



Deri Mikrobiyomu ile İlişkili Deri Hastalıkları

Doç. Dr. Gülşen Akoğlu

Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara.

Yazışma Adresi: : Dr. Gülşen Akoğlu, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara.
E-posta: gusemd@yahoo.com

Özet

Deri Mikrobiyomu ile İlişkili Deri Hastalıkları

İnsan derisi bakteri, arkea, virüs, fungus, maya, akarlar gibi çok çeşitli deri mikrobiyom üyeleri ile kolonize durumdadır. Son yıllarda geliştirilen özellikle kültür bağımsız metotlar ve çeşitli – omik teknolojileri sayesinde deri mikrobiyomunun içeriği ve özellikleri ortaya konmaya başlanmıştır. Çeşitli deri hastalıklarında deri mikrobiyom yapısının değiştiği gösterilmiş ve hastalık patogenezlerindeki rolleri araştırılmaya başlanmıştır. Deri mikrobiyomu, deri hastalıkları ile ilişkili “yeni oyuncu” olarak görülmekte ve oldukça güncel bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Günümüzde giderek artan şekilde deri mikrobiyom yapısını hedefleyen, hastalık tedavilerinde etkin oldukları öne sürülen alternatif tedaviler geliştirilmektedir. Bu derlemede deri mikrobiyomu ve immün sistem ilişkisi ve hakkında çeşitli araştırmalar yapılan başlıca deri hastalıklarının deri mikrobiyomu ile ilişkileri gözden geçirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: deri, mikrobiyom, deri hastalıkları

Abstract

Cutaneous Disorders Associated with Skin Microbiome-

Human skin is colonized by a wide variety of skin microbiome members such as bacteria, archea, viruses, fungi, yeast, and mites. Culture independent methods and various -omic technologies provided us to investigate the structure and content of skin microbiome. The changes of skin microbiome features are suggested to involve in the pathogenesis of various skin diseases. Skin microbiome is considered as a "new player" to be associated with skin diseases and confronts with a rather up-to-date issue. Alternative treatments targeting skin microbiome structure are being developed. In this paper, the relationships between skin microbiome, immune system, and main cutaneous diseases which are considered to be associated with skin microbiome are reviewed

Keywords: skin, microbiome, cutaneous disorders

Giriş

Deri mikrobiyomu ve deri hastalıkları ilişkisini iyi kavrayabilmek için öncelikle deri immün sistemini ve bu immün sistemle deri mikrobiyomunun ilişkisini anlamak gerekmektedir. Her ne kadar bu konu tam olarak açıklığa kavuşmasa da özellikle önemli bazı mekanizmalar üzerinde durulmaktadır.

Deri Mikrobiyomu – İmmün Sistem İlişkisi

Epiderminin bariyer özelliği bozulduğunda antijenle ilk ilişkiye giren dendritik hücrelerdir. Deriyi drenen lenf nodlarına ulaşan dendritik hücreler, antijeni naif T hücrelerine sunarak onların aktive olmasını ve deriye yerleşmeyi sağlayan CLA, CCR4, CCR8 ve CCR10 gibi belirteçler kazanmalarını sağlar. Deri epitelinde toplanan efektör T hücreleri aracılığı ile antijen temizlendiğinde olgun T hücreleri

kalıcı ya da efektör hafıza T hücrelerine farklılaşır. Kutanöz immün yanıt bu şekilde özetlenebilmesine rağmen derinin kommensal mikroorganizmalara yanıtının nasıl olduğu, patojen ve patojen olmayan türlerin nasıl ayırt edildiği, patojen olmayan bir türün nasıl patojen hale geldiği konuları hala net değildir. Dendritik hücrelerin regülatör T hücreleri (Treg) aktive edip korudukları, denge içinde olmalarını sağladıkları ve Treg hücrelerin self toleransın devamlılığı konusunda önemli rolleri olduğu gösterilmiştir (1).

Deri mikrobiyomu ve immün sistem sürekli bir iletişim halindedir. Mikrobiyom üyeleri immün sisteme birçok sinyal göndererek dengede kalmasını sağlamaktadır. Keratinositler mikrobiyal florayı patern tanıma reseptörleri aracılığıyla tanır (2,3). Örneğin, derinin en önemli kommensallerinden olan *S. epidermidis*, yapısındaki lipoteikoik asit ile toll benzeri reseptör 2 (TLR2)'yi uyararak TLR3 aracılı keratinosit inflamasyonunu baskılar. *S. epidermidis*, sahip olduğu esp gen

ürünü antimikrobiyal peptitlerle sinejistik çalışarak *S. aureus*'un biyofilm oluşturmasını ve kolonizasyonunu inhibe eder (2,3). *S. epidermidis*, IL-1 sinyal yollarını uyararak Th1 hücreleri aktive eder, IL-1 ve IL-17A üretimini sağlar ve Treg sayısını artırır (4). Th2 hücre fonksiyonlarının gelişimini inhibe ederek alerjik reaksiyonları engeller (5). Özetle deri kommensallerinden gelen sinyaller derideki efektör T hücre yanıtını arttırmaktadır. Dolayısıyla deri kommensalleri ile iletişimin bozulması T hücre fonksiyonlarında defektlere neden olur.

