

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI

Kübra DAĞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2021-ANTALYA

**DENEYSEL ÜLSERATİF KOLİTLİ RATLARDA
LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS'UN SEROTONİN
ÜZERİNE ETKİSİ**

Kübra DAĞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2021-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI

DENEYSEL ÜLSERATİF KOLİTLİ RATLARDA
LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS’UN SEROTONİN
ÜZERİNE ETKİSİ

Kübra DAĞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nigar KELEŞ ÇELİK

Bu tez Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TYL-2019-5039 proje numarası ile desteklenmiştir.

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

2021-ANTALYA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

Bu çalışma jürimiz tarafından Anatomi Anabilim Dalı Anatomi Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 30/06/2021

İmza

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Nigar KELEŞ ÇELİK
Akdeniz Üniversitesi

.....

Üye : Prof. Dr. L. Bikem SÜZEN
Antalya Bilim Üniversitesi

.....

Üye : Prof. Dr. İsmail ÜSTÜNEL
Akdeniz Üniversitesi

.....

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Erol GÜRPINAR

Enstitü Müdürü

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Öğrencinin
Adı SOYADI
Kübra DAĞ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Nigar KELEŞ ÇELİK

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam boyunca bana her konuda destek olan, deneyimlerinden ve bilgisinden faydalandığım, desteğini ve anlayışını her koşulda hissettiğim, bilgi ve becerilerimin artmasında katkıları olan tez danışmanım, kıymetli hocam Prof. Dr. Nigar KELEŞ ÇELİK'e ve diğer değerli tüm bölüm hocalarıma,

Tez çalışmam boyunca bilgi, beceri ve tecrübelerini benimle paylaşan, desteği ile bana bu süreci kolaylaştıran değerli Öğr.Gör. Arzu HİZAY'a,

Yine tez çalışmam süresince desteğini ve yardımlarını esirgemeyen Öğr.Gör. Rahime ŞEKERCİ ve Arş.Gör. Nuriye ÖZ'e,

Ayrıca bu zorlu süreçte manevi olarak desteğini her zaman hissettiğim sevgili arkadaşım Arş.Gör.Dr. Gökçe AKYOL'a,

Hayatımın boyunca beni hiçbir konuda yalnız bırakmayan, desteğini ve anlayışını daima yanımda hissettiğim sevgili eşim Fzt. Ersin DAĞ'a

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

Amaç: Ülseratif Kolit tekrarlayan inflamasyon atakları sonucunda kolon mukozasında görülen yapı bozukluğudur. Günümüzde ülseratif kolitin ilaç tedavisine destek olmak amacıyla probiyotikler de kullanılmaktadır. Probiyotik, insan sağlığını olumlu yönde etkileyen mikroorganizmalardır. Çalışmamızda deneysel ülseratif kolitte lactobacillus acidophilus'un serotonin üzerine etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda 40 adet erişkin erkek rat kullanıldı. Deney gruplarımız; kontrol, deneysel kolit, sham, probiyotik tedavi ve probiyotik koruyucu grubu olmak üzere toplam 5 gruba ayrıldı. Kolon dokusunda serotonin protein düzeyinin analizi için elisa, serotonin ekspresyonu için rabbit anti 5-HT antikoru ile immunohistokimyasal olarak değerlendirildi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Deneysel kolit, tedavi ve koruyucu grupta kolonda serotonin salınımının ve yoğunluğunun tetiklendiği ve belirgin bir artış olduğu tespit edilmiştir. Özellikle deneysel kolit grubunda istatistiksel olarak belirgin farklılık göze çarpmaktadır. Kolondaki serotonin ng/mg protein düzeyi deneysel kolit grubunda ($1,98 \pm 0,52$) diğer gruplara oranla anlamlı derecede artarken koruyucu ($1,77 \pm 0,51$) ve tedavi ($1,72 \pm 0,26$) gruplarının da serotonin ng/mg protein düzeyi kontrol ($1,38 \pm 0,42$) ve sham ($1,48 \pm 0,50$) gruplarına oranla anlamlı derecede artmıştır ($p=0,01$, $p<0,05$). Kolondaki serotonin ekspresyonu deneysel kolit ($0,15 \pm 0,02$) grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak artarken koruyucu ($0,12 \pm 0,02$) ve tedavi ($0,12 \pm 0,01$) grubunda da kontrol ($0,02 \pm 0,03$) ve sham ($0,04 \pm 0,02$) gruplarına oranla anlamlı derecede yükselmiştir ($p=0,01$, $p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda probiyotiklerin koruyucu ve tedavi edici etkisinde kolon için anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Elde ettiğimiz veriler ile probiyotiklerin kolondaki serotonin miktarı ile ilişkisinin literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: ülseratif kolit, mikrobiyota, lactobacillus acidophilus, serotonin

ABSTRACT

Objective: Ulcerative Colitis is a structural disorder in the colonic mucosa as a result of recurrent attacks of inflammation. Today, probiotics are also used to support the drug treatment of ulcerative colitis. Probiotics are microorganisms that positively affect human health. In our study, it was aimed to investigate the effect of lactobacillus acidophilus on serotonin in experimental ulcerative colitis.

Method: In our study, 40 adult male rats were used. Our experimental groups; were divided into 5 groups as control, experimental colitis, sham, probiotic treatment and probiotic preservative group. Elisa was evaluated for the analysis of serotonin protein level in the colon tissue and immunohistochemically with rabbit anti 5-HT antibody for the expression of serotonin. The obtained data were analyzed statistically.

Results: In the experimental colitis, treatment and preventive group, it was determined that the release and intensity of serotonin in the colon was triggered and there was a significant increase. There is a statistically significant difference especially in the experimental colitis group. While the serotonin ng/mg protein level in the colon increased significantly in the experimental colitis group (1.98 ± 0.52) compared to the other groups, the prophylactic (1.77 ± 0.51) and treatment (1.72 ± 0.26) groups had a significant increase in serotonin ng levels. /mg protein level was significantly increased compared to the control (1.38 ± 0.42) and sham (1.48 ± 0.50) groups ($p=0.01$, $p<0.05$). Serotonin expression in the colon increased significantly in the experimental colitis (0.15 ± 0.02) group compared to the other groups, while it was significantly higher in the protective (0.12 ± 0.02) and treatment (0.12 ± 0.01) groups in the control (0.02 ± 0.03) and sham (0.04 ± 0.02) groups ($p=0.01$, $p<0.05$).

Conclusion: In our study, significant results were obtained for the colon in the protective and therapeutic effect of probiotics. We think that the relationship between probiotics and the amount of serotonin in the colon will contribute to the literature.

Key words: ulcerative colitis, microbiota, lactobacillus acidophilus, serotonin

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ülseratif Kolitin Tanımı ve Genel Bilgi	3
2.2. Ülseratif Kolitin Kliniği ve Sınıflandırılması	5
2.3. İntestinal Mikrobiyota ve İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları ile İlişkisi	7
2.4. Probiyotikler ve İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları ile İlişkisi	8
2.5. Probiyotik Kullanımının Mikrobiyota ile İlişkili Hastalıklar Üzerine Etkisi	9
2.6. Enterokromafin Hücreleri ve Serotonin Hakkında Genel Bilgi	11
2.7. Serotonin, Gastrointestinal Sistem ve Ülseratif Kolit Arasındaki İlişki	14
2.8. Serotonin ve Beyin-Bağırsak Eksenini Arasındaki İlişki	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM	17
3.1. Hayvanların Sayı, Soy ve Cinsiyetleri	17
3.2. Çalışma Grupları	17
3.3. Deneysel Ülseratif Kolit Modeli	19
3.4. Deneklerin Sakrifiyasunu	20
3.5. Deneklerin Makroskopik Değerlendirilmesi	21
3.6. Histolojik Değerlendirme	21
3.7. İmmunohistokimyasal Analiz	22
3.8. Elisa Yöntemi	22
3.9. Verilerin Analizi	22
4. BULGULAR	23
4.1. Makroskopik Olarak Elde Edilen Bulgular	23

4.2. Histolojik Bulgular	25
4. 3. Serotonin Ekspresyonları	27
4.3.1. Elisa Yöntemiyle Elde Edilen Bulgular	27
4.3.2. İmmunohistokimyasal Yöntemle Elde Edilen Bulgular	28
5. TARTIŞMA	31
5.1. Makroskopik Değişimler	32
5.2. Serotonin ile İlgili Değişimler	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	38
KAYNAKLAR	39
ÖZGEÇMİŞ	55

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	Ülseratif kolitin semptomları	6
Tablo 2.2.	Bazı hastalıklardaki disbiyozis örnekleri	9
Tablo 3.1.	Deney Grupları I-V	18
Tablo 4.1.	Elisa Yöntemiyle Elde Edilen Grupların Kolon Bölgesindeki Serotonin ng/mg Protein Düzeylerinin İncelenmesi	27
Tablo 4.2.	İmmunohistokimyasal Olarak Elde Edilen Grupların Kolon Bölgesindeki Serotonin Ekspresyonları	29

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Serotoninin Biyosentezi ve Metabolizması	13
Şekil 2.2.	Beyin-Bağırsak Ekseni ve Serotonerjik Metabolizma	16
Şekil 3.1.	Deneklerin Gavaj, Tartma ve Rektal Kanama Takibine Örnekler	19
Şekil 3.2.	Deneysel Ülseratif Kolit Grubundaki Bir Hayvanın Batın Bölgesinin incelenmesi	21
Şekil 3.3.	Kontrol Grubundaki Bir Hayvanın Batın Bölgesinin İncelenmesi	21
Şekil 4.1.	Deney Gruplarındaki Ağırlık Değişim Oranları	23
Şekil 4.2.	Deney Gruplarındaki Fekal Tutarlılık Oranları	24
Şekil 4.3.	Deney Gruplarındaki Rektal Kanama Oranları	25
Şekil 4.4.	Kolon Bölgesindeki Hematoksilen Eozin Boyaması Görüntüleri	26
Şekil 4.5.	Elisa Yöntemiyle Elde Edilen Grupların Kolon Bölgesindeki Serotonin ng/mg Protein Düzeyleri	28
Şekil 4.6.	İmmunohistokimyasal Olarak Elde Edilen Grupların Kolon Bölgesindeki Serotonin Ekspresyonları	29
Şekil 4.7.	Kolon Bölgesindeki 5-HT İmmunoboyanması Görüntüleri	30

SİMGELER ve KISALTMALAR

ÜK	: Ülseratif Kolit
İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
GİS	: Gastrointestinal Sistem
5-HT	: 5-Hidroksitriptamin, Serotonin
EC	: Enterokromafin
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
5-HTP	: 5-Hidroksi-L-Triptofan
5-HTT/SERT	: Serotonin Taşıyıcısı
5-HIAA	: 5-Hidroksi İndol Asetik Asit
DAI	: Hastalık Aktivite İndeksi (Disease Activity Index)

1. GİRİŞ

Kronik inflamatuvar bir bağırsak hastalığı olan ülseratif kolit (ÜK), kolon mukozasının yaygın inflamasyonuna bağlı olarak gelişen, ülser alanları ile karakterize, akut alevlenme-dinlenme periyotlarıyla seyreden ve genellikle rektumdan başlayıp proksimale doğru ilerleyen bir rahatsızlıktır (Gitter ve ark., 2001). İnflamatuvar bağırsak hastalığının (İBH) bir alt grubu olan ÜK, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 2 milyon kişiyi etkilerken dünya genelinde çok daha fazlasını etkilemektedir. ÜK'nin kesin nedeni saptanmamış olmakla birlikte, genetik ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Kathleen ve Julie, 2003). Halihazırdaki ÜK'ye yönelik olan tedaviler, hastaların önemli bir kesiminde yan etkilere sebep olmaktadır ve bu nedenle alternatif tedaviler aranmaktadır.

Probiyotikler, gastroenterit ve poşit gibi enflamatuvar sorunları tedavi etmek için kullanılabilen canlı mikroorganizmalardır (Mallon ve ark., 2007). Patojenik olmayan bu faydalı floranın, bağırsak florasının kararlılığının sürdürülmesinde önemli etkileri vardır (Fuller, 1989). Probiyotikler, bakteriyel aşırı çoğalmayı önleyip bağırsak mukozal bariyerinin bütünlüğünü korurlar. Böylece bağırsak ortamını ayarlayıp stabilize ederek bağırsak florasının ve komponentlerinin metabolik aktivitelerini dengeleyebilirler (Shanahan, 2004; Bengmark, 1998). Probiyotikler, yeterli ölçülerde uygulandıklarında konakçıya sağlık açısından yarar getiren sindirilemez canlı mikroorganizmalardır (Fedorak ve Demeria, 2012). Özünde gastrointestinal sistemdeki (GİS) bakteri tipini ve sayısını değiştirme fonksiyonuna sahiptirler ve böylece enterik florayı olumlu biçimde etkilerler. Etkileri hem lokal hem de sistemiktir, örneğin konakçının bağışıklık yanıtını modüle edip bağırsak geçirimliliğini azaltarak ve sıkı bağlantıları sağlamlaştırarak epitel bariyer işlevini iyileştirirler. Ayrıca antimikrobiyal etkilere de sahiptirler (Fedorak ve Demeria, 2012).

GİS'deki kan akımının, motilitenin ve salgı fonksiyonlarının ideal seviyede seyretmesi için farklı etkenlerin uyumlu olması gerekir. Bu etkenlerden bazılarını; enterik sinir sisteminin işleyişi, ilgili nörotransmitter ve reseptörlerinin yoğunluğu, immun hücreler gibi çok sayıda hücre grubu oluşturur. GİS'deki kan akımının,

motilitenin ve salgı fonksiyonunun düzenlenmesinde görev alan nörotransmitterlerden birisi de Serotonindir. Serotonin ilk kez 1948 yılında Rapaport ve arkadaşları tarafından kanda trombositlerde daha sonra da santral sinir sisteminde izole edilmiştir (Tamam ve Zeren, 2002).

Bağırsak-Beyin Aksı; kısaca santral sinir sistemi ve enterik sinir sistemi ve bağırsak toplulukları arasında çift yönlü iletişime dayanan bir sistem olarak betimlenir (Bercik ve ark., 2012; Zhu ve ark., 2017). Günden güne gelişen bağırsak-beyin ekseninde bağışıklık sisteminin, bakteriyel metabolitlerin, vagal afferent yolun ve endokrin etkilerin rolünü aydınlatan birçok hipotez bulunmaktadır (Cryan ve O'mahony, 2011; Dovrolis ve ark., 2019; Forsythe ve ark., 2012; Mayer ve ark., 2014; Rao ve Gershon, 2016).

Mikrobiyotaların hangi mekanizmaları kullanarak etkilerini gösterdikleri ile ilgili literatürde bilgi eksikliği vardır. Bu sebeple çalışmamızda deneysel kolit modelinde *L. Acidophilus*'un serotonin üzerine etkisini belirlemeyi hedefledik. Deneysel kolit modelimizde kolonda oluşması beklenen muhtemel morfolojik değişiklikleri inceledik ve serotonin düzeylerini immunohistokimyasal ve Elisa yöntemiyle tespit ettik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ülseratif Kolitin Tanımı ve Genel Bilgi

Dünya genelindeki inflamatuvar bağırsak hastalıkları içinde en yaygın görüleni olan ÜK kolonda meydana gelen ve kronik inflamasyonla özgülleşen bir hastalıktır. İnflamasyon yapısal olarak kolonun mukoza ve submukoza tabakası ile sınırlı olmakla birlikte karakteristik olarak rektumda başlar ve kolon proksimaline doğru yayılır. Hastalığın nedeni ise kesin olarak bilinmemektedir (Kalkan ve Toruner, 2013).

Kolon duvarının iltihaplandığı ve ülserlerin meydana geldiği ÜK, kanamaya ve diyareye yol açan, tipik belirtilerin birbirini takip ettiği alevlenme ve remisyonlarla ilerleyen, gastrointestinal kanalın kronik idiyopatik inflamatuvar bir hastalığıdır (Judge ve Lichtenstein, 2003; Osterman ve Lichtenstein, 2010; Peppercom ve Kane, 2019).

ÜK'nin insidansı ve prevalansı yaş, cinsiyet, ırk, coğrafik konum ve sosyoekonomik düzeye göre farklılık göstermektedir (Loftus, 2004; Osterman ve Lichtenstein, 2010). Ülkemizde 2001-2003 yılları arasında sürdürülen bir çalışmanın sonuçlarına göre ÜK insidansının 4,4/100.000 olduğu belirlenmiştir (Tozun ve ark., 2009). Son yıllarda, farklı yaş topluluklarında artmış olmasına karşın, ÜK'li hastaların çoğu teşhis anında 30-40 yaş grubundadır (Cosnes ve ark., 2011).

Araştırmaların geneli, cinsiyetler arasında eşit bir dağılımı veya erkek hâkimiyetini göstermiştir (Cosnes ve ark., 2011; Prideaux ve ark., 2012). Birçok çalışmada bütün yaş topluluklarında erkek kadın arasındaki oranın 1'e yakın olduğu ortaya çıkarken, 40 yaşından büyük kadınlarda hastalık insidansının aşamalı olarak azaldığını öne süren bazı çalışmalara da rastlanmıştır (Zmora ve ark., 2007).

