

İnflamatuvar Romatizmal Hastalıklar ve Mikrobiyota

Microbiota and Inflammatory Rheumatic Diseases

İbrahim TEKEOĞLU

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD, Sakarya

Tekeoğlu İ. İnflamatuvar Romatizmal Hastalıklar ve Mikrobiyota.
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2017;1 (Special issue):109-114.

Özet

Son yıllarda mikrobiyom ve mikrobiyota terimleri sıklıkla kullanılmaktadır. Mikroorganizmalar arası ve mikroorganizma ile konak arasındaki ilişkiler, mikrobiyom çalışmalarını ile incelenmektedir. 2007 yılında 300 gönüllü ile başlatılan insan mikrobiyom projesi ile insan vücudundaki tüm mikroorganizmaları belirlemek, insan mikrobiyom değişikliklerinin hastalıklarla ilişkilendirilip ilişkilendirilemeyeceğini araştırmak hedeflenmiştir. İnsan mikrobiyotası; başta bakteriler olmak üzere, virüsler, mantarlar ve birçok ökaryotik mikroorganizmalardan oluşmaktadır. Ayrıca insan vücudundaki bakteri genomu, insan genomundan 150 kat daha fazladır. Tıpkı genom olarak üstünlükleri gibi, insan vücudundaki mikroorganizma sayısı da insan hücre sayısından 10 kat fazladır. Yani insan, %10 insan ve %90 mikrobiyal hücrelerin birleşiminden oluşan bir holobiont (süperorganizma)'tur. İnsan mikrobiyotasının büyük kısmı, başta sindirim sistemi olmak üzere deri, genitouriner sistem ve solunum sisteminde kolonize olmuştur. Kolon, tek başına vücudumuzdaki mikroorganizmaların %70'inden fazlasını barındırmaktadır. Mikrobiyotanın insanda, hastalık ve sağlık durumlarında önemli rolü mevcuttur. Bu durumda mikrobiyota, gözardı edilmiş bir organ gibi düşünülebilir. Başta intestinal mikrobiyota olmak üzere insanda mikrobiyota, hastalık ve sağlık durumlarını, bağışıklık hücrelerinin olgunlaşmasını ve bağışıklık sistem fonksiyonlarının normal gelişimini teşvik ederek gerekli sinyalleri sağlar. Mikrobiyota ile ilgili bilimsel veriler romatolojiye yeni bir sayfa açmıştır. Son yıllarda başta bağırsak, ürogenital, solunum yollarının mikrobiyota yapısının inflamatuvar romatizmal hastalıklarla ilişkisi daha çok anlaşılır olmuştur.

Anahtar Kelimeler Mikrobiyota, inflamatuvar romatizmalar, romatoid artrit, ankilozan spondilit, psoriatik artrit.

Abstract

In recent years, microbiomic and microbiota terms are frequently used. Relationship between microorganisms and the host can be studied by microbiomic studies. It was aimed to determine by human microbiology project initiated with 300 volunteers in 2007 and to investigate whether human microbiomic changes can be related to diseases. Just like genomics, the number of microorganisms in the human body is 10 times higher than the number of human cells. That is, a human is a holobiont (super organism) consisting of a combination of 10% human and 90% microbial cells. Human microbiota consist of viruses, fungi and many eukaryotic microorganisms, especially bacteria. In addition, the bacterial genome in the human body is 150 times more than the human genome. Most of the human microbiota is colonized in the gut, genitourinary system and respiratory system, especially in the digestive system. The colon alone contains more than 70% of the microorganisms in our body. Microbiota has an important role in human, illness and health. In this case, microbiota can be thought of as an obscured organ. Primarily the intestinal microbiota, provide the necessary signals by promoting immune cell maturation and normal development of immune system functions. Research in microbiota have opened a new page in rheumatology. In recent years, the microbiota structure of the intestines, urogenital, and respiratory tracts has become more understandable in relation to inflammatory rheumatic diseases.

Keywords Mikrobiyota, inflammatory rheumatism, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis.