Mikrobiyom üyeleri *P. aeruginosa*'nın mupirosin üretiminde olduğu gibi antimikrobiyal peptitlerin üretiminde rol alarak ya da indükleyerek patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunu engeller (6). *P. acnes*, sebumdaki trigliseritleri parçalayarak deri pH'sını etkiler ve böylece *S. aureus* ve *S. pyogenes* adezyonu engellenir. Virulansı düşük olan *Stafylokok* ve *Corynebacterium* miktarı artar (7).

Mikroorganizmaların virulansını arttıran genler kazanmaları, epigenetik değişimler, biyofilm oluşturmaları ve quorum-sensing gibi mekanizmalarla kommensal bir mikroorganizma patojen hale gelebilmektedir (8). Birbirlerine ya da bir yüzeye yapışıp matriks yapısına gömülü olan birçok mikroorganizma biyofilm adını alır ve tek bir organizma gibi hareket eden bir topluluğa dönüşür. Bakteriye biyofilmler çevresel etkilerden, antibiyotiklerin ulaşmasından, toksik kimyasallardan ve vücut immun sisteminden korunaklı hale gelir. Dolayısıyla tedaviye dirençli enfeksiyonlara yol açarlar. Quorum-sensing mekanizmasında ise az sayıda mikroorganizma hücresi bireysel davranış gösterirken zamanla çoğalarak pheromonen adındaki moleküllerle bu artışı algılayıp tek bir vücut halinde spesifik genleri eksprese ederek konakçıya zarar vermeye başlarlar (8).

Derinin sağlıklı immun yanıtı için kalıcı deri kommensalleri gereklidir. Anti-inflamatuar bakterilerin ve Treg hücrelerin azalması, proinflamatuar bakterilerin ve patojenlerin artışı, Th yanıtının artışı disbiyoz ve inflamasyona neden olur. Başta atopik dermatit olmak üzere çeşitli deri hastalıkları ile deri mikrobiyomunun yakın ilişkisi olduğu öne sürülmektedir (9).

Deri Mikrobiyomu ile İlişkili Başlıca Deri Hastalıkları

Atopik Dermatit: Atopik dermatit (AD) patogenezi açıklayabilmek için 1989 yılında hijyen hipotezi öne sürülmüş ve kişisel temizlik standartlarının artışı ile atopik hastalıkların klinik ekspresyonlarında artış arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür (10). İnsan mikrobiyom projesi ile mikrobiyom yapısının daha ayrıntılı tanımlanması, bu görüşün biyoçeşitli-

lik hipotezi ile ifade edilmesini sağlamıştır. Bu hipoteze göre çevresel biyoçeşitlilik insan sağlığı ile ilişkili olup çeşitli çevresel mikroplarla kısıtlı etkileşim immun sistemimizde anormal gelişime yol açmaktadır (11).

1970'li yıllarda AD lezyonlarında *S. aureus* kolonizasyonunun saptanması ile hastalığın disbiyoz ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır (12). Kültür bağımlı olmayan 16S rRNA gen sekanslama ve metagenomik metodların geliştirilmesi ile AD'de mikrobiyal kompozisyonun ayrıntılı analizi ve hastalık evrelerindeki değişimleri analiz edilmeye başlanmıştır (13).

Deri bariyerindeki bozulmanın AD'de mikrobiyom-konakçı arasındaki dengeyi bozan en önemli neden olduğu düşünülmektedir. Antimikrobiyal peptid polimorfizmi gibi endojen etkenler ve irritasyon gibi ekzojen faktörler deri mikrobiyomundan sapmalara neden olabilmektedir (9).

Atopik dermatitte disbiyoz ve sonuçları: Atopik dermatitte disbiyoz dendiğinde akla ilk gelen *S. aureus* yoğunluğu ve nazal taşıyıcılıkla ilişkisidir. Otuz çalışmayı içeren sistematik literatür taraması sonucunda lezyonlu deride % 70, lezyonsuz deride % 39, burunda % 62 oranlarında *S. aureus* kolonizasyonu tespit edilmiştir. Lezyonlu derideki *S. aureus* kolonizasyon prevalansı hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (14). Başka bir sistematik derlemede, AD'de disbiyozun sadece *S. aureus* ile ilişkili olmadığı, hastalarda ayrıca *Malassezia* türlerinde azalma ve *Malassezia* dışı fungal çeşitlilikte artış olduğu bildirilmiştir (15).

