



**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK TANILI HASTALARDA
İNCE BAĞIRSAK AŞIRI BAKTERİ ÇOĞALMASI DURUMU**

**UZMANLIK TEZİ
DR. UTKU PETRİÇLİ**

ANKARA, 2019



**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK TANILI HASTALARDA
İNCE BAĞIRSAK AŞIRI BAKTERİ ÇOĞALMASI DURUMU**

(Proje No:KA19/02)

**UZMANLIK TEZİ
DR. UTKU PETRİÇLİ**

**TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ CİHAN FİDAN**

ANKARA, 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca katkılarıyla iyi bir eğitim almamızı sağlayan, aile hekimliği disiplinini aŐılayan, desteğini her zaman hissettiğim Anabilim Dalı BaŐkanımız *Prof. Dr. Altuğ KUT*'a; bilgisi ve sonsuz sabrı ile tezimin her aŐamasında yol gosteren, anlayıŐı ve Őefkati ile her konuda destek olan tez danıŐmanım *Dr. Öğr. Üyesi Cihan FİDAN*'a; birlikte çalıŐtıđım değerli hocalarım *Prof. Dr. M. Ergun ÖKSÜZ*'e, *Dr. Öğr. Üyesi Fisun SÖZEN*'e, *Öğr. Gör. Dr. M. Gökhan EMİNSOY*'a ve *Öğr. Gör. Dr. Funda SALGÜR*'e sonsuz teŐekkürleri borç bilirim.

Asistanlık dönemimi daha güzel kılan, dostlukları ile güç veren tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca varlıklarıyla ve sevgileriyle her zaman yanımda olup güven veren babam *Zafer PETRİÇLİ*'ye, annem *Melahat PETRİÇLİ*'ye ve kardeŐlerim *Neslihan ŞAHİN*, *Seval DURGUN* ve *İbrahim PETRİÇLİ*'ye

En içten teŐekkürlerimi sunarım.

Dr. Utku PETRİÇLİ

Temmuz, 2019

ÖZET

MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK TANILI HASTALARDA İNCE BAĞIRSAK AŞIRI BAKTERİ ÇOĞALMASI DURUMU

Depresyon dünyada yaygın görülmele birlikte yaşam kalitesini bozan ve yüksek oranda tekrarlayan bir hastalıktır. Birçok çalışma mikrobiyotanın santral sinir sistemini etkilediği göstermiş ve depresyonla ilişkilendirmiş olsa da, majör depresif bozukluğu olan hastalardaki temel patogenezi tam olarak bilinmemektedir. İnce bağırsak bakteri aşırı çoğalması, ince bağırsaktaki bakteri tiplerinin değişmesi ve/veya bakteri sayısının artışıdır. Stresin mikrobiyotayı değiştirdiği bilinmekte ve bu nedenle SIBO'nun majör depresif bozuklukla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışma majör depresif bozukluk ile SIBO arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçlamaktadır.

Çalışma 23.01.2019-15.07.2019 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Aile Hekimliği, Gastroenteroloji ve Psikiyatri Ana Bilim Dalı ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Ana Bilim Dalı polikliniklerine başvurmuş olan 45 majör depresif bozukluk tanılı hasta ile 49 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 94 kişiyle yürütülmüştür. Hastalara oral glukoz solüsyonu içirilmesini takiben Quintron Breath Tracker isimli cihaz kullanılarak nefeste H₂ ve CH₄ düzeyleri ölçülmüştür. Ayrıca demografik özellikleri, beck depresyon ölçeği, beck anksiyete ölçeği ve kısa semptom envanteri değerlendirmeleri yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların %60,6'sı (n=57) kadın, %39,4'i (n=37) erkekti. Yaş ortalamaları hasta grupta 38,9±15,2, kontrol grubunda 35,8±11.1 olarak bulunmuştur. BDÖ, BAÖ, KSE skorları sırasıyla hasta ve kontrol grubu olmak üzere ortalama 23,20±8,74 ve 4,86±2,85; 18,73±10,31 ve 6,06±4,57; 69,64±40,69 ve 17,63±11,93 olarak tespit edildi (p<0,001).

Çalışmaya dahil edilen 94 kişinin %14,9'i (n=14) SIBO pozitif olup, gruplar arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (p>0,05). Bununla birlikte metan pozitifliği hasta grubunda anlamlı olarak yüksek tespit edildi (p<0,05). Her iki grupta SIBO ile demografik özellikler ve vücut kitle indeksi arasında anlamlı bir ilişki yoktu (p>0,05).

Bu çalışma majör depresif bozukluk ile SIBO'nun ilişkisini gösterememiş olmakla birlikte daha fazla sayıda MDB popülasyonlarında araştırma yapılması gerekir.

Anahtar kelimeler: Majör depresif bozukluk, ince bağırsak aşırı bakteri çoğalması, SIBO, nefes testi

SUMMARY

SMALL INTESTINAL BACTERIAL OVERGROWTH STATUS IN PATIENTS DIAGNOSED WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

Although depression is common in the world, it is a highly recurrent disease that deteriorates the quality of life. The main pathogenesis of major depressive disorder (MDD) is not fully understood, and many studies have shown that microbiota affects the central nervous system and is associated with depression. Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) is a change in the types of bacteria in the small intestine and / or an increase in the number of bacteria. Stress is also known to alter the microbiota, and therefore SIBO is thought to be associated with MDD. This study aims to reveal the relationship between MDD and SIBO.

The study was carried out with 45 MDD patients and 49 healthy volunteers who were admitted to the outpatient clinic of Başkent University Faculty of Medicine Ankara Hospital and Health Sciences University Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital between 23.01.2019-15.07.2019. Beck Depression Inventory (BDI), Beck Anxiety Inventory (BAI) and Brief Symptom Inventory (BSI) were performed. For the evaluation of SIBO, H₂ and CH₄ levels in breath were measured using Quintron Breath Tracker following oral glucose solution.

Of the participants included in the study, 60,6% (n = 57) were female and 39,4% (n = 37) were male. The mean age was 38.9 ± 15.2 in the patient group and $35,8 \pm 11.1$ in the control group. BDI, BAI, BSI scores were $23,20 \pm 8,74$ and $4,86 \pm 2,85$; $18,73 \pm 10,31$ and $6,06 \pm 4,57$; $69,64 \pm 40,69$ and $17,63 \pm 11,93$, respectively (p <0.001). 14,9% (n = 14) of the participants (n = 94) were SIBO positive and there was no significant relationship between the groups (p > 0.05). However, methane positivity was significantly higher in the patient group (p <0.05). There was no significant relationship between SIBO and demographic characteristics and body mass index in both groups (p > 0.05).

Although this study did not show the relationship between MDD and SIBO, more MDD populations need to be investigated.

Key words: Major depressive disorder, small intestinal bacterial overgrowth, SIBO, breath test

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	1
ÖZET	2
SUMMARY	3
İÇİNDEKİLER.....	4
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	7
TABLolar DİZİNİ.....	9
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ	10
1. GİRİŞ VE AMAÇ	11
2. GENEL BİLGİLER.....	13
2.1. Majör Depresif Bozukluk.....	13
2.1.1. Depresyonun Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	13
2.1.2. Patofizyolojisi, Etyolojisi ve Risk Faktörleri.....	13
2.1.3. Klinik.....	15
2.1.4. Tanı.....	15
2.1.5. Tedavi.....	17
2.2. İnce Bağırsak Aşırı Bakteri Çoğalması.....	17
2.2.1. Tanımı.....	17
2.2.2. Prevalansı.....	18
2.2.3. Etyolojisi ve Risk Faktörleri.....	19
2.2.4. Patofizyolojisi.....	22
2.2.5. Klinik.....	24
2.2.6. Tanısı.....	25
2.2.6.1. Kültür Yöntemi.....	25
2.2.6.2. Nefes Testleri.....	25
2.2.6.2.1. Nefes Testinin Temel Prensipleri.....	26

2.2.6.2.2. Nefes Testi Kullanım Alanları.....	28
2.2.6.2.3. Hastaların Test Öncesi Hazırlanışı.....	29
2.2.6.2.4. Nefes Testinin Uygulanması.....	29
2.2.6.2.5. Test Sonuçlarının Yorumlanması.....	30
2.2.7. Tedavisi.....	30
2.3. Bağırsak Mikrobiyotası ve Beyin.....	31
2.3.1. Bağırsak Mikrobiyotası.....	32
2.3.2. Beyin-Bağırsak-Mikrobiyota Aksı.....	32
2.3.2.1. İmmün Sistem.....	32
2.3.2.2. Nöroendokrin Yolaklar.....	33
2.3.2.3. Nöral Yolaklar.....	34
2.3.2.4. Hayvan Deneylerinden Kanıtlar.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. Araştırmanın Amacı.....	37
3.2. Araştırma Projesi.....	37
3.3. Araştırmanın Tipi.....	37
3.4. Araştırmanın Örnek Sayısı Ve Örneklem Seçim Tekniği.....	37
3.5. Veri Toplama Aşaması.....	38
3.5.1. Hasta Kayıt Formu.....	38
3.5.2. Beck Depresyon Ölçeği.....	38
3.5.3. Beck Anksiyete Ölçeği.....	39
3.5.4. Kısa Semptom Envanteri.....	39
3.5.5. Nefes Testi.....	39
3.6. İstatistiksel Değerlendirme.....	40
4. BULGULAR	41
4.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri.....	41
4.2. Katılımcıların Yaş ve BMI Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı.....	41
4.3. Katılımcıların BDÖ, BAÖ VE KSE Skorlarının Gruplara Göre Dağılımı.....	42
4.4. Katılımcıların GİS Şikâyetlerinin Gruplara Göre Dağılımı.....	43

4.5. Katılımcıların SIBO ve Metan Pozitifliği Oranlarının Gruplara Göre Dağılımı.....	45
4.6. Hasta Grubundaki Bireylerde Depresyon Düzeylerinin Dağılımı.....	46
4.7. Hasta Grubundaki Bireylerde Depresyon Düzeylerine Göre SIBO Pozitifliğinin Dağılımı.....	47
5 TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	52
7. KAYNAKLAR.....	53
8. EKLER.....	63

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

GİS	: Gastrointestinal Sistem
Gİ	: Gastrointestinal
BBM	: Beyin-Bağırsak-Mikrobiyota
SİBO	: İnce Bağırsak Bakteri Aşırı Çoğalması (Small Intestinal Bacterial Overgrowth)
MDB	: Majör Depresif Bozukluk
MDD	: Major Depressive Disorder
ICD	: Uluslararası Hastalık Sınıflaması (International Classification of Diseases)
DSM	: Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
CFU	: Koloni Oluşturan Birim (Colony Forming Unit)
İBS	: İrritabl Bağırsak Sendromu
PPI	:Proton Pompa İnhibitörü
MMK	: Migratuar Motor Kompleks
LHNT	: Laktuloz Hidrojen Nefes Testi
GHNT	: Glukoz Hidrojen Nefes Testi
SSS	: Santral Sinir Sistemi
ESS	: Enterik Sinir Sistemi
KBB	: Kan Beyin Bariyerini
HHA	: Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal
CRF	: Kortikotropin Salgılatıcı Faktör (Corticotropin-Releasing Factor)
5-HT	: 5 -hidroksitriptamin; Serotonin
GABA	: Gama-Aminobütirik Asit
CCK	: Kolesistokinin
GLP	: Glukagon Benzeri Peptid (Glucagon Like Peptide)
PYY	: Peptid YY
GF	: Germ-Free
SPİ	: Spesifik Patojen İçermeyen
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon (Adrenocorticotropic Hormone)

BDÖ	: Beck Depresyon Ölçeği
BAÖ	: Beck Anksiyete Ölçeği
KSE	: Kısa Semptom Envanteri
SSRI	: Seçici Serotonin Geri alım İnhibitörleri (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)
SNRI	: Serotonin Noradrenalin Geri alım İnhibitörleri (Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitor)
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (Brain Derived Neurotrophic Factor)
CH₄	: Metan
CO₂	: Karbondioksit
H₂	: Hidrojen
İBS	: İrritabl Bağırsak Sendromu
N₂	: Azot
O₂	: Oksijen
ppm	: Parts per million

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: DSM-5 Majör Depresif Bozukluk Tanı Kriterleri	16
Tablo 2: Demografik özellikler	42
Tablo 3: Yaş ve BMI Değerlerine İlişkin Veriler.....	42
Tablo 4: BDÖ, BAÖ ve KSE Skorlarına İlişkin Veriler	43
Tablo 5: GİS Şikâyetlere İlişkin Veriler.....	45
Tablo 6: SIBO ve Metan Pozitifliğine İlişkin Veriler	45
Tablo 7: Hasta Grubunda Depresyon Düzeyi Dağılımı.....	47
Tablo 8: Hasta Grubunda Depresyon Düzeyine Göre SIBO Pozitifliği Oranları.....	47

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 1: Nefes Testleri Çalışma Mekanizması.....	27
Şekil 2: Alveosamplar Toplama Sistemi	29
Şekil 3: Gaz Analizi ve Ölçümü İçin Kullanılan Quintron Breathreaker SC Cihazı	30
Grafik 1: SIBO ve Metan Pozitifliği Görülme Oranları	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Majör depresif bozukluk (MDB) genel popülasyonun çoğunu etkileyen ve dünya çapında hastalık yükünün belli bir kısmını oluşturan zayıflatıcı bir zihinsel bozukluktur. Son yıllarda, bazı teoriler, MDB'nin patogenezi, nörotransmisyon eksikliği, nörotrofik değişiklikler, endokrin-immün sistem fonksiyon bozukluğu ve nöroanatomik anormallikler dâhil olmak üzere açıklamaya çalışmıştır. Bu teoriler tam olarak kanıtlanamadığından, MDB'nin kesin bir patogenezi büyük ölçüde belirsizdir. Aynı zamanda, yapılan çalışmalarda antidepressan ilaçların depresif semptomları tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmasına rağmen, hastaların %30-40'ının mevcut ilaç stratejilerine cevap vermediği gözlenmektedir (1, 2). Bu nedenle MDB etiyojisine yönelik pek çok çalışma yapılmaktadır.

Bağırsak mikrobiyotasının beyni nasıl etkilediği üzerine yapılan güncel çalışmalar göstermektedir ki, bağırsak mikrobiyotası beyni etkilemekte, normal sağlıklı homeostaza katkıda bulunmakta, anksiyete ve duygudurum bozuklukları da dâhil olmak üzere hastalık riskinde önemli bir rol oynamaktadır (3-6). Literatürde, normal sağlıklı beyin fonksiyonu için mikrobiyotanın önemli olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Stres ile mikrobiyota arasındaki ilişkiyi ve mikrobiyotadaki değişikliğin strese bağlı davranışları nasıl etkilediğini gösteren araştırmalar da mevcuttur (4-7). Yapılan çalışmalar, komensal, probiyotik ve patojenik bakterilerin gastrointestinal sistemdeki (GİS) nöral yolları ve santral sinir sistemi ileti sistemlerini aktive edebileceğini göstermektedir. Beyin-bağırsak-mikrobiyota (BBM) aksını anlama amaçlı devam eden hayvan ve klinik çalışmalarının, anksiyete ve depresyon dâhil olmak üzere mental hastalıklarının önlenmesi ve tedavisi için yeni yaklaşımlar sağlayabileceği düşünülmektedir (3, 8-11).

Hayvan modellerinden ortaya çıkan son kanıtlar, bağırsak-beyin aksındaki ileti sisteminde mikroorganizmaların rolünü desteklemektedir. Mikroorganizmalardan arındırılmış ortamda yetiştirilmiş kemirgenlerin kullanıldığı çalışmalara dayanarak, bağırsak mikrobiyotasının duygusal davranış, stres ve ağrı modülasyon sistemleri ve beyin nörotransmitter sistemlerinin gelişimini etkilediği görülmektedir. Yetişkin hayvanlarda yapılan ölçümlerin bazılarında, probiyotikler ve antibiyotiklerle yapılan mikrobiyota değişimlerinin, düzenleyici etkiler yaptığı da gösterilmiştir (10). Hayvan çalışmalarında probiyotiklerin kullanımı, anksiyete ve depresif davranışlar üzerinde bir etki göstermesine rağmen, insanlarda depresyon veya anksiyete belirtileri üzerindeki etkileriyle ilgili az yayınlanmış çalışma vardır. Bu çalışmalarda, probiyotiklerin prelinik çalışmalarda

gözlemlenenler ile benzer antidepresif ve anksiyolitik etkilere sahip olduklarına dair kanıtlar gözlenmiştir (12-15). Bu ön çalışmalar, bağırsak mikrobiyota değişikliklerinin potansiyel ilişkisini ve MDB'nin gelişimini vurgulamaktadır.

İnce bağırsak bakteri aşırı çoğalması (SIBO), ince bağırsaktaki bakteri sayısında artış ve/veya bu bakteri tiplerinin değişmesi olarak tanımlanmaktadır (16). Yapılan bir klinik çalışmada da, kronik gastrointestinal hastalıklardan etkilenen hastalarda anksiyete ve depresyonun sık görülen psikiyatrik komorbiditeler olduğu gösterilmiştir. Hastaların %33,7'sinde SIBO tespit edilmiş ve SIBO'dan etkilenen hastalarda anksiyete ve depresyonun daha yaygın olduğu görülmüştür (17). Majör depresif bozuklukta önemli bir faktör olan stresin, mikrobiyotayı değiştirdiği bilinmekte ve bu nedenle SIBO'nun MDB'ye katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Probiyotiklerin SIBO'yu sınırlayabilmesinden dolayı MDB'de pozitif etki yapabileceği ve standart tedaviye yardımcı olabileceği öngörülmektedir (18).

Günümüzde, BBM aksını anlamaya çalışan klinik ve hayvan deneyleri çalışmaları, depresyon ve anksiyete dâhil olmak üzere mental hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde yeni yaklaşımlar sağlayabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle biz çalışmamızda, yaygın görülen ve yeti yitimiyle giden MDB'nin SIBO ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Majör Depresif Bozukluk

2.1.1. Depresyonun Tanımı ve Epidemiyolojisi

Duygudurum bozuklukları, kişinin işlevselliğini, yaşam kalitesini önemli derecede değiştiren, döngüsel veya dönemsel olarak yinleme eğiliminde olan sendromlardır (19). Duygudurum normal, çökkün veya yükselmiş olabilir. Depresyon da çökkün ruh halinin hâkim olduğu duygudurum bozukluğudur. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre depresyon tüm tıbbi hastalıklar içerisinde yeti kaybına en sık neden olan dördüncü hastalık olarak bildirilmiş ve ilerleyen yıllarda sıralamasının yükseleceği beklenmektedir (20, 21).