Geliş Tarihi / Received : 13.09.2017

Kabul Tarihi / Accepted : 20.09.2017

*Corresponding Author:

Prof. Dr. İbrahim TEKEOĞLU
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD, Sakarya

E-mail: teke58@gmail.com

Son yıllardaki teknolojik ilerlemelerle mikrobiyal DNA dizilişinin (DNA squencing) ve mukozal bağışıklığın daha iyi anlaşılmasına paralel olarak, mikroplarla vücudumuz arasındaki etkileşim hakkındaki bilgilerimiz katlanarak gelişmiştir.

İlk yıllarda sadece hastalığa etken olan spesifik ajanlar üzerinde durulurken, son yıllarda yapılan kollaberatif çalışmalar sayesinde romatizmal otoimmün hastalıkların etyopatogenezi de rol oynayabilecek bakteri ve virüslerin araştırılmasına ilgi doğmuştur.

Human Microbiome'un bir disiplin olarak gelişmesiyle, insan Mikrobiyotasının romatizmal hastalığın patogeneziindeki potansiyel katılımını gösteren önemli bir kanıt ortaya çıkmıştır. Bu derin, çift yönlü etkileşim ve bunun hastalıklardaki sonuçları yepyeni bir araştırma alanına yol açtı.

Burada en çok romatoid artrit (RA), sedef hastalığı (PsO), inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) ve ilgili spondiloartrit (SpA), ankilozan Spondilit (AS), reaktif artrit (ReA) ve SpA'daki bağırsak mikrobiyomunun rolüne odaklanan hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen verileri eleştirel olarak gözden geçireceğiz.

Bu makaleyi terapötik amaçlı sindirim sistemine mikrobik manipülasyon uygulamasının bir açıklaması ve sahadaki zorlukları ve fırsatları belirterek sonuçlandıracağız.

Mikrobiyota insanlarla birlikte yaşayan özel mikrop türlerinin tamamını, mikrobiyom ise insanlarla kommensal olarak yaşayan mikroorganizmaların genlerini ifade etmektedir¹ Mikrobiyota insanlarla birlikte yaşayan özel mikrop türlerinin tamamını ifade etmektedir. Vücudumuzda yaşayan 100 trilyonun üzerinde hücrenin doğasında prokaryotik olduğunun artık farkındayız.

Aslında bağırsak mikroplarımız (1000'den fazla farklı tür tarafından temsil edilmektedir); birlikte gelişmiş karşılıklı yarar sağlayacak şekilde ve enzimatik proseslerin bize yardımcı olmasını sağlamak diyetten kompleks polisakaritleri indirgemek ve gerekli vitaminleri ve amino asidi çıkarmak için gereklidir.

Mikrobiyom insan vücudunda kommensal olarak yaşayan mikro-

organizmaların genlerini ifade etmektedir. Mikrobiyomlar bireyler arasında değişmekle birlikte, temsil edilen bakteri türlerinde ailesel ve işlevsel benzerlikler bulunmaktadır². Sağlıklı insan popülasyonlarında bağırsak mikrobiyolojisi analizinde yaklaşık 1150 bakteri türü ortaya çıkmıştır. Çoğunluk (% 50-75) firmicutesler, onu takiben de bacteroidetes (% 10-50) ve actinobacteria (% 1-10) ile daha az % 1'i proteobakterilerden oluşmaktadır³.

Bağırsak mikrobiyomu ve immün sistemin tepkileri arasındaki koordinasyon süreci giderek artan bir şekilde araştırılmaktadır. Öylece bağırsak mikrobiyotasının bağışıklık sistemini nasıl şekillendirdiği ve sağlıklı homeostazi modüle ettiği ve disbosis oluştuğunda otoimmün iltihabı tetiklediği de giderek artan bir şekilde anlaşılıyor olmaktadır.