S. aureus, ürettiği toksin ve proteinler gibi virulans faktörleri aracılığı ile Th aktivasyonu, TNF alfa üretimi, mast hücre degranulasyonu gibi mekanizmaları tetikleyerek AD şiddetini arttıran inflamasyona neden olmaktadır (16). İnflame deride *S. aureus* varlığı aşırı IgE yanıtı ve Th2/Th22 sitokinlerinde artış ile ilişkilidir. *S. aureus* varlığında Treg hücrelerin CD4+ T hücreleri baskılama yetenekleri kaybolmaktadır. *S. aureus*'a antagonistik rol oynayan *S. epidermidis* ise deri dendritik hücreleri uyararak antiinflamatuar IL-10 salınımını sağlamakta ve Treg hücreleri aktive etmektedir (17).

Kong ve ark, orta Şiddetli AD'li çocuklarla sağlıklı çocukları karŐılaŐtırarak hastaların tedavisiz dönemlerinde, alevlenme ve tedavi sonrası dönemlerinde antekübital ve popliteal deri, volar ön kol ve burun içinden sürüntü örnekleri almıŐtır. Bu örneklerde 16S rRNA gen sekanslama tekniği kullanarak deri mikrobiyom özelliklerini incelemiŐtır. Bakteriyel çeŐitlilikteki deđiŐimlerin AD'ye yatkın olan bölgelere (antekübital ve popliteal) spesifik olduğunu görmüŐlerdir. Hastalık Őiddetindeki artış bakteriyel çeşitlilikte azalma, *S. aureus* oranında artma ve buna ikincil olduğu düşünölen *S. epidermidis* oranında artış ile ilişkili bulunmuştur. Tüm hastalarda nasal *S. aureus* taşıyıcılığı tespit edilmiş ancak hastalık Şiddeti ile ilişkili bulunmamıştır. Tedavi ile bakteriyel çeşitlilikte artış, *S. aureus* oranında azalma, *Streptococcus*, *Corynebacterium* ve *Propionibacterium* miktarında artma ve AD Őiddetinde azalma sađlanmıŐtır. Bu sonuçlar bize deri mikrobiyomunun yapısındaki deđiŐimlerin, özellikle çeŐitlilikteki bozulmanın, hastalık alevlenmesi ve tedavi yanıtı ile yakın ilişkili olduğunu göstermektedir. Bakteriyel çeŐitlilikteki azalma ile hastalık kötüleŐmektedir. Tedavinin etkinliği *S. aureus* eliminasyonu yerine deri mikrobiyomunun çeŐitliliđinin düzelmesine bağlı görünmektedir. Araştırmacılar *S. aureus* oranını azaltmayı hedefleyen tedavi stratejileri geliŐtirilmesini önermektedir (13).

Kommensal bakterilerin Atopik Dermatitteki etkileri ve yeni tedavi alternatifi olarak kullanımları

Kommensal Stafilokok türleri ile iki aylıktan itibaren kolonize olan bebeklerin anlamlı olarak daha az AD geliŐtirdiđinin gözlenmesi, kommensal bakterilerin AD'yi önleyici rolleri olduğunu düşöndürmektedir (18). Son yıllarda yapılan çalışmalarda nonpatojen gram negatif bakterilerin deri mikrobiyomuna olumlu etkileri ile AD'yi önleyen veya tedavi eden rolleri olduğuna dair önemli veriler elde edilmektedir (19-23).

Atopik hastalarda gram negatif *Acinetobacter* miktarında azalma ile periferik kan hücrelerinden IL-10 salınımında azalma meydana geldiği saptanmıştır (18). Sağlıklı kiŐilerde kültürü yapılabilen gram negatif bakterilerin AD'li kiŐilerden daha fazla olduğu tespit edilmiŐtır. Bu bakteriler AD fare derisine

transplante edildiklerinde *S. aureus* gelişimini engellemekte, doğal immun yanıtı tetiklemekte, transepidermal su kaybını azaltmakta ve lezyonlarda iyileŐmeyi sağlamaktadır (20).

Bir termal sudan izole edilen gram negatif bakteri olan *Vitreoscilla filiformis*'in lizatının AD benzeri inflamasyon oluŐturulan fare derisinde inflamasyonu ve IFN gamma miktarını azalttığı, tip 1 Treg hücreleri indüklediği ve IL-10 miktarını arttırdığı gösterilmiŐtır (21). Bu bakteriyi içeren emolyanın AD'li hastalarda kullanılması ile deri mikrobiyomunun normalleŐtiđi, AD alevlenme sayı ve Şiddetinin başka bir emolyana göre belirgin Şekilde azaldığı saptanmıştır (22).