Mortalite ile ilgili olarak; ÜK'li bireyler şu anda genel popülasyondaki orana benzer ya da biraz daha yüksek ölüm oranlarına sahiptir (Jess ve ark., 2007; Manninen ve ark., 2012). Bu neticenin, son zamanlarda bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavinin kullanımının artmasının bir ürünü olabileceği düşünülmektedir. Fakat, sadece ÜK popülasyonu dikkate alındığında, mortalitenin sınırlı alt gruplarda ve bilhassa yeni tanı

konmuş ve yaygın kolitli hastalarda daha üst seviyelerde olduğu açıktır (Jess ve ark., 2007).

Hastalığın etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik, konakçı immünitesi ve çevresel faktörler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. ÜK'nin ilerlemesinde yer alan mekanizmalar ve mediyatörler hakkında pek çok teori geliştirilmektedir. Gastrointestinal mukozal bariyer bütünlüğünün kötüleşmesiyle, luminal antijenler mukozal immün sistemi tetiklemekte ve böylece doku hasarı oluşarak İBH'nin klinik semptomları meydana çıkmaktadır. Hastalığın hem başlangıç aşamasında hem de ilerlemesinde gastrointestinal kanalın immün regülasyonundaki defektlerin etkili olduğu günümüzde en fazla kabul gören görüştür (Sartor, 1995).

Ailede ÜK öyküsü varlığı hastalığın gelişmesi için bir risk unsuru olmasına karşın, ÜK hastalarında olumsuz bir prognostik faktör gibi görülmemektedir (Peeters ve ark., 2000; Halme ve ark., 2002). Yapılan bir çalışmadan elde edilen verilere göre; hastalığın başlangıç yaşı, aile öyküsü olanlarda, olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur. Bununla beraber, hastalığın klinik ilerleyişinin aile öyküsünden etkilenmediği belirtilmiştir (Kuwahara ve ark., 2012).

İBH'li hastaların, bu tip hastalıkların gelişmesine genetik bir eğilime sahip olduğu ancak bu eğilimin inflamasyonun başlangıcı için tek başına yeterli olmadığı bilinmektedir. Mevcut inanış, genetik eğilimi olan hastaların çevresel etkenlerle temas halinde olduklarında, GİS'de inflamasyona sebep olan yetersiz bir immün yanıt geliştirdikleri yönündedir (Wallace ve ark., 2014).

Bağırsak mikrobiyotası, homeostazda ve bağışıklık sisteminin mekanizmasında önemli bir rol oynar. Farklı çevresel ve genetik etkenlerin mikrobiyotadaki değişiklikleri uyarabileceğine inanılmaktadır. Örneğin antibiyotik kullanımı ve diyetset etmenler luminal florayı başkalaştırabilmektedir. Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar ve akut enfeksiyonlar inflamasyona sebep olarak mukozal geçirgenliği artırabilmektedir (Evans ve ark., 1997). Genetik eğilimi olan kişilerde patojenik bir mikrofloranın oluşumu, epitel işlevindeki değişiklikler, GİS'in immün fonksiyonunun düzensizliği ve kalıcı intestinal inflamasyon ile ilgilidir (DuPont A. W. ve DuPont H. L., 2011).

Dikkat çekici olarak sigara, ÜK gelişimine karşı koruyucu bir etken olarak görülmektedir. Bir metaanalizde, sigara içmeyenlerde ÜK görülme riskinin sigara içenlere göre yaklaşık üç kat daha yüksek olduğu neticesine varılmıştır (Calkins, 1989). Hatta ÜK'li hastalar arasında, sigara içmeyenlerde hastalığın zamanla daha az olumlu bir biçimde ilerlemesi söz konusu olmuştur (Odes ve ark., 2001).

Hastalığın patogenezinde enterik immün cevabın çok önemli rol üstlendiği bilinmektedir. Bağırsaklarda fizyolojik olarak çevresel uyaranlara karşı daima hafif dereceli bir inflamasyon bulunur. Çevresel unsurlar mukozal immün sistemde devamlı ve gitgide artan bir aktivasyona neden olduğunda sistemdeki denge bozulur ve kronik inflamasyon meydana gelir. Hem humoral hem de hücrel yanıtları kapsayan immünolojik mekanizmalar ÜK'nin patogenezinde rol almaktadır (Osterman ve Lichtenstein, 2010; Zmora ve ark., 2007).

2.2. Ülseratif Kolitin Kliniği ve Sınıflandırılması

Kronik, intermittent bir hastalık olan ÜK'nin bulguları nüks esnasında değişken iken, dinlenme dönemlerinde hafiflemekte ya da yok olmaktadır (World Gastroenterology Organisation Global Guideline, 2015; Peppercom ve Kane, 2019). Hastalığın ana belirtileri diyare, rektal kanama, mukus varlığı, tenesmus ve alt karın bölgesinde ağrıdır. Daha şiddetli olgularda ise ateş ve ağırlık kaybı belirginleşebilmektedir (Osterman ve Lichtenstein, 2010; Zmora ve ark., 2007).

Hastalık rektumun yukarısına ulaştığı zaman çoğunlukla kan ve mukus ile karışmış ishale rastlanmaktadır. Kanlı ishal ÜK'nin karakteristik özelliğidir ama özellikle hastalığı rektum ya da rektosigmoid ile limitli olan vakalarda gözlemlenmeyebilmektedir. Diyare genellikle postprandiyal (yemek sonrası) ve nokturnal (gece oluşur)dur. Tamamlanmamış defekasyon hissi ile tuvalete gitme gereksinimi olarak betimlenen tenesmus vakalarda oldukça sık rastlanılan bir durumdur. Karın ağrısının yeri kolon tutulumunun seviyesine bağlıdır ve birçok vakada gözlemlenmesine karşın üstün bir bulgu değildir (Zmora ve ark., 2007). ÜK'nin semptomları Tablo 2.1.'de özetlenmiştir (Peppercom ve Kane, 2019).

Tablo 2.1. Ülseratif kolitin semptomları (Peppercom ve Kane, 2019)

Bağırsak Semptomları		Bağırsak Dışı Semptomlar
Hafif ÜK	Orta-Şiddetli ÜK	
Seyrek rektal kanama	Sık, sulu kanlı defekasyon (günde ≥ 10)	ÜK'nin aktif olduğu dönemlerde görülen semptomlardır.
Rektumdan mukus atılımı	Düşük kan sayımı (anemi)	İnflamasyon sıklıkla diz ve kalça gibi büyük eklemleri etkileyerek şişme ve ağrıya sebep olur.
Hafif ishal (günde <4)	Şiddetli olabilen karın ağrısı	Gözler, cilt ve daha ender olarak akciğerler etkilenebilir.
Hafif kramp biçiminde karın ağrısı	Ateş	
Bağırsak hareketlerinde yorgunluk	Ağırlık kaybı	
Konstipasyon nöbetleri		

Kolon mukozasının görünüşü hastalığın yoğunluğuna ve yaygınlığına uygun olarak farklılık göstermektedir. Kronik ÜK'li bireylerde kolondaki haustralar kaybolmakta ve düzleşmekte, psödopolipler ortaya çıkmaktadır. Ayıryeten içinde, duvarında ve etrafında nötrofil lökositleri bulunan kript apseleri de ÜK'ye özgü lezyonlardır (Osmanoglu, 2007).

Kolon etkilenimini sınıflamak için aşağıdaki tabirler kullanılmaktadır ve bunlar hastalığın kliniğinde görev üstlenirler:

- **Ülseratif proktit:** Rektuma sınırlıdır,
- **Distal kolit veya proktosigmoidit:** Yaklaşık olarak sigmoid kolon orta düzeylerine ulaşan tipidir,
- **Sol kolit:** En fazla splenik fleksuraya ulaşan ancak ilerisine geçmeyen seviyeyle sınırlı tipidir,
- **Yaygın kolit:** Splenik fleksuranın ilerisine ulaşan tipidir,

- **Pankolit:** inflamasyonun çekuma kadar ulaştığı tipidir (Garud ve Peppercorn, 2009)

ÜK, Truelove-Witts kriterlerine göre ise hafif, orta ve ağır olmak üzere sınıflandırılmıştır.

Hafif düzeyde hastalık: Normal inflamatuvar işaretleri olan, sistemik toksisite olmayan (ateş, kalp hızı normal), günde 4'ten az defekasyon görülen (kanlı veya kansız), normal hemoglobin düzeyine sahip, kolonoskopik ve klinik belirtileri normal olan hasta grubu olarak tanımlanır.

Orta düzeyde hastalık: Günde 6'dan fazla kanlı bağırsak hareketi meydana gelen, sistemik toksisite belirtileri (ateş>37.5, kalp hızı>90) gösteren hasta grubu olarak tanımlanır.

Ağır düzeyde hastalık: Sistemik toksisite belirtileri gösteren, günde 10'dan fazla kanlı defekasyon gerçekleştiren, anemi ortaya çıkan, kolonoskopide bağırsak duvarı ödemli görülen, klinik olarak karında şişlik ve gerginlik hissi olan hasta grubudur (Feuerstein ve ark., 2019).

2.3. İntestinal Mikrobiyota ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları ile İlişkisi

Mikrobiyom, vücutta yaşayan tüm mikroorganizmalar ve onların genetik materyalini, mikrobiyota ise vücudun farklı ekosistemlerindeki mikroorganizma popülasyonlarını belirtmek amacıyla (örneğin barsak mikrobiyotası, cilt mikrobiyotası) kullanılmaktadır (Khanna ve Tosh, 2014). Bağırsak mikrobiyotası insanlarda doğumdan hemen sonra biçimlenmeye başlamaktadır. Doğum sırasında yenidoğanın vajinal kanalda sayısız mikroorganizma ile karşılaşması sindirim sistemi mikrobiyotasını meydana getirmektedir (Celebi ve Uygun, 2013).

İnsan bağırsağı normalde 1000 farklı çeşide kadar yaklaşık 10^{14} bakteri organizmasını bünyesinde barındırır ve bu bakteri topluluğunun ağırlığı 1-2 kg'a kadar ulaşabilir (Wehkamp ve ark., 2013). Bağırsakta bulunan toplam bakteri sayısı, insan bedenini meydana getiren hücre miktarının yaklaşık on katıdır ve işbirlikli bakteri genomu, aynı zamanda tüm insan genomundan 100 kat daha fazla gen ihtiva eder (Stephani ve ark.,

2011; Tsai ve Coyle, 2009). GİS'in en yoğun nüfuslu bölümü, gram başına 10^{12} bakteriden meydana gelen bir yığılma ile kolondur (Wehkamp ve ark., 2013).

Bağırsak mikrobiyotasının İBH patogeneğinde rol aldığı hipotezini doğrulayan pek çok argüman bulunmaktadır. ÜK de en yüksek intestinal bakteri konsantrasyonlarını içeren kolon ve distal ileumda ortaya çıkmaya yatkındır (Sartor, 2008).

Bağırsakta kolonize olan mikroorganizmalar, koruyucu ve zarar verici olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır. Her iki grup da bağırsaktaki immün homeostazinin şekillenmesinde önemli rol oynamakta, bakterilerin bileşimlerindeki önemli değişiklikler, kronik barsak iltihabına yani İBH'ye neden olabilmektedir (Backhed ve ark., 2005).

2.4. Probiyotikler ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklar ile İlişkisi

Probiyotikler, yeteri kadar alındığında, konağa sağlık açısından yararı olan yaşayan mikroorganizmalardır (Ringel ve ark., 2012). “Pro” ve “Biota” kelimelerinden oluşan bu tâbir “yaşam için” manasına gelmektedir (Yılmaz, 2015).

Normal bağırsak florasının unsurları olmaları nedeniyle Lactobacillus ve Bifidobacterium çeşitleri en çok yararlanan probiyotikler olmakla beraber, farklı türleri çeşitli formülasyonlarla da kullanılmaktadır (Guarner ve ark., 2008).

Probiyotikler, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla intraluminal patojenlere ve toksinlere epitelin geçirimsizliğini azaltıp epitelyal bariyer üstünde direkt olarak etkilidirler. Probiyotikler genel olarak;

- Zararlı bakterilerle savaşarak, bakteriyel tutunmayı azaltırlar.
- Patojenlerin oluşumunu engelleyen bakteri ürünlerinin salınımını arttıırırlar.
- Antioksidan nitelik gösterirler.
- Antijen yükünü hafifletirler.
- Epitelyal bariyerin sürekliliğini sağlarlar.
- İmmün işleyişi modüle ederler (Marteau ve ark., 2002).

Klinik insan çalışmaları ve hayvan modelleri, probiyotiklerin inflamasyonu hafifleterek, İBH bulgularını rahatlatmada verimli olabileceğini belirtmektedir (Isaacs ve Herfarth, 2008).

2.5. Probiyotik Kullanımının Mikrobiyota ile İlişkili Hastalıklar Üzerine Etkisi

İntestinal mikrobiyota; vücudumuzdaki fizyolojik, metabolik, nörolojik ve immünolojik etkilerinden dolayı oldukça önemli işlevlere sahiptir. İntestinal mikrobiyota dengesinin bozulması ise disbiyozis olarak tanımlanır ve disbiyozisin doğrudan veya dolaylı olarak birçok hastalık ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Kocak ve Sanlier, 2017; Varım ve ark., 2017). Tablo 2.4.'de bazı hastalıklardaki mikrobiyota profilleri özetlenmeye çalışılmıştır (Zhang ve ark., 2015).

Tablo 2.2. Bazı hastalıklardaki disbiyozis örnekleri (Zhang ve ark., 2015).

Hastalık	Model	Disbiyozis	Örnek
Ülseratif Kolit	İnsan	↓Roseburia hominis ↓Faecalibacterium prausnitzii	Fekal
Crohn Hastalığı	İnsan	↓Bacteroides ↓Bifidobacteria	Fekal
Tip 1 Diyabet	İnsan (Çocuk)	↓Lactobacillus ↓Bifidobacterium ↓Blautia coccoides ↓Eubacterium rectal ↓Prevotella ↑Clostridium ↑Bacteroides ↑Veillonella	Fekal
Tip 2 Diyabet	İnsan	↓Clostridia ↓Firmicutes ↑Betaproteobacteria	Fekal

Tablo 2.2.(devam) Bazı hastalıklardaki disbiyozis örnekleri

Hastalık	Model	Disbiyozis	Örnek
HIV	İnsan	↓Lactobacilli ↓Bifidobacteria ↑Candida albicans ↑Pseudomonas aeruginosa	Fekal
Otizm	İnsan (Çocuk)	↑ Bacteroides vulgates ↑ Desulfovibrio ↓ Firmicutes ↓ Actinobacteria	Fekal
Romatoid Artrit	İnsan	↓ Bifidobacteria ↓ Bacteroides fragilis	Fekal
Kolorektal kanser	İnsan	↓Prevotella ↓Pseudobutyrvibrio ruminis ↑Acidaminobacter, ↑Phascolarctobacterium, ↑Citrobacter farmer ↑Akkermansia muciniphila ↓Ruminococcus spp.	Fekal

Lactobacillus acidophilus dahil olmak üzere birçok Lactobacilli çeşidi ve suşu ile, insanlarda ve hayvanlarda rastlanan hastalıkların engellenmesi amacıyla kapsamlı bir biçimde çalışılmaktadır. Probiyotikler, intestinal mikrobiyotadaki mikroorganizma popülasyonunu farklılaştırabilir ve intestinal mikrobiyotanın mekanizmasını kontrol edebilmektedir (Azad ve ark., 2018).

İnflamatuvar hastalıklar için özel bazı Laktobasil ve Bifidobakteri probiyotik suşlarının, farelerde ÜK'yi hafiflettiği görülmüştür. J. McCarthy aracılığıyla fareler üzerinde yapılan bir araştırmada, probiyotikler ÜK'yi istatistiksel açıdan anlamlı derecede hafifletmiştir (Alagon Fernandez Del Campo ve ark., 2019).

Hafif ila orta derecede aktif ÜK olan 20 hastayı (plasebo grubu dahil) tedavi etmek amacıyla, tedaviye yardımcı olarak Bifidobacterium içeren (B. breve, B. bifidum ve L. acidophilus) fermente süt kullanılmış ve 12 hafta sonunda hem klinik hem de endoskopik açıdan anlamlı derecede bir iyileşme gözlemlenmiştir (Basso ve ark., 2019).

Bir başka araştırmada, ÜK hastalarına 4 tür Lactobacillus (L. casei, L. plantarum, L. acidophilus ve L. delbrueckii subsp. Bulgaricus), 3 tür Bifidobacterium (B. longum, B. breve ve B. infantis) ve Streptococcus (S. salivarius subsp. thermophilus) içeren probiyotik karışımı uygulanmış. Günlük olarak uygulanan dozlardan sonra, orta seviyede hafif aktif ÜK hastalarının klinik bulgularında düzelme görüldüğü belirtilmiştir (Basso ve ark., 2019).

Bağırsak mikrobiyotası; insan vücuduna metabolik, fizyolojik ve immünolojik yönden etki eden ve tüm yaşam boyunca birçok etkenin etkisiyle farklılaşabilen kompleks bir ekosistemdir (Kocak ve Sanlier, 2017). Hastalıklar ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkiye bakıldığında semptomlar, bazı hastalıklara özgü bir mikrobiyota içeriği olduğunu ve bu durumun bağırsak mikrobiyotası disbiyozisi ile alakalı olduğunu göstermektedir (Zhang ve ark., 2015). Her ne kadar hastalıklar ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki sebep-sonuç ilişkisi net olarak kurulamamış olsa da probiyotik kullanımının bağırsak homeostazını yeniden düzenlemek ve bağırsak sağlığını iyileştirmek için ümit vadeden bir tedavi şekli olduğuna inanılmaktadır (La Fata ve ark., 2018).