Bağırsak lümeninde bu büyük antijenik yüke karşın vücudumuzda birden fazla koruyucu mekanizma bulunmaktadır. Bunlara mukus tabakası, antimikrobiyal proteinler ve mikrobiyotayı epitel hücrelerinden uzak tutan salgısal IgA içeren bir fiziko-kimyasal bariyer dahildir.

İntestinal epitel hücreleri, Toll like receptors (TLR'ler)] ve bir grup antibakteriyel moleküller bakterileri ilk karşılayan savunma mekanizmasıdır. Doğal bağışıklık hücreleri olan makrofajlar ve dendritik hücreler (DC'ler), lümeni sürekli olarak hissederek ve zararlı antijenleri ayıklar. Bu proses sonunda da MHC II molekülleri tarafından sunulan antijenler ve B- veya T-hücresi ile etkileşir ve adaptif otoimmün sistem indüklenir.

Mikrobiyal antijene bağlı olarak, spesifik bir CD4 + T hücre farklılaşmasını etkilemek için belirli bir sitokin ortamı oluşturulmuş olması gerekmektedir.

T yardımcı (Th1) hücreler, hücre içi patojenlere yanıt olarak gelişirken ve IFN γ üretirken, Th2 ve Th17 hücreleri, hücre dışı mikroorganizmalar tarafından uyarılır (sırasıyla IL-4 ve IL-17).

Düzenleyici T hücreleri (Treg'ler) aksine IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin üretimi yoluyla bu pro-inflamatuvar özellikleri önler. Bu ince homeostatik denge, lamina propria bazal bir "fizyolojik ilti-

hap" durumunu korumak için gereklidir.

NIH İnsan Mikrobiyolojisi Projesi sonuçlarına göre yapılan değerlendirmeler gösterdi ki, bu çalışmalarda obezite, diyabet, gastro-intestinal kanser, ateroskleroz ve psoriasis dahil metabolik, neoplastik ve otoimmün hastalıklarla mikrobiyom korelasyonlarının çoklu örnekleri ortaya konmuştur⁴.

Çoğunlukla inflamatuvar barsak hastalığındaki (İBH) çalışma verilerine göre dikkat çekici olarak, İBH hastalarında (faydalı) mikrobiyotik çeşitlilik azalmasına ve enterobakterilerin artması ile karakterize bir disbiyotik süreç ortaya konulmaktadır⁵.

Bağırsak mikrobiyotasının yanında üst solunum yolu infeksiyonlarının da otoimmün romatizmal süreci başlatma potansiyeli olduğu güncel tartışmalarda yer bulmaktadır.

Araştırmacılar; periferik iltihabın artritle bağlantısını araştırmak için KRNtg farelerinden kendiliğinden reaktif artrit indükleyen CD4 hücrelerinin bir transfer modelini kullandıkları rat çalışmasında; alıcı hayvanlarda oto-inflamatuvar artrit hafif bir formu ortaya çıktı. Bu çalışmada şu görüldü ki; DSS ile indüklenen kolit tarzı bağırsak iltihabı ve İnfluenzaya bağlı bronşiti de içeren periferdeki iltihabın artriti tetiklediği gözlenmiştir. Her iki infeksiyon bölgesini drene eden primer lenf bezlerinde eksprese olan CD4 T hücrelerince güçlü IL-17 yanıtı tetiklenmiştir⁶. Romatoloji alanında bağırsak mikrobiyomunun rolü ile ilgili perspektifler ve önceki yıllarda geliştirilen bir hipoteze göre araştırmacılar bağırsak kanalı içerisindeki fazla gram negatif anaerobların ürettiği toksik maddelerin bağırsak kanalından emilmesinin romatoid artrit (RA) gelişiminden sorumlu olduğunu ileri sürdüler⁷. Mikrobiyal ürünlerin bağırsak translokasyonunun artmasının, daha sonra periferde göç eden spondilit iltihabına neden olan otoimmün hücrelerinin gelişmesine öncülük edebileceği düşünülmektedir. Dahası, mikrobiyal ürünlerin periferik enflamasyonu kendileri tetikleyebilir artrit, spondilit, endotoksin ilişkili üveit ve diğer bölgelerde inflamatuvar kaskadı tetikleyebilirler⁸. Modern mikrobiyolojik görüş bağırsağı enfekte eden (veya kolonize edici) bakterilerin distal artrite neden olabileceği fikrini ortaya koydu. Spondiloartropatilerin, en önemlisi İBH ile ilişkili artrit, ReA'nın ve aksiyel SpA'nın birçoğu bunun açık örnekleridir.