Bir termal sudan izole edilen başka bir gram negatif bakteri olan *Aquaphilus dolomiae*'nın aköz protein ekstraktının atopik çocukların derisinden izole edilen *S. aureus* sekretomunun CD4+ T hücre aktivasyonu etkisini engellediği gösterilmiŐtır (23). Bu bulgular patojen olmayan gram negatif bakteriler aracılığıyla oluŐan immun sinyallerin atopik hastalıkları önleyebileceğini düşöndürmektedir.

Topikal steroidlerin tek başına kullanımının mikrobiyom yapısını düzenlemeye yeterli olabileceği öne sürölmektedir. Topikal steroidlerin tek başına ya da haftada iki kez dilöe çamaŐır suyuyla banyo ile beraber kullanımının deri mikrobiyomuna etkisi açaŐından farklı olmadığı gözlenmiŐtır (24). Başka bir grup araŐtırmacı ise daha yüksek konsantrasyonda kullanılacak olan sodyum hipokloritli banyoların *S. aureus*'a karşı antimikrobiyal ve anti-biyofilm etkileri olduğunu göstermişlerdir (25).

Deri mikrobiyomunun AD patogenezi ve tedavisindeki etkisi konusunda her geçen gün yeni gelişmeler yaŐanmaktadır. Atopik dermatit tedavisinde deri mikrobiyomu içeriği ve çeŐitliliđini hedefleyen tedavilerin ne derece ağırlıkta olacağı özellikle –omik teknolojilerindeki geliŐmelerle yakın ilişkili gibi görünmektedir.

Akne: Metagenomik analizlerle yapılan sekanslama sonucunda *P. acnes*, hem akneli hastaların hem de sağlıklı bireylerin pilosebace ünitelerinde baskın olarak saptanmıştır. Ancak tür düzeyinde tip 4 ve 5 ribotiplerin akne ile ilişkili olduğu görölmüŐtür (26).

16S rRNA sekanslama ile sağlıklı kişilerin kıl folliküllerinin sadece *P. acnes* içerdiği, akneli hastaların kıl folliküllerinin ise baskın olarak *P. acnes*'in yer aldığı *S. epidermidis* ve *Corynebacterium* türlerinden bir karışım ile kolonize oldukları saptanmıştır (7). Başka bir çalışmada ise akne folliküllerinden yapılan PCR incelemesi ile *Propionibacterium*, *Staphylococcus* ve *Malassezia* türleri izole edilmiş ve deri yüzeyindeki *Malassezia* türleri sayısı ile inflamatuvar akne sayısı ile korelasyon saptanmıştır. *Malassezia* türlerinin akne ile yakın ilişkisi olduğu öne sürülmüştür (27).

Lezyonsuz deri karşılaştırıldığında Stafilokokların akne lezyonlarında daha baskın olduğu ve Stafilokok oranının akne şiddeti ile korele olarak arttığı saptanmıştır. Akneli hastalara 28 gün topikal % 4 eritromisin ve lipohidroksiasit, salisilik asit, linoleik asit, niasinamid, piroktonolamin, seramid ve termal su içeren bir dermokozmetik uygulaması karşılaştırıldığında her iki uygulamanın akne lezyonlarında anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir. Topikal eritromisinin sadece Actinobacteria sayısında azalma sağlarken dermokozmetik krem uygulamasının buna ek olarak Stafilokokları da azalttığı gözlenmiştir. Topikal antibiyotiklerin Stafilokok türlerine etkisi bulunmamıştır (28).

P. acnes lipaz, porfirin ve proteazlar salgılayarak doku yıkımı yapmaktadır. Kıl follikülündeki porfirin miktarı ile akne şiddeti arasında ilişki bulunmaktadır. Akneyle ilişkili tip IA-2 türlerinin daha fazla porfirin ürettikleri ve bu türlerin B12 vitamini alındığında porfirin sentezinin arttığı gösterilmiştir. Sağlıklı derideki *P. acnes* türlerinde ise porfirin biyosentezini baskılayan bir gen (deoR) tanımlanmıştır. Bu bulgular porfirin biyosentez yolağını hedefleyen yöntemlerin ve sağlıklı deri ile ilişkili *P. acnes* türlerini probiyotik olarak kullanımının olası yeni akne tedavi yöntemleri olabileceğini düşündürmektedir (29).