En sık görülen duygudurum bozukluğu olan MDB tek bir atak ile veya tekrarlayıcı ataklarla seyredebilir ve bu ataklar genellikle haftalar, aylar, hatta yıllarca sürebilmektedir. Hastaların yaklaşık üçte biri tek bir depresyon atağı yaşarken, yaklaşık üçte biri ise özellikle uygun tedavi edilmezse yaşam boyu tekrarlamalarla sürebilmektedir (22). Kessler ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmaya göre ortalama atak süresi 16 hafta ve işlevsellikte bozulma ise %59,3 olarak bildirilmiştir (23). Depresyon kadınlarda erkeklere göre 2 kat daha sık görülür; yaşam boyu sıklığı kadınlarda %10-25, erkeklerde %5-12 arasındadır. MDB'nin insidansı birinci basamakta %10, yatan hastalarda %15 olarak görülmektedir (19). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın yaptığı bir çalışmaya göre ise depresyon sıklığı %9,3 olarak gözlenmiştir (24).

2.1.2. Patofizyolojisi, Etyolojisi ve Risk Faktörleri

MDB'nin patofizyolojisi ve etyolojisi tam olarak gösterilememiş olmasına rağmen, yapılan biyokimyasal, nörogörüntüleme, genetik ve epigenetik çalışmalarla birlikte birkaç farklı mekanizma öne sürülmüş ve daha çok monoamin hipotezi ağırlık kazanmıştır. Frontal korteks bölgesi, büyük ölçüde orta beyin ve beyin sapı çekirdeklerinden gelen nöronlarla düzenlenmektedir. Monoamin hipotezine göre, depresyonun patofizyolojisinde ve etyolojisinde özellikle, raphe çekirdeğinden gelen serotonerjik yolaklar, lokus seruleustan gelen noradrenerjik yolaklar ve ventral tegmental alandan gelen dopaminerjik yolakların önemli rol oynadığı; depresyonun serotonin, noradrenalin ve dopamin miktarının azalmasıyla ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (25, 26). Ayrıca genetikteki etkilenebilirlik, kronik inflamasyon, oksidatif stres, nörotransmitterlerdeki dengesizlik, nörotrofik

faktörlerin yetersiz uyarımı, nöroendokrin anormallikler gibi başlıca nedenlere genetik ve çevresel faktörler eşlik eder (27-32).

Birçok çalışma ilişkili olabilecek beyin bölgeleriyle yeni görüşler sağlasa da, bölgesel beyin aktivitesindeki basit artış ya da azalışlar kompleks semptom yapısını açıklamada yetersiz kalmaktadır. Depresyonun etyolojisindeki bu faktörler genel olarak biyolojik, genetik ve psikososyal faktörler olarak üçe ayrılabilir de sık olarak birlikte etki etmeleri nedeniyle ayırımın gerçekçi olmayacağına dair görüşler de bulunmaktadır.

Depresyon birçok ruhsal ve ruhsal olmayan hastalıkta görülebilmektedir. Bu nedenle daha yaygın olarak birincil ve ikincil depresyon olarak iki ana bölümde ele alınmaktadır (33).

1. Birincil depresyon

Bedensel veya başka bir ruhsal hastalığa bağlı olmadan oluşan ruhsal çökkünlüklerdir.

2. İkincil depresyon

Bedensel veya başka bir ruhsal hastalığa bağlı olarak ortaya çıkan ruhsal çökkünlük halidir. Belirtiler ikincil depresyonların önemli bir çoğunluğunda birincil depresyondan ayırt edilemez. Asıl hastalığa (bir organik nedene) bağlı olarak ortaya çıkan depresyon, doğrudan doğruya hastalığın beyin fonksiyonlarını etkilemesine bağlı olarak ortaya çıkmamakta; bu hastalığın yarattığı endişe, korku hali, psikososyal stres faktörlerine bağlı gelişip, asıl hastalığa ikincil olarak eklenen bir hastalık, komorbiditedir.

Bu tanımlamaya göre gerçek ikincil depresyon; hipotiroidi, anemi, addison hastalığı, beyin tümörü, serebrovasküler olay, uzun süreli bazı ilaçların (steroidler, sedatifler) kullanımı, enfeksiyon (tüberküloz, ensefalit gibi) durumlarında görülen; doğrudan beyin fonksiyonlarının etkilenmesiyle ortaya çıkan ve nedenin ortadan kaldırılmasıyla düzelen depresyon hastalığıdır. Bu tür depresyon ICD-10'a göre "organik depresyon", DSM-5'e göre "başka tıbbi duruma bağlı depresyon" veya "madde/ilaç etkileriyle ortaya çıkan depresyon" olarak sınıflandırılmaktadır.

Her iki tür depresyonda da tedavi gerekliliği göz önünde bulundurulmalıdır. İkincil depresyonda asıl hastalığın tedavisinin yanı sıra depresyonun da bağımsız olarak tedavi edilmesi gerekmektedir.

2.1.3. Klinik

Çökkün duygudurum depresyonun temel özelliklerindedir. Çökkün duygudurum mutsuzluk, moral bozukluğu, karamsarlık, sıkıntı hissi ve kendini boşlukta hissetme ile kendini gösterebilir. Genel görünüm çökkün hastada genel olarak yüz çizgileri belirgin, omuzlar çökük ve yüzünde üzüntülü bir ifade vardır. Kimilerinde özbakım azalmış olabilir. Hastalığın şiddetine göre konuşmada ve ilişki kurmada hafif-orta şiddetli olanlarda güçlük görülmezken, şiddetli olanlarda yanıt almakta güçlük hatta hiç konuşmama (mutizm) görülebilir.

Sıklıkla daha öncesinde zevk alarak yaptığı, ilgi duyduğu şeylere karşı isteksizlik ve zevk alamama (anhedoni) hali depresyonun en önemli belirtilerinden biridir. Ancak çökkün duygudurum ve zevk alamama hali sadece depresyonda değil, şizofreni, deliryum, demans gibi diğer ruhsal bozukluklarda da görülebileceği için, tek başına duyguduruma bağlı olarak tanı konulamaz.

Sıkıntı hissi ve anksiyete (bunaltı) depresyonun özelliklerinden biri olmamasına rağmen, depresyona sıklıkla eşlik ettiği için, duygudurumdaki çökkünlük ve anhedoni halinden sonra en sık olarak izlenir. Kimi zaman bunaltı ve tedirginlikle (disforik-sıkıntılı duygudurum) seyredebilir, özellikle sabah bunaltısı ağır depresyonun önemli bir bulgusudur. Daha seyrek olarak çabuk öfkelenme ve sinirlilik hali görülebilir.

Hastanın bilişsel olarak, yer, zaman ve yönelim bozukluğu yoktur, bilinç bozukluğu görülmez. Sıklıkla unutkanlık bulunur; ancak bu bellek bozukluğuna bağlı değil, daha çok ağır üzüntü ve dikkat azalmasına bağlı gelişir. Özellikle akut dönemde dikkati odaklama, bellekle ilgili bozukluklar da görülebilir (33).

2.1.4. Tanı:

Ruhsal bozuklukların tanısal ve istatistiksel el kitabı, 5. Baskıya (DSM-5) göre major depresif bozukluk tanı kriterleri aşağıda tablo 1’de verilmiştir (34). Buna göre tanı için çökkün duygudurum ve zevk alamamadan en az biri bulunmalı, belirtilerin en az beşini de karşılamalıdır.

Tablo 1: DSM-5 Majör Depresif Bozukluk Tanı Kriterleri

A- Ardışık iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri 1. ya da 2. maddedir.
1- Günün çoğunda depresif duygudurum hali (üzgün, boş, ümitsiz hissetme, dışardan bakılınca ağlamaklı görünmek), çocuklarda ve ergenlerde sinirli, alıngan ruh hali
2- Neredeyse her gün ve günün neredeyse tüm aktivitelerinde ilgi kaybı, aktivitelerden zevk alamama
3- Hemen hemen her gün iştahın azalması veya artması, kilo alma veya diyet yapmadan kilo verme (bir ayda vücut ağırlığında %5 den fazla değişiklik olması), çocuklarda kilo alımı olmayabilir
4- Neredeyse her gün uykusuzluk ya da fazla uyuma
5- Neredeyse her gün psikomotor ajitasyon veya retardasyon (sadece kendi hissettiği huzursuzluk ya da yavaşlama değil, başkaları tarafından da gözlemlenebilir olması)
6- Neredeyse her gün yorgunluk veya enerji kaybı
7- Neredeyse her gün değersizlik, aşırı veya uygunsuz suçluluk duygusu (sanrısız olabilir)
8- Hemen hemen her gün düşünme ve konsantrasyon becerisinde azalma (kendi farkettiği veya başkaları tarafından gözlemlenebilen)
9- Tekrarlayan ölüm düşünceleri (sadece ölüm korkusu değil), belirli bir plan olmaksızın tekrarlayan intihar düşüncesi ya da intihar girişimi veya intihar için özel bir plan
B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte azalmaya neden olur.
C. Bu dönem bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.
D. Yeğın depresyon döneminin ortaya çıkışı şizoduygulanımsal bozukluk, şizofreni, şizofrenimsi bozukluk, sanrılı bozukluk ya da şizofreni açılımı kapsamında ve psikozla giden tanımlanmış ya da tanımlanmamış diğer bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.
E. Hiçbir zaman mani dönemi ya da hipomani dönemi geçirilmemiştir.

2.1.5. Tedavi

İlaç tedavisine başlamadan önce ilk yapılacak şey, hastayla ilaç uyumu konusunda iş birliği yapmaktır. İlaçların etkisinin hemen ve ilk dozda görülmeyebileceği, hafif yan etkilerin görülebileceği, ilaçların bağımlılık yapmayacağı ve ilaç kullanımıyla olan problemlerde ilacı bırakmak yerine öncelikle hekimle görüşmenin daha iyi bir fikir olduğu hastayla konuşulmalıdır. Mümkünse izlem sırasında psikoterapötik destek sağlanmalı ve özellikle tedavinin ilk haftalarında intihar riski de (düzelen işlevsellik ile) göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde belirtilerinin kaybolmasından çok hastanın işlevselliği değerlendirilmelidir (35, 36).

Depresyon tedavisinde ilk sırada kullanılacak ilaçlar, daha gelişmiş güvenlik ve tolerabilite özellikleri sebebiyle, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) ve dopamin ve diğer serotonin reseptörleri üzerinden etki eden ilaçlardır. Monoamin oksidaz inhibitörleri ve trisiklik antidepresanlar artık çok daha az kullanılmaktadır. SSRI ve SNRI'ların kendi sınıfları içinde etki, yan etki ve ilaç etkileşim özellikleri kendi grubuyla benzerlik göstermekle birlikte, diğerlerinden değişen derecelerde farklıdır. Dirençli vakalar için antipsikotik ve antiepileptik olarak bilinen ketiyapin, ziprasidon, lamotrijin gibi ilaçlar da antidepresan etkileri için kullanılabilir; ancak bunların kullanımları uzmanlık gerektirir. Sınıfları arasındaki farklar ise daha belirgin olabilmektedir (36, 37).

2.2. İnce Bağırsak Aşırı Bakteri Çoğalması

2.2.1. Tanımı

Gastrointestinal sistem (GİS), bakteri, virüs, mantar ve tek hücreli canlılar olmak üzere çok sayıda mikrop barındırır. Üst GİS gastrik asit bariyerine bağlı olarak görece daha az mikrop taşırken, distal ince bağırsak ve kolon daha fazla sayıda mikrop bulundurmaktadır. Gastrointestinal (GI) kanalda baskın olarak bulunan flora bakterileri ise Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria ve Cyanobacteria türü bakterileridir (38). Koliform bakteriler (gram negatif, spor oluşturmeyen, laktoz fermante eden basiller) özellikle distal bağırsakta bulunurlar.

Bağırsak mikrobiyotasının, patojen organizmaların invazyonunda korunma; immün fonksiyon ve motilitenin düzenlenmesi; yiyeceklerin sindirimi; kolonik su ve elektrolitlerin taşınmasını sağlayan ve kolon hücreleri için besin kaynağı olan kısa zincirli yağ asitlerinin

üretimi; vitaminlerin üretimi; ilaç metabolizması; toksik maddelerin detoksifikasyonu ve Gİ kanalındaki genel homeostazın sağlanması gibi çeşitli fonksiyonları vardır (39, 40). Bu nedenle bireyleri sağlıklı tutmak için normal bağırsak florasının (öbiyozis) korunması esastır. İnce bağırsak bakterilerinde kantitatif artış (örneğin, SIBO), yararlı ve zararlı olan bakterilerin oranının değişimi veya bakterilerin bulunduğu yerin değişmesi (örneğin, kolonik tip bakterilerin ince bağırsakta bulunması)de dahil olmak üzere bağırsak florasındaki anormalliklerin (disbiyozis), çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir.

SIBO, ince bağırsağın proksimal kısmında bakteri sayısının artması ve/veya bakteri türünün değişmesi ve sonrasında tipik olarak besin malabsorpsiyonu gelişmesi olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte en yaygın kullanılan kantitatif tanımı, ince bağırsak aspiratında 10^5 veya daha fazla milimetre başına koloni (CFU/ml) bakteri üremesidir (16).

2.2.2. Prevalansı

Genel popülasyonda SIBO prevalansı bilinmemektedir ve tanı konmasındaki zorluklardan dolayı kapsamlı literatür taramaları da SIBO'nun gerçek insidansını tanımlayamamaktadır. Ayrıca spesifik olmayan semptomları, asemptomatik olabilmesi veya fonksiyonel bağırsak hastalığı ile belirtilerinin sıkça karışması nedeniyle SIBO önemli ölçüde doğru tanı konulamamaktadır. Ek olarak çalışılmakta olan metoda, hastalığa ve popülasyona bağlı olarak mevcut veriler geniş ölçüde değişebilmektedir.

İrritabl bağırsak sendromunda, hidrojen nefes testi ile bakıldığında SIBO %78'lere kadar çıktığı bildirilmişken, çölyak hastalığında yine laktuloz hidrojen nefes testine göre %66 olarak bildirilmiştir (41). Yine son zamanlarda yapılan bir çalışmada kronik diyaresi olan diyabet hastalarında SIBO'nun %43 görüldüğü ve %75'inde antibiyotik ile tedavi sonrası semptomlarının önemli ölçüde gerilediği bulunmuştur (42).

SIBO ile mevcut hastalık arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmalardan, karaciğer sirozunda meta-analiz sonuçlarına göre SIBO prevalansı %40,8 bulunurken kontrol grubunda ise %10,7 olarak (43); parkinson hastalığı üzerine yapılan bir başka meta-analiz çalışmasında SIBO %30,2, kontrol grubunda ise %8,5 olarak bulunmuştur (44).

Sağlıklı popülasyonda SIBO prevalansı ile ilgili sınırlı veri vardır. Tanı yöntemi olarak nefes testi kullanıldığında, kullanılan substrata ve dozuna bağlı olarak prevalans değişiklik gösterebilmektedir. Sağlıklı insanlarda SIBO glukoz nefes testi ile %0-12,5, laktuloz nefes testi ile %20-22 ve 14C D-ksiloz nefes testi ile %0-35 olarak tanımlanmıştır.

Yaşlı hastalar hem gastrik asit eksikliği hem de kullanılan çok sayıda ilaca bağlı hipomotilite nedeniyle SIBO'ya karşı özellikle duyarlı olabilirler (45).

2.2.3. Etyolojisi ve Risk Faktörleri

Alınan besinler için bakteri ve konak hücreleri arasında rekabete neden olan ve sonrasında katabolizma sonucu proksimal bağırsak hücrelerinde farklı derecede hasara neden olan toksik metabolit salınımına sebep olan birçok neden bulunmaktadır. Bazı hastalarda SIBO'yu artıran tek bir hastalık vardır; ancak çoğunlukla SIBO'ya yol açanbirden çok neden vardır ve en kötü koşullarda hastalık ile SIBO arasında kısır bir döngü ortaya çıkmaktadır.

Mevcut tanısal yöntemlerle ilgili kısıtlamalar ve SIBO'nun gerçek prevalansıya ilgili net bir veri olmamasına rağmen, son literatür SIBO'nun belirli risk faktörleriyle ilişkisini desteklemektedir. Bunlardan en dikkat çekenleri;

I. Anatomideki bozukluklar

- İnce bağırsak divertikülleri
- Yapışıklıklar ve darlıklar (Crohn hastalığı, radyasyon, cerrahi)
- Proksimal ve distal bağırsak arasında fistüller
- Cerrahi (Gastrik rezeksiyon, ileoçekal valf rezeksiyonu, uç uca anastomoz)

Özellikle staza veya kolonik içeriğe maruziyete neden olan herhangi bir değişiklik SIBO'ya yatkınlık oluşturabilmektedir.

II. Bağırsak defans mekanizmalarındaki bozukluklar

Tükrük ve salgısal IgA, gastrik asit, duodenal safra, peristaltik Gİ motilite, paneth hücrelerinin defensin salgısı ve ileoçekal valf, vücudun doğal koruyucu mekanizmalarını oluşturur. Bunlarda meydana gelen değişiklikler bakteriyel çoğalmayı tetikleyebilmektedir (40).

III. Motilite bozuklukları

- Gastroparezi
- İnce bağırsak dismotilitesi
- Skleroderma

- Çölyak hastalığı
- Kronik intestinal psödo-obstruksiyon

İnce bağırsak peristaltizminde azalmaya yol açan ilerletici motor kompleks yanıtının yokluğu, motilitede bozukluk veya skleroderma gibi herhangi bir durum SIBO'ya yatkınlık yapabilmektedir. Ayrıca aşırı metan gazı üretiminin intestinal geçişi geciktirmesine bağlı olarak, SIBO ve motilite arasında çift yönlü bir ilişki de olabilir(46).

Uzun süreli seyreden çölyak hastalığında ince bağırsak dismotilitesine bağlı bağırsak hareketliliği değişebilmektedir(47). Dirençli semptomlarla seyreden, glutensiz diyetle yanıt vermeyen çölyak hastalarında altta yatan neden SIBO olabilmektedir. İnce bağırsak mukozasının kronik inflamasyonuna bağlı olarak bakteriyel çoğalmaya yatkınlık oluşturması, bu hasta popülasyonunun dirençli semptomları olmasının bir nedenidir (16).