Nadiren görülen diğer artritlerin patogeneğinde belki de bağırsak kökenli disbiyozun distal sinovyal enflamasyona neden olabileceği prensip olarak kabul edilebilir.

Mesela jejunioileal baypas ameliyatı sonrasında artrit bir sendrom gelişmesi ilginçtir. Normal gastrointestinal anatomisinin değişmesi ve dolayısıyla patojen mikroplar lehine bozulması, çoğunlukla bakteri kolonisinin aşırı büyümesine ve antikor üretimine yol açarak sonuç olarak sinovyal enflamasyonu ve bir çeşit dermatit tablosunu teşvik etmektedir.

Sonuç olarak, bağırsak bakterilerinin bileşimini değiştirmeye yönelik çok sayıda girişim, artritlerde çeşitli terapötik sonuçlara yol açmıştır. Klasik bir örnek; salozopirin bu açıdan değerlendirildiğinde; Sülfam antibiyotiği olan sulfanamidin azo-bağı yoluyla bir salisilat ile birleştirilmesinden elde edilmiş bir ilaçtır ve sonuç olarak RA, İBH ve AS tedavisinde hastalığı değiştiren anti-romatizmal ilaç (DMARD) olarak kullanılmaktadır. Antibiyotik özellikli diğer ilaçların da (hidroksiklorokin ve tetrasiklinler) RA da ki terapötik özellikleri bağırsak florası üzerine etkilerinden olması gerektiği genel prensip olarak kabul görmektedir.

Rheumatoid Artrit

Tedavide bağırsak bakterilerinin kompozisyonunu değiştirmek için yapılan çok sayıda girişim, yeni görüşleri getirdi. Çeşitli, bakteriyel tetikleyiciler RA'nın patogeneğinde rol alabilmektedir. Çalışmacılar periodontitis ve oral mikrobiyotanın RA da (örn., *P. gingivalis*) neden olan faktör olabileceğine işaret etmiştir. *P. gingivalis* in peptidil arginin deiminaz (PAD) enzimi aracılığıyla peptidleri sitrullinasyon yapma kabiliyeti göz önüne alındığında, ağız içindeki çeşitli mikroorganizmalar (*Prevotella* ve *Leptotrichia* türleri de dahil olmak üzere) tarafından ortaya çıkan periodontal enflamasyonun hastalık gelişimine katkıda bulunması mümkündür⁹. Başka bir olasılık; belki de çevresel faktörlerin (örn., Sigara içilmesi) ve / veya mikrobiyal zorlukların bir sonucu olarak, distal hava yollarının gerçek sitrullinasyon bölgesini temsil etmesidir¹⁰. Çoklu hayvan modelleri çalışmalarında, mikrobiyota ile sinovit gelişimi arasında biyolojik bir bağ olduğu ortaya konuldu. Kohashi ve ark¹¹ sıçanlarda adjuvan artritinin sadece mikrop içermeyen (GF) koşullar altında (tüm mikroorganizmalarından boşaltılmış, yalıtılmış) geliştiğini göstermiştir.

Dahası, bakteri türevi lipopolisakaritler (LPS) tek başına farelerde kollajen tarafından uyanılmış artrit (KIA) oluşturmaya yeterlidir¹². Birlikte ele alındığında, bu bulgular, bağırsak mikrobiyolojisi bileşimindeki pertürbasyonların, çeşitli deneysel fare modellerinde artrit tetiklenmesi için yeterli olabileceğini düşündürmektedir.