İn vitro bir çalışmada *S. epidermidis* başta olmak üzere deri mikroorganizmalarının gliserol fermentasyonu yaparak *P. acnes*'in çoğalması üzerine inhibitör etki yaptığı gösterilmiştir. Araştırmacılar daha sonra *P. acnes* ile indüklenen lezyonlara hem intralezyonel hem de topikal olarak süksinik asit uygulamasının *P. acnes* aracılı inflamasyonu baskıladığını in vivo olarak göstermişlerdir (30). Bu bulgular probi-

yotiklerin, *P. acnes* ile *S. epidermidis* arasında fermentasyon yoluyla gelişen antagonizmini sağlayıcı etki ile akne ve diğer hastalıklara karşı tedavi alternatifleri arasında yer alabileceğini düşündürmektedir.

İnsan deri mikrobiyomunda bakteri-faj etkileşimini ilk kez büyük ölçekli bir çalışmada inceleyen araştırmacılar belirli faj türlerinin belirli *P. acnes* türlerini lizise uğratabildiğini, bazı türlere ise etki edemediklerini bildirmişlerdir. Bu bulgu üzerine fajlarla belirli türlerin hedeflenebileceği ve böylece *P. acnes* popülasyonunun yapısını değiştirmenin mümkün olabileceği düşünülmüştür. Akne, gelecekte faja dayanan tedaviler için uygun bir aday hastalık olarak görünmektedir (31).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda akne tedavisinde özellikle makrolid ve tetrasiklinlere artan direncin gözlenmesi üzerine bu durumun nedeni olarak *P. acnes* biyofilmlerinin varlığı öne sürülmüştür (32, 33). *P. acnes* biyofilm oluşumuna karşı yeni tedavi alternatifleri geliştirilmeye başlanmıştır. Bunların arasında *Myrtus communis* ekstraktı içeren bir topikal ajanın hastalarda tek başına veya antibiyotiklerle beraber kullanımının etkin olduğu bildirilmiştir (33). *Rhodomyrtus tomentosa* yapraklarından elde edilen rhodomyrton ekstrektinin *P. acnes* biyofilm oluşumunu ve lipaz üretimini engellediği gösterilmiştir (34). Ellagic asit ve tetrasiklin kombinasyonu da diğer bir anti-biyofilm akne tedavi ajanı olabileceği öne sürülmektedir (35).

Psoriasis: Psoriasis patogeneğinde mikrobiyal imza ve inflamatuvar antijenlerin rolünü araştıran çok kıstıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Deriden alınan sürüntü örneklerinden yapılan sekanslama sonucunda lezyonsuz deriye göre psoriatik plaklarda *Firmicutes*'ta artma ve *Actinobacteria*'da azalma, sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında da *Propionibacterium*'da ise azalma saptanmıştır (36). Başka bir çalışmada ise metod olarak deri biyopsisinden sekanslama yapıldığında çelişkili veriler edinilmiştir (37). Her ne psoriasisın deri bakteri kompozisyonundaki değişimle ilişkili olabileceği ve deri mikrobiyomuna immun toleransın kırılması ile psoriasisın tetiklenebileceği öne sürülse de farklı metodlarla edinilen farklı sonuçlar olması psoriasis-mikrobiyom ilişkisi konusunda

kesin bir ilişki sunmamaktır (37, 38). Bu nedenle psoriasisın sadece deri mikrobiyomundaki değişimlere bağlı olmayıp genetik ve çevresel faktörlerin kombinasyonu sonucu ortaya çıktığı öne sürülmektedir (36). Atopik dermatit için kullanılan antibiyotik ve steroid tedavileri olmasına rağmen psoriasis için etkin bir antimikrobiyal tedavi bulunmamaktadır. Ancak yakın zamanda yapılan bir çalışmada orta-şiddetli psoriasislı hastalara üç haftalık selenyumdan zengin termal suyun kullanılmasıyla uygulanan balenoterapi tedavisi ile psoriasis şiddetinin azaldığı, ek olarak *Proteobacteria* filumuna ait olan ve keratolitik özelliği olan *Xanthomonadaceae* bakterisinin hastaların derisi mikrobiyomunda anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir (39).

Psoriatik derideki tüm fungal mikrobiyom araştırıldığında sağlıklı kişilere göre daha fazla fungal çeşitlilik olduğu saptanmıştır (40). Psoriasisde *Malassezia* türlerinin mikrobiyom kompozisyonundaki yoğunluğunu araştıran çalışmalar birbirinden farklı sonuçlarla karşımıza çıkmaktadır. Farklı toplumlarda psoriatik plaklarda farklı *Malassezia* türleri yoğun olarak tespit edilmiştir (41-43). Saçlı deri psoriasisinde *Malassezia* türlerinden özellikle *M. globosa*'nın psoriasis alevlenme dönemlerinde artış gösterdiği bildirilmiştir (41).