IV. İrritabl bağırsak sendromu

İrritabl bağırsak sendromu (İBS) oluşumunda SIBO'nun rolü olasılığı üzerine büyük bir ilgi bulunmaktadır. Birçok İBS semptomu spesifik değil (şişkinlik, abdominal rahatsızlık, kramp tarzı ağrı) ve SIBO belirtilerini taklit eder. Yapılan çalışmaların sonuçlarındaki uyumsuzluklar dikkati çektiği için, potansiyel SIBO-İBS ilişkisi için tartışmalar da vardır.

Bu durumu açıklamaya çalışan 3 farklı hipotez vardır. Birinci olarak, SIBO primer hastalık olarak gelişir ve sonrasında İBS gelişir şeklinde bir görüş bulunmaktadır. İkinci görüş, motor ve visseral bozukluk ve disfonksiyonla komplike olmuş primerdeki İBS hastalığına sekonder olarak bakteriyel çoğalma gelişmesi yönünde; üçüncü görüş ise SIBO ve İBS'nin tamamen farklı durumlar olduğunu ve patofizyolojisi birbirine benzemeyen iki farklı hastalık olduğunu belirten görüşlerdir (48).

İBS hastalarında gelişebilen tüm bu gecikmiş bağırsak geçişi, motilite bozukluğu gibi değişiklikler, potansiyel SIBO gelişimini tetikleyebilir (49).

V. Metabolik hastalıklar

- Diyabet
- Hipoklorhidri

Diyabetik popülasyonda, özellikle altta yatan nöropati ve gecikmiş mide boşalmasının olduğu durumlarda, ince bağırsakta bakteriyel çoğalma en belirgin komplikasyonlardan biridir. Diyabetik hastaların yaklaşık %50-70'i sıklıkla karın ağrısı ve

şişkinlik başta olmak üzere GİS şikayetlerinden yakınırılar. SIBO'nun gelişebileceği sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında, diyabetlilerde esansiyel besin ve vitamin malnütrisyonunu daha fazla tetikleyebilmektedir.

Atrofik gastrit zemininde ve/veya uzun süreli proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımına bağlı gelişen, predispozan faktörlerden biri olan hipoklorhidri, gastrik ve ince bağırsak bakteri artışına neden olabilmektedir.

VI. Organ sistem disfonksiyonu

- Siroz
- Renal yetmezlik
- Pankreatit
- İmmün yetmezlik durumları
- Crohn hastalığı
- Çölyak hastalığı
- Malnütrisyon

Diğer organ disfonksiyonlarından renal yetmezlikte nöropatik motilite bozukluğuna bağlı; sirozda, pankreatitte ve çölyak hastalığında yine bağırsak motilite bozukluğu ile SIBO'ya yatkınlık oluşmaktadır (43, 47, 50-52).

VII. Yaşlılık

İnce bağırsak divertikülleri, Gİ motilitenin azalması, aklorhidri ve geçirilmiş GİS cerrahileri, yaşlı popülasyonda daha yaygın olma eğilimdedir ve bu durumlar da SIBO gelişimine yatkınlık oluşturan başlıca risk faktörleri olarak kabul edilir.

VIII. İlaçlar

- Tekrarlayan antibiyotik kullanımı
- Gastrik asidin baskılanması

Antibiyotik kullanımı bağırsak florası üzerine direkt etkiyle disbiyozise neden olabilmektedir. Ayrıca gastrik asidi baskılayan PPI ve H2 reseptör antagonisti grubu ilaçlar intestinal savunma bariyerini bozarak ince bağırsakta bakteriyel çoğalmaya neden olabilmektedirler.

2.2.4. Patofizyolojisi

Gastrointestinal kanaldaki bakteriyel floranın normal bileşenleri, insan vücudu bütünlüğünün ve normal işleyişinin korunmasında temel bir rol oynar. İnce bağırsak besinlerin emilim ve sindirimine uygun olarak daha geçirgen bir yapıda epitele ve besin yarışının önlenmesi amacıyla kolona göre çok daha az sayıda bakteri taşır. Bundan dolayı bu bileşenlerdeki herhangi bir değişiklik veya bozulma bakteriyel çoğalmaya neden olabilir.

Klinik olarak SIBO'nun gelişebilmesi için yeterli konsantrasyonda mikroorganizmanın bulunması ve bunların metabolik faaliyetlerini ince bağırsakta yapabiliyor olmaları gerekmektedir. Sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında SIBO'lu hastaların ince bağırsağı, gram-negatif aeroplardan ve anaeroplardan (örneğin, Escherichia coli, Enterococcus spp, Klebsiella pneumonia ve Proteus mirabilis) oluşan kolonik tipte bakterileri içermektedir (53, 54).

SIBO'yu önleyen bağırsağın koruyucu mekanizmaları Gİ kanal florasının yanı sıra, tükrük ve salgısal IgA, gastrik asit, duodenal safra, peristaltik Gİ motilite, paneth hücrelerinin defensin salgısı ve ileoçekal valftan oluşmaktadır. Bunların en önemlilerinden biri bağırsak motilitesidir. Normal bağırsak peristaltizmi, intestinal içeriği ileriye iterek üst GİS'de bakteriyel çoğalmayı önler. Bağırsak motilitesi yavaş olanlarda ise lümen içi bileşenlerin kalış süresi artarak SIBO gelişimine neden olur.

Migratuar motor kompleks (MMK) olarak adlandırılan, açlık intestinal motilitenin 3. fazı, SIBO'nun önlenmesinde önemli bir mekanizmadır. Bu MMK'nin esas görevi, sindirilmemiş besin kalıntılarını ve miadını doldurmuş enterositleri kalın bağırsağa iletirmek ve böylece ince bağırsakta bakterilerin çoğalmasını engellemektir. Sonuçta MMK "bağırsak temizleyicisi" olarak işlev görür. Bozulmuş motilitenin, özellikle de bozulmuş MMK'nin SIBO ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (40, 49, 55).

İntestinal yapışıklıklar, enteroenterik fistül ve anastomozlar, divertikül, kör loopsendromu, yetersiz ileo-çekal valf ve geçirilmiş GİS cerrahilerine bağlı mekanik faktörler stazın önemli bir sebebidir(53). Anatomik bozukluklar nedeniyle bağırsak içeriğine maruziyetin artması ve fistül, anastomoz, ileoçekal valf yetersizliği gibi nedenlerle kolonik içeriğin ince bağırsakta bulunması bakteriyel çoğalma için uygun bir ortam oluşturacaktır.

Diğer bir önemli koruyucu mekanizma, mide asidinin sağladığı mikrobisidal etkidir. PPI ve H₂ reseptör antagonistleri tedavilerine bağlı hipoklorhidri, kantitatif ince bağırsak aspirat kültürü ve hidrojen nefes testi kullanılarak yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi, SIBO'nun önemli nedenlerinden biridir. Tanıda altın standart yöntem olan duodenal veya

jejunal aspirat kültürünün kullanıldığı, 11 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde PPI kullanımı ve SIBO arasındaki ilişki gösterilmiştir (56).

İmmün sistem ve bağırsak lümeni içerisinde salgılanan defensinler, öbiyozisi koruyan ve patojenik mikroorganizmaları inhibe eden gerekli mikrobisidal konsantrasyonları üretmek için yeterlidir(57). Mukozal immünite, bağırsak mikrobiyotasını düzenlediği ve SIBO'yu önlediği için, meydana gelen bozuklukların bağırsakta bakteriyel çoğalmaya sebep olacağı düşünülmektedir; ancak bu konuda literatürde sınırlı sayıda olgu sunumu ve serisi bulunmaktadır ve daha fazla çalışma gerekmektedir.

SIBO meydana geldiğinde, uzamış inflamasyon, immün aktivasyon, motilitede değişiklik, intestinal permeabilitede artış, safra asidi dekonjugasyonu, sekonder laktaz eksikliği, serotonerjik modülasyon ve artmış ozmotik yük ve luminal içerikle su ve besin malabsorbsiyonu gibi çeşitli mekanizmalarla Gİ disfonksiyona ve semptomlara neden olur (40, 53, 58, 59).

Uzamış inflamasyon ve immün aktivasyona bağlı olarak hem karbonhidrat ve protein malabsorbsiyonu, hem de karaciğerde inflamasyona ve hasara ve bakteriyel translokasyona neden olabilir. İnce bağırsakta epitelyal bariyerde hasara ve intestinal permeabilite artışına bağlı olarak protein kaybı, bakteriyel translokasyon veya toksinlerinin porto-sistemik dolaşıma katılması görülebilir.

Bakteri-konak yarışına bağlı olarak hem karbonhidrat, protein malabsorbsiyonu hem de B12 vitamin eksikliği gelişebilir. Bu bakteriler karbonhidrat fermante ederek gaz ürettikleri için şişkinlik, abdominal rahatsızlık, ağrı gibi şikayetlere; konakta peptit ve aminoasit absorpsiyonu azalmasına bağlı hipoproteinemiye neden olurlar. Anaerobik mikroorganizmalar B12 vitaminini inaktif kobamid üretiminde kullanarak B12 eksikliğine neden olur (16, 53, 60). B12 vitamini eksikliğine bağlı megaloblastik anemi ve nörolojik semptomlar gelişebilir.

Bakteriyel metabolizma sonucu dekonjuge safra asitlerinin artışı ve safra asitlerinin bu nedenle portal sisteme tekrar dâhil olmaması nedeniyle, yağ malabsorbsiyonu ve yağda eriyen vitaminlerin malabsorbsiyonuna bağlı A, D, E vitamin eksiklikleri meydana gelir. Safra asitleri ve yağların emiliminin bozulması diyare, şişkinlik, gaz, abdominal distansiyona gibi şikâyetlere neden olur. Bakteriyel çoğalmaya bağlı olarak K vitamini ve folik asit sentezi artışıyla bunlarda eksiklik görülmez. Ayrıca bakteriyel metabolizmaya bağlı olarak alkol ve asetaldehit sentezi karaciğerde inflamasyonu tetikleyebilmektedir.

2.2.5. Klinik

İnce bağırsak aşırı bakteri çoğalması genel olarak malabsorbsiyon sendromu olarak kabul edilir, ancak klinik bulgular farklı deneklerde büyük ölçüde farklılık gösterir. Kontaminasyon durumu, etkilenen bağırsak kanalı, altta yatan predispozan koşullar ve bakteri türleri gibi birçok faktör bu değişkenliğin açıklanmasına yardımcı olabilir. SIBO'nun belirtileri genel olarak altta yatan baskın patofizyolojik değişikliklere göre şekillenir. Belirtilerin sıklığı ve şiddeti mukozal inflamasyonun ve bakteriyel çoğalmanın derecesini muhtemelen yansıtır.

Gastrointestinal kanaldaki absorbe edilememiş besin veya metabolitlerin kendisiyle ilişkili olarak veya intestinal permeabiledaki değişikliğe bağlı olarak şişkinlik, abdominal distansiyon ve rahatsızlık, kronik diyare, steatore ve açık renkli dışkı (zamanla safra pigmentlerinin azalması nedeniyle) gibi şikâyetlere neden olabilir. İntestinal permeabilite artışı kronik ishale katkıda bulunabilir. Semptomların bazıları İBS'nin belirtilerini taklit edebileceği için, SIBO'lu hastalar Roma kriterleri gibi semptom bazlı kriterleri sağlayabilirler.

Oluşan malabsorbsiyona göre, kilo kaybı, anemi, nörolojik belirtiler ve çocuklarda büyüme geriliği malabsorbsiyonun süresine göre gelişebilir. Vitamin ve mineral eksikliklerine bağlı olarak demir ve B12 vitamini eksikliği anemisi, yağda çözünen vitaminlerin eksikliği (A, D, E, K) gelişebilir. B12 eksikliği ile megaloblastik anemi, demir eksikliği ile mikrositer anemiyapararak dimorfik kan tablosu gelişebilir. Etkilenen bağırsak segmentine göre (proksimal ince bağırsak demir emilimi bölgesi, distal ince bağırsak B12 vitamini emilim bölgesi olarak) mevcut eksikliğe ayrıca da katkıda bulunabilir (40). Protein malabsorbsiyonu sonucunda hipoproteinemi, hypoalbuminemi gelişebilirken; yağ malabsorbsiyonunun baskın olduğu durumlarda gece körlüğü (A vitamini eksikliği), metabolik kemik hastalığı (D vitamini eksikliği) gelişebilir. Yağ absorpsiyonu bozulmasına rağmen bakteriyel çoğalmaya bağlı K vitamini sentezi de arttığı için eksikliği görülmeyebilir. Bu durumlardan farklı olarak folat sentezi konak için bakteriler tarafından gerçekleştirildiği için eksikliği beklenmez (61).

Hastalar kendileri diyetle alımı artırabileceği için eksikliklere bağlı belirtiler her zaman görülmez, ancak nutrisyonel eksiklik olmasa bile bağırsağa bağlı semptomlar sıklıkla görülür. SIBO ayrıca bağırsak inflamasyonu ve immün aktivasyona bağlı olarak sistemik semptomlarla ilişkili olabilir. Vücut ağırları, yorgunluk gibi şikâyetler bildirilmiştir. SIBO semptomları aylarca, yıllarca kronik olma ve değişken şiddette seyretme eğilimindedir.

2.2.6. Tanısı

SIBO, semptomlarının spesifik olmaması ve tanı testlerinin ne çok sensitif ne spesifik olması nedeniyle tanısı öncelikle yüksek şüphe gerektirir. Kronik diyare ve malabsorbsiyon sendromu gibi durumlar SIBO'yu akla getirmelidir. Çölyak hastalığı, intestinal tüberküloz, selektif IgA eksikliği, edinsel immün yetmezlik sendromu, giardiazis, yapısal lezyonlar ve motilite bozuklukları gibi çeşitli nedenlere bağlı malabsorbsiyon sendromu olan 50 hastayla yapılan bir çalışmada, yaklaşık yarısında jejunal aspirat kültüründe SIBO saptanmıştır (62).

SIBO tanısında iki test en sık olarak kullanılır: bakteriyel kültür ve nefes testleri. Bakteriyel popülasyonu değerlendirmenin en doğrudan yöntemi ince bağırsak sıvısının aspirasyonu ve aspiratın kültürle anaerobik ve aerobik koloni sayımlarının yapılmasıdır.

2.2.6.1. Kültür Yöntemi

Alınan aspirasyon sıvısında bakteriyel koloni sayısının 10^5 CFU/mL veya daha fazla olması ile SIBO tanısı konulur ve altın standart yöntem olarak kabul edilir. Yanı sıra son zamanlarda, özellikle koliform bakterilerin varlığında, 10^3 CFU/mL veya daha fazla olması şeklinde daha düşük bir belirleyici sınır değeri önerilmiştir (63, 64).

Ancak bu yöntemin getirdiği dezavantajlar da vardır. İnvaziv bir test olması, yüksek maliyeti, birçok bakteri türünün rutin kültür ortamında üretilmemesi bu yaklaşımı ideal olmaktan uzaklaştırmaktadır. Ayrıca Gİ kanaldan geçerken endoskopun ve kateterin kontaminasyonu, yeterli uygun bir numunenin aspire edilememe olasılığı, alınan aspirata göre bakterilerin düzensiz dağılımı, kısıtlı tekrar edilebilirliği, doğru örnekleme engelleyen lümen içi havanın aspirasyonla alınması gibi birçok kısıtlayıcı faktör bulunmaktadır. Bunlar da yanlış negatifliklere neden olabilir. Bu kısıtlamalar nedeniyle ince bağırsak aspirat kültürü SIBO tanısında klinik pratikte pek kullanılmamaktadır.

2.2.6.2. Nefes Testleri

Tıp ve gastroenteroloji alanında 19. yüzyılın sonlarında bilimin gelişimi ile hastalıkların bakteriyel nedenlerinin keşfi yeni bilgilerin araştırılmasının önünü açmıştır. Pauling ve arkadaşlarının 250 farklı maddenin nefes ile dışarı atıldığını göstermesi, nefes testinin umut verici olabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır (65). Aşırı bakteriyel çoğalmanın intestinal fonksiyonlar ve beslenme üstüne olan etkisi 1970'lere kadar çeşitli klinik

araştırmalarla incelenmiş ve 1970'lerde Newcomer ve arkadaşları nefesteki H₂ ve CO₂'yi analiz ederek laktoz malabsorbsiyonu ile ilgili araştırma yapmış, tarama ve tanısında nefesteki H₂ düzeyinin önemiyle ilgili kanıtlar elde etmiştir (66).

Glukoz hidrojen nefes testi, 1976'da Metz ve arkadaşları tarafından ince bağırsak bakteriyel kolonizasyonun değerlendirilmesinde kullanılmış; Bond ve Levitt 1978'de alınan karbonhidratın ince bağırsaktan sindirilmeden ve emilmeden kolona ulaştığında, nefesteki H₂ konsantrasyonundaki artıştan yola çıkararak, bazı polisakkaritlerin ince bağırsakta sindirilmeden kaldığı ve emilmediği sonucuna ulaşmıştır (67,68). Bu şekilde giderek artan sayıda çalışmanın kanıtları sonucunda, emilmeyen karbonhidratların bağırsakta bakteriyel fermantasyonu sonucuyla oluşan H₂, CH₄ ve CO₂ ölçümüne dayanan nefes testleri yapılmaya başlanmıştır (69).