2.6. Enterokromafin Hücreleri ve Serotonin Hakkında Genel Bilgi

Bağırsak epiteli, insan vücudunda açıkta kalan en geniş yüzeylerden biridir ve çevresel duyuları; sinir, immün ve dolaşım sistemlerinden gelen fizyolojik sinyallerle bütünleştiren benzersiz bir araçtır (Furness ve ark, 2013; Ohman ve ark., 2015). Diyet besinleri, mikrobiyota ürünleri ve enflamatuar ajanların, sindirim, bağışıklık, metabolizma ve ağrıyı kontrol eden sinyal yollarını modüle etmek için bağırsak epiteline etki ettiği öne sürülmüştür (Brierley ve Linden, 2014; Furness ve ark., 2013). Bağırsak epitelindeki çeşitli enteroendokrin hücreler, fizyolojik tepkilere aracılık etmek için çeşitli hormonları serbest bırakarak bu tür uyaranlara yanıt verir (Gribble ve Reimann,

2016). Enteroendokrin hücrelerin nöronlarla anatomik bağlantılar kurduğunu belirten çalışma mevcuttur (Bohorquez ve ark., 2015).

Enterokromafin (EC) hücresi ise bir enteroendokrin hücre alt tipidir. Toplam bağırsak epitelinin %1'inden azında bulunmasına rağmen, vücudun serotonin ihtiyacının %90'ından fazlasını üretir ve gastrointestinal motilite, salgılama, mide bulantısı, visseral aşırı duyarlılık ve sekresyon gibi çeşitli fizyolojik veya patofizyolojik durumları etkilediği öne sürülmüştür (Gershon, 2013; Mawe ve Hoffman, 2013).

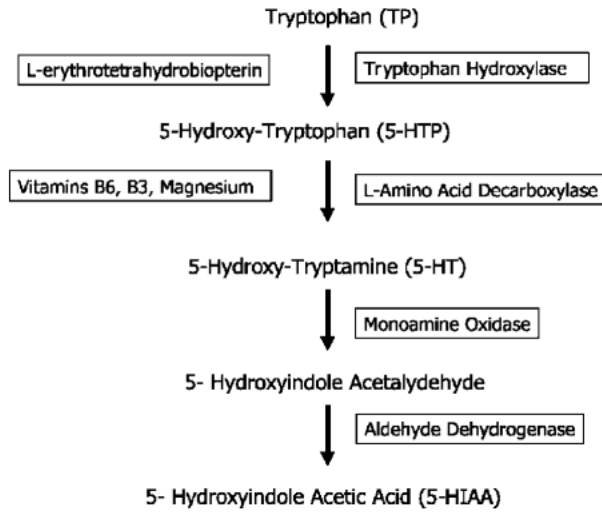
Önceki çalışmalar, EC hücrelerinin aktivasyonu sonucunda bağırsak kontraktilesinin uyarılmasıyla 5-HT salınımını destekleyen duyuşal reseptörleri eksprese ettiğini ileri sürmektedir (Braun ve ark., 2007; Doihara ve ark., 2009; Fukumoto ve ark., 2003; Hagbom ve ark., 2011; Kim ve ark., 2001; Nozawa ve ark., 2009). Ancak hangi uyarıcı sinyal yollarının, EC hücrelerinden serotonin salınımını teşvik ettiği ve EC hücrelerinin sinir sistemi ile nasıl iletişim kurduğu ile ilgili soruları ele almak için EC hücrelerini tek başına ve doğrudan sorgulamak gerekir. Fakat boyutlarının küçük olması (<10mm) ve sayılarının az oluşu göz önüne alındığında bu teknik olarak oldukça zordur (Bellono ve ark.,2017).

5-Hidroksitriptamin (5-HT) olarak bilinen serotonin, merkezi sinir sisteminin (MSS) serotonerjik sinir hücrelerinde (Fuller ve Wong, 1990) ve GİS'in EC hücrelerinde (Furness ve Costa, 1982) sentezlenen bir monoamin nörotransmitterdir. Rapport ve arkadaşları serotonini 1948'de hipertansiyona yol açan vazokonstriktörleri ararken keşfetmiş ve serumda (sero) varlığı ve vazoaktif nitelikleri (tonin) dolayısıyla uygun bir biçimde adlandırmıştır (Rapport ve ark., 1948).

Serotoninin genel olarak hafıza, ruh hali, duygular, iştah, uyku, uyanıklık ve sıcaklık regülasyonu gibi bir dizi davranışsal, fizyolojik ve bilişsel fonksiyona etki ettiği bilinmektedir (Jacobs ve Azmitia, 1992). Serotonin 1900'lerin ortalarındaki keşfinden bu zamana kadar derin araştırma konusu olmuştur.

Biyokimyasına bakıldığında; esansiyel bir amino asit olan triptofandan sentezlendiği görülmüştür. Triptofan, sindirildikten sonra bir dizi tepkime aracılığıyla serotonine dönüştürülür (Şekil 2.1.) (Jonnakuty ve Gagnoli, 2008).

İlk önce, L-triptofan, triptofanhidroksilaz enzimi aracılığıyla 5-hidroksi-L-triptofana (5-HTP) hidroksile edilir. Bu enzim, sırasıyla nöronal olmayan (Walther ve ark., 2003) ve nöronal (Zhang ve ark., 2004) serotonin sentezinden sorumlu olan iki izoformda, triptofanhidroksilaz 1 ve triptofanhidroksilaz 2 olarak meydana gelir. Bu tepkime, serotonin sentezinde hız limitleyici basamağı oluşturur. Bu reaksiyonun ortaya çıkması için kofaktörler oksijen ve tetrahidropteridine ihtiyaç vardır. 5-HTP daha sonra enzim L-amino asidekarboksilaz aracılığıyla 5-HT'ye dönüştürülür (Boadle-Biber, 1993). Bu tepkime için gereksinim duyulan kofaktörler B6 vitamini, B3 vitamini ve magnezyumdur (Boadle-Biber, 1993).



Şekil 2.1. Serotoninin Biosentezi ve Metabolizması. Okların solundaki kofaktörler, okların sağındaki enzimler olarak gösterilmiştir (Jonnakuty ve Gagnoli, 2008).

Periferik serotoninin yaklaşık %95'i GİS kriptlerinde bulunan EC hücrelerinde sentezlenir ve depolanırken (Furness ve Costa, 1982), toplam vücut serotoninin yalnızca küçük bir kısmı raphe çekirdeklerinin beyin sapı nöronlarında üretilir (Maurer-Spurej ve ark., 2004). EC hücrelerinden dolaşıma salınan serotonin, 5-HT taşıyıcısı (5-HTT) veya serotonin taşıyıcısı (SERT) aracılığıyla trombositler tarafından hızla alınır ve neredeyse

tüm vücut dolaşımdaki serotoninini oluşturan trombosit yoğun granüllerde depolanır (Lewis, 1996).

Serotonin, oksidatif deaminasyon yoluyla monoamin oksidaz enzimi (Şekil 2.1.) tarafından 5-hidroksiindol asetik aside (5-HIAA) metabolize edilir (Molinoff ve Axelrod, 1971). Dolaşımdaki serotonin portal vene girer ve esas olarak karaciğerde metabolize edilir (Green ve Curzon, 1968). Karaciğer metabolizmasından kaçan herhangi bir serotonin, akciğer kılcal damarlarının endotelyumunda metabolize edilir. Beyin 5-HIAA, periferik 5-HIAA ile birlikte idrarla atıldığı çevreye aktif olarak taşınır.

Serotonin reseptörlerinin insan vücudunda çok çeşitli fizyolojik rolleri vardır. Trombosit agregasyonunda, kardiyovasküler (Azmitia ve ark., 1996) ve GİS'de düz kasın fonksiyonunun düzenlenmesinde köklü bir role sahiptir. Merkezi bir nörotransmitter olarak, depresyon ve anksiyete dahil çeşitli davranış bozukluklarında da rol oynamaktadır (Bellivier ve ark., 1998; Lucki, 1998; Mann ve ark., 2001).

2.7. Serotonin, Gastrointestinal Sistem ve Ülseratif Kolit Arasındaki İlişki

GİS'in EC hücrelerinde bulunan serotonin (Gershon, 1999), burada kritik bir sinyal molekülü olarak rol alır (Bulbring ve Crema, 1958). Serotonin; asetilkolin, sempatik sinir uyarımı, lümen içi basınç artışı ve düşük pH'a yanıt olarak bu hücrelerden salınır (Bulbring ve Lin, 1958). Sinir reflekslerini harekete geçirir ve bağırsak salgılanması, hissi ve peristalsis'te hayati bir rol oynar. İntrinsik ve ekstrinsik duyu nöronları, duyu nöronlarının aksonlarında bulunan çeşitli 5-HT reseptörleri aracılığıyla aktive edilir. İntrinsik duyu nöronları, GİS'in duvarında bulunur ve bunların aktivasyonu, peristalsik ve sekretuar reflekslerle sonuçlanır (Bulbring ve Crema, 1958; Bulbring ve Lin, 1958). Ekstrinsik nöronlar, GİS duvarının dışında yer alır ve parasempatik ve sempatik innervasyon yoluyla beyin ile GİS arasında iletişime izin verir (Stephen ve ark., 2006). Serotoninin external afferent refleks yolundaki rolü mide bulantısı, kusmanın yanı sıra GİS'de ağrı ve rahatsızlık hissi ile ilgilidir. Serotoninin normal gastrointestinal fizyolojideki kesin rolünün tam olarak anlaşılamaması nedeniyle, İBH ve irritabl bağırsak sendromu gibi gastrointestinal bozuklukların patofizyolojisindeki yeri yoğun bir araştırma alanı haline gelmiştir (Thorson, 1958; Grahame-Smith, 1967).

TNBS ile indüklenmiş bir kolit hayvan modelinde, distal kolondaki 5-HT miktarının, kontrol ile karşılaştırıldığında TNBS kolitinde önemli ölçüde arttığı ortaya konmuştur. Kolonun 5-HT içeriğindeki iltihaplanmanın neden olduğu artışın EC hücrelerinin sayısındaki bir artışla ilişkili olup olmadığını belirlemek için, 5-HT-immünoreaktif mukozal epitel hücreleri, kontrol ve iltihaplı distal kolonun enine kesitlerinde ölçülmüş ve 5-HT-immünoreaktif EC hücrelerinin sayısı, kontrol grubundakilere kıyasla TNBS ile indüklenen hayvanlardan alınan kolon kesitlerinde iki kat artmış olarak tespit edilmiştir (Linden ve ark., 2003). Ayrıca; ÜK'li ve irritabl kolonda rektal mukozal adrenerjik(sinirsel) inervasyonun ve EC hücrelerinin sayısının incelendiği insan kaynaklı bir çalışmada, ÜK grubunda kontrol örneklerine kıyasla adrenerjik sinir ağının yoğunluğunun önemli ölçüde arttığı, EC hücrelerinin sayısının ise önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir. İrritabl kolonda ise kontrol örneklerine kıyasla EC hücrelerinin sayısı önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (Kyosola ve ark., 1977). Yine ÜK'li ve irritabl kolonda makrofajlarda EC hücrelerinin incelendiği insan kaynaklı bir çalışmada; irritabl kolonlu hastalarda, ortalama EC hücre sayısı kontrol grubuna oranla daha yüksekken, ÜK'li hastalarda ise kontrollere oranla daha az EC hücresi tespit edilmiştir (Ahonen ve ark., 1976).

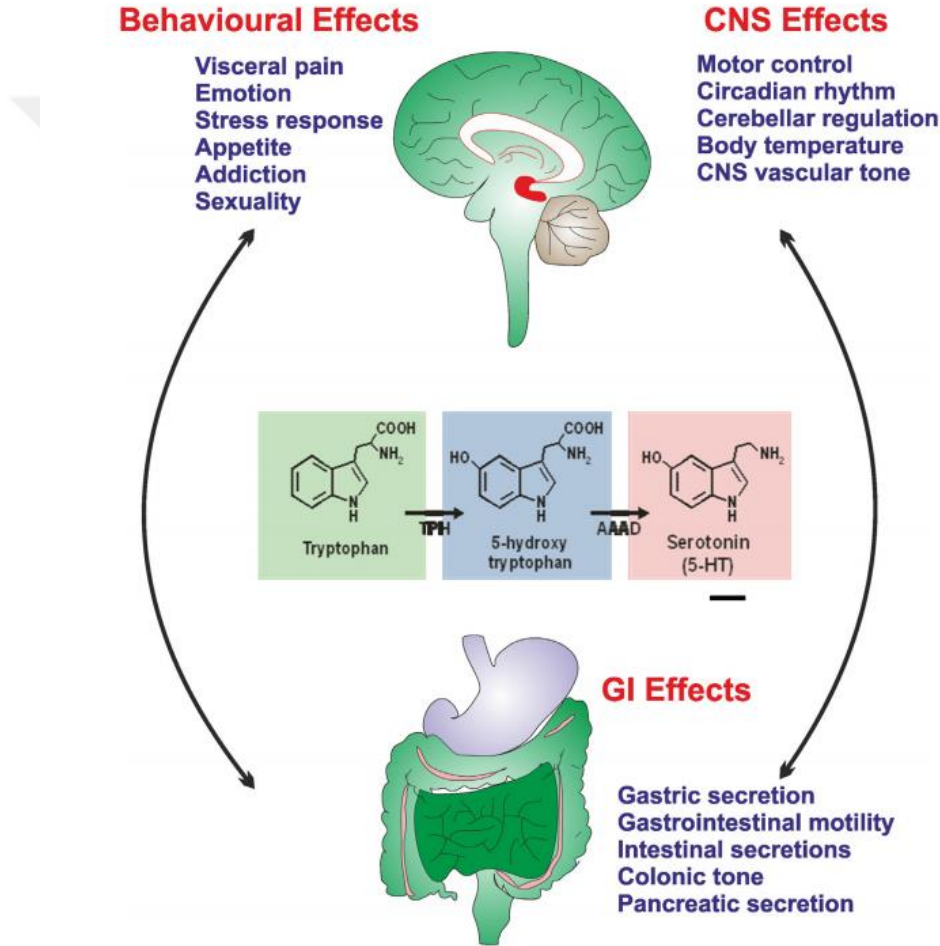
Serotonin, gastrointestinal motilite, sekresyon ve duyunun düzenlenmesinde kritik bir rol alması (Gershon, 1999; Camilleri, 2002; Tack ve Sarnelli, 2002) nedeniyle; biyosentezindeki, içeriğindeki, salınımındaki veya yeniden alımındaki değişikliklerin, düzensiz gastrointestinal fonksiyona neden olduğu düşünülmektedir.

2.8. Serotonin ve Beyin-Bağırsak Ekseni Arasındaki İlişki

Beyin-bağırsak ekseni, MSS ile GİS arasındaki çift yönlü bir iletişim sistemi olarak tanımlanır. Serotonin, bu ağın her iki terminalinde de önemli bir nörotransmitter olarak işlev görmektedir. Triptofan ve metabolizma sonucu elde edilen serotoninin geniş bir fizyolojik repertuarı vardır, bu da onu sağlık için temel hale getirmektedir ve bu durum sistemler ile hastalığındaki değişiklikler arasında sayısız ilişkiye yol açmaktadır (Berger ve ark., 2009; Schwarcz ve ark., 2012; Le Floc'h ve ark., 2011).

Bu alandaki araştırmalar hem enterik sinir sisteminde hem de MSS'de anahtar bir sinyal molekülü olarak işlev gören serotonin ile beyin ve bağırsak arasında çift yönlü bir

iletişim ağı olan beyin-bağırsak eksenini kavramının (şekil 2.2.) ilkelerine dayanmaktadır (Mayer, 2011; Rhee ve ark., 2009; Mawe ve Hoffman, 2013). Son zamanlarda, bağırsak mikrobiyomunun bu eksenin kritik bir bileşeni olduğu ve sadece GİS’de lokal olarak değil, birden çok seviyede kontrol uygulayan bir bileşen olduğunu ortaya çıkmıştır (Collins ve ark., 2012; Cryan ve Dinan, 2012; Cryan ve O’mahony, 2011; Grenham ve ark., 2011).



şekil 2.2. Beyin-Bağırsak Eksenini ve Serotonerjik Metabolizma. Beyin ve bağırsak arasında iki yönlü bir iletişim ağı vardır ve 5-HT, bu iki ana organda meydana gelen işlevlerde önemli bir rol alır. Örneğini, 5HT, MSS seviyesinde ruh halinin düzenlenmesinde anahtar bir nörotransmitterdir ve GİS’deki visceral aşırı duyarlılıkla ilişkilendirilmiştir. Tryptofandan 5-HT üretimi hem MSS’de hem de enterik sinir sisteminde meydana gelir. 5-HT sistemindeki değişiklikler, burada görüldüğü gibi davranışsal (viseral ağrı, duygu, stres, iştah gibi) ve santral (motor kontrol, sirkadyen ritim, vücut ısı gibi) semptomların ortaya çıktığı beyin-bağırsak eksenini bozukluklarında belirgindir (O’Mahony ve ark., 2015).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hayvanların Sayı, Soy ve Cinsiyetleri

Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesinde bulunan ağırlıkları 250-300 gr. arasında değişen normal aktiviteye sahip, 40 adet Wistar albino erişkin erkek rat kullanılmıştır. Denekler üzerinde yapılan tüm işlemler Akdeniz Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve onaylanmıştır. Ortama alışmaları için çalışmaya başlamadan önce denekler bir hafta boyunca standart laboratuvar koşullarında (12 saat gündüz- 12 saat gece olacak şekilde ışıklandırma, 20–22 derece oda ısısı, %50–60 nem) tutularak ortama alışmaları sağlanmış ve ihtiyaçları kadar su ve yem verilmiştir.

