

Bağırsak Florasının Sedef ve Çeşitli Hastalıklarla İlişkisi

Kemal Alper Önsü¹, Erdem Tezcan^{2}*

¹ İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyofizik Ana Bilim Dalı

^{2*} İstanbul Gedik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

*Corresponding Author: erdem.tezcan@gedik.edu.tr

Gönderilme Tarihi: 14.12.2018 – Kabul Tarihi: 28.12.2018

Öz

Sunulan derlemenin amacı, bağırsak florası ile sedef arasındaki ilişkiyi literatürdeki çalışmaların ışığında incelemektir. Bağırsak, kendi hücre sayımızın yaklaşık 10 katı kadar sayıda mikroorganizmaya ev sahipliği yapan önemli bir organımızdır. Bağırsak florası (gut flora) doğumdan itibaren oluşmaya başlar ve 1 sene içerisinde erişkinlerinkine benzer. Bağırsak florasının bakteri ve mikroorganizma kültürü laboratuvar ortamında henüz simüle edilemediğinden çalışmalar daha çok hastalıklı ve sağlıklı bireylerin bağırsak florasının karşılaştırılması yoluyla yapılmaktadır. Parmakizi gibi bireyden bireye değişen bağırsak florasının bağışıklık sistemi ile yakından ilişkisi vardır. Bağırsak florasının, obeziteden sedefe, Crohn hastalığından ülseratif kolite kadar birçok sayıda ve çeşitte hastalıkla ilişkisi olduğu bulunmuştur. Yapılan deneylerde, cilt hasarı sonrası bakteriden arındırılmış farelerde ve antibiyotik verilen farelerde sedef oluşumu gözlemlenirken, bağırsak florasına müdahale edilmemiş farelerin sedefe çok daha dirençli olması, bağırsak florası ile sedef arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır. Bağırsak florası ve sedef arasındaki ilişkinin daha da aydınlatılması, sedefin tedavisi veya önlenmesi açısından büyük umutlar vadetmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bağırsak florası, mikrobiyota, sedef, bağışıklık, obezite

Relationship of the Intestinal Flora with Psoriasis and Several Illnesses

Abstract

The aim of this review is to examine the relationship between intestinal flora and psoriasis in the light of the literature. The intestine is an important organ that hosts about 10 times as many microorganisms as our own cell count. Intestinal flora (gut flora) begins to form from birth and it resembles to that of adults within 1 year. Since the bacterial and microorganism culture of the intestinal flora cannot be simulated in the laboratory yet, studies are mostly done by comparing the intestinal flora of healthy individuals and patients. The intestinal flora, which varies from individual to individual, is closely related to the immune system. The intestinal flora has been found to be associated with a number of diseases, ranging from obesity to psoriasis, Crohn's disease to ulcerative colitis. In the experiments skin damage triggered psoriasis formation at bacteria-free mice and antibiotics-treated mice, whereas the mice of which intestinal flora was not modified were much more resistant to psoriasis. This situation reveals the relationship between intestinal flora and psoriasis. Further elucidation of the relationship between intestinal flora and psoriasis promises great hopes for the treatment or prevention of psoriasis.

Keywords: Intestinal flora, microbiota, psoriasis, immunity, obesity.

1. Giriş

1.1. Bağırsak florası oluşumu

Yetişkin insan bağırsağı, sayısı yaklaşık 100 trilyona ulaşan mikroorganizma zengini bir organdır. Bu mikroorganizma havuzundaki tür sayısı 300-1000 arası olup mikroorganizma ağırlığı yaklaşık 2 kilogramdır (Biedermann ve Rogler, 2015). Mikrobiyotanın büyük çoğunluğunu bakterilerin bağırsak hattı boyunca kurduğu koloniler oluşturmakla birlikte ökaryotik fungi, virüsler ve az sayıda arke de yer almaktadır (Biedermann ve Rogler, 2015). Vücudun yüzeylerinde yaşayacak şekilde evrilmiş bakterilerin sayısı vücuttaki hücre sayısından 10 kat fazla, yoğunluğunun en fazla ve çeşitli olduğu bağırsakta ise insan genomundan 100 kat fazla bakteri genomu bulunmaktadır (Dethlefsen vd., 2006).