Örneğin artrite duyarlı (HLA DRB1 * 0401) transjenik farelerde, artrite dirençli kontrollere kıyasla, bağırsak mikrobiyotası kompozisyonunda değişiklik ve bağırsak geçirgenliğinin arttığı gözlenmiştir¹³. Eerola ve ark., gaz-sıvı kromatografisiyle RA'lı hastalarda bağırsak florasını incelemesinde; RA ve kontroller arasındaki çeşitli anaerobik bakteri düzeylerin en önemli farkı oluşturduğunu keşfettiler¹⁴. Global olarak değerlendirildiğinde, bu çalışmalar RA'nın patogenezinde bağırsak mikrobiyomu için potansiyel bir rol ortaya koymaktadır. Bu veriler bununla birlikte, çoğunlukla birbiriyle ilişkilidir ancak nedenselliği temsil etmeleri yetersizdir.

İleri düzey valide insan çalışmalarıyla ve gnotobiyotik farelerde yerel ve mikrobiyal pertürbasyona yanıt olarak gelişen RA immün olaylarını titizlikle değerlendirmek gerekmektedir.

Spondyloartrit ve Psoriatik Artrit

SpA, farklı klinik özelliklerle karakterize pediatrik ve yetişkin formu olan bir artrittir, örneğin alt ekstremiteleri kapsayan oligoartrit, enthesitis, dactylitis, sakroiliak eklem ve omurga iltihabı, akut ön üveit ve iltihaplı bağırsak hastalığı (IBD) ile birlikteliği sık görülmektedir. Bu hastaların çoğu da HLA-B27 taşıyıcısıdır¹⁵. SpA beş kategoriye ayrılır: ankilozan spondilit (AS), IBD ile ilişkili artrit, psoriatik artrit (PsA), Reaktif Artrit (ReA) ve farklılaşmamış SpA (USpA). ReA, eskiden Reiter's Sendromu olarak bilinmekteydi; belirli gastrointestinal enfeksiyonlardan sonra veya salmonelle, şigella entriti ve genitoüriner klamidya enfeksiyonlarından sonra ortaya çıkan SpA olarak değerlendirilmektedir.

Bağırsaktaki mikrobiyal disbioz, spondiloartrit (SpA) da dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar romatizmalarda ortak bir bileşen olarak ortaya çıkmaktadır. Bağırsak komensal bakteriler bağışıklık sistemimizi eğitmek için önemlidir. Mikropsuz ortamlarda yetiştirilen hayvanlar lenfoid organlar geliştirmede başarısız olurlar ve adaptif bağışıklığın gücü hafiflemiştir.

RA'dan farklı olarak, SpA'nın varlığı yüzyıllar boyunca belgelenmiştir, Kafkas popülasyonlarında prevalansı belirgin olarak daha yüksektir, Klinik bulgular çok daha heterojen, genler (özellikle HLA-B27) hastalık insidansında nispeten daha büyük bir etkiye sahiptir, pro-inflamatuvar Th17 hücreleri ve onun imza sitokini, IL-17'nin patogenezdeki belirgin rolü ortaya konmuştur.

Bağırsak mikroorganizmaları arasındaki epidemiyolojik ilişki, bağırsak iltihabı ve SpA da belki de daha da dikkat çekicidir. Reaktif Artrit patogenezinde ishahın köklü rolü tarafından da bu sav desteklenmektedir, ve IBH ile AS ve PsA (çoğunlukla aksiyel formlarda) arasındaki ilişki de bu sav ışığında anlaşılabilir¹⁶. Bu heterojenlik aynı zamanda SpA'nın birçok, fakat kusurlu hayvan modellerinde de görülmektedir. Çalışmacılar, HLA-B27 ve insan beta-2 mikroglobülinin çoklu kopyalarını eksprese eden transgenik sıçanlarda spontan inflamatuvar SpA benzeri hastalığın ortaya çıktığını göstermiştir. Ortaya çıkan klinik tablonun fenotipi sakroiliit, periferik artrit, psoriyaziform deri inflamasyonu ve kolit ile karakterizedir¹⁷.

