarmıştır. Ayrıca HPA ekseninin bağırsak mikrobiyotasına duyarlı olduğunu ve bağırsak mikrobiyotası bileşenlerinin veya aktivitenin manipülasyonunun HPA tepkilerini değiştirebileceği bilinmektedir. İnsan mikrobiyotası duygular ve bilişsel işlevler üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Dolayısıyla obsesyonun oluşumunda stresin varlığı ile birlikte stresin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki rolü de etkili olabilir (Rees, 2014).

Van Ameringen ve arkadaşları (2016) obsesif kompulsif bozukluk tanısı almış ancak herhangi bir tedavi almamış hastalar ile sağlıklı gönüllü bireylerin

mikrobiyotalarını analiz etmişler ve katılımcıların obsesyon, depresyon ve kaygı düzeylerini ölçmeye yönelik çeşitli ölçekler uygulamışlardır. Çalışma sonucunda obsesif kompulsif bozukluğu olan bireylerin obsesyon, depresyon, stres ve kaygı düzeylerinin kontrol grubunda yer alan bireylere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Fekal materyal üzerinden yapılan mikrobiyota analizinde ise obsesif kompulsif bozukluk tanısı alan bireylerden alınan örneklerin, kontrol grubundaki katılımcılarından alınan örneklere kıyasla, daha düşük bakteri çeşitliliği ve daha düşük mikrobiyal popülasyon çeşitliliği gösterdiğini saptamışlardır. Ek olarak son dönemde obsesif kompulsif bozukluk ile bağışıklık sistemi arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmaların varlığı dikkat çekmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının bağışıklık sistemi üzerindeki etkisi göz önüne alındığında bağırsak mikrobiyotasında değişime neden olabilecek uygulamaların dolaylı olarak obsesif belirtileri etkilemesi de mümkün görünmektedir (de Rocha, Correa ve Teixeira, 2008).

Antibiyotik kullanımına bağlı olarak bağırsak mikrobiyotasında meydana gelen değişim ve bozulmalar obsesif-kompulsif bozukluk semptomları başlamadan önce etkili olan mekanizmalardan biridir. Pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar, streptokok enfeksiyonları ile bağlantılı olarak gelişen obsesif bozukluk antibiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasında oluşturduğu etkiler ile ilişkili olabilir. Günümüzde obsesif-kompulsif bozukluk semptomlarının A grubu beta-hemolitik streptokok enfeksiyonlarla ilişkisi tartışılırken Rees (2014) belirtilerin enfeksiyonun tedavisi olarak uygulanan antibiyotiklerden kaynaklandığını ve bu antibiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasında değişiklik yaptığını öne sürmektedir. Dolayısıyla bu çalışmadan elde edilen sonuçlarla paralel ve destekleyecek şekilde obsesif-kompulsif bozukluğun bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi ve yararlı bakterilerin yeniden tanımlanması ile mümkün olabileceğini belirtmektedir.

Araştırmanın bir başka bulgusuna göre FMT uygulaması yapılan hastaların genel psikolojik semptom düzeylerinin uygulama öncesi ve sonrası arasında anlamlı derecede farklılaşmaktadır. Bozulmuş mikrobiyotanın çeşitli psikiyatrik rahatsızlıklara neden olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (Ünal, 2016). Bağırsak mikrobiyotasında meydana gelen bozulmaların "beyin-bağırsak eksenini" oluşturan çeşitli iç içe geçmiş yolaklar yoluyla merkezi sinir sisteminin işlevini olumsuz yönde etkilediği

bilinmektedir. Mikrobiyotanın bozulması traktus solitarius çekirdeğine doğrudan bağlı olan otonom sinir sisteminin aktivasyonu / deaktivasyonu etkiler. Bu çekirdek birçok psikolojik semptomla ilişkili olan kaygı ve stres regülasyonunda yer alan beyin bölgelerine (yani amigdala, bazal önbeyin, kolinerjik sistem ve korteks) doğrudan etki eder. Bağırsak mikrobiyotasında oluşan bozuklukların tedavisinde en etkili yollardan biri olan FMT'de dolaylı olarak sinir sistemine etki ederek, bireyin davranışlarını etkiler (Fond vd., 2014).

Borre ve diğerlerine (2013) göre, bağırsak mikrobiyotası bireyin yaşamı boyunca canlı bir gelişme sürecine girer ve hayatın erken dönemlerinde konakçı ile simbiyotik bir uyum sağlar. Gelişmekte olan bağırsak mikrobiyotasının özellikle erken yaşta bozulması bireyin nörogelişimini de etkiler ve potansiyel olarak bir çok psikolojik soruna yol açabilir. Ayrıca bireyin psikolojik durumunun regülasyonunda önemli bir etkiye sahip önemli bir nörotransmitter olan serotonin bağırsaklarda üretilir. Serotonin, beyin-bağırsak-mikrobiyotası ekseninde kritik bir sinyal molekülüdür. Dolayısıyla bağırsak mikrobiyotasının sağlıklı olması beyin kimyası ve bireyin psikolojik durumuyla doğrudan etkilidir (Kelly vd., 2016). Bu çalışmandan elde edilen sonuçlara benzer olarak bağırsak-mikrobiyota ve psikolojik durum arasında simbiyotik bir etkileşimin var olduğu ortaya çıkarılmıştır. Normal bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin, hayvanlarda ve klinik çalışmalarda işlevsel ve davranışsal değişikliklere aracılık ettiği kanıtlanmıştır (Thakur vd., 2014).

5.BÖLÜM

SONUÇ VE ÖNERİLER

5.1. Sonuç

Medikal tedavi ile kıyaslandığında çok daha az yan etkisi olan ve dünyada her geçen gün daha fazla kullanılmaya başlanan FMT'nin hem sindirim sistemi hastalıklarında hem de psikiyatrik rahatsızlıkları da içine alan sindirim sistemi dışındaki hastalıklarda etkili bir tedavi yöntemi olduğunu gösteren bilimsel çalışmaların sayısı hızla artmaktadır. Ancak ülkemizde FMT'nin psikiyatrik rahatsızlıklara etkisini ortaya çıkarmaya yönelik herhangi bir bilimsel çalışmaya rastlanmamıştır. Bu noktadan hareketle bu çalışmada gastrointestinal inflamatuvar bağırsak hastalığı nedeniyle FMT yapılması planlanan hastaların nakil öncesi ve nakil sonrası psikolojik durumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda FMT uygulamasının hastaların depresyon, obsesyon ve genel psikolojik semptom düzeylerini anlamlı derecede azalttığı, kaygı düzeylerini ise azalttığı ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Çalışmadan elde edilen sonuçların çok eski bir geçmişe sahip olan ve ülkemizde de sindirim sistemi hastalıklarının tedavisinde etkin bir şekilde kullanılan FMT'nin psikiyatrik rahatsızlıklara etkisini ortaya koyması bakımından önemli olduğu düşünülmektedir. Elde edilen veriler bundan sonraki çalışmalara ışık tutabilecek niteliktedir. Ayrıca özellikle ülkemizde toplam ilaç tüketiminin yaklaşık %7,5'ini sinir sistemi ilaçlarının oluşturduğu (Pınar, 2012), Türkiye'de son beş yılda antidepresan kullanımı % 65 oranında arttığı ve 2005'te yaklaşık 20 milyon kutu olan kullanımın 2010'da 34 milyon kutuyu geçtiği; 2005 yılında kişi başına 0.29 kutu antidepresan düşerken, 2010 yılında bu rakamın .45'e yükseldiği (Urhan,2010) ve bu ilaçların

bilinen yan etkileri düşünülduğünde alternatif ve etkili bir tedavi yöntemi olan FMT'ye ilişkin sonuçlar daha da önem kazanmaktadır.