Kronik yaralar: Bakteriyel kolonizasyon akut ya da kronik tüm yaralarda, polimikrobiyal veya biyofilm oluşumu şeklinde meydana gelmektedir. Kronik yaralar iyileşmekte olan yaralara göre genellikle daha fazla miktarda kültürü yapılabilen bakteriler içerir. Bakteri türlerinin sayıları ve birbirine oranları her bir yara için değişkenlik gösterir. Kültür yöntemi, 16S rRNA gen analizi yöntemine göre çok daha az bakteri yoğunluğu saptamaktadır. Örnek alma yöntemi her iki yöntemin güvenilirliğini etkilemektedir. Diyabetik yaralarla diyabetik olmayan yaralar arasında bakteri kolonizasyon farkı vardır. Diyabetik yaralarda Streptokok veya Stafilokok kolonizasyon insidansı daha yüksektir (44).

Nöropatik diyabetik ayak ülserlerinde yapılan bir çalışmada ülser derinliği ile anaerobik bakteri yoğunluğu arasında pozitif bir ilişki ve Stafilokoklarla ise negatif bir ilişki olduğu saptanmıştır. Ülser süresi bakteriyel çeşitlilik, tür zenginliği ve *Proteobacteria*

yoğunluğu ile pozitif korelasyon görülürken, Stafilokok yoğunluğu ile negatif ilişki olduğu gösterilmiştir (45).

Kronik bası ülserlerinde *Firmicutes*, *Proteobacteria* ve *Actinobacteria*'nın baskın filumlar olduğu saptanmıştır. Bakteriyel mikrobiyom ile metabolom arasındaki ilişkiye bakıldığında spesifik metabolitlerle belirli bakteri türlerinin varlığının ilişkili olduğu görülmüştür (46).

Kommensal mikrobiyanın yara iyileşmesi üzerine etkisinin germ-free fare modelinde incelendiği bir çalışmada kommensal mikropların olmadığı durumda yara kapanma hızında artış ve skar bırakmadan iyileşme saptanmıştır. Bu durumun nötrofil birikiminin azalması ve alternatif olarak aktive makrofajlarının birikiminde artış ve daha iyi anjiyogenez oluşumunda bağlanmıştır (47).

Bakterilerin dışında fungal toplulukların (mikrobiyom) da kronik yara iyileşme süresini etkilediği, kötü prognozla birliktelik gösterdiği ve fungal-bakteriyel mikst biyofimleri oluşturduğu gösterilmiştir (48). İyileşmeyen diyabetik ayak ülserlerinin % 80'ninin fungus içerdiği saptanmıştır. *Ascomycota* varlığında yara iyileşme süresi iki kat daha uzamaktadır. Mikrobiyom kişiler arasında ve zaman içerisinde heterojenlik göstermektedir. Antibiyotik kullanımı ile fungal çeşitlilik artmaktadır. Yara nekrozu patojen fungal türlerin varlığı ile yakın ilişkili bulunmaktadır (48).

Antibiyotik kullanımının yara iyileşmesine de etkisi olumsuz olabilmektedir. Deri yaralarının tedavisinde kullanılan vankomisin yaralarındaki bakteriyel yoğunluğu azalttığı ve bakteriyel içeriği değiştirdiği, ayrıca bir antimikrobiyal protein olan RegIIIY ekspresyonunu azaltarak da yara iyileşmesini geciktirdiği görülmüştür (49).

Hidradenitis suppurativa: Hidradenitis suppurativa (HS) hastalık sürecinin başlangıcında steril olduğu ifade edilmekle beraber (50) hastaların nonlezyonel aksiler derisinde sağlıklı kişilere göre daha az bakteri ve biyofilm saptanması üzerine prelinik HS'nin mikrobiyomunun da farklı olduğu öne sürülmektedir (51). Konfokal mikroskop ile lezyonlardaki sinus traktları ve kıl folliküllerinde bi-

yofilm saptanmıştır. Bu nedenle HS'nin bakteriyel biyofilm temelli bozukluklar spektrumunda kabul edilmesi gerektiği öne sürülmüştür (51).

Gelecekte Beklentiler

Yeni teknolojik gelişmeler dermatoloji alanını hızla etkilemektedir. Yeni sekanslama teknikleri ve gelişmiş –omik teknolojileri ile mikrobiyom-konakçı ilişkileri ortaya kondukça deri mikrobiyomunun kutanöz hastalıkların patogenezindeki rolü daha iyi açıklanabilecektir. Yakın gelecekte spesifik deri mikrobiyom üyelerini hedefleyen tedaviler, derinin probiyotiklerle tedavisi ve deriye parsiyel ya da tam mikrobiyal transplantasyon gibi yöntemler dermatolojik hastalıkların yeni tedavi şekilleri olabilir ya da mevcut tedavilere ek olarak kullanılabilir.