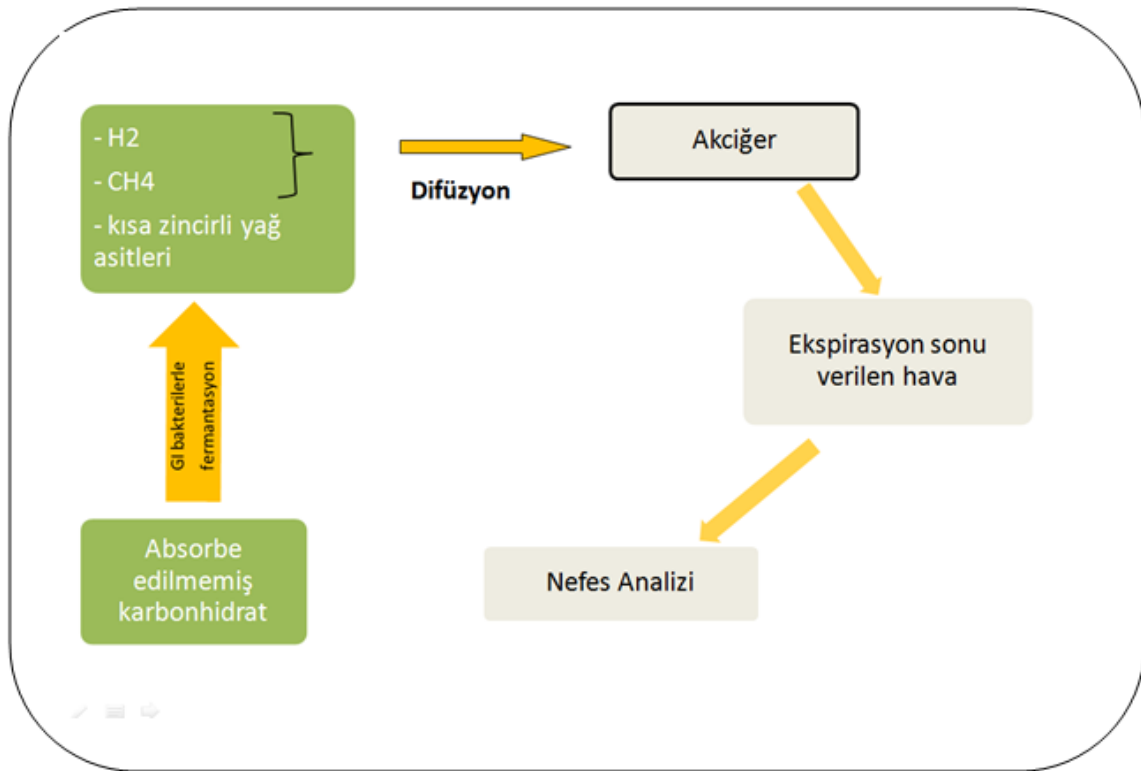
2.2.6.2.1. Nefes Testinin Temel Prensipleri

Sağlıklı bir insanda günün herhangi bir zamanında ince bağırsakta yaklaşık 30-200cc gaz bulunur. İntestinal gaz analizlerine göre gazın beş ana bileşeni bulunmaktadır: azot (%23-80), oksijen (%0,1-2,3), hidrojen (%0,6-47), metan (%0-26) ve karbon dioksit (%5,1-29).

Hidrojen (H₂), diyetle alınıp absorbe edilemeyen karbonhidrat substratlarının kolondaki bakteriler tarafından metabolize edilmesiyle üretilir. Bazı bakteriler hidrojen üretiminin yanı sıra katabolize de edebilir, bu nedenle intestinal gazdaki son hidrojen düzeyi bu iki işlemin sonucuyla meydana gelir. Metan (CH₄) gazı, aynı şekilde kolondaki bakteriler tarafından üretilir. Erişkinlerin yaklaşık üçte biri böyle bir floraya sahipken, üçte ikisinde yoktur. Bu farkın nedenleri ise açık değildir. Karbondioksit (CO₂) iki farklı kaynaktan oluşmaktadır. Gastrik asit bikarbonat ile nötralize edildiğinde büyük miktarlarda CO₂ salınımı olur, ancak bunun çoğu ince bağırsakta emilir. İkinci kaynağı ise kolonda hidrojen üretiminde olduğu gibi fermantasyon reaksiyonlarıdır. Azot (N), hem yutulmuş havadan hem de kandan kaynaklanır. Kolondaki H₂, CH₄ ve CO₂ üretimi, kolonik lümendeki parsiyel azot basıncını düşürerek kandan lümen içine difüzyona neden olur. Son olarak, gaz bileşimindeki oksijen (O₂) düzeyi, kolon bakterilerinin kullanımı nedeniyle oldukça düşüktür (70).

Bu gazlardan CO₂ hem hücreler hem de bakteriler tarafından metabolizasyon sonucu oluşurken, H₂ ve CH₄ gazları ise sadece bakteri metabolizasyonu sonucu oluşur. Hidrojen/metan nefes testleri, vücuttaki hidrojenin tek kaynağı olan kolondaki anaerobik

bakteriler tarafından yapılan karbonhidrat fermantasyonuna dayanmaktadır. Malabsorbsiyon durumunda alınan şekerin bir kısmı kolona ulaşır ve fazla hidrojen üretimi olur. Aynı prensip kolonik bakterilerin ince bağırsakta kolonize olduğu durumlarda da geçerlidir. İnce bağırsakta bu bakterilerin karbonhidratla karşılaşması erken dönemde ve büyük miktarda hidrojen gazı üretimiyle sonuçlanır. Üretilen hidrojenin bir kısmı rektuma kadar geçip gaz çıkışı ile dışarı atılır; bir kısmı da sülfid, asetat ve kısa zincirli yağ asidi yapımında kullanılır. Ancak gazın büyük çoğunluğu ise kolona ulaşmadan proksimal ince bağırsaktan sistemik dolaşıma difüze olur ve akciğerlerden solunan hava ile dışarı atılır (71, 72).



Şekil 1: Nefes Testleri Çalışma Mekanizması

CH₄ gazı, hidrojen gazında olduğu gibi bakteriyel metabolizasyon sonucu meydana gelir. Methanobrevibacter smithii ile kolonize kişilerde, H₂ gazı CO₂ ile reaksiyona girerek CH₄ ve H₂O₂ oluşur. Bu nedenle bu kişilerde, metan üretimi olmayan kişilere göre daha az H₂ gazı kana ve solunan havaya geçmiş olur ve yanlış negatifliğe sebebiyet verebilir (45, 73). Bu nedenle malabsorbsiyon sendromları ve SIBO tanısında, sadece hidrojen ile yapılan nefes testi ölçümüne kıyasla H₂ ve CH₄ gazının birlikte ölçümü daha çok fayda sağlamaktadır (74).

2.2.6.2.2. Nefes Testi Kullanım Alanları

Hidrojen nefes testleri farklı alanlarda kullanılabilir. Bu yöntemlerin hepsi bir substratın bakteriler tarafından işlenmesine dayanmaktadır. En sık olarak kullanılan substratlar ise glukoz, laktuloz, laktoz, sükroz, fruktoz veya ksiloz gibi bakterilerin kolayca metabolize edebileceği karbonhidratlardır. Bunların bakteriler tarafından sindirimi sonrası solunan havaya geçen hidrojen ve/veya metan gazı ölçümüyle testler gerçekleştirilir.

Bunun haricinde diğer bir yöntem olarak ^{13}C ve ^{14}C izotoplarıyla işaretlenmiş ksiloz veya glikolik asit kullanılıp, alınan nefes örneğinde izotopu içeren CO_2 düzeyinin ölçülmesine dayanmaktadır. SIBO tanısında ^{14}C ksiloz nefes testinin duyarlılığı %14,3-95 ve özgüllüğü %40-94 iken, hidrojen metan nefes testleri ise genel olarak %60-90 duyarlılığa ve %85 özgüllüğe sahiptir (63, 64). Ancak ^{14}C ile işaretlenmiş ksiloz nefes testi çocuklarda ve hamilelerde uygun değildir.

Hidrojen nefes testleri SIBO, laktoz, sükroz ve fruktoz malabsorbsiyonu tanısında ve oroçekal geçiş zamanının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. SIBO tanısında kültür yöntemi çoğu araştırmacı tarafından altın standart olarak kabul edilir. Ancak doğrudan değerlendirmedeki kısıtlamalar (invaziv olması, endoskopi sırasında kontaminasyon riski, uygun örneklemenin yapılamaması, bakterilerin besiyerinde üretilmesindeki zorluklar yöntemlerindeki zorluklar) tanıda çeşitli dolaylı testlerin geliştirilmesi ihtiyacını doğurmuştur. Tanısında kültür yöntemine göre düşük maliyeti ve göreceli daha basit olması nedeniyle, hidrojen nefes testleri ince bağırsaktaki kolonik bakteri çoğalmasını göstermede yaygın olarak kullanılmaktadır. SIBO tanısında en sık olarak laktuloz hidrojen nefes testi (LHNT) ve glukoz hidrojen nefes testi (GHNT) kullanılmaktadır. LHNT'nin özgüllüğü (%86) GHNT ile karşılaştırıldığında (%80) daha yüksekken, duyarlılığı ve tanısal olarak doğruluğu daha düşüktür (75).

İkinci olarak, diyetle alınan şekerlerin normal emilemediği, karbonhidrat malabsorbsiyonu gibi durumların tanısında da yeri vardır. En sık görülen karbonhidrat malabsorbsiyonu olan laktoz intoleransı tanısının yanı sıra; sükroz, fruktoz ve sorbitol gibi diğer şekerlerin emilim bozukluğu tanısında bu substratların farklı dozlarda verilmesiyle kullanılabilir. LHNT, hem SIBO tanısında hem de oroçekal geçiş zamanını değerlendirmede kullanılır. Sağlıklı kişilerde laktuloz ince bağırsakta sindirilebilir bir karbonhidrat olmadığı için, sadece kolonda kolonik bakteriler tarafından metabolize

edilebilir. Laktuloz alımıyla, hidrojen gazı seviyesinde bazale göre 20 ppm artış görüldüğü ana kadar geçen süre, oro-çekal geçiş zamanını gösterir (69).

2.2.6.2.3. Hastaların Test Öncesi Hazırlanışı

Hidrojen nefes testlerinde ince bağırsakta absorbe edilebilen basit şekerler veya edilemeyen kompleks şekerler kullanılabilir. Bu testlerde genel yaklaşımlar benzerdir. Bir günlük düşük lifli diyet ve gecedan itibaren test öncesi 12 saat süren açlık gereklidir, çünkü yüksek lifli diyet ve yavaş emilen karbonhidrat alımı nefesteki hidrojen gazı seviyesini etkileyebilir, test öncesi besin alımı hidrojen seviyesinde yükselmelere neden olabilir. Testten 2 saat öncesinde ve test sırasında sigara kullanımı ve fiziksel aktivite hidrojen yanıtında baskılanmaya neden olabileceği için kaçınılmalıdır.

Antibiyotikler ve mide asidini baskılayan ilaçlar mikrobiyotada değişikliğe neden olabileceği için test öncesi en az 4 hafta alınmamalı, ayrıca bağırsak motilitesini azaltan ilaçlar testten önceki 24 saat içinde alınmamalıdır (69).

2.2.6.2.4. Nefes Testinin Uygulanması:

Nefes testleri yapılırken nefes örneği alveosamplere toplama sistemiyle toplanır. Bu sistemde kişiye özel tek kullanımlık bir hava torbası, bu torbanın uç kısmında yine tek kullanımlık ağızlık kısmı, torbadan uygun nefes örneğinin alınabilmesi için bir enjektör ve enjektörle torba arasındaki bağlantıyı sağlayan iki yönlü musluk bulunur.



Şekil 2: Alveosamplere Toplama Sistemi

Nefes örneği toplanırken öncesinde enjektörün ucuna iki yönlü musluk takılır, iki yönlü musluğun diğer ucu da torbanın ağızlık bölgesindeki yerine takılır. Sonrasında

hastadan torbanın içine üflemesi istenir. Üflemeyle oluşan basıncın etkisiyle enjektör pistonu kendiliğinden geriye doğru giderek enjektör içine hava birikir. Bu şekilde 20 cc hava enjektöre girdikten sonra iki yollu musluk kapatılıp içindeki havanın çıkması engellenir. Alınan nefes örneği, gaz analizi cihazına verilir ve cihaz H₂, CH₄ ve CO₂ düzeylerini ölçerek bir sonuç verir.



Şekil 3: Gaz Analizi ve Ölçümü İçin Kullanılan Quintron Breathalyzer SC Cihazı

2.2.6.2.5. Test Sonuçlarının Yorumlanması:

SIBO tanısı için kullanılan glukoz hidrojen nefes testinde substrat olarak glukoz alımından önce, bazal hidrojen ve metan gazı değerleri ölçülür. Sonrasında hastaya glukoz oral olarak verilir ve 20 dakika aralıklı olarak 3 saat boyunca ekspirasyon sonu nefes örnekleri alınır. Yapılan ölçümler sonucunda;

- bazal H₂ düzeyine göre herhangi bir ölçümde ≥ 20 ppm artış olması veya
- birbirini takip eden ölçümlerde H₂ve/veya CH₄değerinde ≥ 12 ppm artış olması veCH₄ düzeyinin ≥ 10 ppm olması

durumunda test SIBO için pozitif olarak yorumlanır. Glukoz hidrojen nefes testi sonucu ile SIBO varlığı saptanamayan ancak CH₄ düzeyleri ≥ 10 ppm olan hastalarda metan pozitifliği olarak yorumlanır (69).

2.2.7. Tedavisi

SIBO'da üç ana tedavi hedefi vardır; altta yatan nedenin ve predispozan faktörlerin düzeltilmesi, gerekliyse besin desteğinin sağlanması, bakteriyel çoğalmanın tedavisi. Çalışmalarda probiyotik ve prebiyotiklerle ilgili veriler de olmasına rağmen, değişmiş mikrobiyotanın tedavisi primer olarak antibiyotiklerle yapılır. Tedavide rifaksimin,

neomisin, tetrasiklin, doksisisiklin, florokinolonlar dâhil olmak üzere çeşitli antibiyotikler kullanılmaktadır. Antibiyotik seçimi ideal olarak mikrobiyolojik spektrumuna uygun olarak aerop, anaerop, gram pozitif ve negatifleri hedef almalı, emilimi zayıf olmalı, ince bağırsak bakterilerine etki ederken kolonik bakterilere etki etmemeli ve yan etki profili hasta için uygun olmalıdır (40). Bu ihtiyaçlara yönelik olarak en uygun antibiyotik seçimin rifaksimin olduğunu gösteren çalışmalar vardır (76). SIBO ile birlikte emilim bozukluğuna bağlı vitamin ve mineral eksikliği de olabileceği için, eşlik eden B12 vitamini, demir eksikliği gibi durumlar da tedavi edilmelidir.

2.3. Bağırsak Mikrobiyotası ve Beyin

Santral Sinir Sistemi (SSS) motilite, sindirim, emilim gibi birçok intestinal fonksiyonun yürütülmesinde rol almakta olup, iki bölge aracılığıyla (submukozal ve miyenterik pleksuslar) enterik sinir sisteminin (ESS) düzenleyicisi olarak kabul edilmektedir. Yıllar içinde tıp ve bilimsel alandaki gelişmeler ve uygulanan tekniklerin geliştirilmesi sonucunda, tek yönlü bu iletişim, enterik sistemin beyindeki etkilerinin gösterilmeye başlamasıyla karşılıklı beyin-bağırsak etkileşimi olarak tanımlanmaya başlandı. Günümüzde ise bu iki organın fizyolojik ve patolojik durumlarda fonksiyon göstermesi, aksın çift yönlü uyumu sonucunda oluştuğu kabul edilmektedir (77).

Yaklaşık 100 trilyon bakteriden oluşan bağırsak florası, besin olarak alınan kompleks polisakkaritlerin parçalanmasına yardım ederek insan metabolizmasına kritik katkı sağlar (78). Aynı zamanda metabolik, koruyucu, yapısal ve histolojik fonksiyonları yerine getirerek insan sağlığının sürdürülmesinde yeri vardır (39). Her bireyin kendine özgü enterik bakteri florası vardır ve immün sistemin gelişiminde rol alır. Ayrıca son çalışmalarla SSS işlevinde bağırsak mikrobiyotasının öneminde ortaya konmaktadır (79-81).

Klinik uygulamalarda sıklıkla kullanılan geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı sonrası, dışkı florasının biyolojik çeşitliliğinin azaldığı ve laktobasiller gibi probiyotik suşların kolonizasyonunun geciktiği görülmüştür (82). İnsanlarda BBM etkileşiminin en güçlü kanıtı ise, yaklaşık 30 yıl öncesinde hepatik ensefalopatili hastalarda oral antibiyotik kullanımı sonrası gözlemlenen dramatik düzelmeye ortaya konmuştur (83). Aynı zamanda yapılan çalışmalarda ortaya çıkan veriler mikrobiyotanın depresyon ve anksiyete benzeri davranışlar üzerine etkisi olduğunu göstermekte ve son çalışmalar da disbiyozisin otizmdeki etkisini desteklemektedir (3, 84).

2.3.1. Bağırsak Mikrobiyotası

İnsanlarda bakteriyel kolonizasyon doğumla birlikte başlar ve yaşam boyu varlığı devam eder. İnsanlarda kolonflorası 10^{14} - 10^{15} bakteri içerir, bu da bağırsak bakterilerinin insan vücudundaki hücrelerden 10-100 kat daha fazla olduğu anlamına gelir (78, 85). Bağırsak mikrobiyotası, doğal ve adaptif immün fonksiyon, besinlerin işlenmesi ve diğer fizyolojik işlevler için kritik önem taşımakta olup, konak ile mutualistik bir ilişki içindedir.

Çeşitli moleküler ve metagenomik araçların geliştirilmesiyle BBM etkileşiminin yapı ve fonksiyonu daha iyi anlaşılmasına başlandı. Bağırsakta birçok bakteri florasının olduğu ve 1000'den fazla farklı bakteriyel türün olduğu anlaşıldı. Mikrobiyotada en sık bulunan iki bakteri türü Firmicutes ve Bacteroides, tüm mikrobiyotanın yaklaşık %70-75'ini oluşturmaktadır. Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria ve Verrucomicrobia ise mikrobiyotanın diğer en sık bulunan üyeleridir (86, 87). Mikrobiyotanın dinamik yapısı ve çeşitliliği gereği, detaylı analizler bakteriyel içerikte kişiden kişiye önemli bireysel farklılıklar olduğunu göstermektedir (88). Ayrıca bağırsak mikrobiyomu maternal vertikal geçiş, diyet, metabolizma, antibiyotik kullanımı, stres, yaş ve genetik gibi çeşitli faktörlerden etkilenen dinamik bir yapıdadır (3).

2.3.2. Beyin-Bağırsak-Mikrobiyota Aksı

Konakçı nörofizyolojik sistemi ve mikrobiyom arasındaki çift yönlü iletişim, ilk olarak bombesin aracılığıyla kolesistokinin sekresyonunun düzenlenmesi olarak tanımlanmasına rağmen, sonrasında bu tanım Gİ kanal ve SSS arasındaki bütün etkileşimler olarak genişletildi. Yaklaşık iki dekat önce ortaya konulan bu iletişim ağı, sonrasında genel olarak BBMaksı olarak kabul gördü. Bu aks, GİS ve beyin arasında besinsel uyarıların yanı sıra hem enfeksiyöz ve immün yollarla hem de endokrin, afferent ve efferent nöronal sinyallerden oluşan enfeksiyöz ve immün dışı yollarla fizyolojik bir sistem olarak hareket eder (89).