5.2. Öneriler

Bundan yaklaşık 300 yıl önce Hollandalı bir bilim adamının mikroskop üzerinde önemli iyileştirmeler yapmaya başlamasıyla birlikte çok daha yakından tanınmaya başlayan ve insan sağlığı üzerindeki etkisi fazlaca anlaşılmaya başlanan bağırsak mikrobiyotası başlangıçta tıp ve cerrahi bilimlerin ilgisini çekmişken günümüzde ruh sağlığı alanında çalışan uzmanların da fazlaca dikkatini çekmeye başlayan bir konu olmuştur. 1700 yıllık geçmişe sahip FMT'nin bozulmuş ve çeşitliliği azalmış mikrobiyotanın tedavi edilmesinde önemli bir yöntem olduğu bilinmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının beyin-bağırsak eksenini ve bireyin davranışları üzerindeki etkisinin bilimsel olarak birçok çalışmada kanıtlanmasının ardından FMT'nin psikiyatrik rahatsızlıklar ve davranış değiştirme etkili olabileceği fikri merak edilen bir konu haline gelmiştir. İlgili alan yazında özellikle mikropsuz olarak adlandırılan fareler üzerinde yapılan çalışmalarda bağırsak mikrobiyotasını düzenlemeye ya da değiştirmeye yönelik psikiyatrik bozuklukları etkileyebileceğine ilişkin birçok çalışma mevcuttur. Ancak yurtdışı literatürde çeşitli çalışmalar olmasına rağmen ülkemizde FMT uygulamalarının psikiyatrik sorunları azaltma ve mental sağlığı güçlendirmeye ilişkin olası etkisini ortaya çıkarmayı amaçlayan çalışmaya rastlanmamıştır. Bu araştırma FMT uygulamasının katılımcıların depresyon, kaygı, obsesyon ve genel psikolojik semptom düzeylerine etkisi incelenmiştir. Bu bölümde yapılan analizler sonucu elde edilen bulgular göz önüne alınarak yapılan araştırmanın bulgularına, gelecekte yapılacak çalışmalara ve diğer ilgililere yönelik çeşitli öneriler yer almaktadır.

5.2.1. Uygulamaya Yönelik Öneriler

- Araştırma sonucunda FMT uygulamasının katılımcıların depresyon, kaygı obsesyon ve genel psikolojik semptom düzeylerinde azalma sağladığı saptanmıştır. Yurtdışında yapılan çalışmalar incelendiğinde bağırsak

mikrobiyotasının ve mikrobiyota dengesini sağlamaya yönelik çeşitli girişimlerin (probiyotikler vb.) beyin, sinir sistemi ve psikiyatrik rahatsızlıklarla ilişkisini ortaya koyan çeşitli çalışmalar olduğu görülmektedir. Ülkemizde ise, FMT uygulamasının genel yapısına ve çeşitli sindirim sistemi hastalıkları ile depresyon gibi psikiyatrik rahatsızlıkların ilişkisine etkin sınırlı sayıda çalışma olmasına karşın FMT'nin psikiyatrik bozukluklara etkisi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Mikrobiyotanın ve FMT uygulamasının psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi son dönemde daha fazla dikkat çekmeye başlayan bir konudur. Öte yandan psikiyatrik rahatsızlıkların nedenlerinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacak ve psikoterapi ile birlikte yan etkileri her geçen gün daha fazla tartışma konusu olan ilaç tedavisine ihtiyacı azalacak olan FMT ve benzeri uygulamaların etkisinin ortaya çıkarılması önem taşımaktadır. Dolayısıyla, özellikle psikiyatri, klinik psikoloji ve nöropsikoloji gibi alanlarda çalışan uzmanların sindirim sistemi hastalıklarının tedavisinde uzman hekimlerle işbirliği yapması sağlanabilir. Bağırsak beyin eksenine ışık tutacak çalışmalar yapmaları için teşvik edilebilirler.

- FMT uygulamasının psikiyatrik hastalıklarla ilişkisini insanlar üzerinde ortaya çıkaran bu çalışma dışında ülkemizde başka çalışma yoktur. FMT uygulamasının sevimsiz bir uygulama olması bu konuda etkili olabilir (Evrensel ve Ceylan, 2015c). Çok daha az yan etkisi olan bu yöntem konusunda hastaların bilinçlenmesini ve yöntemin bilinirliğini arttıran çalışmalar yapılabilir. Hastaların FMT'ye yönelik olumlu algı sahip olmalarını sağlayacak çalışmalar yapılabilir.
- Psikiyatri uzmanlık eğitim programlarına ve klinik psikoloji yüksek lisans programlarına FMT uygulaması yapılan gastroenteroloji kliniklerinde kısa süreli staj ya da gözlem uygulamaları getirilerek uzmanlık eğitimi alan doktor ya da psikologların bu konuda bilinçlenmeleri ve hastaları gözlemlemeleri sağlanabilir.
- Dünyada bağırsak mikrobiyotasının öneminin anlaşılmasında ve özelliklerinin daha iyi bilinmesinde Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından desteklenen ve önemli bir kaynak ayrılan İnsan Mikrobiyomu Projesinin etkisi büyüktür. Dolayısıyla, ülkemizde de mikrobiyota ve FMT'ye ilişkin yapılan özgün

çalışmaların TÜBİTAK gibi kurumlar tarafından daha fazla desteklenmesi sağlanabilir. Üniversiteler bu tarz projeleri daha fazla desteleyip kaynak ayırabilir.

- FMT uygulamasının ardından psikiyatrik rahatsızlıklarında azalma yaşanan başarılı hasta örneklerinin deneyimlerini paylaşımları sağlanabilir. Böylece tüm dünyada önemli bir tedavi yöntemi olarak popülaritesi artan FMT'nin ülkemizdeki bilinirliğinin artması da sağlanabilir.
- Bağırsak-beyin eksenini, mikrobiyota ve FMT'nin psikiyatrik etkilerine ilişkin yapılan çalışmalar mesleki derneklerle paylaşarak mesleki derneklerin de bu tarz çalışmaların yapılmasına ve uygulamaların duyurulmasına katkı sağlaması sağlanabilir.
- Klinik psikoloji yüksek lisans programlarına FMT gibi bilimsel etkinliği kanıtlanmış alternatif tedavi yöntemlerine ilişkin dersler konabilir.
- Mesleki derneklerin FMT uygulamasının psikiyatrik rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmasına ilişkin standartlara yönelik çalışmalar yapması sağlanabilir.