3.2. Çalışma Grupları

Başlangıçta proje öneri formumuzda deney hayvanlarımızın rastgele 4 gruba ayrılacağını belirtmiştik. Ancak ülseratif kolit modelindeki değişimleri daha iyi analiz edebilmek için bir grup daha (Sham) eklemenin gerekliliğinin farkına varılmıştır. Bu gereklilik çalışmanın yayın aşamasında elimizdeki verilerin sağlam olması için düşünülmüştür. Sonuç olarak çalışmada 40 adet denekler rastgele 5 gruba ayrılmıştır. Çalışılan gruplar; Kontrol, Sham, Deneysel ülseratif kolit, Terapötik ve Koruyucu grup şeklinde belirlenmiştir. Çalışılan gruplar Tablo 3.1.'de gösterilmiştir.

Projemizin başında ülseratif kolit modeli oluşturmak amacıyla Dekstran Sodyum Sülfat (DSS) seçilmiştir. Deney hayvanlarının içme suyuna DSS ilave edilerek kolit modelinin oluşturulması amaçlanmıştır. Ancak DSS uygulaması ile deneklerde kolit oluşmamıştır. Farklı dilusyonlarda da çalışılarak modelin oluşturulması/geliştirilmesi için çalışmalar yapılmış fakat deneklerde kolit oluşumu ile ilgili olarak (gerek morfolojik gerekse histolojik olarak) bir gelişme gözlemlenmemiştir. Literatür araştırmalarına bakıldığında pek çok deneysel kolit modeli bulunmaktadır. Dekstran Sodyum Sülfat (DSS'in yanı sıra asetik asit kullanımı da deneysel ülseratif kolit modelinde kullanılan yöntemlerden biridir. Maliyeti ucuz ve kullanımı kolaydır. Bu bağlamda çalışmada asetik asit kullanarak deneysel kolit modelinin oluşturulması denendi ve sonuç elde edilmiştir.

Tablo 3.1. Deney Grupları I-V

Grup I. Kontrol (K)(N:8)
Grup II. Deneysel ülseratif kolit modeli (DK)(N:8)
Grup III. Sham grubu (S)(N:8)
Grup IV. Tedavi grubu: Deneysel ülseratif kolit + L.acidophilus (KL)(N:8)
Grup V. Koruyucu ajan grubu: L.acidophilus + Deneysel ülseratif kolit (LK)(N:8)

Grup I. Kontrol (N:8)

Bu gruptaki deneklere hiçbir işlem uygulanmamıştır. Bağırsak dokuları, serotonin ekspresyonunun tespiti için kullanılmıştır.

Grup II. Deneysel ülseratif kolit modeli (N:8)

Deneklere hafif eter anestezisi altında %4'lük hazırlanan asetik asit çözeltisi denekler uygun pozisyonda tutularak intrarektal yolla 2 ml uygulanmıştır. Uygulamadan 48 saat sonra denekler sakrifiye edilerek bağırsak dokuları alınmıştır.

Grup III. Sham (N:8)

Bu gruba ait deneklere stres oluşturmak amacıyla ülseratif kolit modeli uygulanmış ancak deneklere tredelenburg pozisyonunda pediatrik katater ile asetik asit yerine (intrarektal olarak 6 cm ilerlenerek) 2 ml serum fizyolojik (%0.9'luk NaCl) verilmiştir. Sonrasında ise 14 gün boyunca gavaj iğnesi yardımıyla ve ağız yoluyla probiyotik çözelti yerine 1 ml distile su uygulanmıştır. 16.günde denekler sakrifiye edilip doku örnekleri alınmıştır.

Grup IV. Terapötik- Deneysel ülseratif kolit + L. acidophilus (LA) (N:8)

Deneklere hafif eter anestezisi sonrası ülseratif kolit modeli uygulanmış ve uygulamadan 48 saat sonra gavaj yoluyla 1 ml distile su içerisinde 2×10^9 kob/ml miktarında her bir deneğe günlük olmak üzere 14 gün boyunca L. acidophilus (DSM 20079) verilmiştir. 16. günde denekler sakrifiye edilerek bağırsak dokuları alınmıştır.

Grup V. Koruyucu- L. acidophilus (LA) + Deneysel ülseratif kolit (N:8)

Gavaj yoluyla 1 ml distile su içerisinde 2×10^9 kob/ml miktarında her bir deneğe günlük olmak üzere 14 gün boyunca L. acidophilus (DSM 20079) verilmiştir. 15. günde deneklere hafif eter anestezisi sonrası ülseratif kolit modeli uygulanmış ve 16 günde denekler sakrifiye edilerek bağırsak dokuları alınmıştır.

Deney süresi boyunca hayvanların yem ve suya serbest erişimleri sağlanmıştır. Tüm gruplardaki deneklerin vücut ağırlıkları, fekal tutarlılıkları ve rektal kanamaları günlük olarak takip edilerek kayıt altına alınmıştır.



Şekil 3.1. Deneklerin Gavaj, Tartma ve Rektal Kanama Takibine Örnekler

3.3. Deneysel Ülseratif Kolit Modeli

Çalışmamızın ilk hedefi deneklerimizde deneysel ülseratif kolit oluşturmaktır. Proje öneri formumuzda ülseratif kolit modeli oluşturmak için Dekstran Sodyum Sülfat (DSS) kullanılacağını bildirmiştik. Deneyimizin başında deney hayvanlarının içme suyuna DSS ilave edilerek kolit modelinin oluşturulması amaçlanmıştır ve çalışmalar yapılmıştır. Fakat deneklerde kolit oluşumu ile ilgili olarak gerek morfolojik gerekse histolojik olarak olumlu yönde bir gelişme gözlemlenmemiştir. Literatür araştırmalarına

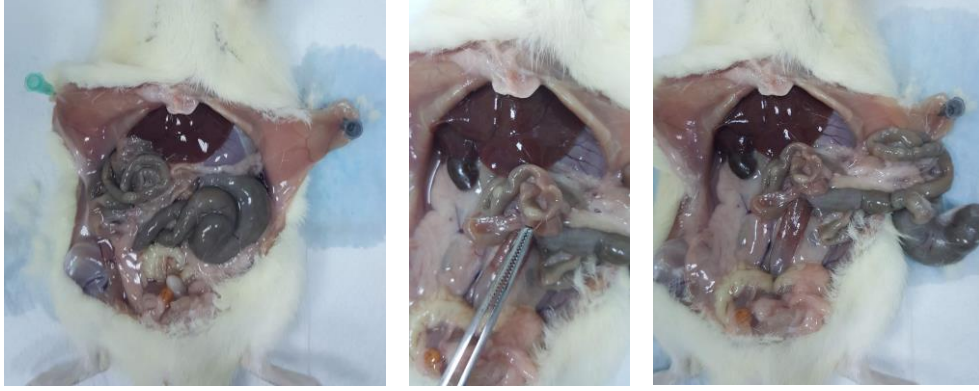
baktığımızda pek çok deneysel kolit modeli bulunmaktaydı. Dekstran Sodyum Sülfat (DSS)'in yanı sıra asetik asit kullanımı da deneysel ülseratif kolit modelinde kullanılan yöntemlerden biri olarak verilmektedir. Maliyeti ucuz ve kullanımı kolay olduğu için projemizde asetik asit kullanarak deneysel kolit modelinin oluşturulması denenmiştir.

ÜK oluşturmak amacıyla deney hayvanlarına hafif eter anestezisi altında ve trendelenburg pozisyonunda, yumuşak pediatrik sonda intrarektal yolla 6 cm ileriye yerleştirilerek asetik asit %4 çözeltisi (2 ml, pH:2,4) yavaş bir şekilde kateterle uygulanmıştır. Uygulama sonrasında ratlar trendelenburg pozisyonunda 30 saniye kadar bekletilip sonrasında kafeslerine bırakılmışlardır. Uygulamadan 48 saat sonra deneklerden alınan doku örnekleri hematoksilin-eosin boyanması yapılarak histolojik olarak değerlendirilmiştir. Yapılan ön çalışmanın sonunda dokular histolojik olarak incelendiğinde ÜK oluşumu pozitif yönde gözlemlendiği için asetik asit yönteminin kullanımı kesinleştirilmiştir.

3.4. Deneklerin Sakrifasyonu

Sakrifasyon işleminden 24 saat önce deneklerin yemleri alınmış ve suya serbest erişimleri sağlanmıştır. Denekler derin eter anestezisi altında servikal dislokasyon yoluyla sakrifiye edilmiştir.

Karın alt kısmına 2-3 cm insizyon hattı açılarak batına girilmiştir. Disseke edilen kolon ve ileumlardaki fekal içerik serum fizyolojik kullanılarak temizlenmiştir. Doku örneklerinin her biri horizontal planda iki parçaya bölünmüştür. Her iki parçadan biri %10'luk formalin içeren solüsyonla dolu olan falcon tüplere yerleştirilerek 24 saat bekletilip sonrasında doku takibi yapılarak histolojik incelemeler için parafin bloklara gömülürken diğeri ise Elisa yöntemi uygulanmak üzere cryo tüplere konularak -80 °C'de bekletilmiştir.



Şekil 3.2. Deneysel Ülseratif Kolit Grubundaki Bir Hayvanın Batın Bölgesinin incelenmesi



Şekil 3.3. Kontrol Grubundaki Bir Hayvanın Batın Bölgesinin İncelenmesi

3.5. Deneklerin Makroskopik Değerlendirilmesi

Tüm deney grupları makroskopik olarak incelenmek üzere hastalık aktivite indeksi (Disease activity index: DAI) kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu bağlamda, sıçanların DAI skorları vücut ağırlığı değişimine, fekal tutarlılıklarına ve rektal kanamaya dayanarak kör olarak puanlanmıştır. Skorlar şu şekilde ölçülmüştür: fekal tutarlılık: 0 (normal), 1 (yumuşak) ve 2 (sıvı); vücut ağırlığı kaybı/artışı: 0 (<%5), 1 (%5-10), 2 (%10-15), 3 (%15-20), 4 (%20-25) ve 5 (>%25); ve rektal kanama: 0 (yok) ve 1 (mevcut).

3.6. Histolojik Değerlendirme

Bağırsak dokularındaki inflamasyonu değerlendirmek için histolojik değerlendirme yöntemi yapıldı. Örnekler formaldehitte fikse edildikten sonra 7µm'lik kesitler alınarak H&E boyaması yapıldı. Çalışmadaki her doku kesitleri, deneyimli bir patolog tarafından 0-3 ölçeğinde bir enflamatuvar aktivite skoru yapıldı. Puanlama sistemi şu şekilde

belirlendi: mukozal yıkım (0, normal; 1, hafif; 2, orta; 3, şiddetli), lamina propriadaki inflamatuvar hücre sayısı (0, normal; 1, hafif; 2, orta; 3, şiddetli), kas tabakasının kalınlığı (0, normal; 1, hafif; 2, orta; 3, şiddetli).

3.7. İmmunohistokimyasal Analiz

Deney gruplarına ait kolon dokuları %10'luk formaline alınarak 24 saat boyunca fikse olması sağlanmıştır. Daha sonra 2 saat musluk suyunda yıkanarak dokular artan etanol serilerinde (%70, %80 ve %90) 24'er saat ve %100'lük etanolde 3 saat bekletilerek dehidrasyon gerçekleştirilmiştir. Ksilol içerisinde 2 kez 1,5 dakika bekletilerek şeffaflaştırılma işlemi yapılmıştır. 58°C'ye ayarlı etüvde dokular 3 defa 1'er saatlik parafin içerisinde bekletildikten sonra etüv dışında erimiş temiz parafine gömülmüş ve parafin bloklar hazırlanmıştır. Parafin bloklardan 5 mikrometre kalınlığında alınan kesitlere hematoksilin-eozin boyaması ve serotonin ekspresyonunu belirlemek için rabbit anti 5-HT (5-Hydroxytryptamin) antikoru uygulanmıştır.

3.8. Elisa Yöntemi

Elisa yöntemi için deneklerden elde edilen bağırsak dokuları cryo tüplere konularak çalışmaya başlayana kadar -80°C'de bekletilmiştir. -80°C'den çıkarılan dokular oda ısısında muhafaza edildikten sonra ağırlık tartımları yapılmış ve ardından homojenizasyon işlemine tabi tutulmuştur. Sonrasında Rat serotonin (Rat serotonin /5 hydroxytryptamine) kiti ile immuno assay yöntemiyle analiz edilmiştir.

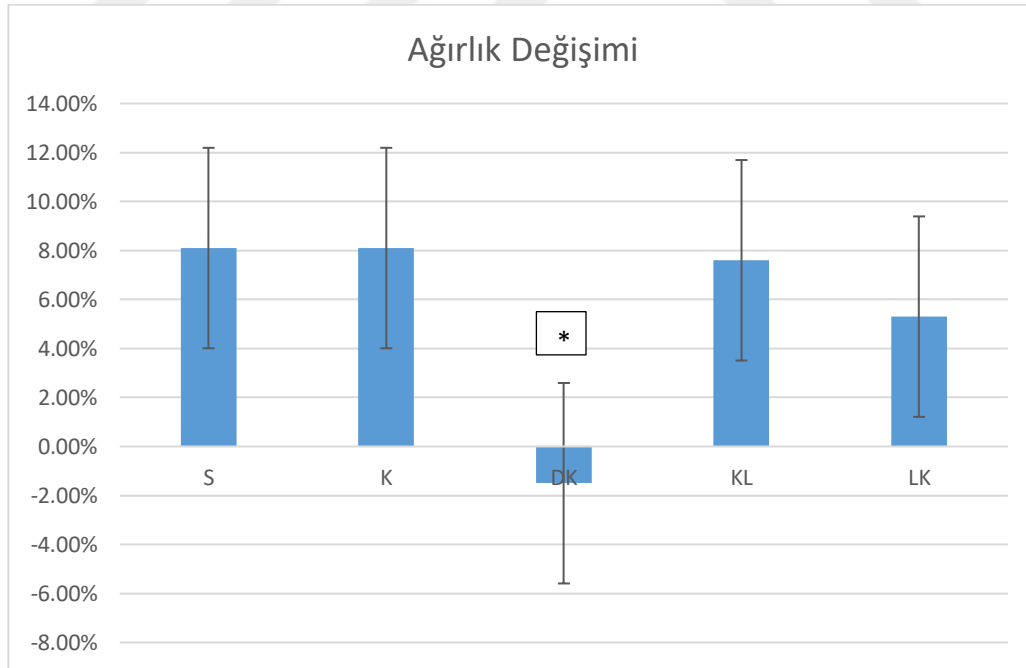
3.9. Verilerin Analizi

Verilerin analizi konusunda; Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma değerleri ile sunulmuştur. Çalışma gruplarına göre kolon bölgesinin serotonin ölçümlerinin farklılığının incelenmesinde Mann-Whitney-U testi yapılmıştır. Kolon bölgesinde çalışma gruplarına göre serotonin ölçümlerinin farklılığının değerlendirilmesi için Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Çalışmada 0,05' den küçük p değerleri anlamlı kabul edilmiştir. Analizler SPSS 25.0 ile analiz edilmiştir.

4. BULGULAR

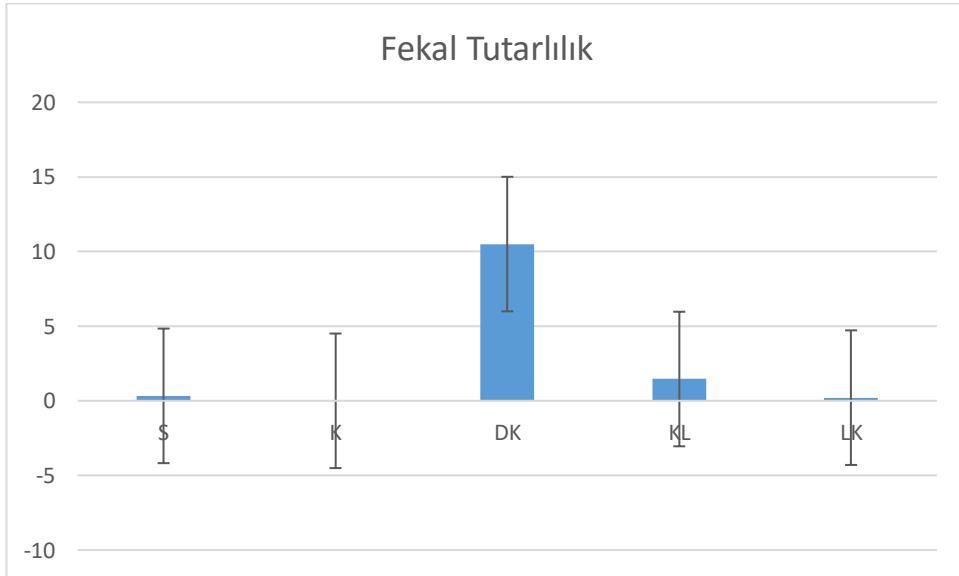
4.1. Makroskopik Olarak Elde Edilen Bulgular

Vücut ağırlıklarına bakıldığında; deneysel ülseratif modeli oluşturulan grup hariç tüm gruplarda ağırlık artışı söz konusudur. Deneysel ülseratif kolit oluşturulan grup ise deney sonucunda ağırlıklarının %1,5'ini kaybetmiştir. Ağırlık artışı sham ve kontrol grubunda eşit oranda saptanmıştır. Bu iki grubun ağırlığı deney sonunda kendi ağırlıklarının %8,1'i kadar artmıştır. Tedavi grubundaki deneklerin ağırlığı ise %7,6 oranında artarken, koruyucu ajan grubunda ise %5,3 artış görülmüştür. Sonuç olarak sham ve kontrol gruplarında tedavi ve koruyucu gruba oranla daha fazla ağırlık artışı olurken, tedavi grubunun ağırlığı koruyucu gruba oranla daha fazla artmıştır. Ayrıca deneysel kolit grubunda da diğer gruplara oranla anlamlı derecede ağırlık kaybı meydana gelmiştir ($p=0,03$, $p<0,05$). Deney gruplarındaki ağırlık değişim oranları Şekil 4.1.'de gösterilmiştir.