Bunun mekanizması halen zor anlaşılır durumdadır. Ancak muhtemelen bir HLA-B27 misfolding ve IL-23'e bağımlı bağırsak ve dolaşımdaki Th17 hücrelerinin bu tabloya neden olabileceği varsayılmaktadır¹⁸. SpA geliştiren HLA-B27 transgenik sıçanlarda hayvanlar mikropsuz bir çevrede üretildiğinde artrit ve kolit de dahil olmak üzere iltihaplı hastalık özellikleri yoktur. İlginçtir, normal floranın yeniden girişi, inflamatuvar hastalığın kendini yeniden oluşmasını sağlar¹⁹. Bu deneyler, genetik olarak yatkın bir konakçının, bir disbiyotik sürece karşı lamina propriyumdaki bağışıklık dengesini değiştirerek tepki verdiğini ve ortoimmün sürecin başladığını kuvvetle desteklemektedir. Sonuçta bu süreç aktive olmuş IL-23 üretimi ve IL-17 ve TNF α gibi sitokinlerin aktivasyonunun baskın olduğu proinflamatuvar bir durumdur. Sonuçta kolit, sedef hastalığı, enthesit ve artrit şeklinde lokal ve sistemik klinik yansımaları neden olmaktadır.

Bu bilimsel verilerin ışığında; AS ve PsA hastaları klinik IBH'nin gelişimi için artan bir risk altındadır. Hatta daha büyük bir kısmında mikroskobik subklinik bağırsak iltihabları ve IL-22 ve IL-23 üreten hücrelerin artmış infiltrasyonu bulunmaktadır²⁰. Çalışmalarda

AS hastalarının terminal ileumunda (örneğin, Lachnospiraceae ve Prevotellaceae) birkaç bakteri ailesi prevansı daha yüksekti ve sağlıklı kontrollere kıyaslandığında Ruminococcaceae ve Rikenellaceae bakterilerinde bir azalma tespit edildi. Entesit ile ilişkili artrit geçiren çocuklarda, Faecalibacterium prausnitzii bakterisi sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede düşük bulunmuştur²¹.

Entesite ilişkili artrit (ERA) olarak sınıflandırılan juvenil SpA'sı olan hastalar, AS hastalarına benzer şekilde Clostridium leptum bolluğunu sergilerler. Faecalibacterium prausnitzii olarak bilinen Clostridiales ailesinin bir başka üyesi, juvenil SpA'lı hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla azalmıştır. Bu farklılıklara rağmen, F. prausnitzii ve B. fragilis'e karşı gelişen serum IgA ve IgG antikorları, kontroller ve hastalar arasında benzerdir²².

Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, Juvenil SpA hastalarında Salmonella typhimurium'un dış zar proteinine hücrel bir bağışıklık tepkisi olduğuna dair bazı kanıtlar da bulunmaktadır²³. Şaşırtıcı olarak; juvenil SpA hastalarının mikrobiyota incelemelerinde, birinde Bacteroides cinsi mikropların, diğerinin ise Akkermansia muciniphila lann hakim olduğu iki ayrı alt grup oluştuğu gözlenmiştir. Bu veriler SpA ve SpA benzeri hastalıkların alt gruplarını belirlemede yardımcı olabilecek cazip bulgulardır²⁴. Çalışmacılar, ayrıca PsA hastalarının bağırsak mikrobiyolojisini sedef hastalığı ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırdılar. Hem Psoriasis hem de PsA gruplarında azalmış Coprococcus görülürken, PsA grubunda ayrıca, Akkermansia ve Ruminococcus seviyelerinin önemli ölçüde daha düşük olduğu ve bunun da, hastalığın doğal seyri ile potansiyel olarak korrelasyon gösteren bakteriyel çeşitliliğin kronolojik kaybı olduğuna işaret etmektedir²⁵.