Kaynaklar

1. SanMiguel A, Grice EA. Interactions between host factors and the skin microbiome. *Cell Mol Life Sci* 2015; 72: 1499-1515.
2. Lai Y, Cogen AL, Radek KA, ve ark. Activation of TLR2 by a small molecule produced by *Staphylococcus epidermidis* increases antimicrobial defense against bacterial skin infections. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2211-2221.
3. Cogen AL, Yamasaki K, Sanchez KM, ve ark. Selective antimicrobial action is provided by phenol-soluble modulins derived from *Staphylococcus epidermidis*, a normal resident of the skin. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 192-200.
4. Naik S, Bouladoux N, Wilhelm C, ve ark. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science* 2012; 337: 1115-1119.
5. Neaville WA, Tisler C, Bhattacharya A, ve ark. Developmental cytokine response profiles and the clinical and immunologic expression of atopy during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 740-746.
6. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, ve ark. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1151-1160.
7. Tomida S, Nguyen L, Chiu BH, ve ark. Pan-genome and comparative genome analyses of *propionibacterium acnes* reveal its genomic diversity in the healthy and diseased human skin microbiome. *MBio* 2013; 4: e00003-13.
8. Schommer NN, Gallo RL. Structure and function of the human skin microbiome. *Trends Microbiol* 2013; 21: 660-668.
9. Kong HH, Segre JA. Skin microbiome: looking back to move forward. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 933-939.
10. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299: 1259-1260.
11. von Hertzen L, Hanski I, Haahtela T. Natural immunity. Biodiversity loss and inflammatory diseases are two global megatrends that might be related. *EMBO Rep* 2011; 12: 1089-1093.
12. Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. *Staphylococcus aureus* in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1974; 90: 525-530.
13. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, ve ark. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 2012; 22: 850-859.
14. Totté JE, van der Feltz WT, Hennekam M, van Belkum A, van Zuuren EJ, Pasmans SG. Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2016; 175: 687-695.
15. Dybboe R, Bandier J, Skov L, Engstrand L, Johansen JD. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2017 Feb 16. doi: 10.1111/bjd.15390.
16. Williams MR, Gallo RL. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15: 65.
17. Laborel-Préneron E, Bianchi P, Boralevi F, ve ark. Effects of the *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* secretomes isolated from the skin microbiota of atopic children on CD4+ T cell activation. *PLoS One* 2015; 10: e0141067.
18. Kennedy EA, Connolly J, Hourihane JO, ve ark. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 166-172.
19. Hanski I, von Hertzen L, Fyhrquist N, ve ark. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 8334-8339.
20. Myles IA, Williams KW, Reckhow JD, ve ark. Transplantation of human skin microbiota in models of atopic dermatitis. *JCI Insight* 2016; 1: e86955.
21. Volz T, Skabytska Y, Guenova E, ve ark. Nonpathogenic bacteria alleviating atopic dermatitis inflammation induce IL-10-producing dendritic cells and regulatory Tr1 cells. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 96-104.
22. Seité S, Zelenkova H, Martin R. Clinical efficacy of emollients in atopic dermatitis patients - relationship with the skin microbiota modification. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2017; 10: 25-33.
23. Martin H, Laborel-Préneron E, Fraysse F, ve ark. *Aquaphilus dolomiae* extract counteracts the effects of cutaneous *S. aureus* secretome isolated from atopic children on CD4(+) T cell activation. *Pharm Biol* 2016; 54: 2782-2785.
24. Gonzalez ME, Schaffer JV, Orlow SJ, ve ark. Cutaneous microbiome effects of fluticasone propionate cream and adjunctive bleach baths in childhood atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 481-493.