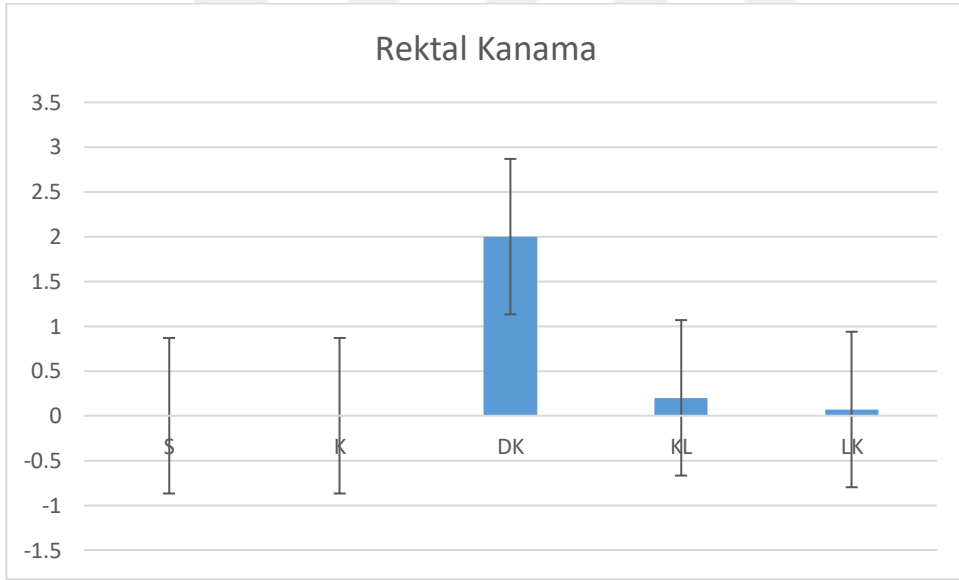
Şekil 4.1. Deney Gruplarındaki Ağırlık Değişim Oranları (Standart sapma ile, * = $p<0,05$) (S: Sham grubu, K: Kontrol grubu, DK: Deneysel ülseratif kolit modeli, KL: Deneysel ülseratif kolit+L. acidophilus, LK: L. acidophilus + Deneysel ülseratif kolit)

Fekal tutarlılık ile ilgili olarak deneysel kolit grubunda tüm hayvanlarda uygulamadan sonraki ilk gün sıvı kıvamda fekal içerik görülmesi beklenen bir durumdur. İkinci gün ise deneklerin yarısından fazlasında yumuşak fekal içerik tespit edilmiştir. Tedavi grubunda görülen yumuşak fekal içeriklere genellikle kolit uygulaması sonrası rastlanmıştır. Ancak deneklerin yarısından azında tedavi amacıyla probiyotik verilirken de aralıklı olarak yumuşak fekal içerik görülmeye devam edilmiştir. Dolayısıyla probiyotiğin de fekal içerikte değişime neden olabileceği düşünülmüştür. Sham grubunda görülen yumuşak fekal içeriğe de intrarektal yoldan serum fizyolojik verilmesinden sonra rastlanmıştır. Bunun da sebebinin hayvanların psikolojik olarak geçirmiş olabileceği uygulamanın yol açtığı stresten dolayı olabileceği düşünülmüştür. Koruyucu grupta gözlenen yumuşak fekal içerikler ise kolit uygulaması öncesinde görülmüştür. Bu gruba kolit uygulaması yapıldıktan sonra fekal içerikleri normal seyretmiştir. Bu durumun da probiyotiğin bağırsak dengesini koruyucu etkisinin olabileceğini düşündürmüştür. Kontrol grubunda hiçbir hayvanda yumuşak fekal içerik gözlemlenmemesi de bu hayvanlar hep sabit koşullarda kaldığı için beklenen bir durumdur. Elde edilen verilere göre genel olarak deney gruplarındaki fekal tutarlılık birbirlerine oranla anlamlı farklılıklar göstermemiştir ($p>0,05$).



Şekil 4.2. Deney Gruplarındaki Fekal Tutarlılık Oranları (Standart sapma ile, $p>0,05$) (S: Sham grubu, K: Kontrol grubu, DK: Deneysel ülseratif kolit modeli, KL: Deneysel ülseratif kolit+L. acidophilus, LK: L. acidophilus + Deneysel ülseratif kolit)

Rektal kanama çok sık rastlanan bir bulgu olmamasına rağmen çalışmamızda en fazla kanama miktarının deneysel kolit grubunda görülmesi doku hasarını destekleyen ve beklenen bir durumdur. Kontrol ve sham gruplarında deney süresi boyunca hiç rektal kanama gözlemlenmemesi de bu gruplarda kolon hasarı yaratacak bir uygulama yapılmadığı için beklenen bir durumdur. Tedavi grubunda saptanan rektal kanamalara kolit uygulaması sonrası rastlanmıştır. Koruyucu grupta tespit edilen rektal kanama skorunun tedavi ve deneysel kolit grubuna oranla düşük olması probiyotik'in koruyucu etkisi açısından anlamlı bir sonuç olarak nitelendirilmiştir. Elde ettiğimiz verilere göre; deneysel kolit grubunda tedavi ve koruyucu gruba göre daha fazla rektal kanama gözlemlenirken, koruyucu grupta da tedavi grubuna göre daha az rektal kanama gözlemlenmiştir. Fakat bulunan tüm oranlar birbirine oranla istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermemiştir ($p>0,05$).

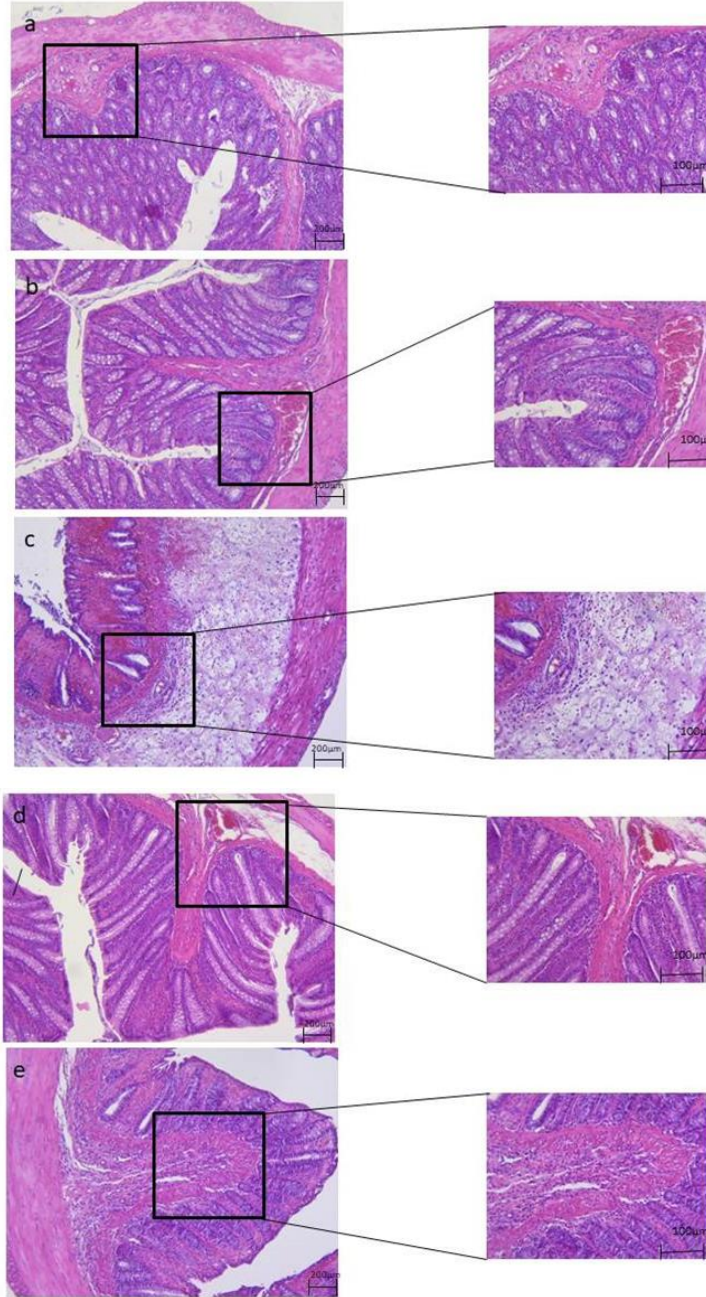


Şekil 4.3. Deney Gruplarındaki Rektal Kanama Oranları (Standart sapma ile, $p>0,05$) (S: Sham grubu, K: Kontrol grubu, DK: Deneysel ülseratif kolit modeli, KL: Deneysel ülseratif kolit+L. acidophilus, LK: L. acidophilus + Deneysel ülseratif kolit)

4.2. Histolojik Bulgular

Histolojik değerlendirme için yapılan skorlamadan sonra elde edilen veriler değerlendirildiğinde, kontrol ve sham grubuna göre ülseratif kolit oluşturulan gruplarda mukozadaki ve lamina propriadaki inflamatuvar hücrelerin istilasının kolonda belirgin olduğu görülmüştür. Kontrol ve sham grubuna kıyasla diğer gruplarda mukozada

kalınlık, lamina propria'da inflammatuar hücreler ve mukozada inflamasyon belirgin bir şekilde görülmüştür. Koruyucu ve tedavi gruplarda ise bu değişiklikler ülseratif kolit oluşturulan grupla hemen hemen aynı olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 4.4.).



Şekil 4.4. Kolon Bölgesindeki Hematoksilen Eozin Boyaması Görüntüleri (**a:** kontrol, **b:** sham, **c:** deneysel ülseratif kolit, **d:** deneysel ülseratif kolit+ *L. Acidophilus*, **e:** *L. Acidophilus*+ deneysel ülseratif kolit) (skala bar:200 µm – 100 µm)

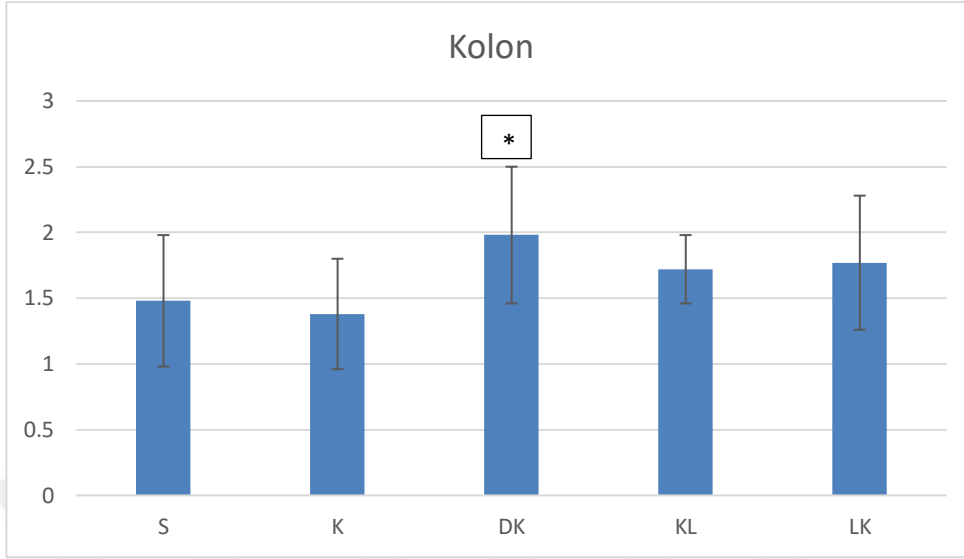
4.3. Serotonin Ekspresyonları

4.3.1. Elisa Yöntemiyle Elde Edilen Bulgular

Grupların kolon bölgesindeki serotonin ng/mg protein düzeyleri incelendiğinde; kontrol, sham, deneysel kolit, tedavi ve koruyucu ajan gruplarının serotonin ng/mg protein düzeylerinin farklı seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Sham ve kontrol gruplarında serotonin ng/mg protein ölçümleri sırasıyla $1,48 \pm 0,50$; $1,38 \pm 0,42$ olarak tespit edilirken, deneysel kolit, tedavi ve koruyucu gruplarında ise protein ölçümleri sırasıyla $1,98 \pm 0,52$; $1,72 \pm 0,26$; $1,77 \pm 0,51$ olarak tespit edilmiştir. Elde edilen bu sonuçlara göre kolondaki serotonin protein miktarı kontrol ve sham grubuna göre diğer gruplarda anlamlı artış göstermiştir. Ayrıca deneysel kolit grubu ölçümlerinin koruyucu ve tedavi gruplarına göre daha yüksek düzeylerde olduğu görülmüştür ($p=0,01$, $p<0,05$) (Tablo 4.1. ve Şekil 4.5.).

Tablo 4.1. Elisa Yöntemiyle Elde Edilen Grupların Kolon Bölgesindeki Serotonin ng/mg Protein Düzeylerinin İncelenmesi

Bölge	Grup	X	s.s	p
Kolon	Sham	1,48	0,50	0,01*
	Kontrol	1,38	0,42	
	Deneysel Kolit	1,98	0,52	
	Kolit+LA	1,72	0,26	
	LA+Kolit	1,77	0,51	



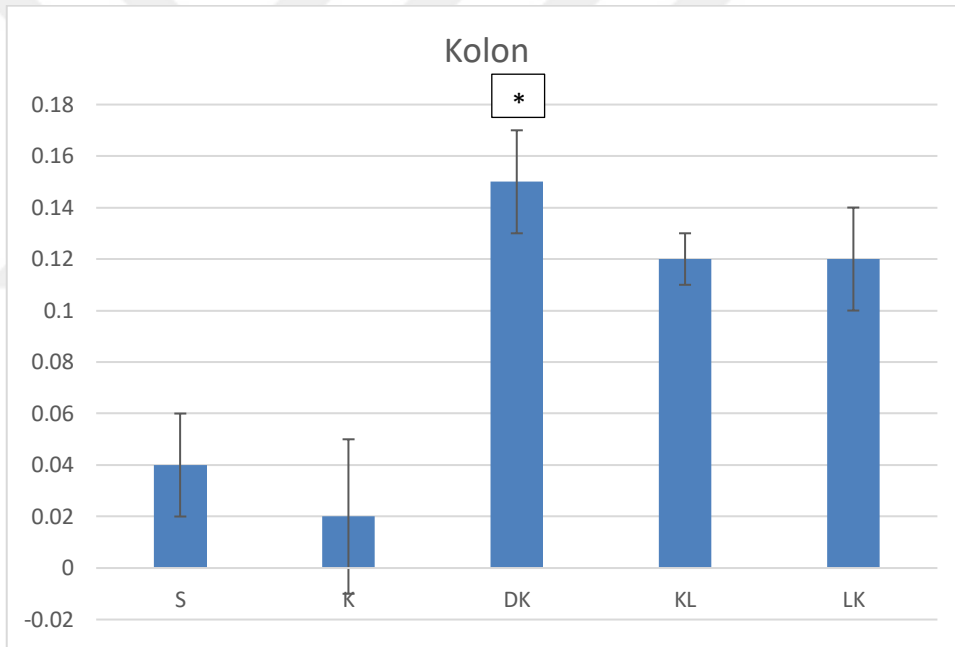
Şekil 4.5. Elisa Yöntemiyle Elde Edilen Grupların Kolon Bölgesindeki Serotonin ng/mg Protein Düzeyleri (Standart sapma ile, * = $p < 0,05$) (S: Sham grubu, K: Kontrol grubu, DK: Deneysel ülseratif kolit modeli, KL: Deneysel ülseratif kolit+L. acidophilus, LK: L. acidophilus + Deneysel ülseratif kolit)