2.3.2.1. İmmün Sistem

İntestinal bakteriler konak ile mutualist bir yaşam içindedir. İntestinal lümende konak-mikrobiyal arayüzeyinde homeostazı korumak için, yaşam boyu fizyolojik sistemleri etkileyebilecek önemli bir rol oynamaktadır. Doğuştan olan ve adaptif immün sisteminin olgunlaşmasında ve konakçıdaki bağırsak fonksiyonlarının yürütülmesinde önemli olduğu genel olarak kabul görmektedir.

Bağırsaktan beyine olan sitokin aracılı immün uyarı iletimi, diğer iyi tanımlanmış iletişim yollarından biridir. Bağırsak mikrobiyotası ve probiyotiklerin doğal bağışıklık sistemine dolaylı yoldan etkileri ile dolaşım sistemine salınan pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinlerin düzeyinde değişime neden olup beyin fonksiyonları üzerine direkt etki edebilirler (90). Normal fizyolojik koşullarda pro-inflamatuar mediatörler kan beyin bariyerini (KBB) geçemez ancak giderekartan kanıtlar hipotalamusun median eminens, epifiz bezi, sirkumventriküler organlar gibi beynin KBB olmayan kısımlarında etki edebildiğini göstermektedir. Uyarı iletiminin son basamağında hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) aks uyarılır ve kortizol salınımına neden olur. HHA aksın uyarılması stres mekanizmalarının en güçlü uyarıcısı olarak kabul edilir ve inflamatuar bağırsak hastalıkları, irritabl bağırsak sendromugibi psikiyatrik komorbiditelerin sık görüldüğü hastalıklarla ve enfeksiyonla indüklenen depresyon ve anksiyete benzeri belirtiler bu durumla ilişkilidir (7, 91, 92).

Ayrıca stres ilişkili kas disfonksiyonunda mast hücresinden triptaz ve histamin salınımında oluşan bozuklukta sempatik sinir sistemi mast hücresi sayısını, degranülasyonunu ve aktivitesini düzenleyerek etki eder. Kortikotropin salgılatıcı faktör (Corticotropin-releasing factor; CRF) gibi diğer mast hücresi metabolitleri ise bakterilere karşı epitelyal permeabilityi artırıp sonrasında lamina propriadaki immün hücrelere ulaşımını kolaylaştırır (93).

2.3.2.2. Nöroendokrin Yolaklar

Bakteriyel patojenlerin, özellikle sinir sistemini doğrudan invaze eden bakterilerin, davranış üzerine etkileri on yıllardır bilinmektedir. Bununla birlikte, mikroorganizmaların invaziv olmayan bir şekilde konakçı nörofizyolojik sistemle etkileşime girebileceği yeni olarak ortaya çıkmaktadır. Mikrobiyal endokrinoloji kavramını ortaya çıkaran bu yolak, flora mikroorganizmalarının konakçı sinir sistemi tarafından üretilenlere tam benzer nörokimyasal maddeleri sentezleyebilme yetenekleri ile enfeksiyöz dışı ve immün aracılı olmayan yollarla da konakçı davranışını etkileyebilmektedir (94, 95). Bağırsak mikrobiyotası hem metabolit öncüllerinin hem de metabolitlerin sentezine katkı sağlayarak bu sisteme etki eder.

Triptofan, serotonin de dâhil olmak birçok biyolojik aktif maddenin öncüsü ve esansiyel bir aminoasittir (96). Triptofan metabolik yolağında, mevcut periferik triptofan miktarının büyük çoğunluğunun kinürenin yolağı ile düzenlenir. Bifidobacterium infantis'in

kinürenin konsantrasyonunu değiştirerek triptofan düzeyini artırdığını, dolaylı olarak serotonin düzeyini de artırabileceğini gösteren bazı çalışmalar vardır (97). Triptofan metabolitini insan beyninin sınırlı depolama kapasitesi vardır Bu nedenle esansiyel aminoasit olan triptofanın bağırsaktan sürekli alımı gerekecektir.

Bağırsak flora bakterileri konaktaki çeşitli metabolik reaksiyonlara katılarak safra asidi, kolin ve kısa zincirli yağ asitleri gibi metabolitlerin üretilmesinde rol oynarlar. Kompleks karbonhidratlar sindirilip sonrasında bağırsaktaki bakteriler tarafından n-bütirat, asetat ve propiyonat gibi nöroaktif özellikleri olduğu bilinen, kısa zincirli yağ asitlerine fermante edilebilir. Bu kısa zincirli yağ asitlerinin otizmle ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (11, 98).

İntestinal bakteriler ayrıca serotonin (5-HT), gama-aminobütirik asit (GABA), asetilkolin gibi birçok santral nörotransmitterleri üretebilmektedir. Yapılan alışmalarda Candida, Streptococcus, Escherichia ve Enterococcus türlerinin serotonin; Lactobacillus türlerinin asetilkolin; Bacillus türlerinin dopamin; Escherichia, Bacillus ve Saccharomyces türlerinin noradrenalin ve Lactobacillus ile Bifidobacterium türlerinin GABA üretebildiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (4, 99-101).

2.3.2.3. Nöral Yolaklar

Yiyecek alımından sonra, Gİ kanala besinlerin geçişiyle beyine bilgi veren hormonal ve kompleks nöronal cevaplar başlar. Afferent sinir lifleri (duyu nöronları) bağırsaklardan gelen bilgiyi beyinde subkortikal ve kortikal merkezlere iletir. Bu nöral yapılar intrinsik ve ekstrinsik nöral yolaklar olarak iki kısımdan oluşur. İntersik yolak, ESSve enterik reflekslerden oluşurken; ekstrinsik yolak ise bağırsak ile beyin arasındaki nöral bağlantıdan sorumludur.

Ekstrinsik duyu yolakları dört bölümden oluşur: vagal, torakolomber, lumbosakral ve viserofugal yol. Vagal, torakolomber ve lumbosakral duyu nöronları, bağırsak duvarında kimyasal ve mekanik uyaranlara cevap veren sinir sonlanmalarından meydana gelir; mukozal lamina propriada sonlanır ve epitelde sonlanmazlar. Bu nöronlar epitelde, primer olarak enteroendokrin hücrelerden, salınan sinyallerle dolaylı olarak besinleri algırlar. Vagal duyu siniri sonlanmaları enteroendokrin hücrelerden salınan CCK, GLP-1, GLP-2, 5-HT, ghrelin ve PYY reseptörü içerirler (102).

X. kraniyal sinir olan vagus hem afferent hem efferent lifleri vardır ve kalp atım hızı, bronşiyal daralma, bağırsak motilitesi gibi geniş bir alana yayılan parasempatik etkileri

vardır. Vagus liflerinin büyük bir kısmı ise duyusaldır ve birçok iç organdan SSS'ne bilgiyi aktarır. Ayrıca nikotik asetilkolin reseptörü $\alpha 7$ subünitine bağlı olarak sepsise karşı anti-inflamatuar etkileri gösterilmiştir (103).

Preklinik çalışmalar bağırsak mikrobiyotası ile beyin arasındaki iletişimde vagus sinirinin temel nöral yol olduğunu göstermektedir. Salınan bakteriyel ürünler vagus sinir sonlanmalarını uyarak asıl etkilerini gösterirler. Probiyotik bakteri *Lactobacillus rhamnosus*'un spontan vagal afferent uyarılma hızını ve intraluminal distansiyona cevapta vagal afferent uyarımı artırdığı; başka bir çalışmada ise tam trunkal vagotomi sonrası *Lactobacillus rhamnosus*'un etkilerinin kaybolduğu gözlemlenmiştir (104, 105). Ayrıca sempatik sinir sisteminin de mast hücresi aktivitesi düzenlenmesi ve bağırsak epitelyal permeabilite artışıyla immün sisteme etkileri vardır (93).

2.3.2.4. Hayvan Deneylelerinden Kanıtlar

Bağırsak mikrobiyotasının BBM aksı üstündeki düzenleyici etkilerini gösterme amacıyla mikroorganizmalardan arındırılmış ortamda yetiştirilmiş (germ-free; GF) hayvan modelleri, enfeksiyon oluşturulması, fekal mikrobiyal transplantasyon, antibiyotiklerle veya probiyotiklerle intestinal mikrobiyotanın değiştirilmesi dahil olmak üzere birçok deneysel çalışma modeli kullanılmıştır. GF hayvan deneylerinde uterin ortamın steril olması ve normal kemirgenlerde ve insanlarda Gİ kolonizasyonun postnatal dönemde oluşmasından faydalanılır. GF hayvanlar steril ortamda tutularak Gİ kolonizasyonun olması engellenir ve bu sayede normal koşullarda yetişmiş ve Gİ kolonizasyonu oluşmuş kendi türündeki diğer canlılarla karşılaştırmak mümkün olur.

BBM aksı, 1990'lardaki ilk raporlardan bu yana birçok çalışmaya konu olmuştur. Yaklaşımlarda çeşitli kısıtlamalar olmasına rağmen, bakterilerin konakçı davranışını etkileme yeteneğini gösteren ilk çalışmalardan birifarelerde *Campylobacter jejuni* kullanılarak yapılmıştır. Yapılan başka bir dizi çalışmada ise, düşük doz *Campylobacter jejuni*'nin farelerde oral olarak verilmesi sonucu, herhangi bir immün aktivasyon yokken, vagus siniri aracılığıyla anksiyete benzeri davranışı tetiklediği gösterilmiştir (9, 10).

Hayvan deneyleri arasında en dikkat çekenlerden birisi de kemirgenlerin *Toxoplasma gondii* enfeksiyonu sonrası davranış değişikliğinin görülmesi oldu. Bu çalışmada *Toxoplasma gondii* enfeksiyonlu kemirgenlerde enfeksiyon sonrası, artık kedilere karşı korku oluşmadığı, anksiyete benzeri davranışta azalmayla sonuçlandığı görüldü (106).

Başka bir çalışmada Sudo ve arkadaşları, bağırsak mikrobiyotasının HHA aksı gelişiminde rolü olduğuna dair kanıtlar elde etmiştir. Normal kontrol fareleri ve spesifik patojen içermeyen (SPI) fareler ile yetişkin GF fareler karşılaştırıldığında, GF fareler hafif bir kısıtlama stresine maruz kaldığında abartılı bir adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortikosteron salınımının olduğu görüldü. Ayrıca GF farelerde kommensal bakterilerle intestinal kolonizasyonun sağlanması sonrası stres cevabının normal düzeye gelebildiği görüldü (10).

Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise Clarke ve arkadaşları, GF hayvanlar ile normal kolonizasyonlu kontrol grubu farelerle karşılaştırdığında, GF hayvanlarda hipokampal 5-HT ve ana metaboliti 5-hidroksiindolasetik asit düzeyinin yükseldiğini gösteren kanıtlar elde etti. GF hayvanlarda ayrıca serotonin öncüsü triptofan seviyesinin de yükseldiği görülmüştür. Elde edilen bu kanıtlar mikrobiyotanın SSS'de serotonerjik etkilerinin olduğunu göstermektedir (81).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Amacı:

Bu araştırmada, yaygın görülen ve yeti yitimiyle giden majör depresif bozukluğun, SIBO ile ilişkisinin ortaya koyması amaçlanmaktadır.

3.2. Araştırma Projesi:

Bu araştırma projesi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Etik Kurulu tarafından bilimsel ve etik açıdan uygun görülüp 23.01.2019 tarihinde onaylanmıştır. Çalışmanın proje numarası KA19/02 olarak belirlenmiştir.

Araştırma, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Aile Hekimliği ve Psikiyatri Ana Bilim Dalı polikliniklerinde ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Ana Bilim Dalı polikliniğinde yürütülmüştür.

3.3. Araştırmanın Tipi:

Bu çalışma, kontrollü prospektif bir araştırmadır.

3.4. Araştırmanın Örnek Sayısı ve Örneklem Seçim Tekniği:

Araştırma öncesi yapılan ön istatistik değerlendirme çalışması ile araştırmaya 49 majör depresif bozukluk tanılı hasta ve 49 sağlıklı kontrol grubu alınması planlanmıştır. Çalışmaya alınma kriterleri; her iki grup için de 18-65 yaş arasında olmak, majör depresif bozukluk tanılı hasta grubu için remisyonda olmaması, sağlıklı kontrol grubu için ise herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmaması olarak belirlenmiştir.

Her iki grupta dışlama kriteri;

- 18-65 yaş arasında olmamak,
- Akut enfeksiyonun olması,
- Gebelik olması,
- Malignite tanısı bulunması,
- Diyabetes mellitus varlığı,
- Test öncesi 4 hafta içinde antibiyotik, probiyotik, mide asidi baskılayıcı ilaç kullanımı olması,

- Test öncesi 4 hafta içinde kolonoskopi için bağırsak hazırlığı yapılmış olması
- İmmun yetmezlik sendromu olması,

olarak belirlenmiştir. Hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet bakımından benzer bireylerden oluşturulmuştur ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ile katılmaya onay vererek kabul edenler dâhil edilmiştir.

3.5. Veri Toplama Aşaması:

Araştırma süresinde Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Aile Hekimliği, Gastroenteroloji ve Psikiyatri Ana Bilim Dalı polikliniklerine ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Ana Bilim Dalı polikliniğine başvuran hastalara ulaşılmıştır. Ayrıca kontrol grubu için sağlıklı gönüllülerle çalışılmıştır. Katılımcılara araştırma hakkında ve işlemden 1 gün öncesinde test sonucunun yanlış etkilenmemesi için uymaları gereken diyet hakkında bilgi verilmiştir. Araştırmaya katılmayı kabul edenlere bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır. Araştırma kriterlerini karşılayan ve katılmayı kabul eden, 80 katılımcıya araştırma sahibi araştırma görevlisi tarafından 13 sorudan oluşan hasta kayıt formu, 21 soruluk Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), 21 soruluk Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) ve 53 soruluk Kısa Semptom Envanteri (KSE) yüz yüze görüşme yöntemiyle uygulanmıştır. Görüşmeler ilgili polikliniklerin alan sınırları içinde, çoğunlukla kullanılmayan boş bir odada masa başında oturarak gerçekleştirilmiştir. Soru formlarının doldurulması sonrasında hastalara *Quintron Breath Tracker SC* isimli cihaz kullanılarak nefes testi uygulanmıştır.

3.5.1. Hasta Kayıt Formu:

Oluşturulan hasta kayıt formunda 4 soru demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, eğitim durumu ve medeni hali), 3 soru antropometrik ölçüm bilgileri (boy, ağırlık, VKİ) ve 5 soru GİS yakınmalarıyla (karın ağrısı, şişkinlik, gaz, diyare ve kabızlık) ilgili bilgileri sorgulanmıştır (BKZ. EK 1).

3.5.2. Beck Depresyon Ölçeği:

Depresif belirti ve tutumu değerlendiren 21 maddeden oluşan bir ölçektir. Depresyonun şiddetiyle ilgili bilgi verir. Epidemiyolojik araştırmalarda ve tedavilerin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. BDÖ skoru için 21 madde ve 4 dereceden elde edilen puanlar toplanır. Sonuç 0-9 ise depresif belirtiler yok, 10-16 ise hafif düzeyde

depresif belirtiler, 17-29 ise orta düzeyde depresif belirtiler, 30-63 ise ağır düzeyde depresif belirtiler olarak yorumlanır. Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş ve Türk toplumu için uyarlama, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (107) (BKZ EK 2).

3.5.3. Beck Anksiyete Ölçeği:

Anksiyete ve depresyon arasındaki ayrımı yapmak için geliştirilmiş, anksiyetenin somatik belirtilerine odaklanarak kaygı bozukluğunu ölçer. 21 madde ve 4 dereceden elde edilen puanlar toplanır. Sonuç 0-9 ise anksiyete belirtileri yok, 10-16 ise hafif düzeyde anksiyete belirtileri, 17-29 ise orta düzeyde anksiyete belirtileri, 30-63 ise ağır düzeyde anksiyete belirtileri olarak yorumlanır. Ölçekten alınan puanın yüksekliği, bireyin yaşadığı anksiyetenin şiddetini gösterir. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (108) (BKZ EK 3).

3.5.4. Kısa Semptom Envanteri:

Kendini değerlendirme türü bir envanter olup 53 maddeden oluşan Likert tipi bir ölçektir. Normal örneklemlerde olduğu gibi, çeşitli psikiyatrik ve medikal hastalarda da ortaya çıkabilecek bazı psikolojik semptomları yakalamak amacıyla geliştirilmiş çok boyutlu bir semptom tarama ölçeğidir. Maddeler “hiç” ve “çok fazla” ifadelerine karşılık gelen 0-4 değerleri arasında derecelendirilmiştir. Dokuz alt ölçek, üç global indeks ve ek maddelerden oluşmaktadır. Ölçeğin orijinalinde yer alan alt ölçekler, somatizasyon, obsesif-kompulsif bozukluk, kişilerarası duyarlılık, depresyon, anksiyete, hostilite, fobik anksiyete, paranoid düşünceler ve psikotizizmdir. Ölçeğin geçerliği ve güvenilirliği ile ilgili araştırmalar yapılmıştır (109) (BKZ EK 4).

3.5.5. Nefes Testi:

Araştırmaya alınan tüm hastalara glukoz hidrojen nefes testi yapılmıştır.

- Test öncesi 24 saat boyunca düşük lifli diyetle uyum göstermeleri,
- Testten önceki 12 saat boyunca bir şey yememeleri istenmiştir.
- Testten önceki 2 saat içinde sigara içilmesi ve fiziksel egzersiz yapmaları yasaklanmıştır.
- Test 08:00-11:00 saatleri arasında uygulanmıştır.

Yapılan bazal nefes ölçümünü takiben 100 kg altındakilere 250 ml su içinde 1 gr/kg glukoz (örneğin; 70 kg bir kişiye 70 g glukoz), 100 kg ve üzerinelere ise 100 g glukoz

250 cc su içerisinde içirilmiştir. Glukoz iimini takiben 3 saat boyunca aralıklarla nefes örnekleri toplanarak **Quintron Breath Tracker SC** isimli cihazda analiz edilmiştir.

- Bazal H₂ düzeyine göre herhangi bir limde ≥ 20 ppm artış olması veya
- birbirini takip eden ölçümlerde H₂ ve/veya CH₄ değerinde ≥ 12 ppm artış olması ve CH₄ düzeyinin ≥ 10 ppm olması

halinde test pozitifliği olarak yorumlanıp SIBO tanısı anlamlı kabul edilmiştir. Glukoz hidrojen nefes testi sonucu ile SIBO varlığı saptanamayan ancak CH₄ düzeyleri ≥ 10 ppm olan hastalarda metan pozitifliği olduğu kabul edilmiştir.

3.6. İstatistiksel Değerlendirme:

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistik olarak, parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda ortalama ve standart sapma; varsayımın sağlanamadığı durumlarda ortanca, minimum ve maksimum değerler verilmiştir. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak sayı (n) ve kesikli verilerde yüzde (%) değerleri verilmiştir.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu "*Shapiro-Wilk testi*" ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren verilerin hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılmasında "*T test*", normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında ise "*Mann Whitney U testi*" kullanılmıştır. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (apraz tablolarda) "*Ki-Kare ve Fisher's Exact testi*" kullanılmıştır.

Verilerin istatistiksel analizleri için "*SPSS Statistics v21.0 (Statistical Package for Social Science for Windows version 21.0, Chicago, IL, USA)*" programı kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için sınır olarak $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 45 majör depresif bozukluk tanılı hasta ve 49 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 94 kişi alınmıştır. Gruplar normal dağılım göstermektedir ve demografik özellikleri açısından homojenlik sağlanmıştır.

4.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri

Çalışmamıza katılan 94 kişinin 57'si (%60,6) kadın, 37'si (%39,4) erkeklerden oluşmaktadır. Hasta grubundaki bireylerin 29'u (%64,4) kadın, 16'sı (%35,6) erkek iken; kontrol grubundaki bireylerin 28'i (%57,1) kadın, 21'i (%42,9) erkektir. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin cinsiyet dağılımları arasında anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Hasta grubundaki bireylerin 16'sı (%35,6) lise ve altı eğitim düzeyinde, 29'u (%64,4) yüksekokul ve üniversite mezunu; kontrol grubundaki bireylerin 16'sı (%32,7) lise ve altı eğitim düzeyinde, 33'ü (%67,3) yüksekokul ve üniversite mezunudur. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin eğitim düzeyleri arasında anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Hasta grubundaki bireylerin 20'si (%44,4) bekâr, 25'i (%55,6) evli; kontrol grubundaki bireylerin 19'u (%38,8) bekâr, 30'u (%61,2) evlidir. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin medeni durumları arasında anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Hasta grubundaki bireylerin 25'i (%55,6) sigara içiyor, kontrol grubundaki bireylerin ise 7'si (%14,3) sigara içtiği saptanmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında sigara içme oranları arasındaki fark anlamlı olarak bulunmuştur. Hasta grubundaki bireylerin sigara içme oranı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde fazladır ($p<0,001$).

4.2. Katılımcıların Yaş ve BMI Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı

Çalışmaya dâhil edilen 45 MDB tanılı hasta grubundaki bireylerin yaş ortalaması $38,93\pm 15,17$, 49 sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması $35,76\pm 11,11$ 'dir. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalamaları arasında anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

MDB tanılı hasta grubundaki bireylerin BMI ortalaması $25,78\pm 4,87$, kontrol grubundaki bireyleri BMI ortalaması $24,82\pm 4,24$ olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin BMI ortalamaları arasında anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Tablo 2: Demografik özellikler

	HASTA		KONTROL		TOPLAM		Test İstatistiği	p*
	n	%	n	%	n	%		
Cinsiyet								
Kadın	29	64.4	28	57.1	57	60.6	$\chi^2 = 0.524$	0.469
Erkek	16	35.6	21	42.9	37	39.4		
Eğitim durumu								
Lise ve altı	16	35.6	16	32.7	32	34	$\chi^2 = 0.088$	0.767
Yüksek okul ve üzeri	29	64.4	33	67.3	62	66		
Medeni durum								
Bekar	20	44.4	19	38.8	39	41.5	$\chi^2 = 0.311$	0.577
Evli	25	55.6	30	61.2	55	58.5		
Sigara								
İçmiyor	20	44.4	42	85.7	62	66	$\chi^2 = 17.793$	<0.000
İçiyor	25	55.6	7	14.3	32	34		

*Ki Kare Test

Tablo 3: Yaş ve BMI Değerlerine İlişkin Veriler

	Ort.±S.Sapma		Test İstatistiği	p*
	HASTA	KONTROL		
Yaş	38.93±15.17	35.76±11.11	t=-1.150	0.253
BMI	25.78±4.87	24.82±4.24	t=-1.013	0.314

*T Test

4.3. Katılımcıların BDÖ, BAÖ VE KSE Skorlarının Gruplara Göre Dağılımı

Hasta grubundaki bireylerin BDÖ skoru ortancası 20 (16-41), kontrol grubundaki bireylerin BDÖ skoru ortancası ise 5 (0-9) olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin BDÖ skorları arasındaki fark anlamlı olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Hasta grubundaki bireylerin BDÖ skorları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir.

Hasta grubundaki bireylerin BAÖ skoru ortancası 18 (0-39), kontrol grubundaki bireylerin BAÖ skoru ortancası ise 6 (0-9) olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin BAÖ puanları arasındaki fark anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Hasta grubundaki bireylerin BAÖ skorları, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir.

Hasta grubundaki bireylerin KSE skoru ortancası 72 (0-160), kontrol grubundaki bireylerin KSE skoru ortancası ise 17 (0-44) olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin KSE skoru arasındaki fark anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Hasta grubundaki bireylerin KSE puanları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir.

Tablo 4: BDÖ, BAÖ ve KSE Skorlarına İlişkin Veriler

	Ort.±S.Sapma		Test İstatistiği	p*
	Ortanca (min-Maks)			
	HASTA	KONTROL		
BDÖ	23.20±8.74 20 (12-41)	4.86±2.85 5 (0-9)	U=0.000	<0.000
BAÖ	18.73±10.31 18 (0-39)	6.06±4.57 6 (0-22)	U=264.000	<0.000
KSE	69.64±40.69 72 (0-160)	17.63±11.93 17 (0-44)	U=249.500	<0.000

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, BAÖ: Beck Anksiyete ölçeği, KSE: Kısa Semptom Envanteri

*Mann Whitney U Testi

4.4. Katılımcıların GİS Şikâyetlerinin Gruplara Göre Dağılımı

Katılımcılara, olası eşlik edebilecek GİS yakınmalarından karın ağrısı, şişkinlik, gaz, diyare ve kabızlık olup olmadığı sorgulandı.

Hasta grubundaki bireylerin 16'sında (%35,6), kontrol grubundaki bireylerin ise 8'inde (%16,3) karın ağrısı şikâyeti saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerde karın ağrısı görülme oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Hasta grubundaki bireylerde karın ağrısı şikâyeti görülme oranı anlamlı düzeyde fazladır.

Hasta grubundaki bireylerin 16'sında (%35,6), kontrol grubundaki bireylerin ise 8'inde (%16,3) şişkinlik şikâyeti saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerde şişkinlik şikâyeti görülme oranları arasındaki fark istatistiksel anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0,05$). Hasta grubundaki bireylerde şişkinlik şikâyeti görülme oranı anlamlı düzeyde fazladır.

Hasta grubundaki bireylerin 12'sinde (%26,7), kontrol grubundaki bireylerin ise 10'unda (%20,4) gaz şikâyeti saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerde gaz şikâyeti görülme oranları arasında anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Hasta grubundaki bireylerin 9'unda (%20), kontrol grubundaki bireylerin ise 7'sinde (% 14,3) diyare şikâyeti saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerde diyare şikâyeti görülme oranları arasında anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Hasta grubundaki bireylerin 3'ünde (%6,7) kabızlık şikâyeti saptanırken, kontrol grubundaki bireylerin 1'inde (%2) kabızlık şikâyeti saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerde kabızlık şikâyeti görülme oranları arasında anlamlı fark yoktur ($p>0.05$).

Tablo 5: GİS Şikâyetlere İlişkin Veriler

	HASTA		KONTROL		TOPLAM		Test İstatistiği	p*
	n	%	n	%	n	%		
Karın ağrısı								
Yok	29	64.4	41	83.7	70	74.5	$\chi^2 = 4.562$	0.033
Var	16	35.6	8	16.3	24	25.5		
Şişkinlik								
Yok	29	64.4	41	83.7	70	74.5	$\chi^2 = 4.562$	0.033
Var	16	35.6	8	16.3	24	25.5		
Gaz								
Yok	33	73.3	39	79.6	72	76.6	$\chi^2 = 0.513$	0.474
Var	12	26.7	10	20.4	22	23.4		
Diyare								
Yok	36	80	42	85.7	78	83	$\chi^2 = 0.542$	0.461
Var	9	20	7	14.3	16	17		
Kabızlık								
Yok	42	93.3	48	98	90	95.7	$\chi^2 = 1.232$	0.346
Var	3	6.7	1	2	4	4.3		

*Ki Kare Test / Fisher's Exact Test

4.5. Katılımcıların SIBO ve Metan Pozitifliği Oranlarının Gruplara Göre Dağılımı

Hasta grubundaki bireylerin 8'inde (%17,8), kontrol grubundaki bireylerin 6'sında (%12,2) SIBO pozitifliği saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerde SIBO pozitifliği görülme oranları arasında anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$).

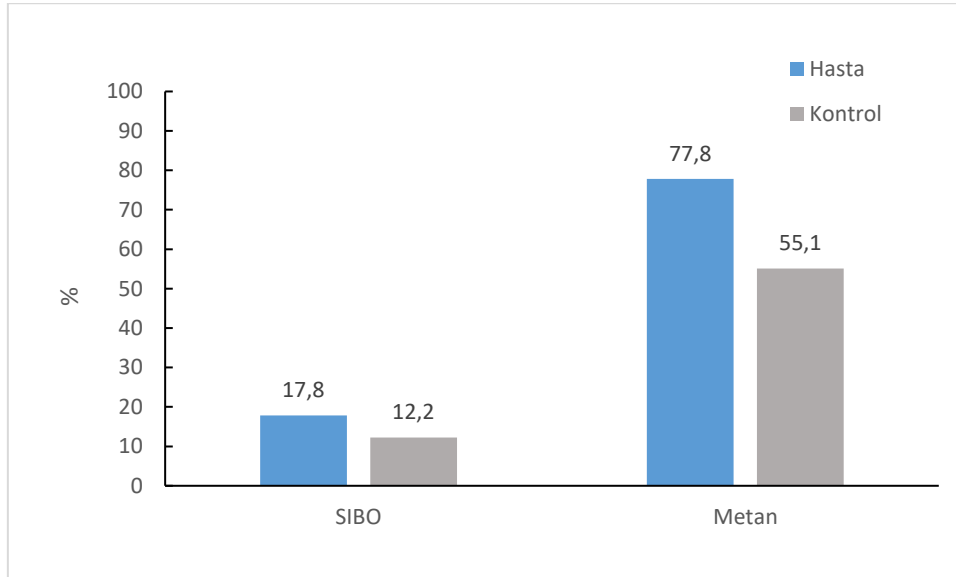
Bunun yanı sıra hasta grubundaki bireylerin 35'inde (%77,8), kontrol grubundaki bireylerin ise 27'sinde (%55,1) metan pozitifliği saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerde metan pozitifliği oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

Tablo 6: SIBO ve Metan Pozitifliğine İlişkin Veriler

	HASTA		KONTROL		TOPLAM		Test İstatistiği	p*
	n	%	n	%	n	%		
SIBO								
Pozitif	8	17.8	6	12.2	14	14.9	$\chi^2 = 0.567$	0.452
Negatif	37	82.2	43	87.8	80	85.1		
Metan								
Pozitif	35	77.8	27	55.1	62	66	$\chi^2 = 5.372$	0.020
Negatif	10	22.2	22	44.9	32	34		

*Ki Kare Test

Grafik 1: SIBO ve Metan Pozitifliği Görülme Oranları



4.6. Hasta Grubundaki Bireylerde Depresyon Düzeylerinin Dağılımı

Hasta grubundaki bireylerin 15'inin (%33,3) hafif, 19'unun (%42,2) orta, 11'inin (%24,5) ise şiddetli düzeyde depresyonu olduğu saptanmıştır.

Tablo 7: Hasta grubunda depresyon düzeyi dağılımı

	HASTA	
	n	%
Depresyon düzeyi		
Hafif (10-16)	15	33.3
Orta (17-29)	19	42.2
Şiddetli (≥ 30)	11	24.5

4.7. Hasta Grubundaki Bireylerde Depresyon Düzeylerine Göre SIBO

Pozitifliğinin Dağılımı

Hasta grubunda hafif, orta düzey ve şiddetli depresyonu olan bireylerin SIBO pozitifliği oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Şiddetli depresyonu olan bireylerde SIBO pozitifliği oranı, orta düzey depresyonu olan bireylere göre anlamlı düzeyde fazladır.

Tablo 8: Hasta grubunda depresyon düzeyine göre SIBO pozitifliği oranları

	HAFİF DEPRESYON		ORTA DÜZEY DEPRESYON		ŞİDDETLİ DEPRESYON		TOPLAM		Test istatistiği	p*
	n	%	n	%	n	%	n	%		
SIBO										
Pozitif	2	13.3	1	5.3	5	45.5	8	17.8	$\chi^2 = 6.003$	0.026
Negatif	13	86.7	18	94.7	6	54.5	37	82.2		

* Fisher's Exact Test

5. TARTIŞMA

Majör depresif bozukluk yeti yıkımıyla giden, kişinin yaşam kalitesini bozan bir sorun olup, aynı zamanda iş gücü kaybı ve sosyal kayıplarla önemli bir toplumsal sorun oluşturmaktadır. Yaşam boyu görülme sıklığı kadınlarda daha fazla olmakla birlikte %1,5 ile %19 arasında olup sık görülmektedir. Yeti kaybı açısından tüm tıbbi hastalıklar içinde en sık neden olan 4. hastalık olup, 2020 yıllarında ise iskemik kalp hastalıklarından sonra 2. sırada yer alacağı beklenmektedir (22).

MDB'un birinci basamakta hem çok sık görülmesi hem de bireysel ve toplumsal düzeyde sorunlara neden olabilmesi sebebiyle, MDB aile hekimliğinin doğrudan odak noktalarından birini oluşturmaktadır. Ayrıca GİS florasındaki bozulmanın en önemli nedenlerinden biri, günümüzde sık antibiyotik kullanımı ve başlandıktan sonra uygunsuz olarak kesilmesidir. Bu noktada poliklinik uygulamaları açısından aile hekimlerine büyük görev düştüğü kesindir.

MDB'ta etyolojik ve patofizyolojik mekanizmaların hala yeterince aydınlatılmamış olması tedavisini zorlaştırmaktadır. Uygun tedavi edilmediğinde ise kronikleşme ve sık atakla seyretme eğilimiyle yüksek tedavi maliyeti, morbidite ve mortalite oranlarıyla ciddi bireysel ve toplumsal sorunlara neden olmaktadır. Bu durum bize etyolojisinin ve ilişkili olabilecek durumların üzerine gidilmesinin önemini daha çok göstermektedir.

Duygudurum bozuklukları ve otizmde mikrobiyotanın, sağlıklı insan mikrobiyotasına göre daha farklı bakteri türlerinin baskın olarak bulunduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (2,11,110). Mikrobiyota bozulmasının değerlendirilmesinde ise, ince bağırsak aşırı bakteri çoğalması (SIBO) hastalığı varlığının araştırılması ön plana çıkmaktadır. Literatürde SIBO ve diğer hastalıklarla ilişkisiyle ilgili az sayıda çalışma olmasına rağmen, son yıllarda bu konularda çalışmaların arttığı görülmektedir. Majör depresif bozukluk veya duygudurum bozukluklarıyla ilişkisini göstermeye çalışan çalışma sayısı ise daha az sayıda kalmıştır.

Hayvan modellerinde bağırsak mikrobiyota ve duygudurum bozuklukları arasında çeşitli bağlantılar kurulmuştur. Lyte M. ve arkadaşlarının C. Jejuni enfeksiyonunun davranış üzerine etkisini değerlendirmek için 68 fareyle yaptığı prelinik çalışmada, anksiyete düzeylerini yöntem olarak açık ve kapalı kollu labirente giriş sayısı; açık, kapalı ve merkez labirente harcanan zaman; baş daldırma ve zaman geçirmek için harcanan zaman ile değerlendirmişler; enfekte farelerde kontrol grubuna göre labirente harcanan zaman, kapalı

kollu labirente giriş sayısı ve zaman geçirmek için harcanan zamanda aralarındaki fark anlamlı bulunmuştur ve enfekte farelerin kontrol grubuna göre anksiyöz davranışlar sergilediği gösterilmiştir (9).

Sudo N. ve arkadaşlarının stres cevabına karşı postnatal mikrobiyal kolonizasyonun HPA aksına etkisini değerlendirdiği çalışmada toplam 102 fareyle gerçekleştirmiş ve yöntem olarak konik tüpe yerleştirilip akut kısıtlama stresi oluşturulduktan sonra öldürülerek, iki saat içerisinde 30 dakika aralıklarla kısıtlama stres yanıtı ölçülmüş. GF farelerin gnotobiyotik ortamda yetiştirilmiş farelere göre kısıtlama stresine karşı HPA aksı cevabında daha duyarlı olduğunu, ayrıca BDNF düzeyinin korteks ve hipokampusta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Böylece normal kolonizasyonla yetişmiş fareler, GF farelere göre anlamlı olarak daha az stres yanıtı geliştirdiğini bulmuşlardır (10).

Literatürde hayvan modellerinin yanı sıra ince bağırsak ve kolon florasının değişimi ile duygudurum bozuklukları arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçlayan çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalar fekal mikrobiyotanın analizine dayanarak bakteri türü değişimiyle ilgili veri elde etmeye çalışmaktadır.

Jiang H. ve arkadaşlarının MDB tanılı hastalarda fekal mikrobiyota bileşeninin değiştiğini göstermek amacıyla 2015'te yaptığı çalışmada 29'u aktif depresyon, 17'si tedaviye yanıt vermiş MDB tanılı olmak üzere 46 hasta ve 30 sağlıklı bireyi çalışmaya dahil etmiş ve hastalardan alınan fekal örnekleri elektroforez yöntemiyle bakteri DNA analizi yapılmış. Aktif depresyonu olanlar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında Bacteroidetes ve Proteobacteria türlerinin anlamlı derecede daha fazla olduğu, Firmicutes türünün ise belirgin şekilde daha düşük bulundu. Ancak bu anlamlı fark bulguları tedavi yanıtı olan depresyonlularda değil, sadece aktif depresyonu olanlarda bulundu (2). Naseribafrouei ve arkadaşları ise 37 depresyon tanılı ve 18 sağlıklı kişiyle yaptığı çalışmalarında depresyon ile mikrobiyota değişimi arasında anlamlı bir fark bulmamıştır (11).

Lin P. ve arkadaşlarının çalışmasında 60 MDB tanılı ve 60 sağlıklı kişide fekal örneklerde elektroforez ile DNA analizi yapılmış; çalışmada hasta grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, Firmicutes türünü daha çok, Bacteroidetes türünü ise daha az sayıda bulmuşlardır (111).

Floradaki değişime klinik anlamda bir hastalık olarak bakıldığında ise ince bağırsaktaki aşırı bakteriyel çoğalma (SIBO) durumu olarak karşımıza çıkmakta; ince bağırsağın proksimalinde bakteri sayısının artışı ve/veya bakteri türünün değişmesi olarak tanımlanmaktadır ve malabsorbsiyona ve diğer fizyolojik fonksiyonların bozulmasına neden

olur. SIBO metabolik, fizyolojik birçok fonksiyon üstüne etkisi olması nedeniyle sadece GİS hastalıklarıyla değil, parkinson hastalığı, obezite ve otizm gibi hastalıkla ilişkisi de araştırılmış ve gösterilmiştir (11,40,50,49,77).

Roland ve arkadaşlarının 2017'de yaptığı SIBO ve obezite ilişkisiyle ilgili çalışmada, obez kişilerde (%88,9) obez olmayanlara göre (42,9) daha çok SIBO bulunduğu gösterilmiştir (113). Obezite ile mikrobiyota ilişkisinin incelendiği Ley ve arkadaşlarının çalışmasına göre obezite ile Bacteroidetes-Firmicutes oranının azaldığı, kilo verme sonrasında oranın arttığı gösterilmiştir (112).

Niu ve arkadaşlarının 2016'da 182 parkinson hastası ve 200 parkinson olmayan kişilerden oluşan kontrol grubuyla yaptığı çalışmada, parkinson ile SIBO görülme sıklığı arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür (44).

Wang ve arkadaşlarının 2018'de yayınlanan, 310 otizm tanılı çocuk ve 1240 sağlıklı çocuk dahil edilerek yapılan çalışmaya göre, otizm tanılı grupta SIBO sıklığının anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuştur (114).

Literatürde mikrobiyota ile duygudurum bozukluğu ilişkisini değerlendiren az sayıda çalışma olmasına rağmen, SIBO ile duygudurum bozukluğu ilişkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda MDB tanılı olanlar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında SIBO pozitifliği açısından anlamlı bir fark görülmezken, metan pozitifliği anlamlı olarak daha fazla görülmüştür. Hasta grubunda SIBO pozitifliği %17,8 görülürken, kontrol grubunda %12,2 görülmüştür. Yapılan bazı çalışmalarda kontrol grubundaki SIBO pozitifliği %1 ile %7 arasında bulunurken, bizim çalışmamızda kontrol grubundaki SIBO pozitifliği (%12,2) daha yüksek bulunmuştur. Kontrol grubundaki SIBO pozitifliğini %11-13 gösteren az sayıda çalışma bulunsa da, bu çalışmalarla karşılaştırıldığında tanı kriterleri bizim çalışmamızdaki tanı kriterlerine göre daha esnek olduğu görülmektedir. Bu durum çalışmamızı istatistiksel olarak etkilemiş olabilir.

Birçok çalışmada farklı kriterlerin SIBO pozitifliği olarak kabul edildiği görülmektedir. Rana ve arkadaşlarının 2013 yılındaki çalışmasında ve Ricci ve arkadaşlarının 2017'deki çalışmasında H₂ ve/veya CH₄ düzeyinde ölçümlerde bazal değere göre ≥ 12 ppm artış görülmesi pozitif olarak kabul edilmiş; Rana ve arkadaşlarının 2014'te yaptıkları çalışmada iki ölçümde H₂ seviyesinde bazal değere göre ≥ 10 ppm artış pozitif kabul edilmiş; Niu ve arkadaşlarının 2016'daki bir çalışmasına göre ise açlık değerinden H₂'de ≥ 20 ppm veya CH₄'te ≥ 10 ppm artış tanı kriteri olarak kabul edilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise Kuzey Amerika Konsensus'unun önerisi de sağlanarak, SIBO tanısında H₂ bazal değerine göre ≥ 20 ppm artış görülmesi; veya H₂/CH₄ değerinde birbirini takip eden ölçümlerde ≥ 12 ppm artış olması ve CH₄ ≥ 10 ppm olması durumunda SIBO açısından pozitif kabul edilmiştir. Tanı kriteri açısından diğer çalışmalara göre daha katı koşulların kullanılması, çalışmamıza istatistiksel olarak etki etmiş olabilir.

Çalışmamızda ayrıca metan pozitifliği hasta grubunda %77,8 görülürken, kontrol grubunda %55,1 olarak görülmüş ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). CH₄ gazı oluşumunda, metan üretimi yapan bakterilerle H₂ gazı CO₂ ile reaksiyona girerek CH₄ ve H₂O₂ oluşturulur. Bu oluşum basamağında CH₄ üretilirken, H₂ gazının kullanılması H₂ düzeyinde azalmaya neden olabilir. SIBO tanısında H₂ ve CH₄ gazı seviyelerinin ayrı ayrı değerlendirilmesi, bir bütün olarak kullanılmaması, özellikle metan pozitif kişilerde SIBO ile ilgili sonucu etkilemiş olabilir ve yanlış negatifliğe neden olabilir.

Çalışmamızda diğer bir bulgu olarak sigara kullanımında MDB tanılı hasta grubunda kontrol grubuna göre fark anlamlı olarak bulundu. Pek çok çalışmada da gösterilen bu sonuç, depresyon varlığında bireylerin bağımlılık eğiliminin arttığını tekrar göstermektedir.

Depresyon belirtileri şiddeti açısından bakıldığında, çalışmamızda şiddetli depresyonu olanlarda SIBO pozitifliği oranı (%45,5), orta düzey (%5,3) ve hafif (%13,3) depresyonu olanlara göre anlamlı düzeyde daha fazla olarak bulunmuştur ($p < 0,05$).

Çalışma kısıtlılığı açısından, depresif belirtilerin şiddetinin görece düşük olması, hasta grubunda SIBO pozitifliği oranını negatif yönde etkilemiş olabilir. Ayrıca daha çok hasta sayısıyla yapılmasının, SIBO pozitifliğinde anlamlılığı artırabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma ile majör depresif bozukluk ile SIBO arasındaki ilişkinin gösterilmesini amaçladık.

MDB'un etyolojisi ve patogenezi hala tam olarak aydınlatılmadığı için, bu hastalarda nedene yönelik tedavi yapmak veya tedaviyi zorlaştıran faktörleri ortadan kaldırmak çoğu zaman mümkün olmamaktadır. İlişkili olabilecek SIBO gibi bozuklukların ortaya konması, hastalığın daha iyi anlaşılmasını sağlayıp, tedaviyi ve hastalığın yönetimini kolaylaştırabilir. MDB ve diğer duygudurum bozukluklarında tedavide karşılaşılan zorlukların azaltılmasında yeni yaklaşımlar getirebilir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktaydı. İlk olarak nispeten az sayıda hasta ve kontrol grubu alındı ve hastaların tamamı şiddetli düzeyde semptomları olan hastalar değildi. Hastaların belirtilerinin şiddetinin görece düşük olması, hasta grubunda SIBO pozitifliği oranını olumsuz yönde etkilemiş olabilir.

Diğer bir kısıtlılık ise SIBO tanısında kullanılan tanı kriterlerinde H_2 ve CH_4 gazı seviyelerinin ayrı ayrı değerlendirilmesi, bir bütün olarak tanıda kullanılmamasıdır. CH_4 gazı, metan üreten *Methanobrevibacter smithii* türü bakteriler tarafından H_2 ve CO_2 kullanılarak sentezlenir. *Methanobrevibacter smithii* ile kolonize kişilerde, CH_4 üretimi nedeniyle H_2 düzeylerinde azalma oluşabilir. Bu durum da metan pozitifliği olan kişilerde bu tanı kriterleriyle SIBO'da yanlış negatifliğe neden olabilir. İleride SIBO tanısında H_2 ve CH_4 seviyesindeki yükselmelerin ayrı ayrı kullanılmasının yanı sıra, H_2 ve CH_4 gazı toplamının tanı kriterlerine dahil edilmesi, SIBO'nun daha doğru tanı almasını sağlayabilir.

Çalışmamızda metan pozitifliği açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki fark anlamlı olarak bulunurken, SIBO pozitifliği açısından gruplar arasında anlamlı düzeyde fark görülmedi. Tanı kriterlerinde H_2 ve CH_4 düzeyi toplamının olduğu bir tanılama sistemi kullanıldığında, çalışmamızdaki SIBO pozitif hasta sayısının da kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde fark oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Özet olarak, bu çalışmada SIBO ile MDB arasında anlamlı bir ilişki bulunmasa da son yıllarda oldukça dikkat çeken bağırsak-beyin etkileşimiyle ilgili çalışmalar, duygudurum bozuklukları ile SIBO arasındaki ilişki hakkında umut vermektedir. Gelecekte olası rolüyle ilgili daha net bilgiler elde edilmesi için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006 Nov;163(11):1905-17.
2. Jiang, H., Ling, Z., Zhang, Y., Mao, H., Ma, Z., Yin, Y., et al. (2015). Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav. Immun.* 48, 186–194. doi: 10.1016/j.bbi.2015.03.016.
3. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013 May;36(5):305-12. doi: 10.1016/j.tins.2013.01.005.
4. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2012 Oct;13(10):701-12. doi: 10.1038/nrn3346.
5. Cryan JF, O'Mahony SM. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterol Motil.* 2011 Mar;23(3):187-92. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01664.x.
6. Forsythe P, Sudo N, Dinan T, Taylor VH, Bienenstock J. Mood and gut feelings. *Brain Behav Immun.* 2010 Jan;24(1):9-16. doi: 10.1016/j.bbi.2009.05.058.
7. Dinan TG, Cryan JF. Brain-Gut-Microbiota Axis and Mental Health. *Psychosom Med.* 2017 Oct;79(8):920-926. doi: 10.1097/PSY.0000000000000519.
8. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest.* 2015 Mar 2;125(3):926-38. doi: 10.1172/JCI76304.
9. Lyte M, Varcoe JJ, Bailey MT (1998) Anxiogenic effect of subclinical bacterial infection in mice in the absence of overt immune activation. *Physiol Behav* 65: 63–68.
10. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, Kubo C, Koga Y. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol.* 2004 Jul 1;558(Pt 1):263-75.
11. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linlökken A, Wilson R, Rudi K. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil.* 2014 Aug;26(8):1155-62. doi: 10.1111/nmo.12378.
12. Messaoudi M, Violle N, Bisson JF, Desor D, Javelot H, Rougeot C. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and

Bifidobacterium longum R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes*. 2011 Jul-Aug;2(4):256-61. doi: 10.4161/gmic.2.4.16108.

13. Benton D, Williams C, Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *Eur J Clin Nutr*. 2007 Mar;61(3):355-61.

14. Logan AC, Venket Rao A, Irani D. Chronic fatigue syndrome: lactic acid bacteria may be of therapeutic value. *Med Hypotheses*. 2003 Jun;60(6):915-23.

15. Rao AV, Bsted AC, Beaulne TM, Katzman MA, Iorio C, Berardi JM, Logan AC. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathog*. 2009 Mar 19;1(1):6. doi: 10.1186/1757-4749-1-6.

16. Salem A, Ronald BC (2014) Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO). *J Gastroint Dig Syst* 4: 225. doi:10.4172/2161-069X.1000225.

17. Addolorato G, Mirijello A, D'Angelo C, Leggio L, Ferrulli A, Abenavoli L, Vonghia L, Cardone S, Leso V, Cossari A, Capristo E, Gasbarrini G. State and trait anxiety and depression in patients affected by gastrointestinal diseases: psychometric evaluation of 1641 patients referred to an internal medicine outpatient setting. *Int J Clin Pract*. 2008 Jul;62(7):1063-9. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01763.x.

18. Logan AC, Katzman M. Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. *Med Hypotheses*. 2005;64(3):533-8.

19. Rihmer Z, Angst J. (2007). Duygudurum Bozuklukları: Epidemiyoloji. In: Sadock B, Sadock V, eds. Aydın H, Bozkurt A, (çev. eds). Türkçe: Kaplan & Sadock's Comprehensive Text book of Psychiatry. 8. Baskı. Ankara: Öncü Basımevi, 1575-1582.

20. Üstün TN, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJL. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *British Journal of Psychiatry*, 200; 184: 386-392.

21. Ferrari A, Somerville AJ, Baxter A, Norman R, Patten S, Vos T, Whiteford H. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. *Psychological Medicine* 2013; 43: 471–481.

22. Işık E., Işık U., Taner Y.(2013), Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar; Ziraat Gurup Matbaacılık, Ankara.

23. Kessler, R.C., et al., The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, 2003. 289(23): p. 3095-105.

24. Ünal, B., et al., Türkiye kronik hastalıklar ve risk faktörleri sıklığı çalışması. Ankara: Sağlık Bakanlığı, 2013.

25. Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal bozuklukların tanısai ve sayımsai el kitabı. 5.baskı. (Köroğlu E, Çev.). Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2013.
26. Lam RW, Mok H. Depression. 1. Baskı, New York: Oxford University Press, 2008: 41-56.
27. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet.* 2012 Jul 10;13(8):537-51. doi: 10.1038/nrg3240.
28. Rosenblat, J. D., Cha, D. S., Mansur, R. B., and McIntyre, R. S. (2014). Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 53, 23–34. doi: 10.1016/j.pnpbp. 2014.01.013.
29. Zhao, F., Yang, J., and Cui, R. (2017). Effect of hypoxic injury in mood disorder. *Neural. Plast.* 2017, 1–10. doi: 10.1155/2017/69 86983.
30. Pralong, E., Magistretti, P., and Stoop, R. (2002). Cellular perspectives on the glutamate-monoamine interactions in limbic lobe structures and their relevance for some psychiatric disorders. *Prog. Neurobiol.* 67, 173–202. doi: 10.1016/s0301-0082(02)00017-5.
31. Castren, E., and Kojima, M. (2017). Brain-derived neurotrophic factor in mood disorders and antidepressant treatments. *Neurobiol. Dis.* 97, 119–126. doi: 10.1016/j.nbd.2016.07.010.
32. Neuroendocrine profiles in mood disorders. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 6, 191–197. doi: 10.1017/s1461145703003407.
33. Duygudurum Bozuklukları. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları'nda, Prof. Dr. M. Orhan Öztürk, Prof. Dr. N. Aylin Uluşahin, Gözden geçirilmiş ve yenilenmiş 13.baskı, Ankara 2015, s.273.
34. Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal bozuklukların tanısai ve sayımsai el kitabı. 5.baskı. (Köroğlu E, Çev.). Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2013.
35. Lam RW, Mok H. Depression. 1. Baskı, New York: Oxford University Press, 2008: 41-56.
36. Oğuz Karamustafalıoğlu, Hüseyin Yumrukçal. Depression and anxiety disorders. *SETB.* 2011; 45(2): 65-74.
37. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Applications. 3. Baskı, New York: Cambridge University Press, 2008: 511-666.
38. Bäckhed, F., Ley, R., Sonnenburg, J., Peterson, D., and Gordon, J. (2005). Hostbacterial mutualism in the human intestine. *Science* 307, 1915–1920. doi: 10.1126/science.1104816.

39. Prakash S, Rodes L, Coussa-Charley M, et al. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biologics* 2011;5:71–86.
40. Ghoshal UC, Ghoshal U. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Other Intestinal Disorders. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017 Mar;46(1):103-120. doi: 10.1016/j.gtc.2016.09.008.
41. Reddymasu SC, Sostarich S, McCallum RW. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: are there any predictors? *BMC Gastroenterol* 2010;10:23.
42. Virally-Monod M, Tielmans D, Kevorkian JP, Bouhnik Y, Flourie B, et al. (1998) Chronic diarrhoea and diabetes mellitus: prevalence of small intestinal bacterial overgrowth. *Diabetes Metab* 24: 530-536.
43. Maslennikov R, Pavlov C, Ivashkin V. Small intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis: systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int.* 2018 Nov;12(6):567-576. doi: 10.1007/s12072-018-9898-2.
44. Niu XL, Liu L, Song ZX, Li Q, Wang ZH, Zhang JL, Li HH. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in Chinese patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2016 Dec;123(12):1381-1386.
45. Quigley, Eamonn MM, Ahmed Abu-Shanab. Small intestinal bacterial overgrowth. *Infectious Disease Clinics* 24 2010; (4):943-959.
46. Suri J, Kataria R, Malik Z, Parkman HP, Schey R. Elevated methane levels in small intestinal bacterial overgrowth suggests delayed small bowel and colonic transit. *Medicine (Baltimore).* 2018;97: e10554.
47. Tursi A. Gastrointestinal motility disturbances in celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:642-645.
48. Posserud I, Stotzer PO, Björnsson ES, Abrahamsson H, Simrén M (2007) Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 56: 802-808.
49. Pimentel M, Soffer EE, Chow EJ, et al. Lower frequency of MMC is found in IBS subjects with abnormal lactulose breath test, suggesting bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci.* 2002;47:2639-2643.
50. Strid H, Simren M, Stotzer PO, et al. Patients with chronic renal failure have abnormal small intestinal motility and a high prevalence of small intestinal bacterial overgrowth. *Digestion.* 2003;67:129-137.
51. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2014 Jan;60(1):197-209. doi: 10.1016/j.jhep.2013.07.044.

52. Van Felius ID, Akkermans LMA, Bosscha K, et al. Interdigestive small bowel motility and duodenal bacterial overgrowth in experimental acute pancreatitis. *Neurogastroenterol Motil.* 2003;15:267-276.
53. Sachdev AH, Pimentel M. Gastrointestinal bacterial overgrowth: pathogenesis and clinical significance. *Ther Adv Chronic Dis.* 2013 Sep;4(5):223-31. doi: 10.1177/2040622313496126
54. Bouhnik Y, Alain S, Attar A, et al. Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1327–31.
55. Vantrappen G, Janssens J, Hellemans J, et al. The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine. *J Clin Invest* 1977;59:1158–66.
56. Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:483–90.
57. Nakamura K, Sakuragi N, Takakuwa A, et al. Paneth cell alpha-defensins and enteric microbiota in health and disease. *Biosci Microbiota Food Health* 2016;35:57–67.
58. Ghoshal UC, Srivastava D. Irritable bowel syndrome and small intestinal bacterial overgrowth: meaningful association or unnecessary hype. *World J Gastroenterol* 2014;20:2482–91.
59. Pimentel M, Kong Y, Park S. IBS subjects with methane on lactulose breath test have lower postprandial serotonin levels than subjects with hydrogen. *Dig Dis Sci* 2004;49:84–7.
60. Giannella RA, Broitman SA, Zamcheck N (1972) Competition between bacteria and intrinsic factor for vitamin B 12 : implications for vitamin B 12 malabsorption in intestinal bacterial overgrowth. *Gastroenterology* 62: 255-260.
61. Camilo E, Zimmerman J, Mason JB, et al. Folate synthesized by bacteria in the human upper small intestine is assimilated by the host. *Gastroenterology* 1996; 110:991–8.
62. Ghoshal U, Ghoshal UC, Ranjan P, et al. Spectrum and antibiotic sensitivity of bacteria contaminating the upper gut in patients with malabsorption syndrome from the tropics. *BMC Gastroenterol* 2003;3:9.
63. Khoshini R, Dai SC, Lezcano S, et al. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 2008;53:1443–54.