Bu da bize PsA hastalarında bağırsak disbiyozunun, bağırsak lümeninde hem orta zincirli yağ asitleri hem de RANKL düzeylerinde azalma ile korelasyon gösterirken, sağlıklı mikrobiyotanın mukozal bütünlüğü bozduğu ve belki de sistemik inflamasyonun yaygınlaşmasında bağlantılı olduğunu düşündürmektedir.

İntestinal Mikrobiomu Hedefleyen Stratejiler

Bağırsak bakterilerini hedef alan uygulamalar, yıllardır anti-romatizmal tedavi stratejisinin bir parçası olmuştur. Bununla birlikte, bazı

antibakteriyel ilaçların RA ve juvenil artrit riskini hipotetik olarak modüle edebileceğine dair dolaylı kanıtlara rağmen, bu kanıtlar tam dökümanite edilememiştir²⁶. Prebiyotikler (barsak kommensal bakterilerinin büyümeleri veya aktiviteleri teşvik eden bileşikler) kullanarak SpA geliştirilmiş HLA-B27 transjenik sıçanların tedavisi ve kolit için bir miktar fayda sağlamıştır bu da bağırsak mikrobiyotamunu değiştirmeyi amaçlayan gelecekteki tedaviler için beklentileri artırmaktadır²⁷. Yeni bir tedavi yaklaşımı olan fekal mikrobiyal transplantasyon (FMT); alıcıda sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotamunu geri kazanım maksadıyla, yakın bir vericiden alınan tam bakteri topluluğundan yararlanılarak kullanılmaktadır.

FMT nin, onlarca yıldır, antibiyotiklere dirençli Clostridium difficile enfeksiyöz kolitinde son derece etkili (hatta iyileştirici) olduğu bilinmektedir²⁸. Tüm bu çarpıcı sonuçlara rağmen, bu tekniğin kullanımı, sağlıklı bir mikrobiyotamın nasıl tanımlanacağı ve uygun bir donörün kime düşünülmesi de dahil olmak üzere kendi içinde problemler taşımaktadır.

Bununla birlikte, FMT, özellikle IBH'da otoimmün hastalıklara uygulanmıştır. Sonuçlar - nispeten küçük örneklerle dayansa da- hastalar FMT'ye olumlu yanıt vermekteler²⁹.

Mikrobiyotanın yapısının ve ona yönelik manüplasyonların eninde sonunda RA, PsA veya SpA'nın tedavisi için adapte edilip edilemeyeceğini anlamak için iyi tasarlanmış klinik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır .

Sonuç

Yapılan çalışmalar ile intestinal mikrobiyotanın önemi daha iyi anlaşılabilir, bu karmaşık sistemin aydınlatılması ile çok ciddi sonuçlar ortaya çıkmıştır. Disbiyozis tablosunun eşlik ettiği hastalıkların araştırılması ve intestinal mikrobiyota kompozisyonundaki değişikliklerle ilişkilendirilmesi, patogenezi tam olarak açıklanamamış birçok hastalığın tedavisi için de umut vericidir. İntestinal mikrobiyotanın etkileri ve önemi anlaşıldıkça, mikrobiyota manipülasyonunun ve özellikle de FMT'nin bir tedavi modeli olarak kullanılabilirliği gün geçtikçe kabul görmektedir.