4.3.2. İmmunohistokimyasal Yöntemle Elde Edilen Bulgular

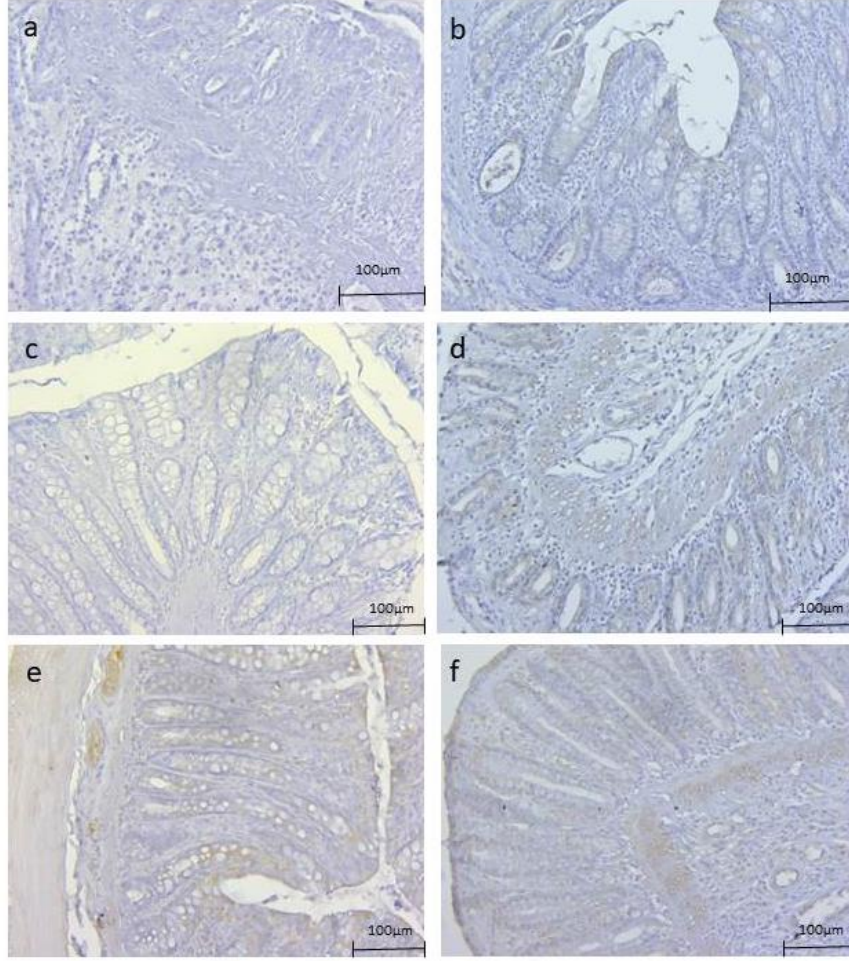
Kolon bölgesinde serotonin ekspresyonu ölçümlerinin gruplara göre farklı seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Farkın nedeninin kontrol ve sham gruplarının deneysel kolit, koruyucu ve tedavi gruplarına göre daha düşük düzeylerde olmasından kaynaklandığı tespit edilmiştir. Kontrol ve sham grubunda serotonin ekspresyonu sırasıyla $0,02 \pm 0,03$; $0,04 \pm 0,02$ olarak tespit edilirken; deneysel kolit, koruyucu ve tedavi grubunda ise sırasıyla $0,15 \pm 0,02$; $0,12 \pm 0,01$; $0,12 \pm 0,02$ olarak tespit edilmiştir. Ayrıca deneysel kolit grubunda tedavi ve koruyucu ajan grubuna göre serotonin ekspresyonu ölçümlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,01$, $p < 0,05$). Elde edilen grupların kolon bölgesindeki serotonin ekspresyonu ölçümleri Tablo 4.2. ve Şekil 4.6. ve Şekil 4.7.'te gösterilmiştir.

Tablo 4.2. İmmunohistokimyasal Olarak Elde Edilen Grupların Kolon Bölgesindeki Serotonin Ekspresyonları

	ölçüm	x	s.s	p
Kolon	Kontrol	0,02	0,03	0,01*
	Sham	0,04	0,02	
	Deneysel Kolit	0,15	0,02	
	Kolit+LA	0,12	0,01	
	LA+Kolit	0,12	0,02	



Şekil 4.6. İmmunohistokimyasal Olarak Elde Edilen Grupların Kolon Bölgesindeki Serotonin Ekspresyonları (Standart sapma ile, * = $p < 0,05$) (S: Sham grubu, K: Kontrol grubu, DK: Deneysel ülseratif kolit modeli, KL: Deneysel ülseratif kolit + L. acidophilus, LK: L. acidophilus+Deneysel ülseratif kolit)



Şekil 4.7. Kolon Bölgesindeki 5-HT İmmunoboyanması Görüntüleri (**a:** izotip kontrol, **b:** kontrol, **c:** sham, **d:** deneysel ülseratif kolit, **e:** deneysel ülseratif kolit+ *L. Acidophilus*, **f:** *L. Acidophilus*+ deneysel ülseratif kolit) (skala bar:100 µm)

5. TARTIŞMA

Halihazırdaki ÜK'ye yönelik olan tedaviler, hastaların önemli bir kesiminde yan etkilere sebep olmaktadır ve bu nedenle alternatif tedaviler aranmaktadır. Probiyotikler, geçmişten günümüze insan sağlığına yararları sayısız çalışmayla kanıtlanmaya çalışılan canlı mikroorganizmalardır. Günümüzde artık ÜK gibi İBH'larında da bağırsak mikrobiyotası üzerine olan olumlu etkileri tanınmaktadır. Yapılan çalışmalarda çeşitli gruplardaki bakterilerin kombinasyonlarıyla ÜK tedavisi için etkileri araştırılmıştır (Ismailoglu ve Yilmaz, 2019). Ancak yaptığımız literatür taramalarında *Lactobacillus Acidophilus*'un tek başına kullanılması ile ilgili literatürde çalışma sayısının az olduğu kanısına varılmıştır.

GİS'deki kan akımının, motilitenin ve salgı fonksiyonunun düzenlenmesinde görev alan nörotransmitterlerden birisi de serotoninidir. Serotonin ilk kez 1948 yılında Rapaport ve arkadaşları tarafından kanda trombositlerde daha sonra da santral sinir sisteminde izole edilmiştir (Tamam ve Zeren, 2002). Serotonin, sindirim sisteminde gıda alımına bağlı aktivite gösterir, epifiz bezinde ise ışığın varlığına bağlı olarak triptofandan sentezlenir. Vücudumuzdaki serotoninin %80-95'i bağırsaklarda bulunur (Simsek ve ark.,2011; Sağlam ve ark., 2010). GİS'deki serotoninin EC hücreleri, miyenterik pleksuslardaki serotonerjik nöronlar ve bağ doku mast hücreleri ile kan dokudaki trombositlerce salındığı bildirilmektedir. Bu hücreler kriptlerde epitel proliferasyonuna, düz kasların kontraksiyonlarına, iştah, uyku ve hafıza gibi pek çok önemli fonksiyonların regülasyonuna aracılık etmektedir (Simsek ve ark.,2011). Serotonin (5-HT) bugüne değin en fazla araştırılmış ve dolayısıyla üzerinde en fazla bilgi edinilmiş nörotransmitterdir (Nathan ve Schatzberg, 1994). Serotoninin; anksiyete, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk ve şizofreni gibi psikiyatrik bozuklukların yanı sıra inmeler, hipertansiyon, vasküler bozukluklar, migren ve bulantı gibi bozuklukların oluşumunda da rol oynadığı düşünülmektedir (Tamam ve Zeren, 2002).

Periferik serotoninin %95'inden fazlası, GİS'in EC hücrelerinde bulunur (Gershon, 1999) ve burada kritik bir sinyal molekülü olarak rol alır (Bulbring ve Crema, 1958). Serotonin, gastrointestinal motilite, sekresyon ve duyumun düzenlenmesinde kritik bir

rol almaktadır (Gershon, 1999; Camilleri, 2002; Tack ve Sarnelli, 2002); bu nedenle biyosentezindeki, içeriğindeki, salınımındaki veya yeniden alımındaki değişikliklerin, düzensiz gastrointestinal fonksiyona katkıda bulunabildiği düşünülmektedir. Fakat yine de serotoninin normal gastrointestinal fizyolojideki kesin rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Bu nedenle, İBH ve irritabl bağırsak sendromu gibi gastrointestinal bozuklukların patofizyolojisinde serotoninin rolü tartışmalıdır ve son yıllarda yoğun bir araştırma alanıdır. Biz de çalışmamızda bu konudaki araştırmalara katkı sunmak amacıyla ÜK varlığında bağırsaklardaki serotonin miktarını ve ekspresyonunu ölçmeyi amaçladık. Böylece probiyotik kullanımının da serotonin ile ilgili ölçümleri etkileyebileceğini gördük.

5.1. Makroskopik Değişimler

Deneysel kolit modeli oluşturulan farklı hayvan çalışmalarında genel olarak hasta edilen grupta sağlıklı kontrol grubuna oranla daha fazla ağırlık kaybı olduğu gözlenmiştir (Barnett ve Fraser, 2011; Ozkan, 2008). TNBS ile indüklenen kolit hayvan modelini içeren bir çalışmada, probiyotik ile tedavi edilen gruba göre deneysel kolit grubunda anlamlı oranda ağırlık kaybı tespit edilmiştir (Zhao ve ark., 2013). Yine TNBS ile indüklenen bir kolit hayvan modelinde, deneysel kolit oluşturulan grupta sağlıklı kontrol grubuna oranla anlamlı ölçüde ağırlık kaybı ve şiddetli ishal tespit edilmiştir (Neurath ve ark., 1995). Bizim çalışmamızda ise deneysel kolit grubunda en fazla olmak üzere tüm gruplarda ağırlık kaybı beklenirken; sadece deneysel kolit grubunda ağırlık kaybı gözlemlenmiş ve diğer tüm gruplarda ağırlık artışı meydana gelmiştir. En çok ağırlık artışı ise kontrol ve sham gruplarında olmuştur. Sonuç olarak kolit uygulaması yapılan tüm gruplarda uygulamayı takiben diğer gruplara oranla anlamlı olarak ağırlık kaybı tespit edilmiştir. Elde edilen veriler ülseratif kolit varlığında oluşan doku hasarını destekleyici yönde bulunmuştur.

5.2. Serotonin ile İlgili Değişimler

GİS'deki serotoninin EC hücreleri, myenterik plexuslardaki serotonerjik nöronlar ve bağ doku mast hücreleri ile kan dokudaki trombositlerce salındığı bildirilmektedir. Bu hücreler kriptlerde epitel proliferasyonuna, düz kasların kontraksiyonlarına, iştah, uyku ve hafıza gibi pek çok önemli fonksiyonların regülasyonuna aracılık etmektedir (Simsek

ve ark., 2011). Serotonin normal gastrointestinal fizyolojideki kesin rolünün tam olarak anlaşılamaması nedeniyle, İBH ve irritabl bağırsak sendromu gibi gastrointestinal bozuklukların patofizyolojisindeki yeri yoğun bir araştırma alanı haline gelmiştir (Thorson, 1958; Grahame-Smith, 1967).

Çalışmamızda serotonin ng/mg protein değerlerine ve ekspresyonlarına bakıldığında deneysel kolit grubunun kolonunda diğer gruplara oranla belirgin bir artış olduğu tespit edilmiştir. Bu durum kolon hasarı varlığında bağırsak içeriğindeki serotonin miktarının ve yoğunluğunun arttığını göstermektedir. Serotonin ölçümlerin artması onu salgılayan EC hücrelerinin sayısının ya da salgılama miktarlarının artmış olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca probiyotik desteği verilen koruyucu ve tedavi grubunun kolonundaki serotonin ng/mg protein değerlerinin ve serotonin ekspresyonlarının da kontrol ve sham grubuna oranla arttığı tespit edilmiştir. GİS’de serotoninin gıda alımına bağlı aktivite gösterdiği bilinmektedir. Bu veriler sonucunda da ÜK varlığında probiyotik kullanımı kolonda aşırı artan serotonin miktarını ve yoğunluğunu azaltmıştır. Dolayısıyla ülseratif kolit varlığında GİS’deki EC hücrelerinin sayısı ya da serotonin salgılama miktarındaki anlamlı artışın probiyotik desteğiyle azaltılarak yeniden dengelenebileceği düşünülmektedir. Deney gruplarının kolonundaki serotonin ng/mg protein düzeyleri sırasıyla; deneysel kolit grubunda $1,98 \pm 0,52$, koruyucu grupta $1,77 \pm 0,51$, tedavi grubunda $1,72 \pm 0,26$, sham grubunda $1,48 \pm 0,50$, kontrol grubunda $1,38 \pm 0,42$ olarak ölçülmüştür. Kolondaki serotonin ekspresyonları ise sırasıyla deneysel kolit grubunda $0,15 \pm 0,02$, tedavi grubunda $0,12 \pm 0,01$, koruyucu grupta $0,12 \pm 0,02$, sham grubunda $0,04 \pm 0,02$ ve kontrol grubunda $0,02 \pm 0,03$ olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızın ana bulgusu mukozal 5-HT mevcudiyetinin asetik asit ile indüklenen bir rat modelinde artmasıdır. Serotonin seviyeleri bölgesel olarak immunohistokimyasal teknikler ve Elisa yöntemi kullanılarak bütün preparatlar üzerinden değerlendirilmiştir. Her iki yöntemle elde edilen veriler 5-HT mevcudiyetinin özellikle kolonda iltihapla arttığını göstermiştir. Bu veriler, İBH’nin hayvan modellerine ilişkin önceki çalışmalarla uyumlu olarak artan EC hücre sayısı ile desteklenmiştir (Linden ve ark., 2003; O’Hara ve Sharkey, 2007). Ülseratif kolit modeli oluşturulan hayvanlarda mukozal yüzeyde

meydana gelen değişiklikler serotonin birikmesine neden olabilir (McLaren ve ark., 2001).

Enflamasyon, bazı hayvan modellerinde (Linden ve ark., 2003; O'Hara ve Sharkey, 2007; Oshima ve ark., 1999) ve ÜK'li hastalarda (El-Salhy ve ark., 1997), özellikle kript sayısına karşı EC hücreleri ifade edildiğinde, EC hücrelerinin sayısındaki artışla ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar iltihaplı hayvan dokusunda (Linden ve ark., 2005) EC hücrelerinin sayısında herhangi bir değişiklik bulamamıştır veya şiddetli ÜK'li hastalarda (Coates ve ark., 2004) EC hücre sayısında bir azalma bulmuştur. Ayrıca SERT aktivitesindeki azalma da artan 5-HT seviyelerini açıklayabilir.

Hayvan kolit modelleri (Linden ve ark., 2003; Linden ve ark., 2005) ve ÜK'li hastalar (Coates ve ark., 2004) ile ilgili önceki çalışmalar, SERT ekspresyonunda düşüşler göstermiştir. Artan 5-HT seviyesi önemlidir çünkü 5-HT reseptörlerinin afferent sinir terminalleri veya EC hücrelerinin kendileri üzerindeki aktivasyonunu veya duyarsızlaşmasını büyük ölçüde değiştirebilir. Örneğin artan 5-HT miktarı kendisine özel olan (örn 5-HT₃) reseptörü duyarsız hale getirebilir veya salım bölgesinden daha uzaktaki daha büyük bir reseptör popülasyonunu aktive edebilir. Bu ikinci senaryo, hayvan inflamasyon modellerinde (Keating ve ark., 2008) ve klinik verilerde (Bercik ve ark., 2005; Minderhoud ve ark., 2004) aşırı duyarlılığı gösteren verilerle tutarlıdır.

Elde ettiğimiz sonuçlar, ÜK ve Crohn hastalığı olanlarda kolon mukozasında serotonin-immünoreaktif hücrelerin hücre sayısının önemli ölçüde arttığına dair önceki bulgularla tutarlı bulunmuştur (El-Salhy ve ark., 1997). EC hücrelerindeki serotonin içeriği vagal sinirin regülasyonu altındadır (Pettersson, 1979) ve kolinerjik nöronların aktivitesini, kimyasal kolitli tüm kolonda önemli ölçüde yüksek bulan çalışma mevcuttur (Kishimoto ve ark., 1992). Bu nedenle, çalışmamızda görülen kolondaki serotoninin düzeylerinin yükselmesi, kolon dokusu boyunca kolinerjik mekanizmaların hiperaktivitesiyle ilişkili olabilir. Serotoninin kemirgenlerde ishale neden olduğu gösterildiğinden (Kadowaki ve ark., 1995; Kuwahara ve ark., 1998), asetik asit uygulamasını takiben kolon mukozasında yükselen serotonin seviyeleri, bu deneysel modelde ishal gelişiminin oluşumuna katkıda bulunabilir.

Bir enterik nörotransmitter ve EC hücrelerinden bir parakrin haberci olarak 5-HT, bağırsak fizyolojisinde önemli bir rol oynar (Liu ve ark., 2002). Artan peristalsis ve sekresyona ek olarak, 5-HT'nin mukozal duysal ilettime katıldığı düşünülmektedir (Gershon, 1999). Probiyotik kullanımının kolondaki 5-HT seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğüne dair bulgumuz, probiyotiğin bir SERT exhibitörü ya da EC hücrelerinin bir otoreseptör agonisti gibi davranabileceğini düşündürmektedir.