25. Eriksson S, van der Plas MJ, Mörgelin M, Sonesson A. Antibacterial and antibiofilm effects of sodium hypochlorite against *Staphylococcus aureus* isolates derived from patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2017; 177: 513-521.
26. Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu BH, ve ark. *Propionibacterium acnes* strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 2152-2160.
27. Akaza N, Akamatsu H, Numata S, ve ark. Microorganisms inhabiting follicular contents of facial acne are not only *Propionibacterium* but also *Malassezia* spp. *J Dermatol* 2016; 43: 906-911.
28. Dreno B, Martin R, Moyal D, Henley JB, Khammari A, Seité S. Skin microbiome and acne vulgaris: staphylococcus, a new actor in acne. *Exp Dermatol* 2017; 26: 798-803.
29. Johnson T, Kang D, Barnard E, Li H. Strain-level differences in porphyrin production and regulation in *propionibacterium acnes* elucidate disease associations. *mSphere* 2016; 1: e00023-15.
30. Wang Y, Kuo S, Shu M, ve ark. *Staphylococcus epidermidis* in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of *Propionibacterium acnes*: implications of probiotics in acne vulgaris. *Appl Microbiol Biotechnol* 2014; 98: 411-424.
31. Liu J, Yan R, Zhong Q, ve ark. The diversity and host interactions of *Propionibacterium acnes* bacteriophages on human skin. *ISME J* 2015; 9: 2078-2093.
32. Jahns AC, Lundskog B, Ganceviciene R, ve ark. An increased incidence of *Propionibacterium acnes* biofilms in acne vulgaris: a case-control study. *Br J Dermatol* 2012; 167: 50-58.
33. Feuillolay C, Pecastaings S, Le Gac C, ve ark. A *Myrtus communis* extract enriched in myrtucummulones and ursolic acid reduces resistance of *Propionibacterium acnes* biofilms to antibiotics used in acne vulgaris. *Phytomedicine* 2016; 23: 307-315.
34. Wunoo S, Saising J, Voravuthikunchai SP. Rhodomycetone inhibits lipase production, biofilm formation, and disorganizes established biofilm in *Propionibacterium acnes*. *Anaerobe* 2017; 43: 61-68.
35. Sivasankar C, Maruthupandiyam S, Balamurugan K, James PB, Krishnan V, Pandian SK. A combination of ellagic acid and tetracycline inhibits biofilm formation and the associated virulence of *Propionibacterium acnes* in vitro and in vivo. *Biofouling* 2016; 32: 397-410.
36. Gao Z, Tseng CH, Strober BE, Pei Z, Blaser MJ. Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions. *PLoS One* 2008; 3: e2719.
37. Fahlén A, Engstrand L, Baker BS, Powles A, Fry L. Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin. *Arch Dermatol Res* 2012; 304: 15-22.
38. Fry L, Baker BS, Powles AV, Fahlen A, Engstrand L. Is chronic plaque psoriasis triggered by microbiota in the skin? *Br J Dermatol* 2013; 169: 47-52.
39. Martin R, Henley JB, Sarrazin P, Seité S. Skin microbiome in patients with psoriasis before and after balneotherapy at the thermal care center of La Roche-Posay. *J Drugs Dermatol* 2015; 14: 1400-1405.
40. Takemoto A, Cho O, Morohoshi Y, Sugita T, Muto M. Molecular characterization of the skin fungal microbiome in patients with psoriasis. *J Dermatol* 2015; 42: 166-170.
41. Gomez-Moyano E, Crespo-Erchiga V, Martínez-Pilar L, ve ark. Do *Malassezia* species play a role in exacerbation of scalp psoriasis? *J Mycol Med* 2014; 24: 87-92.
42. Jagielski T, Rup E, Ziółkowska A, Roeske K, Macura AB, Bielecki J. Distribution of *Malassezia* species on the skin of patients with atopic dermatitis, psoriasis, and healthy volunteers assessed by conventional and molecular identification methods. *BMC Dermatol* 2014; 14: 3.
43. Zomorodian K, Mirhendi H, Tarazooie B, Zeraati H, Hallaji Z, Balighi K. Distribution of *Malassezia* species in patients with psoriasis and healthy individuals in Tehran, Iran. *J Cutan Pathol* 2008; 35: 1027-1031.
44. Price LB, Liu CM, Frankel YM, ve ark. Macroscale spatial variation in chronic wound microbiota: a cross-sectional study. *Wound Repair Regen* 2011; 19: 80-88.
45. Gardner SE, Hillis SL, Heilmann K, Segre JA, Grice EA. The neuropathic diabetic foot ulcer microbiome is associated with clinical factors. *Diabetes* 2013; 62: 923-930.
46. Ammons MC, Morrissey K, Triplet BP, ve ark. Biochemical association of metabolic profile and microbiome in chronic pressure ulcer wounds. *PLoS One* 2015; 10: e0126735.
47. Canesso MC, Vieira AT, Castro TB, ve ark. Skin wound healing is accelerated and scarless in the absence of commensal microbiota. *J Immunol* 2014; 193: 5171-5180.
48. Kalan L, Loesche M, Hodkinson BP, ve ark. Redefining the chronic-wound microbiome: fungal communities are prevalent, dynamic, and associated with delayed healing. *MBio* 2016; 7: e01058-16.
49. Zhang M, Jiang Z, Li D, ve ark. Oral antibiotic treatment induces skin microbiota dysbiosis and influences wound healing. *Microb Ecol* 2015; 69: 415-421.
50. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, ve ark. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 619-644.
51. Kathju S, Lasko LA, Stoodley P. Considering hidradenitis suppurativa as a bacterial biofilm disease. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012; 65: 385-389.