Kaynaklar

1. Yılmaz K, Altındış M. Sindirim sistemi mikrobiyotası ve fekal transplantasyon. *Nobel Med* 2017; 13(1):9-15.
2. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009;457:480-484.
3. Manichanh C, Borrueal N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:599-608.
4. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JL. The human microbiome project. *Nature*. 2007; 449:804-10.
5. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome biology*. 2012; 13:R79. [PubMed: 23013615] 22.
6. C. Mackay. SP0178 (2017) GUT DYSBIOSIS AND OTHER CHALLENGES PRECIPITATE ARTHRITIS. Citation: *Annals of the Rheumatic Diseases*, volume 76, supplement 2, year 2017, page 43. Session: How diet influences musculoskeletal diseases , (Speaker Presentations).
7. Warden CC. The Toxemic Factor in Rheumatoid Arthritis. *Cal State J Med*. 1909; 7:299-301.
8. Reis BS, Hoytema van Konijnenburg DP, Grivennikov SI, Mucida D. Transcription factor T-bet regulates intraepithelial lymphocyte functional maturation. *Immunity*. 2014;41:244-256.
9. Scher JU, Ubeda C, Equinda M, et al. Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2012; 64:3083-94.
10. Demoruelle MK, Weisman MH, Simonian PL, et al. Brief report: airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis: early injury or initiating site of autoimmunity? *Arthritis and rheumatism*. 2012; 64:1756-61.
11. Kohashi O, Kohashi Y, Takahashi T, Ozawa A, Shigematsu N. Reverse effect of gram-positive bacteria vs. gram-negative bacteria on adjuvant-induced arthritis in germfree rats. *Microbiol Immunol*. 1985; 29:487-97.
12. Caccese RG, Zimmerman JL, Carlson RP. Bacterial lipopolysaccharide potentiates type II collagen-induced arthritis in mice. *Mediators of inflammation*. 1992; 1:273-9.
13. Gomez A, Luckey D, Yeoman CJ, et al. Loss of sex and age driven differences in the gut microbiome characterize arthritis-susceptible 0401 mice but not arthritis-resistant 0402 mice. *PLoS one*. 2012; 7:e36095.
14. Eerola E, Mottonen T, Hannonen P, et al. Intestinal flora in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1994; 33:1030-8.
15. Stoll ML. Gut microbes, immunity and spondylarthritis. *Clin Immunol*. 2015 Aug;159(2):134-42.
16. Arvikar SL, Fisher MC. Inflammatory bowel disease associated arthropathy. *Current reviews in musculoskeletal medicine*. 2011; 4:123-31.
17. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, Tang JP, Taurog JD. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell*. 1990; 63:1099-112.
18. Glatigny S, Fert I, Bleton MA, et al. Proinflammatory Th17 cells are expanded and induced by dendritic cells in spondylarthritis-prone HLA-B27-transgenic rats. *Arthritis and rheumatism*. 2012; 64:110-20.
19. Rath HC, Herfarth HH, Ikeda JS, Grenther WB, Hamm TE, Jr, Balish E, Taurog JD, Hammer RE, Wilson KH, Sartor RB. Normal luminal bacteria, especially *Bacteroides* species, mediate chronic colitis, gastritis, and arthritis in HLA-B27/human beta2 microglobulin transgenic rats. *J Clin Invest*. 1996;98:945-953.
20. Van Praet L, Van den Bosch FE, Jacques P, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013; 72:414-7).
21. Stoll ML, Kumar R, Morrow CD, et al. Altered microbiota associated with abnormal humoral immune responses to commensal organisms in enthesitis-related arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2014; 16:486).
22. Stebbings S, Munro K, Simon MA, Tannock G, Highton J, Harmsen H, Welling G, Seksik P, Dore J, Grame G, et al. Comparison of the faecal microflora of patients with ankylosing spondylitis and controls using molecular methods of analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1395-1401.
23. Singh YP, Singh AK, Aggarwal A, Misra R. Evidence of cellular immune response to outer membrane protein of *Salmonella typhimurium* in patients with enthesitis-related arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38:161-166.
24. Gill T, Asquith M, Rosenbaum JT, Colbert RA. The intestinal microbiome in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 Jul;27(4):319-25).
25. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis & rheumatology*. 2015; 67:128-39.
26. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011; 108(Suppl 1):4554-61.
27. Hoentjen F, Welling GW, Harmsen HJ, Zhang X, Snart J, Tannock GW, Lien K, Churchill TA, Lupicki M, Dieleman LA. Reduction of colitis by prebiotics in HLA-B27 transgenic rats is associated with microflora changes and immunomodulation. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:977-985.
28. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *The New England journal of medicine*. 2013; 368:407-15.
29. Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Crohn's & colitis*. 2014; 8:1569-81.