Deri, mukoza ve sindirim sistemi yolları boyunca insanların da dahil olduğu memelilerde gelişkin mikrobiyal ekosistemler bulunmaktadır (Dethlefsen vd., 2006). Bu ekosistem doğumdan itibaren oluşmaya başlar ve insan konağı ile mutual bir ilişki içerisinde var olmaya devam eder. Yeni doğan çocuklarda kolonileşmeye önce oksijen bolluğu dolayısıyla fakültatif bakterilerden *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus* ve *Streptococcus* başlar. 1 hafta sonra bu bakterilerin yaşayabileceği ortam kaybolurken ortama anaerobik bakteri türlerinden *Bifidobacterium*, *Bacteriodes* ve *Clostridium* kolonileşmesi ile devam eder. Daha sonra 1 sene içerisinde farklı türlerden anaerobik dominant bakteri ortamı yetişkinlerinkine benzeyecek şekilde kurulur (Vael ve Desager, 2009). Fungal mikrobiyotanın (mikrobiyom) ise sayısal olarak bakterilerden çok daha az olmasının yanında vücuda çeşitli etkileri mevcuttur (Huffnagle ve Noverr, 2013).

1.2. Mikrobiyota parmakizi

Bağırsak florası insanlarda çeşitlilik göstermekte ve çok az insanda türlerin çoğu bulunmaktadır. Bu duruma yol açan çok sayıda faktör olmasına rağmen aynı coğrafi bölgeden, etnik kökenden ve benzer diyetlere sahip insanlarda bile değişiklikler mevcuttur. Bu durum mikrobiyotanın parmak izi gibi kişiye özel olduğuna dair tezleri güçlendirmektedir. Beslenme düzeni ile yapılan çalışmalar ortaya koymaktadır ki farklı kültürel beslenmelerin flora üzerindeki etkisi sınırlı iken yenilen besinlerin içeriğinin değiştirilmesi, örneğin inülin ve türevi lifli gıdalarla beslenmek normalde sınırlı sayıda bulunan *Bifidobakteri* miktarını artırarak floranın yapısını daha spesifik değiştirmektedir. Genetik faktörler bağırsak ortamını değiştirdiği için mikroorganizmaların ortamla ve dolayısıyla bağışıklık sistemi ile kurdukları bağı etkiler. Bu nedenle, genetik faktörler bağırsak florasında önemli bir faktördür. Fakat, tek yumurta ikizlerinin florasında gözlenen farklılık dolayısıyla, floradaki çeşitliliğin genetik faktörlerin dışındaki faktörlerden de etkilendiği aşikardır. Son olarak patojenlerin ve virüslerin etkisi göz önünde bulundurulmaktadır. Patojenlerin çevreye toksin yayması ve buna karşı oluşturulan vücut tepkimesi uzak akraba olan türlere zarar verebilmektedir. Tüm olası faktörlerin yanında bir bakteriyofaj istilası da mikrobiyotanın kaderinde rol oynayabilmektedir (Dethlefsen vd., 2006).

2. Mikrobiyota ve hastalıklar arasındaki ilişki

2.1. Çeşitli hastalıklar

Mikrobiyota ve hastalıklar arasındaki ilişki merak edilen bir konudur fakat bakteri florasının kültür ortamında yetiştirilmesi aerobik olarak gerçekleşmemekte, anaerobik metotlar ise havayla en ufak temasta birden fazla türün ölmesi sebebiyle zor gerçekleştirilmektedir. Bu sebepten ötürü mikrobiyota kültür ortamında çalışılmaya uygun değildir. Floranın araştırılması türler arasında keskin farklılıklar bulunduran genom dizilimleri (16S RNA gibi) araştırılarak belirlenmektedir (Biedermann ve Rogler, 2015). Yapılan çalışmalar bu mikrobiyota ekosisteminin insan fizyolojisi üzerinde etkili olduğunu göstermiştir (Dethlefsen vd., 2006).

Mikrobiyotanın gelişimi doğumdan itibaren gerçekleşmektedir ve mikrobiyotadaki değişikliklerin çeşitli hastalıklara yol açtığı bilinmektedir. Bunların arasında Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar hastalıklardan obeziteye kadar birçok hastalık bulunmaktadır. Kolorektal kanseri üzerindeki etkileri araştırılan mikrobiyotanın hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmaları belirli genetik değişikliklere yol açan bakteri türleri üzerinden kanser riskinin artabildiğini göstermiş, ayrıca mikrobiyotanın kanserli hücre bölünmesini azaltan ve invazyonu engelleyen türleri, NC101 *E coli*, fare modelinde bulunmuştur (Biedermann ve Rogler, 2015). Mikrobiyotada oluşan bu hastalıkların dolaylı yoldan kalp krizi riskini arttırdığı, başka kanser türlerinde etkisi olabileceği ve hala tam araştırılmamış olmasına rağmen depresyon ile bağlantılı olduğu konusunda araştırmalar yapılmaktadır (Biedermann ve Rogler, 2015).

Sağlıklı yetişkin insanlarda yapılan araştırmalarda patojen direnci, bağırsak gelişimi, epitel proliferasyonu, konak enerji metabolizmasına destek ve inflamatuvar bağışıklık tepkilerde bağırsak bakterilerinin rol aldığı belirtilmiştir. Bunun yanında sağlıklı bağırsak florasının alerji, geç-başlayan otizm, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve kanserde etkileri gözlenmiştir (Dethlefsen vd., 2006). Ayrıca mikrobiyota üzerine yapılan incelemeler inflamatuvar ve metabolik hastalıklarda potansiyel bir kofaktör olarak incelenmektedir. Yapılan çalışmalar fazla antibiyotik kullanımına bağlı olarak oluşan boşluklarda orantısız çoğalmaları durumunda *Candida* mantarının ağız ve yutakta, *Pneumocystis* mantarının ise kronik inflamasyonlara yol açmaktadır. Bunun yanında vücutta yaşayan bazı fungi türlerinin (örneğin *C. Pintolopesii*) inflamasyona yol açmadan mikrobiyom ile beraber yaşayabildiği bilinmektedir (Vael ve Desager, 2009).

2.2. Mikrobiyota ve obezite

Kolonileşme şablonunun obezite ile de ilişkisi olduğu sonucuna varılmıştır. Obez yetişkinlerde *Fimicute* türlerinin *Bacterioidetes* popülasyonundan fazla olduğu gözlemlenmiştir. Kallionaki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar obez çocuklarda *Bifidobacterim* azlığının yanında *Staphylococcus aureus* yoğunluğu gözlemlenmiştir (Kalliomaki vd., 2008). Ayrıca bakteri çeşitliliğinde beslenmeye bağlı azalma sonucunda bağırsak bakterisinin işlev çeşitliliğinin de azalması söz konusu olmaktadır (Vael ve Desager, 2009). Obezite ile mikrobiyota bağı, obez farelerden alınan dışkı örneğinin

sağlıklı fareye aktarımı sonrası sağlıklı farenin hızlıca kilo almasına yol açmasıyla gösterilmiştir (Biedermann ve Rogler, 2015). İnsanda ise vücut ağırlığı, insülin direnci gibi faktörler dolayısıyla bu bağın daha ortalama bir etki göstereceği düşünülmektedir (Biedermann ve Rogler, 2015).

2.3. Mikrobiyota ve sedef

2.3.1. Sedef

Sedef hastalığı kronik inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Genellikle 15-30 yaş arasında gözükmesine rağmen her yaşta ortaya çıkması mümkündür (Liu vd., 2007). Sedef dünya popülasyonunun %2-4 kadarını etkileyen bir hastalıktır (Zákostelská vd., 2016). Sedef hastalığının ilk ortaya konduğu tarih 1808'lere uzanmasına rağmen patolojik mekanizmalarının araştırılması yakın tarihte gerçekleşmiştir. Sedef hastalarının %90'ında plak oluşturan sedefe rastlanmaktadır. Sedefin diğer formları olan benekli, erithodermik ve palmar-plantar sedef daha nadir de olsa mevcuttur. Hastaların %5-10 kadarı aynı zamanda, yer yer bünyeyi zayıflatan psoriatik artrit de geliştirir (Bhalerao ve Bowcock, 1998). Sedef, Crohn hastalığı veya HIV enfeksiyonu gibi inflamatuvar hastalıklara bağlı olarak da oluşabilmektedir (Bhalerao ve Bowcock, 1998). Klinik özellikler ve hastalığın şiddeti bireyler arasında fazlasıyla değişiklik gösterse de sedef hastalığının gözlemlenmesinde 4 temel faktör bulunmaktadır: Papiller kan damarlarında kıvrılma ve genişleme, polimorfonükleer lekositlerin damarlardan epidermise göç ettiği inflamasyon (lezyonlard aktif durumda CD4+ ve CD8+ T hücreleri de bulunmaktadır), keratinosit katmanın hiperproliferasyonu (akantosis) ve keratinositlerin granüler yapıyı kaybettiği epidermal değişim. Tüm bu faktörler derideki pullanmaya sebep olmaktadır (Bhalerao ve Bowcock, 1998). Hastalık inflamatuvar, hücrelerin dermis ve epidermis istilası ve anormal keratinosit proliferasyonu ile tanımlanmaktadır. Aniden ortaya çıkan hastalıkta ilerleme nadirdir ve şiddetli geçiren hastalarda hastalıktan etkilenen deri yüzeyi giderek artabilir. Sedef çok sayıda faktörle tetiklenebilmektedir; ciltte oluşan fiziksel hasar, inflamatuvar-tetikleyici uyaranlar, bağışıklığı azaltan ilaçlar, streptococcus veya başka bakteri enfeksiyonları bu sebepler arasındadır (Liu vd., 2007). Normal şartlarda keratinositlerin pullanmış dokuya dönüşmesi 4-6 hafta arasında gerçekleşirken sedef hastalığında bu süreç birkaç gün içerisinde gerçekleşmektedir. Bu süreçte keratinosit proliferasyonu ve farklılaşımı gözlenir. Fiziksel olarak genişleyen bölgeye büyüme faktörü-1 resptörleri ve l-integrinlerinin süperbazal ekspresyonu eşlik eder. Kusurlu bir su/buhar bariyeri ile beraber büyük ölçekli pullanmalar gözlemlenmeye başlanır (Liu vd., 2007).

2.3.2. Sedef hastalığının genetik yatkınlığı

Sedef hastalığının genetik yatkınlığı üzerine yapılan çalışmalarda; Danimarkalı monozigot ikizlerde %72 dizigot ikizlerde ise %15, Amerikalı monozigot ikizlerde %70 dizigot ikizlerde ise %23 oranında hastalık uyuşkanlığı gözlemlenmiştir. Ancak Avustralya'da yapılan bir araştırma monozigot ikizlerde %35 dizigot ikizlere ise %12 uyuşum göstermiştir. Uyum farklı oranlarda ortaya çıksa da asla %100'e ulaşmayacak olmasının yanında genetik faktörlerin sedef hastalığının patojenezinde rol

aldığı bilinmektedir (Bhalerao ve Bowcock, 1998). Sedef hastalığında TH17 hücreleri kritik bir role sahiptir (Liu vd., 2007). Sonradan kazanılan bağışıklık sistemine bağlı T hücrelerinin sedef hastalığı bölgesinde bulunması sedef hastalığının oluşumunda sonradan kazanılan bağışıklık sisteminin etkisi bulunduğunu düşündürmektedir. Hücre bağımlı bağışıklıkta rol alan T helper 1 hücrelerinin inflamasyon bölgesinde interlökin sentezleyen ve humoral bağışıklıkta rol alan T helper 2 hücrelerine dönüşmesi, T düzenleyici hücrelerinin aynı ortamda inflamasyonu arttıran IL-17'yi sentezleyen hücrelere dönüşümü, birkaç sitokinin oto-immün konumda rol alması hastalığın derecesine göre problemlere yol açabilmektedir. Bu durumda kullanılacak ilaçların bağışıklık sistemini hedef alması çare için önemli olacaktır (Sweeney vd., 2011). Epidermise geçiş yapan T hücreleri ve dendritik hücreler inflamatuvar tepkileri hızlandırarak yapının daha da bozulmasına yol açar. Bu durumun oluşmasında rol alan genlerin uygun koşullarda aktifleşmesine açık dizilimli bireylerde sedef hastalığının gerçekleşmesi daha muhtemel gözükmektedir (Liu vd., 2007).

2.3.3. Mikrobiyota-bağışıklık-sedef ilişkisi

Sedef hastalığının oluşumunda, deri mikrobiyotasındaki inflamasyon artırıcı bakterilerin bulunması rol almaktadır, ancak bağırsak florasının da immün hücrelerin gelişimini ve aktivitesini etkilediği bilindiğinden mikrobiyotanın sedef hastalığı ile bağlantılı noktaları olduğu düşünülmektedir. Bu konuda yapılan deneyde aseptik bulunmayan ortamda birkaç kuşak incelenen bakteriden arındırılmış fareler, aseptik ortamda incelenen bakteri taşıyan aileye sahip fareler ile oral antibiyotik verilen farelerin karşılaştırması yapılmıştır. Deney sırasında incelenen dışkı örneklerinden elde edilen DNA ile 16S primer analizi yapılarak mikrobiyota incelenmiştir. Mikrobiyota ve konağın birlikte gelişimi ve korunması vücudun öz dengesi için gereklidir. Bakteriden arındırılmış fareler ve antibiyotik kullanılan fareler cilt hasarı sonrasında sedef oluştururken bağırsak florası sağlıklı olan fareler ya sedef göstermemiş ya da çok hafif kızarmalarla durumu atlatmıştır. Dolayısıyla mikrobiyota çeşitliliğindeki ani değişimler immün sistemde reaksiyona yol açarak inflamatuvar hastalıklara yol açabildiği konusunda bir öneri sunulmuştur (Zákostelská vd., 2016). Yapılan araştırma bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliği ve taksonomisinin tedavi görmemiş psoriatik artrit hastalarında (PsA) analizlenerek karşılaştırması amaçlanmıştır. Bu duruma sahip hastaların 16S ribosomal RNA pirosekanslaması yapılmış, cildinde sedef hastalığı olan ve kontrol grupları ile karşılaştırılmıştır. Çalışma fekal ve serum salgısı IgA (sIgA), proinflamatuvar proteinler ve yağ asitlerinin araştırılmasıyla genişletilmiştir. Sonuç olarak PsA hastaları ve deri sedefi gözlemlenen hastaların çeşitliliğinin kontrole kıyasla çok daha az olduğu, *Coprococcus* türlerinin daha fazla bulunduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca PsA hastalarında *Akkermansia*, *Ruminococcus* ve *Pseudobutyryvibrio* sayısında ciddi azalma gözlemlenmiştir. PsA hastalarında sIgA seviyelerinde düşüş, her iki hasta grubunda da heksanoat ve heptanoat yağ asitlerinde azalma gözlemlenmiştir. Buradan hareketle, sedef hastalığı mikrobiyota çeşitliliğinde azalmaya yol açarken PsA hastalarında bunun çok daha ileri seviyede olduğu gösterilmiş ve bu azalmanın

inflatuar bağırsak hastalığı (Crohn hastalığı) ile paralellik gösterdiği gözlemlenmiştir (Scher vd., 2015).

3. Sonuç

Bağırsak florasındaki değişimlerin bağışıklık sistemi üzerindeki etkisi sedef hastalığında ön plana çıkan faktörlerdeki değişimlere sebep olmakta, özellikle genetik yatkınlık gösteren bireylerde hastalığın indüklenmesine katkı sağlamaktadır. Bağırsak veya cilt mikrobiyotasındaki bozulmalar dışsal faktörler veya gelişim sırasındaki bozulmalar dolayısıyla olmakta ve vücutta çok sayıda probleme yol açmaktadır. Bu işlemi geri döndürebilecek çalışmalar sedef hastalığının tedavisinde ve aynı zamanda bağışıklık sistemini kuvvetlendirerek çeşitli hastalıklarla

mücadele edilmesinde önem teşkil etmektedir. Sedeften obeziteye kadar birçok hastalığın bağırsak florası ile ilişkisi olduğunun ortaya konması, bu hastalıkları tedavi edebilecek bağırsak florası düzenleyici gıda takviyesi ürünlerin geliştirilmesinin mümkün olduğuna dair büyük umutlar vadetmektedir.

Kaynaklar

- Bhalerao, J. ve Bowcock, A. M. (1998). The genetics of psoriasis: a complex disorder of the skin and immune system, *Human molecular genetics*, 7(10): 1537–1545.
- Biedermann, L. ve Rogler, G. (2015). The intestinal microbiota: its role in health and disease, *European journal of pediatrics*, 174(2): 151–167.
- Dethlefsen, L., Eckburg, P. B., Bik, E. M. ve Relman, D. A. (2006). Assembly of the human intestinal microbiota, *Trends in ecology & evolution*, 21(9): 517–523.
- Huffnagle, G. B. ve Noverr, M. C. (2013). The emerging world of the fungal microbiome, *Trends in microbiology*, 21(7): 334–341.
- Liu, Y., Krueger, J. ve Bowcock, A. 2007. Psoriasis: genetic associations and immune system changes, *Genes and immunity*, 8(1): 1-12.
- Scher, J. U., Ubeda, C., Artacho, A., Attur, M., Isaac, S., Reddy, S. M., ... diğerleri. (2015). Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease, *Arthritis & rheumatology*, 67(1): 128–139.
- Sweeney, C. M., Tobin, A.-M. ve Kirby, B. (2011). Innate immunity in the pathogenesis of psoriasis, *Archives of dermatological research*, 303(10): 691–705.
- Vael, C. ve Desager, K. (2009). The importance of the development of the intestinal microbiota in infancy, *Current opinion in pediatrics*, 21(6): 794–800.
- Zákostelská, Z., Málková, J., Klimesová, K., Rossmann, P., Hornová, M., Novosádová, I., ... diğerleri. (2016). Intestinal microbiota promotes psoriasis-like skin inflammation by enhancing Th17 response, *PLoS one*, 11(7): 1-13.