SERT, serotonin tasfiyesi için gereklidir ve hem merkezi 5-HT sinapslarında hem de bağırsakta serotonin homeostazı için kritik öneme sahiptir (Narboux-Neme ve ark., 2008). Bağırsakta SERT hem mukozada hem de enterik sinir sisteminin sinirlerinde bulunur (Wade ve ark., 1996). Serotonin geri alımındaki anormallikler, enterik serotonerjik sinyallemeği değiştirerek, İBH'nin patofizyolojisine katkıda bulunan duysal, motor ve sekretuar bağırsak işlev bozukluklarına yol açabilir (Colucci ve ark., 2008). SERT'in işlevleri, membran ekspresyonuna bağlıdır (Spiller, 2008). Farklı sonuçlar bildirilmiş olmasına rağmen (Kerckhoffs ve ark., 2008; Camilleri ve ark., 2007), çoğu çalışma SERT ekspresyonunun sağlıklı kişilere kıyasla İBH hastalarında azaldığı görüşünü desteklemektedir (Coates ve ark., 2004; Bellini ve ark., 2003). Bununla birlikte, önceki çalışmalara ve bildirilen bulgulara dayanarak, ÜK ve İBH'de azalmış mukozal SERT ekspresyonunun 5-HT'nin mukozal mevcudiyetini artırması, refleks aktivitesini artırması ve lüminal hipersekresyon, hipermotilite ve ishale yol açması mümkündür. Mukozanın 5-HT'ye sürekli maruz kalmasının; 5-HT reseptörlerinin duyarsızlaşmasına, refleks aktivitenin azalmasına ve lüminal hiposekresyon ve kabızlığa yol açabileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla motilite, iç organ duyusu veya sekresyondaki değişiklikleri içeren çeşitli gastrointestinal bozukluklarla ilgili semptomlar, değişen 5-HT sentezi ve geri alım mekanizmalarının neden olduğu mukozal 5-HT mevcudiyetindeki bir dengesizlikle ilişkilendirilebilir.

Periferik serotonin seviyeleri, bağırsak mikrobiyotasından etkilenebildiğinden, bağırsaktaki serotonin seviyesindeki herhangi bir dengesizliğin, İBH, irritabl bağırsak sendromu ve Crohn hastalığı dahil olmak üzere çeşitli bozuklukların patofizyolojisi ile bağlantılı olduğu varsayılmaktadır (Spohn ve Mawe, 2017).

Bağırsakta ekstraselüler alandaki serotonin, serotonin taşıyıcıları (SERT) tarafından alınır. SERT, neredeyse tüm bağırsak epitel hücrelerinin yüzeyinde ifade edilir ve bağırsakta serotonin erişiminin düzenlenmesinde önemli rol üstlenir (Fuller ve Wong, 1990). SERT işlevi ile serotonin biyoyararlanımı arasında ters bir korelasyon olduğunu gösteren çalışma mevcuttur (Jin ve ark., 2016). Bu nedenle, SERT ifadesindeki azalma veya artış dahil olmak üzere SERT işlevindeki herhangi bir bozulma, İBH, irritabl bağırsak sendromu ve ÜK gibi gastrointestinal bozukluklar ile ilişkilidir (Jin ve ark., 2016; Tada ve ark.,2016).

Bağırsak mikrobiyomu ve SERT işlevi arasındaki ilişki iyi kurulmamasına rağmen çalışmalar mikrobiyotanın SERT ekspresyonunu etkileyebileceğini göstermiştir (El Aidy ve ark.,2017; Waclawikova ve El Aidy, 2018). Bazı çalışmalarda *Lactobacillus acidophilus* ve *Bifidobacterium* türü bazı probiyotiklerin SERT geninin ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (Wang ve ark., 2015; Cao ve ark., 2018). Bununla birlikte, bu bakterilerin konakçı ile etkileşiminin altında yatan kesin mekanizma bilinmemektedir (Derrien ve ark., 2017; Miquel ve ark., 2013).

Bir zebra balığı modeline dayanarak, probiyotiklerin bağırsak hareketliliği ve serotonin sentezi üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada; probiyotiklerin zebra balıklarında 5-HT salgılanmasını düzenleyerek bağırsak hareketliliğini hafifletebileceği ve sağlıklı bağırsak hareketliliği olan kabızlık hastalarını tedavi etmek için kullanılabileceği ileri sürülmüştür (Lu ve ark., 2019).

Diyet besinleri ve mikrobiyal yan ürünlerin, hem doğrudan enterik sinir sistemi üzerindeki eylemler yoluyla hem de dolaylı olarak enteroendokrin hücreler üzerindeki reseptör stimülasyonu yoluyla bağırsak fonksiyonunu etkilediği genel olarak kabul edilir (Neunlist ve Schemann, 2014). Mikroorganizmaların, EC hücreleri tarafından sentezlenen 5-HT miktarını ve ayrıca 5-HT salınımını etkilediğini gösteren çalışmalarda, bazı insan bağırsak mikroorganizmaları tarafından üretilen ve lümene salınan kısa zincirli yağ asitlerinin, EC hücrelerinden 5-HT sentezini arttırdığı belirtilmiştir (Reigstad ve ark.,2015; Jones, 2016). Germ-free farelerin, insan bağırsağı mikrobiyotası ile kolonize edildiğinde ve 5-HT sinyalleme sinirinin temel unsurları değerlendirildiğinde, EC hücre sayısında veya serotonin taşıyıcısının (SERT) ifadesinde herhangi bir değişiklik

olmaksızın, mukozal 5-HT seviyelerinde artış görülmesi, bağırsak mikrobiyotasının kısa zincirli yağ asitleri yoluyla EC hücre fonksiyonunu etkilediğini düşündürmüştür (Jones, 2016).

Gastrointestinal kanaldaki serotonin salınımı ve mevcudiyeti ile ilgili seviyeler bir dizi değişkenden etkilenebilir. Bu durum çalışmamızın bazı sınırlılıkları ile birleşince 5-HT seviyelerinde meydana gelen değişikliklerin mekanizması tam olarak anlaşılmamaktadır. Serotoninin ÜK patogenezindeki ve tedavisindeki görevini daha iyi anlamak için daha fazla ve detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda probiyotiğin koruyucu etkisi açısından makroskopik olarak anlamlı bulgular elde edilmiştir. Ayrıca sham grubundaki fekal tutarlılık ile ilgili bulgular psikolojik stresin de ÜK benzeri belirtiye neden olabileceğini destekler niteliktedir. Elde ettiğimiz sonuçlar ÜK varlığında koruyucu ya da tedavi edici olarak probiyotik kullanımının kolonda anlamlı derecede artmış olan serotonin ekspresyonunu ve miktarını anlamlı derecede azaltarak bağırsak duvarını koruyucu etkisinde inflamasyonu azaltmada rolü olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda, 5-HT'nin immünohistokimyasal ve Elisa yöntemiyle ölçümlerini belirledik. Kolit uygulaması yapılmayan dokulara kıyasla iltihaplı kolonda 5-HT mevcudiyetinde ciddi bir artış bulduk. Bu artış, EC hücrelerinin daha fazla çoğalmasına bağlı olabilir veya alternatif olarak, daha yüksek bir 5-HT içeriği, EC hücrelerinin saptanmasını kolaylaştırabilir. Her iki durumda da elde ettiğimiz verilerin iltihaplanma sırasında görülen artmış 5-HT mevcudiyetine önemli bir katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda genel olarak kontrol ve sham grubumuzla karşılaştırıldığında deney gruplarımızda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar elde dilmıştır. Ancak deney gruplarındaki toplam hayvan sayımızın az olması araştırmanın zayıf yönünü oluşturmuştur. Elde ettiğimiz bulgular sonucunda hem probiyotiklerin koruyucu ve tedavi edici etkilerinin belirlenmesi hem de probiyotiklerin koruyucu ve tedavi edici amaçla kullanıldığında farklı bağırsak bölümlerindeki serotonin ekspresyonunun ve miktarının belirlenmesindeki rolü ile ilgili denek sayısı daha fazla olan farklı probiyotik türleriyle daha spesifik ve detaylı çalışmaların yapılmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

Ahonen A, Kyosola K, Penttilä O. Enterochromaffin cells in macrophages in ulcerative colitis and irritable colon. *Annals of clinical research*. 1976; 8(1): 1-7.

Alagon Fernandez del Campo P, De Orta Pando A, Straface JJ, Lopez Vega JR, Toledo Plata D, Niezen Lugo SF, Vazquez-Lopez R. The use of probiotic therapy to modulate the gut microbiota and dendritic cell responses in inflammatory bowel diseases. *Medical Sciences*. 2019; 7(2): 33.

Azad MAK, Sarker M, Li T, Yin J. Probiotic species in the modulation of gut microbiota: an overview. *Biomed Research International*. 2018; 2018: 1-8.

Azmitia EC, Gannon PJ, Kheck NM, Whitaker-Azmitia PM. Cellular localization of the 5-HT_{1A} receptor in primate brain neurons and glial cells. *Neuropsychopharmacology*. 1996; 14(1): 35-46.

Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005; 307(5717): 1915-1920.

Barnett M, Fraser A. Animal models of colitis: lessons learned, and their relevance to the clinic. *Ulcerative Colitis—Treatments, Special Populations and the Future*. 2011; 2: 161-165.

Basso PJ, Camara NOS, Sales-Campos H. Microbial-based therapies in the treatment of inflammatory bowel disease—an overview of human studies. *Frontiers in pharmacology*. 2019; 9: 1571.

Bellini M, Rappelli L, Blandizzi C, Costa F, Stasi C, Colucci R, Del Tacca M. Platelet serotonin transporter in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome both before and after treatment with alosetron. *The American journal of gastroenterology*. 2003; 98(12): 2705-2711.

Bellivier F, Leboyer M, Courtet P, Buresi C, Beaufils B, Samolyk D, Malafosse A. Association between the tryptophan hydroxylase gene and manic-depressive illness. *Archives of general psychiatry*. 1998; 55(1): 33-37.

Bellono NW, Bayrer JR, Leitch DB, Castro J, Zhang C, O'Donnell TA, Julius D. Enterochromaffin cells are gut chemosensors that couple to sensory neural pathways. *Cell*. 2017; 170(1): 185-198.

Bengmark S. Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora. *Gut*. 1998; 42(1): 2-7.

Bercik P, Verdu EF, Collins SM. Is irritable bowel syndrome a low-grade inflammatory bowel disease?. *Gastroenterology Clinics*. 2005; 34(2): 235-245.

Bercik P, Collins SM, Verdu EF. Microbes and the gut-brain axis. *Neurogastroenterology & Motility*. 2012; 24(5): 405-413.

Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annual review of medicine*. 2009; 60: 355-366.

Boadle-Biber MC. Regulation of serotonin synthesis. *Prog Biophys Mol Biol*. 1993; 60:1–15.

Bohorquez DV, Shahid RA, Erdmann A, Kreger AM, Wang Y, Calakos N, Liddle RA. Neuroepithelial circuit formed by innervation of sensory enteroendocrine cells. *The Journal of clinical investigation*. 2015; 125(2): 782-786.

Braun T, Volland P, Kunz L, Prinz C, Gratzl M. Enterochromaffin cells of the human gut: sensors for spices and odorants. *Gastroenterology*. 2007; 132(5): 1890-1901.

Brierley SM, Linden DR. Neuroplasticity and dysfunction after gastrointestinal inflammation. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2014; 11(10): 611-627.

Bujalkova M. Rufus of Ephesus and his contribution to the development of anatomical nomenclature. *AMHA-Acta medico-historica Adriatica*. 2011; 9(1): 89-100.

Bulbring E, Crema A. Observations concerning the action of 5-hydroxytryptamine on the peristaltic reflex. *British journal of pharmacology and chemotherapy*. 1958; 13(4): 444-457.

Bulbring E, Lin RCY. The effect of intraluminal application of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxytryptophan on peristalsis; the local production of 5-HT and its release in relation to intraluminal pressure and propulsive activity. *The Journal of Physiology*. 1958; 140(3): 381.

Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences*. 1989; 34(12): 1841-1854.

Camilleri M. Serotonergic modulation of visceral sensation: lower gut. *Gut*. 2002; 51(1): i81-i86.

Camilleri M, Andrews CN, Bharucha AE, Carlson PJ, Ferber I, Stephens D, Coulie B. Alterations in expression of p11 and SERT in mucosal biopsy specimens of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2007; 132(1): 17-25.

Cao YN, Feng LJ, Wang BM, Jiang K, Li S, Xu X, Wang YM. *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium longum* supernatants upregulate the serotonin transporter expression in intestinal epithelial cells. *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2018; 24(1): 59.

Celebi G, Uygun A. İntestinal mikrobiyota ve fekal transplantasyon. *Güncel Gastroentoroloji*. 2013; 17(2): 148-157.

Coates MD, Mahoney CR, Linden DR, Sampson JE, Chen J, Blaszyk H, Moses PL. Molecular defects in mucosal serotonin content and decreased serotonin reuptake transporter in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2004; 126(7): 1657-1664.

Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nature Reviews Microbiology*. 2012; 10(11): 735-742.

Colucci R, Blandizzi C, Bellini M, Ghisu N, Tonini M, Del Tacca M. The genetics of the serotonin transporter and irritable bowel syndrome. *Trends in molecular medicine*. 2008; 14(7): 295-304.

Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011; 140(6): 1785-1794.

Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature reviews neuroscience*. 2012; 13(10): 701-712.

Cryan JF, O'mahony SM. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterology & Motility*. 2011; 23(3): 187-192.

Derrien M, Belzer C, de Vos WM. *Akkermansia muciniphila* and its role in regulating host functions. *Microbial pathogenesis*. 2017; 106: 171-181.

Doihara H, Nozawa K, Kojima R, Kawabata-Shoda E, Yokoyama T, Ito H. QGP-1 cells release 5-HT via TRPA1 activation; a model of human enterochromaffin cells. *Molecular and cellular biochemistry*. 2009; 331(1): 239-245.

Dovrolis N, Kolios G, Spyrou GM, Maroulakou I. Computational profiling of the gut-brain axis: microflora dysbiosis insights to neurological disorders. *Briefings in bioinformatics*. 2019; 20(3): 825-841.

DuPont AW, DuPont HL. The intestinal microbiota and chronic disorders of the gut. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2011; 8(9): 523-531.

El Aidy S, Ramsteijn AS, Dini-Andreote F, van Eijk R, Houwing DJ, Salles JF, Olivier JD. Serotonin transporter genotype modulates the gut microbiota composition in young rats, an effect augmented by early life stress. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2017; 11: 222.

El-Salhy M, Danielsson A, Stenling R, Grimelius L. Colonic endocrine cells in inflammatory bowel disease. *Journal of internal medicine*. 1997; 242(5): 413-419.

Evans JM, McMahon AD, Murray FE, McDevitt DG, MacDonald TM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. *Gut*. 1997; 40(5): 619-622.

Fedorak R, Demeria D. Probiotic bacteria in the prevention and the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics*. 2012; 41(4): 821-842.

Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2019; 94(7):1357–73.

Forsythe P, Kunze WA, Bienenstock J. On communication between gut microbes and the brain. *Current opinion in gastroenterology*. 2012; 28(6): 557-562.

Fukumoto S, Tatewaki M, Yamada T, Fujimiya M, Mantyh C, Voss M, Takahashi T. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2003; 284(5): R1269-R1276.

Fuller R. Probiotics in man and animals. *Afric Journal of applied bacteriology*. 1989; 66(5): 365-378.

Fuller RW, Wong DT. Serotonin uptake and serotonin uptake inhibition. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1990; 600(1): 68-80.

Furness JB, Costa M. Neurons with 5-hydroxytryptamine-like immunoreactivity in the enteric nervous system: their projections in the guinea-pig small intestine. *Neuroscience*. 1982; 7(2): 341-349.

Furness JB, Rivera LR, Cho HJ, Bravo DM, Callaghan B. The gut as a sensory organ. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2013; 10(12): 729-740.

Garud S, Peppercorn MA. Ulcerative colitis: current treatment strategies and future prospects. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2009; 2(2): 99-108.

Gershon MD. Roles played by 5-hydroxytryptamine in the physiology of the bowel. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1999; 13: 15-30.

Gershon MD. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2013; 20(1): 14.

Gitter AH, Wullstein F, Fromm M, Schulzke JD. Epithelial barrier defects in ulcerative colitis: characterization and quantification by electrophysiological imaging. *Gastroenterology*. 2001; 121(6): 1320-1328.

Grahame-Smith DG. The biosynthesis of 5-hydroxytryptamine in carcinoid tumours and intestine. *Clinical science*. 1967; 33(1): 147-158.

Green AR, Curzon G. Decrease of 5-hydroxytryptamine in the brain provoked by hydrocortisone and its prevention by allopurinol. *Nature*. 1968; 220(5172): 1095-1097.

Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain–gut–microbe communication in health and disease. *Frontiers in physiology*. 2011; 2: 94.

Gribble FM, Reimann F. Enteroendocrine cells: chemosensors in the intestinal epithelium. *Annual review of physiology*. 2016; 78: 277-299.

Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, Szajewska H. World Gastroenterology Organisation Practice Guideline: Probiotics and Prebiotics-May 2008: guideline. *South African Gastroenterology Review*. 2008; 6(2): 14-25.

Hagbom M, Istrate C, Engblom D, Karlsson T, Rodriguez-Diaz J, Buesa J, Svensson L. Rotavirus stimulates release of serotonin (5-HT) from human enterochromaffin cells and activates brain structures involved in nausea and vomiting. *PLoS pathogens*. 2011; 7(7): e1002115.

Halme L, Turunen U, Helio T, Paavola P, Walle T, Miettinen A, Farkkila M. Familial and sporadic inflammatory bowel disease: comparison of clinical features and serological markers in a genetically homogeneous population. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2002; 37(6): 692-698.

Isaacs K, Herfarth H. Role of probiotic therapy in IBD. Inflammatory bowel diseases. 2008; 14(11): 1597-1605.

Ismailoglu O, Yilmaz HO. Probiyotik Kullanımının Bağırsak Mikrobiyotası Üzerine Etkisi. Bandırma Onyedü Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi. 2019; 1(1): 38-56.