64. Ghoshal UC, Srivastava D, Ghoshal U, et al. Breath tests in the diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome in comparison with quantitative upper gut aspirate culture. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:753–60.
65. Pauling L, Robinson AB, Teranishi R, Cary P. Quantitative analysis of urine vapor and breath by gas–liquid partition chromatography. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 68 (10): 2374–2376, 1971.
66. Newcomer AD, McGill DB, Thomas PJ, Hofmann AF. Prospective comparison of indirect methods for detecting lactase deficiency. *New England Journal of Medicine* 293 (24): 1232–1236, 1975.
67. Metz G, Gassull MA, Drasar BS, Jenkins DJ, Blendis LM. Breath-hydrogen test for small-intestinal bacterial colonisation. *Lancet* 1 (7961): 668-669, 1976.
68. Bond JH, Levitt MD. Effect of dietary fiber on intestinal gas production and small bowel transit time in man. *The American journal of clinical nutrition* 31 (10): 169-174, 1978.
69. Rana SV, Malik A. Hydrogen breath tests in gastrointestinal diseases. *Indian J Clin Biochem.* 2014 Oct;29(4):398-405. doi: 10.1007/s12291-014-0426-4.
70. Babb RR. Intestinal gas. *West J Med.* 1977 Oct;127(4):362-3.
71. Gabrielli M, D'Angelo G, Di Rienzo T, Scarpellini E, Ojetti V. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in the clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17 Suppl 2:30-5. Review.
72. Levitt MD. Volume and composition of human intestinal gas determined by means of an intestinal washout technic. *N Engl J Med.* 1971 Jun 24;284(25):1394-8.
73. Rana S.V. & S. B. Bhardwaj (2008) Small intestinal bacterial overgrowth, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 43:9, 1030-1037, DOI: 10.1080/00365520801947074.
74. de Lacy Costello BP, Ledochowski M, Ratcliffe NM. The importance of methane breath testing: a review. *J Breath Res.* 2013 Jun;7(2):024001. doi: 10.1088/1752-7155/7/2/024001.
75. Ghoshal UC, Ghoshal U, Das K, Misra A. Utility of hydrogen breath tests in diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in malabsorption syndrome and its relationship with oro-cecal transit time. *Indian J Gastroenterol.* 2006 Jan-Feb;25(1):6-10.
76. DuPont HL. Therapeutic effects and mechanisms of action of rifaximin in gastrointestinal diseases. *Mayo Clin Proc* 2015;90:1116–24.

77. Lerner A, Neidhöfer S, Matthias T. The Gut Microbiome Feels of the Brain: A Perspective for Non-Microbiologists. *Microorganisms*. 2017 Oct 12;5(4). pii: E66. doi: 10.3390/microorganisms5040066.
78. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA, Fraser-Liggett CM, Nelson KE. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006 Jun 2;312(5778):1355-9.
79. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, Qian Y, Björkholm B, Samuelsson A, Hibberd ML, Forssberg H, Pettersson S. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Feb 15;108(7):3047-52. doi: 10.1073/pnas.1010529108.
80. Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil*. 2011 Mar;23(3):255-64, e119. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01620.x.
81. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry*. 2013 Jun;18(6):666-73. doi: 10.1038/mp.2012.77.
82. Bennet R, Eriksson M, Nord CE. The fecal microflora of 1-3-month-old infants during treatment with eight oral antibiotics. *Infection*. 2002 Jun;30(3):158-60.
83. Morgan MY. The treatment of chronic hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology*. 1991 Oct;38(5):377-87.
84. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linløkken A, Wilson R, Rudi K. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil*. 2014 Aug;26(8):1155-62. doi: 10.1111/nmo.12378.
85. Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol*. 1977;31:107-33.
86. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J; MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010 Mar 4;464(7285):59-65. doi: 10.1038/nature08821.

87. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005 Jun 10;308(5728):1635-8.
88. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 2009 Dec 18;326(5960):1694-7. doi: 10.1126/science.1177486.
89. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:453-66.
90. El Aidy S, Dinan TG, Cryan JF. Immune modulation of the brain-gut-microbe axis. *Front Microbiol*. 2014 Apr 7;5:146. doi: 10.3389/fmicb.2014.00146.
91. Capuron L, Hauser P, Hinze-Selch D, Miller AH, Neveu PJ. Treatment of cytokine-induced depression. *Brain Behav Immun*. 2002 Oct;16(5):575-80.
92. Abautret-Daly Á, Dempsey E, Parra-Blanco A, Medina C, Harkin A. Gut-brain actions underlying comorbid anxiety and depression associated with inflammatory bowel disease. *Acta Neuropsychiatr*. 2018 Oct;30(5):275-296. doi: 10.1017/neu.2017.3.
93. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015 Apr-Jun;28(2):203-209.
94. Lyte M. The role of microbial endocrinology in infectious disease. *J Endocrinol*. 1993 Jun;137(3):343-5.
95. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior. *PLoS Pathog*. 2013;9(11):e1003726. doi: 10.1371/journal.ppat.1003726.
96. Ruddick JP, Evans AK, Nutt DJ, Lightman SL, Rook GA, Lowry CA. Tryptophan metabolism in the central nervous system: medical implications. *Expert Rev Mol Med*. 2006 Aug 31;8(20):1-27.
97. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*. 2010 Nov 10;170(4):1179-88. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.08.005.
98. MacFabe, D. F., Cain, N. E., Boon, F., Ossenkopp, K. P. & Cain, D. P. Effects of the enteric bacterial metabolic product propionic acid on object-directed behavior, social behavior, cognition, and neuroinflammation in adolescent rats: relevance to autism spectrum disorder. *Behav. Brain Res*. 217, 47–54 (2011).

99. Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol.* 2012 Aug;113(2):411-7. doi: 10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x.
100. Mittal, R., Debs, L. H., Patel, A. P., Nguyen, D., Patel, K., O'Connor, G., et al. (2017). Neurotransmitters: the critical modulators regulating gut-brain axis. *J. Cell Physiol.* 232, 2359–2372. doi: 10.1002/jcp.25518
101. Asano, Y., Hiramoto, T., Nishino, R., Aiba, Y., Kimura, T., Yoshihara, K., et al. (2012). Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 303, G1288–G1295. doi: 10.1152/ajpgi.00341.2012
102. Furness JB, Rivera LR, Cho HJ, Bravo DM, Callaghan B. The gut as a sensory organ. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013 Dec;10(12):729-40. doi: 10.1038/nrgastro.2013.180.
103. Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S, Li JH, Wang H, Yang H, Ulloa L, Al-Abed Y, Czura CJ, Tracey KJ. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature.* 2003 Jan 23;421(6921):384-8.
104. Perez-Burgos A, Wang B, Mao YK, Mistry B, McVey Neufeld KA, Bienenstock J, Kunze W. Psychoactive bacteria *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) elicits rapid frequency facilitation in vagal afferents. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013 Jan 15;304(2):G211-20. doi: 10.1152/ajpgi.00128.2012.
105. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Sep 20;108(38):16050-5. doi: 10.1073/pnas.1102999108.
106. Berdoy M, Webster JP, Macdonald DW (2000) Fatal attraction in rats infected with *Toxoplasma gondii*. *Proc Biol Sci* 267: 1591–1594.
107. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961 Jun;4:561-71. Hisli N: Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenirliği. *Psikoloji Dergisi* 1989;7:8-13
108. Ulusoy M, Şahin NH, Erkmen H. Turkish Version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric Properties. *Journal of Cognitive Psychotherapy;* 1998; 12, 163-172
109. Şahin NH, Batıgün AD, Uğurtaş S. Kısa Semptom Envanteri (KSE): Ergenler İçin Kullanımının Geçerlik, Güvenirlik ve Faktör Yapısı. *Türk Psikiyatri Dergisi,* 2002; 13(2):125-135

110. Cenit, M. C., Sanz, Y., and Codoner-Franch, P. (2017). Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. *World J. Gastroenterol.* 23, 5486–5498. doi: 10.3748/wjg.v23.i30.5486.
111. Lin P, Ding B, Feng C, Yin S, Zhang T, Qi X, Lv H, Guo X, Dong K, Zhu Y, Li Q. *Prevotella* and *Klebsiella* proportions in fecal microbial communities are potential characteristic parameters for patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2017 Jan 1;207:300-304. doi: 10.1016/j.jad.2016.09.051.
112. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006 Dec 21;444(7122):1022-3.
113. Roland BC, Lee D, Miller LS, Vegesna A, Yolken R, Severance E, Prandovszky E, Zheng XE, Mullin GE. Obesity increases the risk of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). *Neurogastroenterol Motil.* 2018 Mar;30(3). doi: 10.1111/nmo.13199.
114. Wang L, Yu YM, Zhang YQ, Zhang J, Lu N, Liu N. Hydrogen breath test to detect small intestinal bacterial overgrowth: a prevalence case-control study in autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2018 Feb;27(2):233-240. doi: 10.1007/s00787-017-1039-2.

8. EKLER

Ek 1: Hasta Kayıt Formu

Adı Soyadı:

Hasta No:

1. Demografik Özellikler:

- Yaş:
- Cinsiyet:
- Boy:
- Ağırlık:
- BMİ:
- Eğitim:
- Medeni durum:

2. GİS Şikayetleri:

- Karın ağrısı:
- Şişkinlik:
- Gaz:
- Kabızlık
- Diyare:

Ek 2: Beck Depresyon Ölçeği

BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ (BDÖ)

Sayın cevaplayıcı aşağıda gruplar halinde cümleler verilmektedir. Öncelikle her gruptaki cümleleri dikkatle okuyarak, bugün dâhil geçen hafta içinde kendinizi nasıl hissettiğini en iyi anlatan cümleyi seçiniz. Eğer bir grupta durumunuzu, duygularınızı tarif eden birden fazla cümle varsa her birini daire içine alarak işaretleyiniz.

Soruları vereceğiniz samimi ve dürüst cevaplar araştırmanın bilimsel niteliği açısından son derece önemlidir. Bilimsel katkı ve yardımlarınız için sonsuz teşekkürler.

1- Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.

1. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
2. Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
3. O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.

2- Gelecek hakkında mutsuz ve karamsar değilim.

1. Gelecek hakkında karamsarım.
2. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
3. Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

3- Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.

1. Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
2. Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
3. Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum.

4- Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.

1. Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.
2. Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
3. Her şeyden sıkılıyorum.

5- Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.

1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

6- Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.

1. Cezalandırılabilirim hissediyorum.
2. Cezalandırılmayı bekliyorum.
3. Cezalandırıldığımı hissediyorum.

7- Kendimden memnunum.

1. Kendi kendimden pek memnun değilim.
2. Kendime çok kızıyorum.
3. Kendimden nefret ediyorum.

8- Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.

1. Zayıf yanların veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.
2. Hatalarımdan dolayı ve her zaman kendimi kabahatli bulurum.
3. Her aksilik karşısında kendimi hatalı bulurum.

9- Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.

1. Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm olur. Fakat yapmıyorum.
2. Kendimi öldürmek isterdim.
3. Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.

10- Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.

1. Zaman zaman içidem ağlamak geliyor.
2. Çoğu zaman ağlıyorum.
3. Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.

11- Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.

1. Eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum.
2. Şimdi hep sinirliyim.
3. Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.

12- Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.

1. Başkaları ile eskiden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
2. Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybetmedim.
3. Hiç kimseyle konuşmak görüşmek istemiyorum.

13- Eskiden olduğu gibi kolay karar verebiliyorum.

1. Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
2. Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
3. Artık hiç karar veremiyorum.

14- Aynada kendime baktığımda değişiklik görmüyorum.

1. Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
2. Görünüşümün çok değiştiğini ve çirkinleştiğimi hissediyorum.
3. Kendimi çok çirkin buluyorum.

15- Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.

1. Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
2. Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
3. Hiçbir şey yapamıyorum.

16- Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.

1. Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
2. Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
3. Her zamankinden çok daha erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.

17- Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.

1. Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
2. Yaptığım her şey beni yoruyor.
3. Kendimi hemen hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.

18- İştahım her zamanki gibi.

1. İştahım her zamanki kadar iyi değil.
2. İştahım çok azaldı.
3. Artık hiç iştahım yok.

19- Son zamanlarda kilo vermedim.

1. İki kilodan fazla kilo verdim.
2. Dört kilodan fazla kilo verdim.
3. Altı kilodan fazla kilo vermeye çalışıyorum.
Evet Hayır

20- Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.

1. Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendirmiyor.
2. Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.
3. Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünmüyorum.

21- Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim.

1. Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim.
2. Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim.
3. Cinsel konular olan ilgimi tamamen kaybettim.

Ek 3: Beck Anksiyete Ölçeği

BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra her maddedeki bugün dâhil son bir haftadır sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandaki uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

	Hiç	Hafif Düzeyde <i>Beni pek etkilemedi</i>	Orta Düzeyde <i>Hoş değildi ama katlandım</i>	Ciddi Düzeyde <i>Dayanmakta çok zorlandım</i>
1	0	1	2	3
2	0	1	2	3
3	0	1	2	3
4	0	1	2	3
5	0	1	2	3
6	0	1	2	3
7	0	1	2	3
8	0	1	2	3
9	0	1	2	3
10	0	1	2	3
11	0	1	2	3
12	0	1	2	3
13	0	1	2	3
14	0	1	2	3
15	0	1	2	3
16	0	1	2	3
17	0	1	2	3

18	Midede hazımsızlık veya rahatsızlık hissi	①	①	②	③
19	Baygınlık	①	①	②	③
20	Yüzün kızarması	①	①	②	③
21	Terleme (sıcağa bağlı olmayan)	①	①	②	③

TOPLAM İŞARET SAYISI

Ek 4: Kısa Semptom Envanteri

KISA SEMPTOM ENVANTERİ (KSE)

Aşağıda insanların bazen yaşadıkları belirtilerin ve yakınmaların bir listesi verilmiştir. Listedeki her maddeyi lütfen dikkatle okuyunuz. Daha sonra sizde o belirtinin bugün dâhil, son bir haftadır ne kadar var olduğunu yandaki bölmede uygun olan yerde işaretleyiniz. Her belirti için sadece bir yeri işaretlemeye ve hiçbir maddeyi atlamamaya özen gösteriniz. Cevaplarınızı aşağıdaki ölçeğe göre değerlendiriniz.

Bu belirtiler son bir haftadır sizde ne kadar var?

0.Hiç yok 1.Biraz var 2.Orta derecede var 3.Epey var 4.Çok fazla var

Bu belirtiler son bir haftadır sizde ne kadar var?

	Hiç					Çok fazla				
1.İçinizdeki sinirlilik ve titreme hali	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.Baygınlık, başdönmesi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.Bir başka kişinin sizin düşüncelerinizi kontrol edeceği fikri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.Başınıza gelen sıkıntılardan dolayı başkalarının suçlu olduğu duygusu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.Olayları hatırlamada güçlük	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.Çok kolayca kızıp öfkelenme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.Göğüs (kalp) bölgesinde ağrılar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.Meydanlık (açık) yerlerden korkma duygusu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.Yaşamınıza son verme düşünceleri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.İnsanların çoğuna güvenilmeyeceği hissi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.İştahta bozukluklar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.Hiçbir nedeni olmayan ani korkular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.Kontrol edemediğiniz duygu patlamaları	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

14. Başka insanlarla beraberken bile yalnızlık hissetmek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. İşleri bitirme konusunda kendini engellenmiş hissetmek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Yalnızlık hissetmek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Hüzünlü, kederli hissetmek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Hiçbirşeye ilgi duymamak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Ağlamaklı hissetmek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Kolayca incinebilme, kırılmak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. İnsanların sizi sevmediğine, kötü davrandığına inanmak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Kendini diğerlerinden daha aşağı görmek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Mide bozukluğu, bulantı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Diğerlerinin sizi gözlediği yada hakkınızda konuştuğu duygusu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Uykuya dalmada güçlük	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Yaptığınız şeyleri tekrar tekrar doğru mu diye kontrol etmek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Karar vermede güçlükler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Otobüs, tren, metro gibi umumi vasıtalarla seyahatlerden korkmak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Nefes darlığı, nefessiz kalmak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Sıcak, soğuk basmaları	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Sizi korkuttuğu için bazı eşya, yer yada etkinliklerden uzak kalmaya çalışmak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Kafanızın bomboş kalması	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Bedeninizin bazı bölgelerinde uyuşmalar, karıncalanmalar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Günahlarınız için cezalandırılmanız gerektiği	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Gelecekle ilgili umutsuzluk duyguları	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

36.Konsantrasyonda(dikkati birşey üzerine toplama) güçlük	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37.Bedenin bazı bölgelerinde zayıflık,güçsüzlük hissi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38.Kendini gergin ve tedirgin hissetmek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39. Ölme ve ölüm üzerine düşünceler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40.Birini dövme, ona zarar verme, yaralama isteği	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
41.Birşeyleri kırma, dökme isteği	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
42.Diğerlerinin yanındayken yanlış birşeyler yapmamaya çalışma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
43.Kalabalıklarda rahatsızlık duymak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
44.Bir başka insana hiç yakınlık duymamak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
45.Dehşet ve panik nöbetleri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
46.Sık sık tartışmaya girmek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
47.Yalnız bırakıldığında/kalındığında sinirlilik hissetmek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
48.Başarılarınız için diğerlerinden yeterince takdir görmemek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
49.Yerinde duramayacak kadar tedirgin hissetmek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
50.Kendini değersiz görmek/değersizlik duyguları	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
51.Eğer izin verirseniz insanların sizi sömüreceği duygusu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
52.Suçluluk duyguları	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
53.Aklınızda bir bozukluk olduğu fikri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>