5.2.2. Gelecek Çalışmalar İçin Öneriler

- Araştırmada örneklem seçiminde uygun örnekleme yöntemi kullanılmıştır. Çalışma Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde Prof. Dr. Ahmet Uygun tarafından tedavileri takip edilen, Gastrointestinal inflamatuvar barsak hastalığı tanısı almış ve aynı klinikte FMT uygulaması yapılan katılımcılar üzerinde yürütülmüştür. Uygun örnekleme yöntemi veri toplamada araştırmacıyla kolaylık sağladığından dolayı sıklıkla kullanılan bir yöntem olmasına karşın bu yöntem ile elde edilen sonuçlar evreni temsil etme gücü zayıftır. Dolayısıyla elde edilen sonuçların evrene genellenemeyeceği belirtilmektedir (Hepnerr, Kivlighan ve Wampold 2008). Farklı örnekleme yöntemleri kullanılarak araştırmada elde edilen verilere ilişkin yeni ve farklı çalışmalar yapılabilir.

- Yapılan çalışma kapsamında ulaşılan örneklem sayısı sınırlıdır. Araştırma sonuçlarının genellenebilmesi için elde edilen sonuçlar farklı örneklem grupları belirlenerek test edilebilir.
- Bu araştırmada yalnızca nicel yöntemler kullanılmıştır. İleride nitel yöntem ya da karma yöntem kullanılarak farklı çalışmalar yapılabilir. Katılımcılarla görüşmeler yapılabilir. Farklı yöntemler kullanılarak, daha fazla ve farklı veriler toplanarak FMT'nin psikiyatrik rahatsızlıklara etkisine ilişkin sonuçlar elde edilebilir.
- Bu çalışmada FMT uygulamasının katılımcıların depresyon, kaygı, obsesyon ve genel psikolojik semptom düzeylerini nasıl etkilediği incelenmiştir. FMT ile birlikte hastaların psikoterapi de alması sağlanarak değişkenler üzerindeki etkisi incelenebilir. FMT uygulaması ile birlikte hastalara psikoterapi yapılması daha etkili sonuçlar sağlayabilir.
- Bu çalışmada deneme öncesi modellerden biri kullanılmıştır. Bu modelin, gerçek anlamda bir deneme modeli niteliği taşıyor olması çalışmanın sınırlılıkları arasındadır. Dolayısıyla gerçek deneme ya da yarı deneme modelleri kullanılarak farklı çalışmalar yapılabilir.

KAYNAKÇA

- Altuntaş, Y. D., and Batman, A. 2017. "Mikrobiyota ve metabolik sendrom." *Türk Kardiyol Dern Ars*, 45(3), 286-296.
- Andrews, P. J., and Borody, T. J. 1993. "Putting back the bugs: Bacterial treatment relieves chronic constipation and symptoms of irritable bowel syndrome." *The Medical Journal of Australia*, 159(9), 633-634.
- Anukam, K. C., and Reid, G. 2007. "Probiotics: 100 years (1907-2007) after Elie Metchnikoff's observation." *Communicating Current Research and Educational Topics and Trends in Applied Microbiology*, 1, 466-474.
- Aroniadis, O. C., and Brandt, L. J. 2013. "Fecal microbiota transplantation: past, present and future." *Current opinion in Gastroenterology*, 29(1), 79-84.
- Bakken, J. S., Borody, T., Brandt, L. J., Brill, J. V., Demarco, D. C., Franzos, M. A., ... and Moore, T. A. (2011). Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 9(12), 1044-1049.
- Balcı, A. 2007. "Sosyal bilimlerde araştırma". Ankara: PegemA Yayıncılık
- Barrett, E., Kerr, C., Murphy, K., O'sullivan, O., Ryan, C. A., Dempsey, E. M., ... and Ross, R. P. 2013. "The individual-specific and diverse nature of the preterm infant microbiota." *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 98, F33-440.
- Beck, A. T., and Emery, G. 1985. "Anxiety disorders and phobias: A cognitive perspective." New York: Basic Books.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., and Erbaugh, J. 1961. "An inventory for measuring depression." *Archives of general psychiatry*, 4(6), 561-571.
- Bercik, P., Collins, S. M., and Verdu, E. F. 2012. "Microbes and the gut-brain axis." *Neurogastroenterology and Motility*, 24(5), 405-413.

- Bien, J., Palagani, V., and Bozko, P. 2013. "The intestinal microbiota dysbiosis and *Clostridium difficile* infection: is there a relationship with inflammatory bowel disease?" *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 6(1), 53-68.
- Brandt, L. J., and Aroniadis, O. C. 2013. "An overview of fecal microbiota transplantation: Techniques, indications, and outcomes." *Gastrointestinal Endoscopy*, 78(2), 240-249.
- Brandt, L. J., and Reddy, S. S. 2011. "Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection." *Journal of Clinical Gastroenterology*, 45, 159-167.
- Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. V., Escaravage, E., Savignac, H. M., Dinan, T. G., ... and Cryan, J. F. 2011. "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*, 108(38), 16050-16055.
- Borody, T. J., and Khoruts, A. 2012. "Fecal microbiota transplantation and emerging applications." *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 9(2), 88-96.
- Borody, T. J., Paramsothy, S., and Agrawal, G. 2013. "Fecal microbiota transplantation: indications, methods, evidence, and future directions". *Current Gastroenterology Reports*, 15(8), 337.
- Borre, Y. E., O'Keeffe, G. W., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G., and Cryan, J. F. 2013. "Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders." *Trends in Molecular Medicine*, 20(9), 509-518.
- Borre, Y. E., Moloney, R. D., Clarke, G., Dinan, T. G. and Cryan, J. F. 2014. "The impact of microbiota on brain and behavior: mechanisms and therapeutic potential." *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 817, 373-403.
- Bry L., Falk P., Midtvedt T., and Gordon J. 1996. "A model of host microbial interactions in an open mammalian ecosystem." *Science*, 273, 1380-1383.
- Boyen, G., Reinshagen, M., Steinkamp, M., Adler, G., and Kirsch, J. 2002. "Enteric nervous plasticity and development: dependence on neurotrophic factors." *Journal of Gastroenterology*, 37, 583-588.

- Bozok, T., Şimşek, T., Kömür, S., ve Ulu, A. 2014. "Normal mikrobiyal floranın insan sağlığı üzerine etkisi ve insan mikrobiyom projesi." *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 23(3), 420-426.
- Büyüköztürk, Ş., Kılıç Çakmak E., Akgün, Ö.E., Karadeniz, Ş., ve Demirel, F. 2009. "Bilimsel Araştırma Yöntemleri." (3. Baskı). Ankara: Pegem Yayınları
- Cabrera-Rubio, R., Collado, M. C., Laitinen, K., Salminen, S., Isolauri, E., and Mira, A. 2012. "The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery." *The American Journal of Clinical Nutrition*, 96(3), 544-551.
- Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M. A., and Severi, C. 2015. "The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems." *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*, 28(2), 203.
- Ceyhan, N. ve Aliç, H. 2012. "Bağırsak mikroflorası ve probiyotikler." *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 5(1), 107-113.
- Çelebi, G., ve Uygun, A. 2013. "İntestinal mikrobiyota ve fekal transplantasyon". *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*, 17, 148-157.
- Dağ, İ. 1991. "Belirti tarama listesi (SCL-90-R)'nin üniversite öğrencileri için güvenilirliği ve geçerliği". *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2, 5-12.
- Daloiso, V, Minacori, R., Refolo, P., Sacchini, D., Craxi, L., Gasbarrini, A., ve Spagnolo, A. G. 2015. "Ethical aspects of fecal Microbiota transplantation (FMT)." *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 19(17), 3173-80.
- de Groot, P. F., Frissen, M. N., De Clercq, N. C., and Nieuwdorp, M. 2017. "Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future." *Gut Microbes*, 1-15.
- da Rocha, F. F., Correa, H., and Teixeira, A. L. 2008. "Obsessive-compulsive disorder and immunology: A review." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(5), 1139-1146.

- Demirci, H., ve Uygun, A. 2014. "Fekal transplantasyon nasıl ve kime uygulanmalı?." *Güncel Gastroenteroloji*, 18, 444-447.
- Derogatis, L. R., Lipman, R. S., and Covi, L. 1977. "SCL-90. Administration, scoring and procedures manual-I for the R (revised) version and other instruments of the Psychopathology Rating Scales Series." Chicago: Johns Hopkins University School of Medicine.
- Dinan, T. G., and Cryan, J. F. 2013. "Melancholic microbes: A link between gut microbiota and depression?." *Neurogastroenterology and Motility*, 25(9), 713-719.
- Dinan, T. G., and Cryan, J. F. 2012. "Regulation of the stress response by the gut microbiota: implications for psychoneuroendocrinology." *Psychoneuroendocrinology*, 37(9), 1369-1378.
- Enders, G. 2016. "Büyüleyici bağırsak." (Çev. A.Candan Karsu), İstanbul: Büyükkada Yayıncılık.
- Erdoğan, D. 2015. "Enterik sinir sistemi (ESS) ve insan sağlığındaki rolü." *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi*, 9 (3), 9-16.
- Erol, N., ve Savaşır I., 1988. "Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi" XXIV. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi Bildiri Kitabı. Ankara: GATA Basımevi.
- Evrensel, A., ve Ceylan, M. E. 2016. "Nöropsikiyatrik bozukluklarda fekal mikrobiyota transplantasyonu yönteminin geleceği." *Türk Psikiyatri Dergisi*
- Evrensel, A., ve Ceylan, M. E. 2015a. "Bağırsak beyin eksen: Psikiyatrik bozukluklarda bağırsak mikrobiyotasının rolü." *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 7(4), 461-472.
- Evrensel, A., ve Ceylan, M. E. 2015b. "The gut-brain axis: the missing link in depression." *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 13(3), 239.
- Evrensel, A., ve Ceylan, M. E. 2015c. "Fekal mikrobiyota nakli ve psikiyatrik tedavideki yeri." *Anatolian Journal of Psychiatry*, 16, 380.

- Fond, G., Boukouaci, W., Chevalier, G., Regnault, A., Eberl, G., Hamdani, N., ... and Oliveira, J. 2015. "The "psychomicrobiotic": Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review." *Pathologie Biologie*, 63(1), 35-42.
- Foster, J. A., and Neufeld, K. A. M. 2013. "Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression." *Trends in Neurosciences*, 36(5), 305-312.
- Gershon, G.D. 1998. "The Second Brain." New York: Harper Collins, Publishers.
- Gershon, M. 1981. "The enteric nervous system." *Annual Review of Neuroscience*, 4, 227-272.
- Guinane, C. M., and Cotter, P. D. 2013. "Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ." *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 6(4), 295-308.
- Haba, R., Shintani, N., Onaka, Y., Wang, H., Takenaga, R., Hayata, A., ... and Hashimoto, H. 2012. "Lipopolysaccharide affects exploratory behaviors toward novel objects by impairing cognition and/or motivation in mice: Possible role of activation of the central amygdala." *Behavioural Brain Research*, 228(2), 423-431.
- Hamilton, M. J., Weingarden, A. R., Sadowsky, M. J., and Khoruts, A. 2012. "Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection." *The American journal of Gastroenterology*, 107(5), 761.
- Hawrelak J. and Myers S. 2004. "The causes of intestinal dysbiosis: a review." *Altern Med Rev* 9, 180-197.
- Heppner, P. P., Kivlighan, D. M. and Wampold, B. E. 2008. "Research Design in Counseling." New York: Brooks/ Cole Publishing.
- Hisli, N. 1989. "Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği." *Psikoloji Dergisi*, 7(23), 3-13.
- Hodgson, R. J., and Rachman, S. 1977. "Obsessional-compulsive complaints." *Behaviour research and therapy*, 15(5), 389-395.

- Jiang, H., Ling, Z., Zhang, Y., Mao, H., Ma, Z., Yin, Y., ... and Li, L. 2015. "Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder." *Brain, Behavior, and Immunity*, 48, 186-194.
- Karaismailoğlu, S. 2017. "Beyinde ararken bağırsakta buldum." Ankara: Elma Yayınları.
- Kalaycı, Ő., 2008 "SPSS uygulamalı çok deđiŐkenli istatistik teknikleri." Ankara: Asil Yayın Dağıtım
- Karasar, N. 2005. "Bilimsel araştırma ybntemi: kavramlar, ilkeler, teknikler." Ankara: Nobel Yayın Dağıtım.
- Kelly, J. R., Clarke, G., Cryan, J. F., and Dinan, T. G. 2016. "Brain-gut-microbiota axis: challenges for translation in psychiatry." *Annals of Epidemiology*, 26(5), 366-372.
- Kelly, C. R., Kahn, S., Kashyap, P., Laine, L., Rubin, D., Atreja, A., ... and Wu, G. 2015. "Update on fecal microbiota transplantation 2015: Indications, methodologies, mechanisms, and outlook." *Gastroenterology*, 149(1), 223-237.
- Khanna, S., and Tosh, P. K. 2014, January. "A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease." In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 89, No. 1, pp. 107-114). Elsevier.
- Kıncal, R. Y. (Ed.). 2013. "Bilimsel Araştırma Ybntemleri." 2. Baskı. Ankara: Nobel Yayıncılık.
- Kim, D., and Camilleri, M. 2000. "Serotonin: a mediator of the brain-gut connection". *The American Journal of Gastroenterology*, 95(10), 2698-2709.
- Korkut, E., ve bzbzen, A.. 2014. "Fekal Transplantasyonda yeni bir ybntem; Oral kapsul tedavisi." *Güncel Gastroenteroloji*, 18, 448-449.
- Korkut, E., ve bzbzen, A. 2012. "Fekal Transplantasyon." *Güncel Gastroenteroloji*, 16, 143-146.
- Köroğlu, E. 2006. "Depresyon nedir? Nasıl baş edilir?" Ankara: Hekimler Yayın Birliği.

- Kwam, P. H. and Vidakovic, B. 2007. "Nonparametric statistics with applications to science and engineering." New Jersey: A John Wiley and Sons, Inc
- Leonard, B. 2007. "Inflammation, depression and dementia: Are they connected?" *Neurochemical Research*, 32(10), 1749-1756.
- Mangiola, F., Ianiro, G., Franceschi, F., Fagioli, S., Gasbarrini, G., and Gasbarrini, A. 2016. "Gut microbiota in autism and mood disorders." *World Journal of Gastroenterology*, 22(1), 361-368.
- Mayer, E. 2017. "Beyin-bağısak bağlantısı" (Çev. Erkan Aktaş), Ankara: Paloma Yayınevi.
- Mayer, E. 2011. "Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication." *Nature Reviews*, 12, 453-466.
- Mayer, E. A., Tillisch, K., and Gupta, A. 2015. "Gut/brain axis and the microbiota." *The Journal of Clinical Investigation*, 125(3), 926.
- Mayer, E. A., Knight, R., Mazmanian, S. K., Cryan, J. F., and Tillisch, K. 2014. "Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience." *Journal of Neuroscience*, 34(46), 15490-15496.
- Messaoudi, M., Violle, N., Bisson, J. F., Desor, D., Javelot, H., and Rougeot, C. 2011. "Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers." *Gut Microbes*, 2(4), 256-261.
- Muller, N., Myint, A.M. and Schwarz, M.J. 2012. "Inflammation in schizophrenia". *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.* 88, 49-68.
- Mussell, M., Kroenke, K., Spitzer, R. L., Williams, J. B., Herzog, W., and Löwe, B. 2008. "Gastrointestinal symptoms in primary care: prevalence and association with depression and anxiety". *Journal of psychosomatic research*, 64(6), 605-612.

- Naseribafrouei, A., Hestad, K., Avershina, E., Sekelja, M., Linløkken, A., Wilson, R., and Rudi, K. 2014. "Correlation between the human fecal microbiota and depression." *Neurogastroenterology and Motility*, 26(8), 1155-1162.
- Nazlıkul, H. 2016. "Duygusal beyin: Bağırsak." İstanbul: Destek Yayınları.
- Nazlıkul, H., ve Acarkan, T. (2014). "Bağırsak ve enterik sinir sisteminin regülasyondaki önemi." *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi-Barnat*, 8(1), 1-7.
- Neufeld, K. M., Kang, N., Bienenstock, J., and Foster, J. A. 2011. "Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice." *Neurogastroenterology and Motility*, 23(3), 255-264.
- Obregon-Tito, A. J., Tito, R. Y., Metcalf, J., Sankaranarayanan, K., Clemente, J. C., Ursell, L. K., ... and Spicer, P. 2015. "Subsistence strategies in traditional societies distinguish gut microbiomes." *Nature Communications*, 6, 1-9.
- O'Mahony, S. M., Marchesi, J. R., Scully, P., Codling, C., Ceolho, A. M., Quigley, E. M., ... and Dinan, T. G. 2009. "Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses." *Biological Psychiatry*, 65(3), 263-267.
- Özkan, T. B. 2013. "İnflamatuar barsak hastalıkları-Derleme." *Güncel Pediatri*, 1, 79-91.
- Peterson, J., Garges, S., Giovanni, M., McInnes, P., Wang, L., Schloss, J. A., ... and Baker, C. C. 2009. "The NIH human microbiome project." *Genome research*, 19(12), 2317-2323.
- Petrof, E. O., and Khoruts, A. 2014. "From stool transplants to next-generation microbiota therapeutics." *Gastroenterology*, 146(6), 1573-1582.
- Pınar, N. 2012. "Ülkemizde ilaç harcamaları." *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi*, 19(1).

- Pollak, J. 1987. "Relationship of obsessive-compulsive personality to obsessive-compulsive disorder: A review of the literature." *The Journal of psychology*, 121(2), 137-148.
- Pollock, S. 2014. "The enteric nervous system and body psychotherapy: Cultivating a relationship with the gut brain." *International Body Psychotherapy Journal*, 13(1).
- Privitera, G. J. 2015. "Statistics for the behavioral sciences (Second edition)." United States: SAGE Publications.
- Rao, A. V., Bsted, A. C., Beaulne, T., Katzman, M. A., Iorio, C., Berardi, J. M., and Logan, A. C. 2009. "A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome". *Gut Pathogens*, 1(1), 6.
- Rees, J. C. 2014. "Obsessive-compulsive disorder and gut microbiota dysregulation." *Medical Hypotheses*, 82(2), 163-166.
- Rhee, S. H., Pothoulakis, C., and Mayer, E. A. 2009. "Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis." *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 6(5), 306-314.
- Rodríguez, J.M., Murphy, K., Stanton, C., Ross, R.P., Kober, O.I., Juge, N., Avershina, E., Rudi, K., Narbad, A., Jenmalm, M.C., Marchesi, J.R. and Collado, M.C 2015. "The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life." *Microb. Ecol. Health Dis.* 26, 26-50.
- Ross, M. R. 2004. "Introduction to probability and statistics for engineers and scientists." San Diego: Elsevier Academic Press.
- Round, J.L. and Mazmanian, S.K. 2009. "The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease." *National Review of Immunology* 9, 313-32.
- Ryff, C. D., and Keyes, C. L. M. 1995. "The structure of psychological well-being revisited." *Journal of Personality and Social Psychology*, 69, 719-727.

- Salminen, S., Gibson, G. R., McCartney, A. L., and Isolauri, E. 2004. "Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children." *Gut*, 53(9), 1388-1389.
- Saykan, E. 2016. "Depresyon hastalarında irritabl barsak sendromu sıklığı ve ve depresyon şiddetiyle ilişkisi." Yayınlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara.
- Silk, D. B. A., Davis, A., Vulevic, J., Tzortzis, G., and Gibson, G. R. 2009. "Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome." *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 29(5), 508-518.
- Smits, L. P., Bouter, K. E., de Vos, W. M., Borody, T. J., and Nieuwdorp, M. 2013. "Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation." *Gastroenterology*, 145(5), 946-953.
- Strachan, D. P. 1989. "Hay fever, hygiene, and household size." *BMJ: British Medical Journal*, 299(6710), 1259.
- Sugahara, H., Akamine, M., Kondo, T., Fujisawa, K., Yoshimasu, K., Tokunaga, S., and Kubo, C. 2004. "Somatic symptoms most often associated with depression in an urban hospital medical setting in Japan." *Psychiatry Research*, 126(2), 151-158.
- Tannock, G. W., and Savage, D. C. 1974. "Influences of dietary and environmental stress on microbial populations in the murine gastrointestinal tract." *Infection and Immunity*, 9(3), 591-598.
- Thakur, A. K., Shakya, A., Husain, G. M., Emerald, M., and Kumar, V. 2014. "Gut-microbiota and mental health: Current and future perspectives." *J Pharmacol Clin Toxicol*, 2(1), 1016.
- Ümit Barış Urhan, Ü. B. .2010. "Türkiye' de antidepresan kullanımları artıyor mu? Sosyo-psikolojik göstergeler çerçevesinde bir değerlendirme. Türkiye Ekonomi Politikaları Araştırma Vakfı (TEPAV) Girişimcilik Enstitüsü Yayınları.

- Ünal, N. G. 2016. "Fekal mikrobiyota transplantasyonu." *Güncel Gastreontoloji*, 20 (4), 437-441.
- Van Ameringen M, Turna J, Kaplan KG, Anglin R, Patterson B, and Surette M. 2016. "A pilot study evaluating the gut microbiome in Obsessive-Compulsive Disorder versus healthy controls: preliminary findings." Poster presentation at: 2016 Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 14-18, 2016; Atlanta, GA. P6-132.
- Vermeire, S., Joossens, M., Verbeke, K., Hildebrand, F., Machiels, K., Van den Broeck, K., ... and Raes, J. 2012. "Sa1922 Pilot study on the safety and efficacy of faecal microbiota transplantation in refractory Crohn's disease." *Gastroenterology*, 142(5), S-360.
- Wang, H. X., and Wang, Y. P. (2016). "Gut microbiota-brain axis." *Chinese Medical Journal*, 129(19), 2373.
- Wang, Y., and Kasper, L. H. 2014. "The role of microbiome in central nervous system disorders." *Brain, Behavior, and Immunity*, 38, 1-12.
- Weinstock, G. 2012. "Genomic approaches to studying the human microbiota." *Nature* 489, 250–256.
- Xu, M. Q., Cao, H. L., Wang, W. Q., Wang, S., Cao, X. C., Yan, F., ve Wang, B. M. 2015. "Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders." *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 21(1), 102.
- Yalçın, S. S., ve Kanatlı, M. Ç. 2015. "İntestinal mikrobiyota transplantasyonu; neden, kime, nasıl?." *Pamukkale Tıp Dergisi*, 8, 148-154.
- Yılmaz, A. 2015. "Diyaliz hastalarında irritabl barsak sendromu ve psikolojik belirti (SCL90-R) taraması." *Yayımlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Sivas.*
- Yılmaz, K., ve Altındış, M. 2017. "Sindirim sistemi mikrobiyotası ve fekal transplantasyon." *Nobel Medicus Journal*, 13(1), 9-15.

Zhang, F., Luo, W., Shi, Y., Fan, Z., and Ji, G. 2012. "Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation?" *The American Journal of Gastroenterology*, 107(11), 1755.

Zhou, L. and Foster, J. A. 2015. "Psychobiotics and the gut-brain axis: in the pursuit of happiness." *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 715

EKLER

EK 1. KİŞİSEL BİLGİ FORMU

Adı Soyadı : Yaş:.....

Cinsiyet: (E) (K) Meslek:

Medeni Hali: Evli () Bekar () Boşanmış ()

Yaşadığı Yer: Köy () İlçe () İl () Büyükşehir ()

Eğitim Durumu: İlkokul () Ortaokul () Lise ()

Üniversite() Y.Lisans /Doktora ()

EK 2. REVİZE EDİLMİŞ SEMPTOM TARAMA LİSTESİ

Aşağıda zaman zaman herkeste olabilecek yakınmaların ve sorunların bir listesi vardır. Lütfen her birini dikkatle okuyunuz. Sonra bu durumun bu gün de dahil olmak üzere son üç ay içerisinde sizi ne ölçüde huzursuz ve tedirgin ettiğini gösterilen şekilde numaralandırarak giriniz.. Yanıtlarınızı şu şekilde değerlendirir: (0= Hiç, 1=Çok az, 2=Orta derecede, 3 =Oldukça fazla, 4 =Aşırı düzeyde)

	Hiç	Aşırı Düzeyde				
		0	1	2	3	4
1	Baş ağrısı					
2	Sinirlilik ya da içinin titremesi					
3	Zihinden atamadığınız yineleyici (tekrarlayıcı) hoş gitmeyen düşünceler					
4	Baygınlık ve baş dönmeler					
5	Cinsel arzuya ilginin kaybı					
6	Başkaları tarafından eleştirilme duygusu					
7	Herhangi bir kimsenin düşüncelerinizi kontrol edebileceği fikri					
8	Sorunlarınızdan pek çoğu için başkalarının suçlanması gerektiği fikri					
9	Olayları anımsamada (hatırlamada) güçlülük					
10	Dikkatsizlik veya sakarlıkla ilgili endişeler					
11	Kolayca gücenme, rahatsız olma hissi					
12	Göğüs veya kalp bölgesinde ağrılar					
13	Caddelerde veya açık alanlarda korku hissi					
14	Enerjinizde azalma veya yavaşlama hali					
15	Yaşamınızın sona ermesi düşünceleri					
16	Başka kişilerin duymadıkları sesleri duyma					
17	Titreme					
18	Çoğu kişiye güvenilmemesi gerektiği düşüncesi					
19	İştah azalması					
20	Kolayca ağlama					
21	Karşı cinsten kişilerle ilgili utangaçlık ve rahatsızlık hissi					
22	Tuzağa düşürülmüş veya tuzağa yakalanmış hissi					
23	Bir neden olmaksızın aniden korkuya kapılma					
24	Kontrol edilmeyen öfke patlamaları					
25	Evden dışarı yalnız çıkma korkusu					
26	Olanlar için kendini suçlama					
27	Belin alt kısmında ağrılar					
28	İşlerin yapılmasında erteleme düşüncesi					
29	Yalnız hissi					
30	Karamsarlık hissi					
31	Her şey için çok fazla endişe duyma					
32	Her şeye karşı ilgisizlik hali					
33	Korku hissi					
34	Duygularınızın kolayca incitilebilmesi hali					

35	Diğer insanların sizin düşündüklerinizi bilmesi hissi				
36	Başkalarının sizi anlamadığı veya hissedemeyeceği duygusu				
37	Başkalarının sizi sevmeyeceği ya da dostça olmayan davranışlar gösterdiği hissi				
38	İşlerin doğru yapıldığından emin olabilmek için çok yavaş yapmak				
39	Kalbin çok hızlı çarpması				
40	Bulantı veya midede rahatsızlık hissi				
41	Kendini başkalarından aşağı görme				
42	Adele (kas) ağrıları				
43	Başkalarının sizi gözlediği veya hakkınızda konuştuğu hissi				
44	Uykuya dalmada güçlük				
45	Yaptığınız işleri bir ya da birkaç kez kontrol etme				
46	Karar vermede güçlük				
47	Otobüs tren, metro gibi araçlarla yolculuk etme korkusu				
48	Nefes almada güçlük				
49	Soğuk ve sıcak basması				
50	Sizi korkutan belirli uğraş, yer veya nesnelere kaçınma durumu				
51	Hiç bir şey düşünmeme hali				
52	Bedeninizin bazı kısımlarında uyuşma, karıncalanma olması				
53	Boğazınıza bir yumru tıkanmış hissi				
54	Gelecek konusunda ümitsizlik				
55	Düşüncelerinizi bir konuya yoğunlaştırmada güçlük				
56	Bedeninizin çeşitli kısımlarında zayıflık hissi				
57	Gerginlik veya coşku hissi				
58	Kol ve bacaklarda ağırlık hissi				
59	Ölüm ya da ölme düşünceleri				
60	Aşırı yemek yeme				
61	İnsanlar size batığı veya hakkınızda konuştuğu zaman rahatsızlık duyma				
62	Size ait olmayan düşüncelere sahip olma				
63	Bir başkasına vurmaya, zarar vermek, yaralamaya dürtülerinin olması				
64	Sabahın erken saatlerinde uyanma				
65	Yıkanma, sayma, dokunma gibi bazı hareketleri yenileme hali				
66	Uykuda huzursuzluk, rahat uyuyamama				
67	Bazı şeyleri kırıp dökme isteği				
68	Başkalarının paylaşım kabul etmediği inanç ve düşüncelerin olması				
69	Başkalarının yanında kendini çok sıkılgan hissetme				
70	Çarşı, sinema gibi kalabalık yerlerde rahatsızlık hissi				
71	Her şeyin bir yük gibi görünmesi				
72	Dehşet ve panik nöbetleri				
73	Toplum içinde yer içerken huzursuzluk hissi				
74	Sık sık tartışmaya girme				
75	Yalnız bıraktığınızda sinirlilik hali				
76	Başkalarının sizi başarılarınız için yeterince takdir etmediği duygusu				

77	Başkalarıyla birlikte olunan durumlarda bile yalnızlık hissetme					
78	Yerinizde durmayacak ölçüde rahatsızlık duyma					
79	Değersizlik duygusu					
80	Size kötü bir şey olacaktıymış duygusu					
81	Bağırma ya da eşyaları fırlatma					
82	Topluluk içinde bayılacağınız korkusu					
83	Eğer izin verirsiniz insanların sizi sömüreceği duygusu					
84	Cinsellik konusunda sizi çok rahatsız eden düşüncelerinizin olması					
85	Günahlarınızdan dolayı cezalandırmanız gerektiği düşüncesi					
86	Korkutucu türden düşünce ve hayaller					
87	Bedeninizde ciddi bir rahatsızlık olduğu düşüncesi					
88	Başka bir kişiye karşı asla yakınlık duymama					
89	Suçluluk duygusu					
90	Aklınızda bir bozukluğun olduğu düşüncesi					

EK 3. MAUDSLEY OBSESİF KOMPÜLSİF SORU LİSTESİ

Aşağıdaki cümleleri dikkatle okuyunuz. Size uygunsuzsa "DOĞRU"yu uygun değilse "YANLIŞ"ı daire içine alınız. Lütfen soruların hepsini cevaplandırınız.		
1	Bana bir hastalık bulaşır korkusuyla herkesin kullandığı telefonları kullanmaktan kaçınıyorum.	D Y
2	Sık sık hoşla gitmeyen şeyler düşünür, onları zihnimden uzaklaştırmakta güçlük çekerim.	D Y
3	Dürüstlüğe herkesten çok önem veririm.	D Y
4	İşleri zamanında bitiremediğim için çoğu kez geç kalırım.	D Y
5	Bir hayvana dokununca hastalık bulaşır diye kaygılanırım.	D Y
6	Sık sık havagazını, su musluklarını ve kapıları birkaç kez kontrol ederim.	D Y
7	Değişmez kurallarım vardır.	D Y
8	Aklıma takılan nahoş düşünceler hemen her gün beni rahatsız eder.	D Y
9	Kaza ile bir başkasına çarptığımda rahatsız olurum.	D Y
10	Her gün yaptığım basit günlük işlerden bile emin olamam.	D Y
11	Çocukken annem de babam da beni fazla sıkımsızlardı.	D Y
12	Bazı şeyleri tekrar tekrar yaptığım için işimde geri kaldığım oluyor.	D Y
13	Çok fazla sabun kullanırım.	D Y
14	Bana göre bazı sayılar son derece uğursuzdur.	D Y
15	Mektupları postalamadan önce onları tekrar tekrar kontrol ederim.	D Y
16	Sabahları giyinmek için uzun zaman harcarım.	D Y
17	Temizliğe aşırı düşkünüm.	D Y
18	Ayrıntılara gereğinden fazla dikkat ederim.	D Y
19	Pis tuvaletlere giremem.	D Y
20	Esas sorunum bazı şeyleri tekrar tekrar kontrol etmemdir.	D Y
21	Mikrop kapmaktan ve hastalanmaktan korkar ve kaygılanırım.	D Y
22	Bazı şeyleri birden fazla kontrol ederim.	D Y
23	Günlük işlerimi belirli bir programa göre yaparım.	D Y
24	Paraya dokunduktan sonra ellerimi kirli hissedirim.	D Y
25	Aliştığım işi yaparken bile kaç kere yaptığımı sayarım.	D Y
26	Sabahları elimi yüzümü yıkamak çok zamanımı alır.	D Y
27	Çok miktarda mikrop öldürücü ilaç kullanırım.	D Y
28	Her gün bazı şeyleri tekrar tekrar kontrol etmek bana zaman kaybettirir.	D Y
29	Geceleri giyeceklerimi katlayıp asmak uzun zamanımı alır.	D Y
30	Dikkatle yaptığım bir işin bile tam doğru olup olmadığına emin olamam.	D Y
31	Kendimi toparlayamadığım için günler, haftalar, hatta aylarca hiçbir şeye el sürmediğim olur.	D Y
32	En büyük mücadelelerimi kendimle yaparım.	D Y
33	Çoğu zaman büyük bir hata ya da kötülük yaptığım duygusuna kapılırım.	D Y
34	Sık sık kendime birşeyleri dert edinirim.	D Y

35	Önemsiz ufak şeylerde bile karar verip işe girişmeden önce durup düşünürüm.	D	Y
36	Reklamlardaki ampuller gibi önemsiz şeyleri sayma alışkanlığım vardır.	D	Y
37	Bazen önemsiz düşünceler aklıma takılır ve beni günlerce rahatsız eder.	D	Y

EK 4. BECK DEPRESYON ENVANTERİ

YÖNERGE: Aşağıda, kişilerin ruh durumlarını ifade ederken kullandıkları bazı cümleler verilmiştir. Her madde, bir çeşit ruh durumunu anlatmaktadır. Her maddede o durumun derecesini belirleyen 4 seçenek vardır. Lütfen bu seçenekleri dikkatle okuyunuz. Son bir hafta içindeki (şu an dahil) kendi ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak, size en uygun olan ifadeyi işaretleyiniz.

1	a) Kendimi üzgün hissetmiyorum.
	b) Kendimi üzgün hissediyorum.
	c) Her zaman için üzgünüm ve kendimi bu duygudan kurtaramıyorum.
	d) Öylesine üzgün ve mutsuzum ki dayanamıyorum.
2	a) Gelecekte umutsuz değilim.
	b) Gelecek konusunda umutsuzum.
	c) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
	d) Benim için gelecek olmadığı gibi bu durum düzelmeyecek.
3	a) Kendimi başarısız görmüyorum.
	b) Herkesten daha fazla başarısızlıklarım oldu sayılır.
	c) Geriye dönüp baktığımda, pek çok başarısızlığımın olduğunu görüyorum.
	d) Kendimi bir insan olarak tümüyle başarısız görüyorum.
4	a) Her şeyden eskisi kadar zevk alabiliyorum.
	b) Her şeyden eskisi kadar zevk alamıyorum.
	c) Artık hiçbir şeyden gerçek bir zevk alamıyorum.
	d) Beni doyuran hiçbir şey yok. Her şey çok can sıkıcı.
5	a) Kendimi suçlu hissetmiyorum.
	b) Arada bir kendimi suçlu hissettiğim oluyor.
	c) Kendimi çoğunlukla suçlu hissediyorum.
	d) Kendimi her an için suçlu hissediyorum.
6	a) Cezalandırılmışım gibi duygular içinde değilim.
	b) Sanki, bazı şeyler için cezalandırılabilmişim gibi duygular içindeyim.
	c) Cezalandırılacakmışım gibi duygular yaşıyorum.
	d) Bazı şeyler için cezalandırılıyorum.
7	a) Kendimi hayal kırıklığına uğratmadım.
	b) Kendimi hayal kırıklığına uğrattım.
	c) Kendimden hiç hoşlanmıyorum.
	d) Kendimden nefret ediyorum.
8	a) Kendimi diğer insanlardan daha kötü durumda görmüyorum.
	b) Kendimi zayıflıklarım ve hatalarım için eleştiriyorum.
	c) Kendimi hatalarım için her zaman suçluyorum.
	d) Her kötü olayda kendimi suçluyorum.
9	a) Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
	b) Bazen, kendimi öldürmeyi düşünüyorum ama böyle bir şeyi yapamam.
	c) Kendimi öldürebilmeyi çok isterdim.

	d) Eğer fırsatını bulursam kendimi öldürürüm.
10	a) Herkesten daha fazla ağladığımı sanmıyorum.
	b) Eskisine göre şimdilerde daha çok ağlıyorum.
	c) Şimdilerde her an ağlıyorum.
	d) Eskiden ağlayabilirdim. şimdilerde istesem de ağlayamıyorum.
11	a) Eskisine göre daha sınırlı veya tedirgin sayılmam.
	b) Her zamankinden biraz daha fazla tedirginim.
	c) Çoğu zaman sınırlı ve tedirginim.
	d) Şimdilerde her an için tedirgin ve sınırlıyım.
12	a) Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim.
	b) Eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim.
	c) Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim.
	d) Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı.
13	a) Eskisi gibi rahat ve kolay kararlar verebiliyorum.
	b) Eskisine kıyasla, şimdilerde karar vermeyi daha çok erteliyorum.
	c) Eskisine göre, karar vermekte oldukça güçlük çekiyorum.
	d) Artık hiç karar veremiyorum.
14	a) Eskisinden daha kötü bir dış görünüşüm olduğumu sanmıyorum.
	b) Sanki yaşlanmış ve çekiciliğimi kaybetmişim gibi düşünüyorum ve üzülüyorum.
	c) Dış görünüşümde artık değiştirilmesi mümkün olmayan ve beni çirkinleştiren değişiklikler olduğumu hissediyorum.
	d) Çok çirkin olduğumu düşünüyorum.
15	a) Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
	b) Bir işe başlayabilmek için eskisine göre daha fazla çaba harcıyorum.
	c) Ne iş olursa olsun, yapabilmek için kendimi çok zorluyorum.
	d) Hiç çalışamıyorum.
16	a) Eskisi kadar rahat ve kolay uyuyabiliyorum.
	b) Şimdilerde eskisi kadar kolay ve rahat uyuyamıyorum.
	c) Eskisine göre 1 veya 2 saat erken uyanıyor ve tekrar uyumakta güçlük çekiyorum.
	d) Eskisine göre çok erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
17	a) Eskisine göre daha çabuk yorulduğumu sanmıyorum.
	b) Eskisinden daha çabuk ve kolay yoruluyorum.
	c) Şimdilerde neredeyse her şeyden kolay ve çabuk yoruluyorum.
	d) Artık hiçbir şey yapamayacak kadar yoruluyorum.
18	a) İştahım eskisinden pek farklı değil.
	b) İştahım eskisi kadar iyi değil.
	c) Şimdilerde iştahım epey kötü.
	d) Artık hiç iştahım yok.
19	a) Son zamanlarda pek kilo kaybettiğimi sanmıyorum.
	b) Son zamanlarda istemediğim halde iki buçuk kilodan fazla kaybettim.

	c) Son zamanlarda beş kilodan fazla kaybettim.
	d) Son zamanlarda yedi buçuk kilodan fazla kaybettim.
20	a) Sağlığım beni pek endişelendiriyor.
	b) Son zamanlarda ağrı, sızı, mide bozukluğu, kabızlık gibi sıkıntılarım var.
	c) Ağrı, sızı gibi bu sıkıntılarım beni epey endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zor geliyor.
	d) Bu tür sıkıntılar beni öylesine endişelendiriyor ki, artık başka şeyleri düşünemiyorum.
21	a) Son zamanlarda cinsel yaşantımda dikkatimi çeken bir şey yok.
	b) Eskisine göre cinsel konularla daha az ilgileniyorum.
	c) Şimdilerde cinsellikle pek ilgili değilim.
	d) Hiç cinsel istek duymuyorum.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Sinem SAKA

Adres: Yakacık Mahallesi Keçiören/Ankara

E-posta: sinempsy92@gmail.com

Doğum Tarihi: 1992

Eğitim Bilgileri:

2015-2017 Üsküdar Üniversitesi, İstanbul, Yüksek Lisans, Klinik Psikoloji

2010-2015 Atılım Üniversitesi, Ankara, Lisans, Psikoloji (İngilizce)

Yabancı Diller:

İngilizce

İş Deneyimi:

2016-Medical Park Ankara/Psikolog

2015-Özel Yakamoz Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi/Psikolog