Jacobs BL, Azmitia EC. Structure and function of the brain serotonin system. Physiological reviews. 1992; 72(1): 165-229.

Jess T, Gomborg M, Munkholm P, Sorensen TI. Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: meta-analysis of population-based inception cohort studies. American Journal of Gastroenterology. 2007; 102(3): 609-617.

Jin DC, Cao HL, Xu MQ, Wang SN, Wang YM, Yan F, Wang BM. Regulation of the serotonin transporter in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. World journal of gastroenterology. 2016; 22(36): 8137.

Jones RM. Focus: Microbiome: The influence of the gut microbiota on host physiology: In pursuit of mechanisms. The Yale journal of biology and medicine. 2016; 89(3): 285.

Jonnakuty C, Gragnoli C. What do we know about serotonin?. Journal of cellular physiology. 2008; 217(2): 301-306.

Judge TA, Lichtenstein GR. Inflammatory Bowel Disease. Friedman SL, McQuaid KR., Grendell JH, eds. Current Diagnosis&Treatment in Gastroenterology. 2th ed. America: McGraw-Hill Companies; 2003.

Kadowaki M, Gershon MD, Kuwahara A. Is nitric oxide involved in 5-HT-induced fluid secretion in the gut?. Behavioural brain research. 1995; 73(1-2): 293-296.

Kalkan C, Toruner M. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Striktürler. Güncel gastroenteroloji. 2013; 17(4):302–6.

Kathleen AH, Julie SJ. Colitis–Pathophysiology, U. Inflammatory bowel disease part I: ulcerative colitis–pathophysiology and conventional and alternative treatment options. *Alternative medicine review*. 2003; 8(3): 247-283.

Keating C, Beyak M, Foley S, Singh G, Marsden C, Spiller R, Grundy D. Afferent hypersensitivity in a mouse model of post-inflammatory gut dysfunction: role of altered serotonin metabolism. *The Journal of physiology*. 2008; 586(18): 4517-4530.

Kerckhoffs APM, Ter Linde JJM, Akkermans LMA, Samsom M. Trypsinogen IV, serotonin transporter transcript levels and serotonin content are increased in small intestine of irritable bowel syndrome patients. *Neurogastroenterology & Motility*. 2008; 20(8): 900-907.

Khanna S, Tosh PK. A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease. In *Mayo clinic proceedings*. 2014; 89(1): 107-114.

Kim M, Cooke HJ, Javed NH, Carey HV, Christofi F, Raybould HE. D-glucose releases 5-hydroxytryptamine from human BON cells as a model of enterochromaffin cells. *Gastroenterology*. 2001; 121(6): 1400-1406.

Kishimoto S, Kobayashi H, Shimizu S, Haruma K, Tamaru T, Kajiyama G, Miyoshi A. Changes of colonic vasoactive intestinal peptide and cholinergic activity in rats with chemical colitis. *Digestive diseases and sciences*. 1992; 37(11): 1729-1737.

Kocak T, Sanlier N. Mikrobelerin ögeleri ve mikrobiyotaya etkileşimi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2017; 6(4): 290-302.

Kuwahara A, Kuramoto H, Kadowaki M. 5-HT activates nitric oxide-generating neurons to stimulate chloride secretion in guinea pig distal colon. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 1998; 275(4): G829-G834.

Kuwahara E, Asakura K, Nishiwaki Y, Inoue N, Watanabe M, Hibi T, Takebayashi T. Effects of family history on inflammatory bowel disease characteristics in Japanese patients. *Journal of gastroenterology*. 2012; 47(9): 961-968.

Kyosola K, Penttila O, Salaspuro M. Rectal mucosal adrenergic innervation and enterochromaffin cells in ulcerative colitis and irritable colon. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1977; 12(3): 363-367.

La Fata G, Weber P, Mohajeri MH. Probiotics and the gut immune system: indirect regulation. *Probiotics and antimicrobial proteins*. 2018; 10(1): 11-21.

Le Floch N, Otten W, Merlot E. Tryptophan metabolism, from nutrition to potential therapeutic applications. *Amino acids*. 2011; 41(5): 1195-1205.

Lewis JH. Comparative hemostasis. In *Comparative hemostasis in vertebrates*. Springer, Boston: MA; 1996, p:325-359.

Linden DR, Chen JX, Gershon MD, Sharkey KA, Mawe GM. Serotonin availability is increased in mucosa of guinea pigs with TNBS-induced colitis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2003; 285(1): G207-G216.

Linden DR, Foley KF, McQuoid C, Simpson J, Sharkey KA, Mawe GM. Serotonin transporter function and expression are reduced in mice with TNBS-induced colitis. *Neurogastroenterology & Motility*. 2005; 17(4): 565-574.

Liu MT, Rayport S, Jiang Y, Murphy DL, Gershon MD. Expression and function of 5-HT₃ receptors in the enteric neurons of mice lacking the serotonin transporter. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2002; 283(6): G1398-G1411.

Loftus Jr EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004; 126(6): 1504-1517.

Lu Y, Zhang Z, Liang X, Chen Y, Zhang J, Yi H, Zhang L. Study of gastrointestinal tract viability and motility via modulation of serotonin in a zebrafish model by probiotics. *Food & function*. 2019; 10(11): 7416-7425.

Lucki I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biological psychiatry*. 1998; 44(3): 151-162.

Mallon PT, McKay D, Kirk SJ, Gardiner K. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007; 4.

Mann JJ, Brent DA, Arango V. The neurobiology and genetics of suicide and attempted suicide: a focus on the serotonergic system. *Neuropsychopharmacology*. 2001; 24(5): 467-477.

Manninen P, Karvonen AL, Huhtala H, Rasmussen M, Salo M, Mustaniemi L, Collin P. Mortality in ulcerative colitis and Crohn's disease. A population-based study in Finland. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2012; 6(5): 524-528.

Marteau P, Seksik P, Jian R. Probiotics and health: new facts and ideas. *Current Opinion in Biotechnology*. 2002; 13(5): 486-489.

Maurer-Spurej E, Pittendreigh C, Solomons K. The influence of selective serotonin reuptake inhibitors on human platelet serotonin. *Thrombosis and haemostasis*. 2004; 91(01): 119-128.

Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut—functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2013; 10(8): 473.

Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut–brain communication. *Nature Reviews Neuroscience*. 2011; 12(8): 453-466.

Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, Cryan JF, Tillisch K. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *Journal of Neuroscience*. 2014; 34(46): 15490-15496.

McLaren W, Anikijenko P, Barkla D, Delaney P, King R. In vivo detection of experimental ulcerative colitis in rats using fiberoptic confocal imaging (FOCI). *Digestive diseases and sciences*. 2001; 46(10): 2263-2276.

Minderhoud IM, Oldenburg B, Wismeijer JA. Henegouwen, Gerard P Van Berge, Smout AJ. IBS-like symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission; relationships with quality of life and coping behavior. *Dig Dis Sci*. 2004; 49: 469-74.

Miquel S, Martin R, Rossi O, Bermudez-Humaran LG, Chatel JM, Sokol H, Langella P. *Faecalibacterium prausnitzii* and human intestinal health. *Current opinion in microbiology*. 2013; 16(3): 255-261.

Molinoff PB, Axelrod JULIUS. Biochemistry of catecholamines. *Annual review of biochemistry*. 1971; 40(1): 465-500.

Narboux-Neme N, Pavone LM, Avallone L, Zhuang X, Gaspar P. Serotonin transporter transgenic (SERT^{cre}) mouse line reveals developmental targets of serotonin specific reuptake inhibitors (SSRIs). *Neuropharmacology*. 2008; 55(6): 994-1005.

Nathan KI, Schatzberg AF. Mood disorders, *Review of Psychiatry*. JM Oldham, MB Riba, eds. 1994; 13. Cilt.

Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, Li MF. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology*. 2013; 145(1): 158-165.

Neunlist M, Schemann M. Nutrient-induced changes in the phenotype and function of the enteric nervous system. *The Journal of physiology*. 2014; 592(14): 2959-2965.

Neurath MF, Fuss I, Kelsall BL, Stuber E, Strober W. Antibodies to interleukin 12 abrogate established experimental colitis in mice. *Journal of experimental medicine*. 1995; 182(5): 1281-1290.

Nozawa K, Kawabata-Shoda E, Doihara H, Kojima R, Okada H, Mochizuki S, Ito H. TRPA1 regulates gastrointestinal motility through serotonin release from enterochromaffin cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009; 106(9): 3408-3413.

Odes HS, Fich A, Reif S, Halak A, Lavy A, Keter D, Gilat T. Effects of current cigarette smoking on clinical course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Digestive diseases and sciences*. 2001; 46(8): 1717-1721.

Ohman L, Törnblom H, Simren M. Crosstalk at the mucosal border: importance of the gut microenvironment in IBS. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2015; 12(1): 36-49.

O'Hara JR, Sharkey KA. Proliferative capacity of enterochromaffin cells in guinea-pigs with experimental ileitis. *Cell and tissue research*. 2007; 329(3): 433-441.

O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural brain research*. 2015; 277: 32-48.

Oshima SI, Fujimura M, Fukimiya M. Changes in number of serotonin-containing cells and serotonin levels in the intestinal mucosa of rats with colitis induced by dextran sodium sulfate. *Histochemistry and cell biology*. 1999; 112(4): 257-263.

Osmanoglu N. Kolutis Ülseroza. Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A, eds. *Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007.

Osterman MT, Lichtenstein GR. Ulcerative Colitis. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Canada: Saunders Elsevier; 2010.

Ozkan N. Sıçanlarda Trinitrobenzene Sulphonic Acid (TNBS) ile uyarılan kolit modelinde kefirinkoruyucu etkinliğinin araştırılması. SDÜ Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 2008, Isparta (Danışman: Doç. Dr. C Koçkar).

Peeters M, Cortot A, Vermeire S, Colombel JF. Familial and sporadic inflammatory bowel disease: different entities?. *Inflammatory bowel diseases*. 2000; 6(4): 314-320.

Peppercom MA, Kane SV. 2019. Patient education: Ulcerative colitis (Beyond the Basics) [İnternet]. [Erişim Tarihi 24 Ocak 2021] Erişim adresi:

<https://www.uptodate.com/contents/ulcerative-colitis-beyond-the-basics>.

Pettersson G. The neural control of the serotonin content in mammalian enterochromaffin cells. *Acta physiologica Scandinavica. Supplementum*. 1979; 470: 1-30.

Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *New England Journal of Medicine*. 1991; 325(13): 928-937.

Prideaux L, Kamm MA, De Cruz PP, Chan FK, Ng SC. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2012; 27(8): 1266-1280.

Rao M, Gershon MD. The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2016; 13(9): 517.

Rapport M, Green AA, Page IH. IV. Isolation and characterization. *J Biol Chem*. 1948; 176:1243–1251.

Reigstad CS, Salmonson CE, III JFR, Szurszewski JH, Linden DR, Sonnenburg JL, Kashyap PC. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *The FASEB Journal*. 2015; 29(4): 1395-1403.

Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain–gut–enteric microbiota axis. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2009; 6(5): 306.

Ringel Y, Quigley EM, Lin HC. Using probiotics in gastrointestinal disorders. *The American Journal of Gastroenterology Supplements*. 2012; 1(1): 34.

Saglam E, Yaris E, Bilge S. Serotonin ve Gastrointestinal Sistem. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2010; 20(4).

Sartor RB. Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterology Clinics of North America*. 1995; 24(3): 475.

Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2008; 134(2): 577-594.

Schwarcz R, Bruno JP, Muchowski PJ, Wu HQ. Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. *Nature Reviews Neuroscience*. 2012; 13(7): 465-477.

Shanahan F. Probiotics in inflammatory bowel disease—therapeutic rationale and role. *Advanced drug delivery reviews*. 2004; 56(6): 809-818.

Simsek N, Karadeniz A, Ozudogru Z, Adem K, İsmail C. Yetişkin bıldırcınların gastrointestinal sisteminde gastrin, somatostatin ve serotonin salgılayan hücreler üzerine immunohistokimyasal bir araştırma. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*. 2011; 6(3): 183-193.

Spiller R. Serotonin and GI clinical disorders. *Neuropharmacology*. 2008; 55(6): 1072-1080.

Spohn SN, Mawe GM. Non-conventional features of peripheral serotonin signalling—the gut and beyond. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2017; 14(7): 412-420.

Stephen J, McPhee W, Ganong F. Pathophysiology of disease: An introduction to clinical medicine. Mc-Graw Hill Professional. 2006; 784.

Stephani J, Radulovic K, Niess JH. Gut microbiota, probiotics and inflammatory bowel disease. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*. 2011; 59(3): 161-177.

Tack J, Sarnelli G. Serotonergic modulation of visceral sensation: upper gastrointestinal tract. *Gut*. 2002; 51(suppl 1): i77-i80.

Tada Y, Ishihara S, Kawashima K, Fukuba N, Sonoyama H, Kusunoki R, Kinoshita Y. Downregulation of serotonin reuptake transporter gene expression in healing colonic mucosa in presence of remaining low-grade inflammation in ulcerative colitis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2016; 31(8): 1443-1452.

Tamam L, Zeren T. Depresyonda serotonerjik düzenekler. Klinik Psikiyatri Dergisi. 2002; 5(Supp: 4): 11-18.

Thorson AH. Studies on carcinoid disease. Acta medica Scandinavica. Supplementum. 1958; 334: 1-132.

Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, Tuncer C. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. Journal of clinical gastroenterology. 2009; 43(1): 51-57.

Tsai F, Coyle WJ. The microbiome and obesity: is obesity linked to our gut flora?. Current gastroenterology reports. 2009; 11(4): 307-313.

Varım P, Vatan MB, Varım C. Kardiyovasküler hastalıklar ve mikrobiyota. Journal of Biotechnology and Strategic Health Research. 2017; 1: 141-147.

Waclawikova B, El Aidy S. Role of microbiota and tryptophan metabolites in the remote effect of intestinal inflammation on brain and depression. Pharmaceuticals. 2018; 11(3): 63.

Wade PR, Chen J, Jaffe B, Kassem IS, Blakely RD, Gershon MD. Localization and function of a 5-HT transporter in crypt epithelia of the gastrointestinal tract. Journal of Neuroscience. 1996; 16(7): 2352-2364.

Wallace KL, Zheng LB, Kanazawa Y, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. World journal of gastroenterology: WJG. 2014; 20(1): 6.

Walther DJ, Peter JU, Bashammakh S, Hortnagl H, Voits M, Fink H, Bader M. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. Science. 2003; 299(5603): 76-76.

Wang Y, Ge X, Wang W, Wang T, Cao H, Wang B, Wang B. Lactobacillus rhamnosus GG supernatant up-regulates serotonin transporter expression in intestinal epithelial cells and mice intestinal tissues. Neurogastroenterol Motil. 2015; 27(9):1239-48.

Wehkamp J, Antoni L, Ostaff M, Stange EF. The intestinal barrier in health and chronic inflammation. Current understanding and implications for future therapeutic intervention. Germany: Falk Foundation eV. 2013.

World Gastroenterology Organisation Global Guideline. 2015. Imflammatory Bowel Disease [Internet]. [Erişim Tarihi 05 Haziran 2017]. Erişim adresi:

<http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/inflammatorybowel-disease-english-2015-update.pdf>

Yilmaz OA. Yaşlılarda sağlıklı beslenme–probiyotikler. Ege Tıp Dergisi. 2015; 54.

Zhang X, Beaulieu JM, Sotnikova TD, Gainetdinov RR, Caron MG. Tryptophan hydroxylase-2 controls brain serotonin synthesis. Science. 2004; 305(5681): 217-217.

Zhang YJ, Li S, Gan RY, Zhou T, Xu DP, Li HB. Impacts of gut bacteria on human health and diseases. International journal of molecular sciences. 2015; 16(4): 7493-7519.

Zhao HM, Huang XY, Zuo ZQ, Pan QH, Ao MY, Zhou F, Liu DY. Probiotics increase T regulatory cells and reduce severity of experimental colitis in mice. World journal of gastroenterology. WJG. 2013; 19(5): 742.

Zhu X, Han Y, Du J, Liu R, Jin K, Yi W. Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system. Oncotarget. 2017; 8(32): 53829.

Zmora O, Eliakim R, Tulchinsky H. Inflammatory (Noninfectious) Bowel Disorders. Wexner SD, Stollman N, eds. Disease of the Colon. Newyork: Informa Healthcare; 2007.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Kübra	Uyruğu	T.C.
Soyadı	DAĞ	Tel no	
Doğum tarihi		e-posta	

Eğitim Bilgileri

Mezun olduğu kurum		Mezuniyet yılı
Lise	İstiklal Makzume Anadolu Lisesi	2010
Lisans	Mustafa Kemal Üniversitesi	2015
Yüksek Lisans	Akdeniz Üniversitesi	
Doktora		

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
Fizyoterapist	Barışlar Fizik Tedavi	2015-2016
Fizyoterapist	Candan Engelli ve Yaşlı Bakım Merkezi	2016-2017
Fizyoterapist	Sevgi Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi	2017-2018
Fizyoterapist	Hatay Fizik Tedavi Dal Merkezi	2020-2021

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
İngilizce	Yüksek Öğretim Kurumları Dil Sınavı	55
Almanca	Goethe Zertifikat	B2

Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen kurum	Süre (Yıl-Yıl)

Burslar-Ödüller:

Yayınlar ve Bildiriler: