

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAKARYA TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK SPONTAN ÜRTİKER HASTALARINDA
BAĞIRSAK MİKROBİYOMUNUN
METAGENOMİK DNA PROFİLİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. GÜLCAN YÜKSEKAL

EYLÜL-2019

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK SPONTAN ÜRTİKER HASTALARINDA
BAĞIRSAK MİKROBİYOMUNUN
METAGENOMİK DNA PROFİLİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. GÜLCAN YÜKSEKAL

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Gör. BAHAR SEVİMLİ DİKİCİER

EYLÜL-2019

ONAY

Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Anabilim Dalı doktora programı çerçevesinde ve
danışmanlığında doktora öğrencisitarafından tez
başlığı

“
.....
.....”

olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı .../.../.....tarihinde yapılarak
aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “/Doktora Tezi” olarak kabul edilmiştir.

İmza

Unvanı Adı Soyadı

JÜRİ BAŞKANI

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.....

Enstitü Müdürü

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 30/07/2018 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

.../.../...

Arş. Gör. Dr. Gülcan Yüksekak

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Ana Bilim Dalı uzmanlık eğitim süresince bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım aynı zamanda tez danışmanım olan anabilim dalı başkanımız değerli hocam **Dr. Öğr. Gör. Bahar Sevimli Dikicier'e**,

Eğitimim sırasında bilgi, emek ve deneyimlerini paylaşan değerli hocam **Doç. Dr. Berna Solak'a**,

Mesleğimde temellerimi atan, beni en iyi şekilde eğiterek yolumu aydınlatan Başkent Üniversitesi Tıp Fakóltesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'ndan değerli hocalarım **Prof. Dr. Deniz Seçkin, Prof. Dr. A. Tülin Güleç, Doç. Dr. N. Deren Özcan, Dr. Öğr. Gör. Arzu Karataş Toğral'e**,

Tezimin planlanmasından sonuçlanma aşamasına kadar olan süreçteki katkılarından dolayı Sakarya Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan **Prof. Dr. Mustafa Altındış'e, Prof. Dr. Mehmet Köroğlu'na ve Uzm. Mikrobiyolog Kerem Yılmaz'a**,

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili **annem, babam ve kardeşlerime**,

Sabrı ve sevgisiyle bu süreçte en büyük yardımcım olan yol arkadaşım, değerli eşim **Eyüp Yüksekak'a**,

En çok da; beraber geçireceğimiz zamanlardan kısmak zorunda kaldığım, en büyük hoşgörüyü gösteren canım oğlum **Ömer Turan Yüksekak'a**,

Sevgili asistan arkadaşlarım, kliniğimizin uzman, hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülcan Yüksekak

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	1
TEŞEKKÜR.....	2
İÇİNDEKİLER	3
KISALTMA VE SİMGELER.....	5
TABLOLAR	6
ŞEKİLLER.....	7
EKLER.....	8
ÖZET.....	9
SUMMARY	11
1.GİRİŞ VE AMAÇ	13
2.GENEL BİLGİLER	15
2.1. ÜRTİKER TANIM.....	15
2.2. TARİHÇE.....	15
2.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	15
2.4. SINIFLAMA	16
2.4.1.Akut Ürtiker	17
2.4.2. Kronik Ürtiker	17
I.Kronik spontan ürtiker	17
II.Kronik indüklenebilir ürtiker	17
2.5. ETİYOLOJİ.....	18
2.6. PATOGENEZ..	20
2.7. HİSTOPATOLOJİ	21
2.8. TANI	21
Otolog serum deri testi	22
2.9. AYIRICI TANI.....	22
2.10. ÜRTİKER ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	23
2.11. TEDAVİ.....	23

2.12. PROGNOZ	26
2.13. MİKROBİYOM	26
2.13.1. Mikrobiyota Analizleri	27
2.13.2. Deri Mikrobiyotası	28
2.13.3. Gastrointestinal Sistem Mikrobiyotası	29
2.13.4. Disbiyozis ve Hastalıklar.....	30
2.13.5. Bağırsak-Cilt Etkileşimi	32
2.13.6. Disbiyozis ve Cilt Dishemostazisi	34
2.13.7. Diyet ve Mikrobiyota	34
3. MATERYAL ve METOD	36
3.1. ETİK KURUL ONAYI	36
3.2. ÇALIŞMA GRUBU	36
3.3. FEKAL ÖRNEKLERİN TOPLANMASI.....	37
3.4. FEKAL ÖRNEKLERİN BRİSTOL SKORLAMASI ve pH ÖLÇÜMÜ	38
3.5. GENETİK MATERYAL(DNA) İZOLASYONU	38
3.6. 16S rRNA SEKANS ANALİZİ	38
3.7. BİYOİNFORMATİK ANALİZ	39
3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	39
4. BULGULAR.....	40
4.1. GÖNÜLLÜLERİN YAŞ/CİNSİYET DAĞILIMI.....	40
4.2. BRİSTOL SKORLAMASI SONUÇLARI	41
4.3. GAİTA pH SONUÇLARI	41
4.4. 16S rRNA SEKANS ANALİZLERİ.....	41
4.5. BESLENME ŞEKİLLERİ.....	45
4.6. İSTATİSTİK ANALİZLERİ.....	45
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	49
KAYNAKLAR	62
EK 1. Sakarya Üniversitesi Etik Kurulu Onayı	72
EK 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	73
EK 3. Mini Anket Formu	74
ÖZGEÇMİŞ	75

KISALTMA VE SİMGELER

GİS	Gastrointestinal Sistem
HMP	İnsan Mikrobiyom Projesi
KZYA	Kısa Zincirli Yağ Asidi
rRNA	Ribozomal RNA
OTU	Operasyonel Taksonomik Üniteler
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SIBO	Small Intestinal Bacterial Overgrowth
LPS	Lipopolisakkarit
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
KSÜ	Kronik Spontan Ürtiker
NSAİİ	Non-steroid anti-inflamatuar ilaç
AÜ	Akut ürtiker
KÜ	Kronik ürtiker
AÖ	Anjiyoödem
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
CRP	C-reaktif Protein
OSDT	Otolog Serum Deri Testi
ÜAS	Ürtiker Aktivite Skoru
FMT	Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu
F/B	Firmicutes/Bacteroidetes

TABLÖLAR

Tablo 1. Ürtiker sınıflaması

Tablo 2. Kronik ürtikerde tanısal testler

Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen kişilerin yaş/cinsiyet dağılımı

Tablo 4. Bristol skorlaması sonuçları

Tablo 5. Gaita pH farklılıkları

Tablo 6. İki grup arasında filum bazında ortalama bolluk yüzdeleri

Tablo 7. Çalışma kapsamındaki kişilerin beslenme şekilleri

Tablo 8. KSÜ hastalarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanan bakteriler

Tablo 9. Sağlıklı gönüllülerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanan bakteriler

ŞEKİLLER

Şekil 1. Disbiyotik ve sağlıklı GİS mikrobiyomu

Şekil 2. Bağırsak-cilt aksı

Şekil 3. Mikrobiyota metabolik hastalık ilişkisi

Şekil 4. Bristol dışkı skalası

Şekil 5. Ölçülen mikrobiyal standartların bileşimi ve ZymoBIOMICS® mikrobiyal topluluk standartının teorik bileşimi

Şekil 6. Filum bazında dizi analiz sonuçları

Şekil 7. Cins bazında dizi analiz sonuçları

Şekil 8. Tür bazında dizi analiz sonuçları

Şekil 9. Beta çeşitlilik sonuçları

Şekil 10. Alfa çeşitlilik sonuçları

Şekil 11. KSÜ tanılı hastalar ve sağlıklı gönüllülerde yüksek oranda saptanan bakteriler: Lefse analizi ve LDA score

Şekil 12. KSÜ tanılı hastalar ve sağlıklı gönüllülerde yüksek oranda saptanan bakteriler: Cladogram

EKLER

Ek 1. Sakarya Üniversitesi Etik Kurulu Onayı

Ek 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Ek 3. Mini Anket Formu



ÖZET

Giriş ve Amaç: Bağırsak mikrobiyomu (mikroorganizmaların genetik materyalinin tamamı); gastrointestinal sistemimizde (GİS) bulunan geniş bir bakteri, virüs, mantar ve protozoa topluluğudur. İntestinal mikrobiyotanın yararlı bakterilerinin bazı vitamin ve aminoasitlerin üretimi, bağışıklık sisteminin gelişmesi ve aktif halde tutulması gibi pek çok önemli görevi vardır. Disbiyozis, herhangi bir nedenle mikrobiyota kompozisyonunun değişmesi veya bozulması ve buna bağlı olarak fonksiyonlarının kaybolmasıdır. Diyet, ilaçlar (antibiyotikler, proton pompa inhibitörleri vb.), alkol, sigara ve beslenme alışkanlıkları gibi çeşitli etkenler intestinal mikrobiyotayı olumsuz etkileyebilmekte ve disbiyozise neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda bağırsak disbiyozisi; diyabet, hipertansiyon, obezite, otizm, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve depresyon gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilmektedir. Mikrobiyom analizleri; akne vulgaris, sedef hastalığı ve atopik dermatit gibi bazı dermatolojik hastalıkların patogenezi için de kullanılmıştır. Dermatolojik hastalıkların patogenezi deri mikrobiyomunun dışında bağırsak mikrobiyomunun da rol oynadığı ortaya konulmuştur.

Kronik ürtiker altı haftadan uzun süren, eritemli, ödemli, kaşıntılı plaklarla seyreden, bazen anjiyoödemle eşlik ettiği bir deri hastalığıdır. Toplumun neredeyse %1'ini etkiler, bu hastaların yaklaşık 2/3'ünü kronik spontan ürtiker (KSÜ) hastaları oluşturur. Kronik spontan ürtiker etiyolojisinde ilaçlar, gıdalar, enfeksiyonlar, sistemik hastalıklar gibi pek çok neden yer alabilirken idiyopatik de olabilir. Kronik spontan ürtiker, uyku bozukluğu ve iş gücü kaybına neden olarak yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Bu çalışmada, etiyolojisi açıklığa kavuşmamış olan KSÜ hastalığı ile bağırsak mikrobiyomu arasındaki olası ilişkinin sağlıklı bireylerle karşılaştırılarak belirlenmesi, KSÜ patogenezi ışık tutulması, yeni tanı ve tedavi yaklaşımlarına yardımcı olunması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bilinen bir sistemik ve/veya dermatolojik hastalığı olmayan, benzer yaş grubunda olan, en az 4 haftadır ilaç (antibiyotik, proton pompası inhibitörü vb), probiyotik/prebiyotik kullanmamış olan 20 KSÜ hastası ve kontrol

grubu olarak aynı şartları taşıyan 10 sağlıklı birey bu çalışmaya dahil edilmiştir. Fekal örneklerden nükleik asit izolasyonunu takiben bakteriyel 16S ribozomal RNA (rRNA) geni hedef dizilemesi, universal bakteri 16S primerleri (V3-V4) kullanılarak Illumina MiSeq sistemi ile gerçekleştirilmiştir. Biyoinformatik işlemlerden sonra istatistiksel analizler (LefSe, alfa ve beta çeşitlilik) yapılmıştır. Varsayılan ayarlarla ($p < 0.05$ ve LDA skoru > 2) gruplar arasında önemli farklılık gösteren taksonlar belirlenmiştir.

Bulgular: Kronik spontan ürtiker hastalarındaki Firmucites/Bacteroidetes oranının sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptandı (KSÜ hastalarında;0.95, sağlıklı gönüllülerde;1,69). Kronik spontan ürtiker hastalarında; Bacteroidetes Filumu ile Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Clostridiaceae family ve Intestinibacter, Megasphaera, Sutterella genus üyesi bakterilerin anlamlı düzeyde artmış olduğu görüldü ($p < 0.05$ ve LDA skoru > 2). Sağlıklı gönüllülerde ise; Bifidobacteriaceae, Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Veillonellaceae, Prevotellaceae, Coriobacteriaceae family ile Clostridiales order ve Succinivibrio genus üyesi bakteriler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek oranda saptanmıştır ($p < 0.05$ ve LDA skoru > 2). Alfa çeşitlilik analizinde, iki grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (PD, Shannon ve Simpson indekslerine göre). Beta çeşitlilik analizinde iki grup arasında farklılık saptanmıştır (PC1 maksimum varyasyon oranı; Bray-Curtis Plot; %22.23, Bray Curtis Plot (Genus Level); %35.79).

Sonuç: Dizi analizi sonuçlarında göre; KSÜ hastalarında Bacteroidetes, sağlıklı gönüllülerde ise Actinobacteria filumu üyeleri anlamlı oranda yüksek ve Firmucites/Bacteroidetes oranı ise KSÜ hastalarında daha düşük bulunmuştur. Sonuçta; KSÜ hastalığı ile bağırsak disbiyozisi arasında ilişki olduğu saptanmış olup, KSÜ patogenezinde disbiyozis önemli bir etken olarak değerlendirilebilir ve tedavide prebiyotik veya probiyotikler denenebilir. Literatürde bu konuyu irdeleyen yalnızca bir çalışmaya ulaşılabildiğinden, daha büyük ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: kronik spontan ürtiker, mikrobiyota, 16s rRNA, disbiyoz, mikrobiyom

SUMMARY

Introduction and Aim: Intestinal microbiome (all of the genetic material of microorganisms) is a large collection of bacteria, viruses, fungi and protozoa in our gastrointestinal (GIS) tract. The beneficial bacteria of intestinal microbiota have many important tasks such as the production of certain vitamins and amino acids, the development and maintenance of the immune system. Dysbiosis can occur if the gut microbiota changes or is damaged for any reason. Various factors such as diet, drugs (antibiotics, proton pump inhibitors, etc.), alcohol and smoking can affect gut microbiota negatively and cause dysbiosis. According to studies, gut dysbiosis is associated with many diseases such as diabetes, hypertension, obesity, autism, inflammatory bowel diseases and depression. Microbiome analyzes were also used to reveal the pathogenesis of some dermatological diseases such as acne vulgaris, psoriasis and atopic dermatitis. In addition to the skin microbiome, gut microbiome has a role in the pathogenesis of dermatological diseases.

Chronic urticaria is a dermatologic disease with erythematous, edematous, itchy plaque, sometimes accompanied by angioedema, lasting more than six weeks. It affects almost 1% of the population and approximately 2/3 of these patients form chronic spontaneous urticaria (CSU). Etiologic factors such as drugs, foods, infections, systemic diseases may lead to CSU, or it may also be idiopathic. CSU affects the quality of life seriously in terms of causing sleep disorder and loss of labor.

In this study, we aimed to determine the possible relationship between CSU and gut microbiome, regarding the pathogenesis of CSU and to help new diagnosis and treatment approaches.

Material and Method: 20 patients with CSU and 10 age and sex matched healthy individuals were included in the present study. Both groups had not used a drug (antibiotics, proton pump inhibitors, etc.) or a probiotic/prebiotic that could affect gut microbiota for at least 4 weeks. After nucleic acid isolation from faecal samples, bacterial 16S ribosomal RNA (rRNA) gene target sequencing was performed with the Illumina MiSeq system using universal bacterial 16S primers (V3-V4). Statistical

analyses (LefSe, alpha and beta diversity) were performed after bioinformatics. The default settings ($p < 0.05$ and LDA score > 2) identified taxa that differed significantly between the groups.

Results: The rate of Firmucites/Bacteroidetes in CSU patients was found to be lower than in the healthy control group (0.95 in CSU patients, 1.69 in healthy volunteers). Patients with CSU; Bacteroidetes phylum and Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Clostridiaceae family and Intestinibacter, Megasphaera, Sutterella genus member bacteria were significantly increased ($p < 0.05$ and LDA score > 2). In healthy volunteers, Bifidobacteriaceae, Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Veillonellaceae, Prevotellaceae, Coriobacteriaceae family and Clostridiales order and Succinivibrio genus bacteria were found to be statistically significantly higher ($p < 0.05$ and LDA score > 2). There was no significant difference at the alpha diversity between the two groups. Beta diversity analysis showed a difference between the two groups (PC1 maximum variation rate; Bray-Curtis Plot; 22.23%, Bray Curtis Plot (Genus Level); 35.79%).

Conclusion: According to the results of series analysis; Bacteroidetes in patients with CSU and Actinobacteria phylum in healthy volunteers were significantly higher and Firmucites/Bacteroidetes ratio was lower in CSU patients.

As a result, there is a relationship between CSU disease and gut dysbiosis. Dysbiosis can be considered as an important factor in the pathogenesis of CSU and prebiotic or probiotics may be included in the treatment. In the English literature, only one study is published examining the association of CSU and gut microbiota.

Keywords: chronic spontaneous urticaria, microbiota, 16s rRNA, dysbiosis, microbioma

GİRİŞ VE AMAÇ

Ürtiker, popülasyondaki bireylerin yaklaşık %20'sinin hayatının bir döneminde karşılaştığı oldukça yaygın kutanöz vasküler bir reaksiyondur, halk arasında kurdeşen olarak da bilinir (Maurer et al. 2011). Ürtiker; ürtika denilen kaşıntılı ve ödemli papül/plaklarla, derin dermis veya subkutis tutulumuna bağlı anjiyoödem ile ya da her ikisinin birden gelişimiyle kendini gösterebilir. Döküntüler bir bölgede saatler içerisinde belirir ve o bölgede 24 saatten kısa sürede iz bırakmadan geriler (Zuberbier T. 2008).

Ürtiker, semptomların seyrine ve altta yatan etiyojiye göre sınıflandırılabilir. Deri semptomlarının süresinin 6 haftadan az olması akut ürtiker olarak tanımlanırken, 6 hafta ya da daha uzun sürmesi ise kronik ürtiker (KÜ) olarak adlandırılır. Kronik ürtiker de kendi içinde KSÜ ve indüklenbilir ürtiker olmak üzere iki alt gruba ayrılır (Wedi B. 2008, Kocatürk Göncü ve ark. 2016). Toplumda prevalansı neredeyse %1 olan ürtiker hastaların yaklaşık 2/3'ünü KSÜ hastaları oluşturur. KSÜ etiyojisinde ilaçlar, gıdalar, enfeksiyonlar, sistemik hastalıklar gibi pek çok neden yer alabilirken idiyopatik de olabilir. KSÜ patogenezi hakkında pek çok çalışma yapılmış olmakla birlikte, kesin olarak ispatlanmış bir neden ve mekanizma halen bilinmemektedir. Bu nedenle KSÜ etiyojisi ve patogeneziye yönelik araştırmalar önemini korumaktadır (Mathelier-Fusade P. 2006, Saini SS et al. 2014).

Tıp alanında heyecan verici bir araştırma alanı olan bağırsak mikrobiyomunun, insan sağlığı ve hastalığı üzerine etkisi yakın bir geçmişte ortaya çıkmıştır. Mikrobiyota vücudumuzda yaşayan tüm mikroorganizmalara verilen isimdir. Mikrobiyom (flora) ise bu organizmaların genetik materyalinin tamamıdır. Mikrobiyota milyarlarca bakteri, mantar ve tek hücrelilerden (prokaryot) oluşur (Costello EK et al. 2012, Alkan Ş. 2017). Mikrobiyota elemanlarından en önemlilerini sayıca ve tür olarak üstün olan bakteriler oluşturur. İnsan gastrointestinal sisteminde, binden fazla farklı türden oluşan 100 trilyondan fazla bakteri koloni halinde bulunur (Moschen et al. 2012). İntestinal mikrobiyomun organizmalarının büyük bir kısmı, *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* filumuna aittir (Ahmad and Akbar. 2016). İntestinal mikrobiyotanın

yararlı bakterilerinin bazı vitamin ve aminoasitlerin üretimi, bağışıklık sisteminin gelişmesi ve aktif halde tutulması gibi pek çok önemli görevi vardır (Milani C. 2017). İntestinal mikrobiyotayı oluşturan diyet, ilaçlar vs gibi etkenlerden gastrointestinal floraya zarar verenler intestinal geçirgenliği değiştirirerek disbiyozise neden olur; disbiyozis de total toksik ve antijenik yükü arttırarak sistemik hastalıkları tetikler (The Human Microbiome Project Consortium. 2012, Barko PC et al. 2018). Dermatolojik hastalıklarla yapılan çalışmalar deri mikrobiyotasını belirlemeye yoğunlaşmıştır. Bir çok deneysel çalışmada, dermatolojik hastalıklar ile benzer mekanizmalarla ortaya çıkan bazı otoinflamatuvar hastalıklar incelenmiş, barsak mikrobiyotası varyasyonlarının dominant rolü oynadığını gösteren veriler elde edilmiştir. Song ve arkadaşları (2016) bağırsaklarda *Faecalibacterium p.* artışının bağırsak mukozasındaki florayı bozarak bağırsak epitelindeki enflamatuar süreci Th2 tip immün yanıt üzerinden tetiklediğini ve atopik dermatitin alevlenmesine neden olduğunu gözlemlemiştir. A. Rezazadeh ve arkadaşları (2018) yakın zamanda yaptıkları çalışmalarında kronik ürtikerli hastalar ve sağlıklı kontrollerde *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Bacteroides* bakterileri arasındaki sıklığı karşılaştırmıştır. Gruplar arasında bu bakterilerin bolluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemesine karşın sağlıklı grubun fekal örneklerinde *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* hastalara göre önemli derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla P = 0.038 ve 0.039).

Kronik spontan ürtiker, uyku bozukluğu ve iş gücü kaybına yol açabilen, hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir hastalıktır. Bu çalışmada, etiyolojisi açıklığa kavuşmamış olan KSÜ hastalığı ile bağırsak mikrobiyomu arasındaki ilişkinin sağlıklı bireylerle karşılaştırılarak belirlenmesi, KSÜ patogenezinin ışık tutulması, yeni tanı ve tedavi yaklaşımlarına yardımcı olunması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÜRTİKER TANIM

Ürtiker; yüzeysel dermisi tutan, ödemli, eritemli, kaşıntılı, farklı büyüklüklerde papül-plaklarla karakterize, geçici kutanöz vasküler bir reaksiyondur (Soter and Kaplan 2003). Ödem; derin dermisi, subkutan dokuları veya mukozaları tuttuğunda anjioödem adını alır (Charlesworth 1996, Black and Champion 1998). Altı haftadan kısa sürmesi akut ürtiker (AÜ), altı hafta ve daha uzun süre, haftanın çoğu gününde olması ise kronik ürtiker olarak tanımlanır. Semptomların altı haftayı geçtiği, ancak haftada iki günden daha az atak gözlenen durumlar için “epizodik KÜ” tanımı kullanılabilir (Wedi B. 2008).

2.2. TARİHÇE

Ürtiker ilk defa 18. yüzyılda isimlendirilmiştir. Ürtiker kelimesi latince *Urtica Dioica*'dan (ısırgan otu) gelmektedir. Ürtiker kelimesini ilk olarak Johan Peter Frank, 1771'de kullanmıştır. İnsanlık tarihi boyunca dikkat çeken bu hastalıktan Romalı Celsus, MÖ 30 yıllarında “*Aspridito*” adıyla bahsetmiştir (İşçimen ve Göksüğü 2002). Hippocrates, Pliny ve Celsus, sık görülen hastalıklar içinde ürtikerden bahsetmişlerdir (Champion 1988).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Ürtiker konusundaki epidemiyolojik veriler yeterli olmamakla birlikte zaman zaman birbiriyle uyumsuz özellikler de gösterebilir. Bu uyumsuzluklar genetik, coğrafi, ülkesel farklılıklar kadar; bilimsel çalışmaların özelliklerinden, niteliklerinden ve tanımlamalardan (idiyopatik, fiziksel, uyarılabilir ürtiker vs.) kaynaklanmaktadır (Kocatürk Göncü ve ark. 2016). Yaşamlarının belli bir döneminde insanların yaklaşık %15-20'sinin bir AÜ atağı geçirdiği belirlenmiştir (Zuberbier T and Maurer M. 2007). Dünya genelinde kronik ürtiker en sık 20-40 yaş arasında görülür ve kadınları erkeklere göre iki kat daha sık etkiler (Sanchez-Borges M. et al. 2012). Yaygın bir hastalık olan ürtikerin tahmini prevalansı %1 (%0,5-5)'dir (Viswanathan et al. 2012). Etkilenen bireylerin 1/2-3/4'ünün (bazı kaynaklara göre %66-93) KSÜ, yaklaşık 1/3'ünün ise fiziksel (uyarılabilir) ürtiker olarak saptandığı bildirilmektedir (Kocatürk Göncü ve ark. 2016). Daha çok genç erişkinleri etkileyen ve KÜ

olgularının %5-25'ini oluşturan “kronik uyarılabilir ürtiker” olgularındaki epidemiyolojik veriler yetersizdir. Kronik spontan ürtiker-fiziksel ürtiker (en sık semptomatik dermografizm ve geç basınç ürtikeri) birlikteliğinin oranının %10-50 arasında değişmektedir (Sanchez-Borges M. et al. 2012). Genel popülasyonun yaklaşık %20-25'i yaşamları süresince en az bir kez ürtiker ve/veya anjioödem atağı geçirmektedir (Najib et al. 2009, Maurer et al. 2011). Akut ürtiker kronik ürtikerden 2 kat fazla görülmektedir (Arıcan ve Kutluk 2005). Akut ürtiker genellikle çocuk ve genç erişkinlerde, kronik ürtiker ise daha çok orta yaşlı kadınlarda görülür. Olguların %40'ında tek başına ürtiker, %10'unda tek başına anjioödem, %50'sinde ise ürtiker ve anjioödem bir arada görülmektedir (Schafer and Ring 1993, Henderson et al. 2000).

2.4. SINIFLAMA

Patogenez üzerine yapılan yeni çalışmalardan elde edilen verilerin ışığında, hastalığın “endojen” yönünün ağırlığını vurgulamak ve tanımsal bir uzlaşma sağlamak açısından, son yıllarda “kronik idiyopatik ürtiker” ve “kronik otoimmün ürtiker” tanımlarından vazgeçilmiş, bunların yerine “kronik spontan ürtiker (KSÜ)” tanımı önerilmiştir. Belirli bir fiziksel veya diğer uyarıcıların varlığında ortaya çıkan ürtikerler de “uyarılabilir ürtiker” olarak tanımlanır (Zuberbier T. 2008). Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nun ürtiker sınıflaması için önerisi **Tablo 1**'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Ürtiker sınıflaması*		
Akut Ürtiker (<6 hf)	Kronik Ürtiker (≥6 hf)	
	Kronik spontan ürtiker	Kronik uyarılabilir ürtiker
		Semptomatik dermografizm
		Soğuk ürtikeri
		Geç basınç ürtikeri
		Solar ürtiker
		Sıcak ürtikeri
		Titreşim anjiyoödemi
		Kolinerjik ürtiker
		Akuajenik ürtiker
		Temas ürtikeri

2.4.1. Akut Ürtiker

Altı haftadan daha kısa süren, tek başına ya da anjioödemle eşlik ettiği spontan ürtikeryal lezyonlar olarak tanımlanır.

Ürtikeryal lezyonlar, ani ortaya çıkan, yüzeysel dermisi tutan, değişik büyüklüklerde keskin sınırlı, santral kabarıklık ve etrafında refleks bir eritemle çevrili, çoğu zaman kaşıntılı, bazen yanma hissi veren, deride iz bırakmadan 24 saat içinde kaybolan papül ve plaklarla karakterizedir. Anjioödem ise ani gelişen, derin dermis, subkutan doku ve mukoza tutulumu ile seyreden, deri renginde ya da eritemli, kaşıntıdan ziyade ağrı, uyuşukluk ve batma hissi veren ve 24 saatten daha uzun sürede (ortalama 72 saatte) gerileyen lezyonlarla karakterizedir (Zuberbier et al 2014).

2.4.2. Kronik Ürtiker

Kronik spontan ürtiker ve indüklenebilir ürtiker olmak üzere iki alt tipi vardır (Kocatürk Göncü ve ark. 2016).

I. Kronik spontan ürtiker

Altı hafta ve daha uzun süreli, bilinen ya da bilinmeyen bir nedene bağlı ortaya çıkan, tek başına ya da anjioödemle eşlik ettiği spontan ürtikeryal lezyonlar olarak tanımlanır. Erişkinlerde ortalama hastalık süresi 2-5 yıl arasında değişmektedir. Kronik ürtiker daha çok 20-40 yaş arasında görülür. Bunun yanında çocukların %0,1-3'ünde kronik ürtiker meydana gelebilmektedir (Kaplan 2002).

II. Kronik indüklenebilir ürtiker

Semptomatik dermografizm, soğuk, basınç, güneş ışığı, sıcak ve titreşim gibi spesifik uyaranlarla ortaya çıkan fiziksel ürtiker; egzersiz ve ısı değişiklikleri ile ortaya çıkan kolinerjik ürtiker; su ile ortaya çıkan akuajenik ürtiker; ve kontakt ürtiker indüklenebilir ürtiker tipleridir (Maurer et al 2013). Basınç ürtikeri dışında gelişen diğer fiziksel ürtiker tiplerinde, uyarıdan sonra dakikalar içinde kaşıntı ve ürtiker papüllerinin gelişimi ve uyarıcının uzaklaşmasından sonra en geç iki saat içinde kaybolması beklenir. İndüklenebilir ürtiker tanısının provakatif testlerle

doğrulanması önemlidir (Greaves 2000). İndüklenebilir ürtiker toplumun %2-5'inde, tüm kronik ürtiker hastalarının ise %35'inde görülmektedir (Dibbern and Dreskin 2004). En sık genç erişkinlerde görülür (Dice 2004).

2.5. ETİYOLOJİ

Etiyolojide çok sayıda faktör rol oynar, bu etkenlerden bazıları birincil neden iken, bazıları da lezyonların oluşumunu tetikleyen ve alevlenmesine neden olan sekonder sebeplerdir. Akut ürtiker ataklarından çocuklarda özellikle enfeksiyonlar ve gıdalar, erişkinlerde ise ilaçlar sorumludur; bu hastalarda önemli olan eşik değeri saptamaktır. Kronik ürtikerin ise %50'sinde neden bulunamaktadır (Zuberbier T and Maurer M. 2007).

Spontan ürtiker etiyojisinde başlıca: ilaçlar, gıdalar, gıda katkı maddeleri, enfeksiyonlar (bakteriyel, viral ve fungal) parazitik enfestasyonlar, allerjenler, iç hastalıkları, maligniteler ve diğer dermatolojik hastalıklar yer almaktadır (Mathelier-Fusade P. 2006)

İlaçlar: İlaçlar AÜ'de primer sebep olabilirken, KÜ'de daha çok lezyonların oluşumunu tetikleyen veya alevlendiren sebeptir. İlaçlara bağlı ürtiker erişkinlerde daha sıktır. Genellikle ürtikeryal lezyonlar alım yoluna bağlı olarak, dakikalar ya da saatler içinde ortaya çıksa da, ilaç alımından sonra herhangi bir zamanda da başlayabilir. Ancak sorumlu ajanın son iki hafta içinde kullanılmaya başlanmış olma ihtimali daha yüksektir.

En sık sebep olan ilaçlar; Aspirin (%1), NSAİİ (%0,1-%0,3), penisilin, sefalosporin, sülfonamid, izoniyazid, ACE inhibitörleri, barbituratlar, kontrast maddeler, opiat analjezikler, kodein'dir (Mathelier-Fusade P. 2006). Aspirin, olguların %30'unda KÜ şiddetlendirebilir. Özellikle KÜ'lü olgularda NSAİİ ve aspirin kullanımı önerilmemektedir (Kowalski ML et al. 2015). ACE inhibitörleri ürtikerden bağımsız olarak AÖ'ye neden olabilir (Kostis JB et al. 2005).

Gıda ve gıda katkı maddeleri: Gıdalar genellikle psödoallerjenik mekanizma ile ürtiker oluşturmaktadır. Gıdalara bağlı ürtiker çocuklarda daha sıktır. Antijenler deriye temas yolu ile de ürtiker oluşturabilirler (Önder ve Taşkapın 2008). Besinlerin neden olduğu IgE'ye bağlı alerjik reaksiyonların tek başına ürtikeryal döküntüye yol

açması ender bir durumdur. Genellikle orofarengeal kaşıntı, hışıltı, kusma ve karın ağrısı gibi diğer semptomların da eşlik etmesi beklenir. Besine bağlı ürtiker sorumlu besinin alınımını izleyen 90 dakika içinde gelişir (Powell et al. 2007).

Gıdalar ile AÜ arasında nedensel bir ilişki gösterilmiş olmasına rağmen aynı ilişki KÜ’de halen tartışmalıdır. Yapılan araştırmalar gıdaların AÜ’lü olguların %5,3’ünde sorumlu olduğunu göstermektedir. En sık suçlanan gıda maddeleri; süt ve süt ürünleri, balık ve kabuklu deniz ürünleri, mantar içeren peynirler, ceviz, fındık, yerfıstığı, bezelye, yumurta, çikolata, domates, kola, tahıl, meyve (çilek, muz, kivi vb.), baharatlar ve tatlandırıcılardır (Sicherer SH and Leung DY. 2011). Ürtiker doğrudan doğruya besin maddelerine değil, içerdikleri koruyucu maddeler ve renklendirici boyalara bağlı olarak da gelişebilir. Katkı maddeleri ise doğal veya sentetik olabilir. Doğal katkı maddelerinden en çok kullanılanlar, mayalar, salisilatlar, sitrik asit, yumurta ve balık albüminidir. Sentetik katkı maddeleri olarak başlıca tatrazin, diğer azo boyaları, benzoat, hidroksibenzoat ve sülfidlerdir (İşçimen ve Göksüğü 2002).

Enfeksiyonlar: Enfeksiyon etkenleri daha çok AÜ’e neden olmakla birlikte KÜ’e de yol açabilirler. Hepatit A, B, C, Epstein Bar Virus (EBV), koksakivirus, enterovirus, streptokoklar ve parazitler enfeksiyonlar başlıca etkenlerdir. Diş apsesi, idrar yolu enfeksiyonu ve Helicobacter Pylori (HP) varlığında da KÜ gelişebilmektedir (Burova et al. 1998). Candida enfeksiyonu çok nadiren de olsa ürtiker nedeni olarak tanımlanmıştır. İntestinal parazitler nadiren ürtikere neden olurlar ve genellikle eozinofili ile birlikte dirler. En çok suçlanan parazitler Giardia ve blastokistlerdir (Black and Champion 1998, Önder ve Taşkapan 2008). Enfeksiyonlar pediatrik AÜ olgularının yarısında etiyolojiden sorumlu tutulmaktadır. AÜ ile başvuran çocuk olgularda etiyolojide ilk düşünülmesi gereken etken viral enfeksiyonlardır ve özellikle streptokokların yaptığı üst solunum yolları enfeksiyonları ile ilişkili olabilmektedir (Odom et al. 2000).

Böcek sokmaları: Böcek sokmalarına bağlı lokal reaksiyonların yanı sıra bazı olgularda yaygın ürtiker, anafilaksi veya serum hastalığı gelişebilmektedir (Önder ve Taşkapan 2008).

Sistemik hastalıklar: Dahili hastalıklara bağlı ürtiker gelişme oranı %1.6'dır. KSÜ hastalarında normal popülasyona göre 2-3 kat daha fazla tiroid hastalığı görülmektedir. Yapılan araştırmalar otoimmün ürtiker ile otoimmün tiroidit arasında bir ilişki olduğunu vurgulamaktadır. Gastrit, reflü özofajit, safra yolları veya kesesi iltihabı ve nadiren bağ dokusu hastalıkları gibi non-enfeksiyöz kronik enflamatuvar süreçlerin ürtikerin bir nedeni olabileceği bildirilmiştir (Darlenski R et al. 2014). Lösemi, lenfoma gibi hematolojik maligniteler başta olmak üzere nadiren iç organ maligniteleri de ürtiker nedeni olabilmektedir. (Odom et al 2000, Önder ve Taşkapan 2008).

Respiratuar allerjenler: Polenler, küf sporları, tüylü hayvanların kepekleri ve diğer hava yoluyla gelen maddeler daha çok allerjik rinit ve astıma nedeni olmakla birlikte nadir olarak da akut ve kronik ürtiker oluşturabilirler. Bu tip ürtikerlerde rinit belirtileri yoktur veya çok azdır (Soter and Kaplan 2003).

Psikolojik faktörler: Tek başına ürtiker nedeni olabildikleri gibi, diğer nedenlere bağlı ürtikeri şiddetlendirebilirler (Önder ve Taşkapan 2008). Kronik ürtikerli hastalarda kortikotropin salıcı hormonun (CRH), CRH-R1 reseptörlerinde up-regulasyon olduğu, bunun da CRH'a bağlı deride mast hücre degranulasyonuna neden olduğu düşünülmektedir (Papadopoulou et al. 2005).

İdyopatik: Özellikle kronik spontan ürtiker hastalarının %50'inde etyoloji bilinmemektedir (Zuberbier T and Maurer M. 2007).

Otoimmünite: Histamin salgılatıcı otoantikorların saptanması ve bunların hastalığın aktivitesi ile ilişkisinin belirlenmesiyle son yıllarda otoimmün ürtiker oluşumu tanımlanmıştır (Grattan et al. 2002).

2.6. PATOGENEZ

Ürtiker mast hücre aracılı bir hastalıktır ancak mast hücre aktivasyonuna yol açan sinyaller çeşitlilik gösterir ve net olarak ortaya konulamamıştır, dolayısı ile ürtiker patogenezi henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Ürtiker plakları, başta histamin olmak üzere birçok mediatöre bağlı gelişen, Lewis'in üçlü cevabı olarak bilinen vazodilatasyon (eritem), damar permeabilite artışı (ödem) ve akson refleksi sonucu

eritemin genişlemesi ile ortaya çıkmaktadır (Mathelier-Fusade et al. 2001, Grattan et al. 2002).

Kronik ürtiker immünpatogenezini özetlersek: yüksek afiniteli IgE reseptörü (FcεRI) veya IgE'ye karşı oluşan fonksiyonel antikorlar damar içinde bazofil, dokuda mast hücreleri tarafından histamin salınımına neden olur. Aktif mast hücresi ve bazofiller birçok enflamatuvar mediyatör, kemokin ve sitokin salar. Aynı zamanda düşük afiniteli (FcεRII) reseptöre bağlanan antikorlar ile aktifleşen eozinofiller doku faktörü aracılığı ile koagülasyon yolağını başlatır. Trombinin ortaya çıkışı ile vazodilatasyon, vasküler permeabilitede artış ve doğrudan mast hücre degranülasyonu görülür. Deride birbirlerine yakın olarak konumlanan aktif T hücre-mast hücre teması, multifonksiyonel sitokin ve kemokin salınımı ile mast hücre aktivasyonuna katkıda bulunur (Kocatürk Göncü ve ark. 2016).

2.7. HİSTOPATOLOJİ

Ürtiker lezyonundan alınan biyopside yüzeysel dermisde ödem ve lenfositik infiltrat gözlenir. Anjioödemde ödem ve infiltrasyon derin dermis ve subkutan dokudadır. Her iki tabloda da venler dilatedir. Dermal infiltratta lenfositlerin yanı sıra eozinofil ve polimorf nükleer lökosit de görülebilir. İnfiltrat B-lenfositlerini ve natural killer hücrelerini içermez. Kronik ürtikerde vasküler endotelyumda E-sellektin saptanmıştır. Direkt immünflorasan incelemede immünglobulin ve komplemana rastlanmamıştır (Soter and Kaplan 2003).

2.8. TANI

Ürtiker tipik klinik özellikleri ile kolay tanı alabilen bir hastalık olmasına rağmen; sınıflandırma, takip ve tedavi seçenekleri açısından hekimi zorlayabilmektedir. Ürtiker ve anjioödemli her hastada öncelikle mutlaka geniş kapsamlı bir anamnez alınmalı ve sistemik muayene yapılmalıdır. Ayrıntılı anamnez; hastalık süresi, atak sıklığı, tek tek lezyonların süresi, fiziksel ürtiker nedenleri, anjioödem varlığı, keyifsizlik, baş ağrısı, abdominal ağrı, artralji, wheezing veya senkop gibi sistemik semptomların eşlik edip etmediği, tetikleyici faktörler (ilaç alımı, yiyecekler, geçirilmiş akut enfeksiyon, stres ve böcek sokması vb.), allerji ve atopi, özgeçmiş ve soygeçmiş, otoimmün hastalık, daha önceki tedaviler, bilinen yan etkiler ve

hastalığın hayat kalitesine etkileri gibi değerlendirmeleri kapsamalıdır. Tek başına ayrıntılı bir anamnezin etyolojiyi saptama olasılığı %72-86'dır (Kozel et al. 2002). Akut ürtikerde rutin tanısal tetkike gerek yoktur, KSÜ'de ise hasta öyküsüne göre sınırlı sayıda tetkik istenmelidir (**Tablo 2**). Fiziksel ürtikerlerde ise anamnezle saptanan fiziksel faktöre yönelik provakasyon testleri tanıda kullanılabilir (Darlenski R et al. 2012, Lang DM et al. 2013, Hide M et al. 2014).

Tablo 2. Kronik ürtikerde tanısal testler*		
Kronik ürtiker	Rutin tanısal tetkik	Öyküye dayalı ileri tanısal tetkikler
	Tam kan, ESH, CRP Şüpheli ilaçların Kesilmesi	Enfeksiyon hastalıkları (H. pilori vs.) - Tiroid hormon ve otoantikolarları - Uyarılabilir ürtikerler için deri testleri - Üç hafta süre ile psödoallerjensiz diyet - Otolog serum deri testi - Lezyonel deri biyopsisi
*Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016		

Otolog serum deri testi (OSDT):

OSDT, KSÜ'de otoantikolarların tespiti için in vivo test olarak kullanılmaktadır. Test yapılmadan önce klasik birinci kuşak antihistaminiklerin en az 3 gün, uzun etkili antihistaminiklerin, trisiklik antidepresanların ve fenotiyazin türevlerinin ise en az 7 gün önce kesilmiş olması gereklidir. Uzun süredir sistemik kortikosteroid ya da immünosüpressif ajan kullanmakta olan hastalarda da yalancı negatiflik olasılığı vardır (<http://www.turkdermatoloji.org> Erişim tarihi: 10 Ağustos).

OSDT'nin sensitivite ve spesifitesi yaklaşık %80'dir. OSDT aktif KSÜ'li hastaların % 50-60'ında pozitif saptanmış, KSÜ dışında kronik hastalığı olan hastalarda ya da sağlıklı vakalarda nadiren pozitif bulunmuştur (Sabroe et al 2002). Çoklu ilaç allerjisi sendromunda ve çoklu steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç duyarlılıklarında test sıklıkla pozitif sonuç vermektedir (Sabroe and Greaves 2006). Otolog serum yerine plazma kullanılmasının intradermal deri testi cevabında daha yüksek olarak pozitif sonuçlandığı bildirilmiştir (Kozel et al 2002).

2.9. AYIRICI TANI

Ürtiker lezyonları normalde 24 saat içinde belirip kaybolarak seyreder. Eğer 24-48 saatten uzun sürmekte, ağrı ve hassasiyet ön planda ise geç basınç ürtikeri veya

ürtiker dışı bir hastalık olan ürtikeryal vaskülit düşünölebilir. Ürtikeryal vaskülitte lezyonlar iyileşirken rezidüel pigmentasyon bırakır ve lezyonlara purpurik döküntüler eşlik eder. Ayrıca ürtikeryal vaskülitte karın ağrısı, eklem ağrısı gibi sistemik semptomlar ile hematüri, proteinüri ve kompleman düşöklüğü gibi sistemik bulgular eşlik edebilir. Kesin tanısı histopatolojik olarak konulur. Ürtiker papülünün lokalizasyonu, sayısı, şekli değişkendir ve sıklıkla ürtikerin ayırıcı tanısında yardımcı olmaz. Ancak kolinerjik ve akuajenik ürtikerin tipik küçük, monomorfik, kısa ömürlü ürtiker papülleri istisnadır. Ürtikersiz anjioödem göröldüğü, herediter ve edinsel anjioödem de ayırıcı tanıya girer. Düşök C4 düzeyleri herediter ve edinsel anjioödem için nonspesifik bir tarama testidir. Şüpheli durumlarda C1 esteraz düzeyini veya fonksiyonun gösteren testlere başvurulur. Ürtiker ayırıcı tanısında düşünölecek diğer hastalıklar; ilaca veya viral enfeksiyonlara bağlı makülopapüler döküntüler, polimorf ışık erupsiyonu, büllöz pemfigoidin ürtiker benzeri lezyonları, eritema multiforme, eritema annulare santrifujum, granuloma annulare, tinea corporis, sweet sendromu, Duhring'in ürtikeryal papülleri, otoinflamatuvar sendromlar ve böcek ısırılmalarıdır (Grattan et al 2002, Önder ve Taşkapan 2008).

2.10. ÜRTİKER ŞİDDETİNİN DEğERLENDİRİLMESİ

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için günümüzde yaygın olarak Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS) kullanılmaktadır (Mlynek A et al 2008). Hasta tarafından günlük doldurulan ÜAS, kabarıklık sayısını ve kaşıntı şiddetini içerir. Hastanın kontroller arasında nasıl olduğunu değerlendirebilmek için son 7 günü içeren ÜAS7 skorlamasının kullanılması önerilmektedir. ÜAS7'nin maksimum skoru 42'dir (Zuberbier T et al 2013). ÜAS'ın dezavantajı uyarılabilir ürtiker ve AÖ değerlendirememesidir.

2.11. TEDAVİ

Amaç tetikleyicilerin ortadan kaldırılması ve semptomların giderilmesidir. Akut ürtikerde nedenin belirlenmesi kolaydır; fakat KÜ'de hem nedenin belirlenmesi hem de belirlenen nedenin ortadan kaldırılması güç olabilir. Tedavide ilk ve en önemli basamak hasta doktor güven ilişkisinin sağlanmasıdır (Ortonne JP. 2011). Etiyolojiye yönelik araştırma yapılırken aynı anda semptomatik tedavi de başlanmalıdır. Nedene yönelik tedavi olguların az bir kısmında ürtikeri ortadan kaldırabilir. Topikal

antipruritikler, topikal steroidler ve soğuk kompresler faydalı bulunmamıştır ve önerilmez. Ürtikeri tetikleyebilecek ya da alevlendirebilecek etmenlerden sakınılması tüm ürtiker hastalarına önerilmelidir (Kocatürk Göncü Ve ark. 2016).

2.11.1. Antihistaminler

Ürtiker semptomlarının çoğu endotel hücrelerde ve sinirlerde bulunan H1 reseptörleri aracılığı ile oluşmaktadır. Bu nedenle H1 reseptör blokerleri tedavinin başlıca ilaçlarını oluşturmaktadır (Sharma M et al. 2015).

Kronik ürtiker tedavisinde: ikinci kuşak H1 antihistaminler önce standart dozda başlanır; KÜ’de ikinci kuşak H1 antihistaminlerin yüksek dozda daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Desloratadin, setirizin, levosetirizin, bilastin, feksofenadin ve rupatadinin önerilenden daha yüksek dozlarda etkinliklerinin arttığı gösterilmiştir ve son klavuzlarda standart doz yetersiz olduğunda 4 katına kadar doz artımı önerilmektedir (Zuberbier T et al. 2014). KÜ hastalarında antihistaminler ihtiyaç olduğunda değil her gün düzenli olarak kullanılmalıdır. Çocuk hastalarda; yan etki profili ve etkinliği nedeniyle ikinci kuşak H1 antihistaminler tercih edilmelidir. Gebelikte ve emzirme döneminde; Avrupa ve Amerika rehberlerinde B grubu olarak geçen loratadin, setirizin ve levosetirizin tercih edilmelidir (Bernstein JA. et al. 2014, Zuberbier T. et al. 2014).

Akut ürtikerde: antihistaminler 3-4 hafta boyunca düzenli olarak kullanılmalı ve ikinci kuşak H1 antihistaminler tercih edilmelidir. Hızlı etki istendiğinde veya sadece acil şartlarında bazı birinci kuşak antihistaminlerin paranteral formu kullanılabilir.

2.11.2. Lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA)

LTRA’lar özellikle astım ve kronik obstruktif akciğer hastalıklarında kullanılan, düşük yan etkili ve genel anlamda güvenli bulunan ilaçlardır. Bu nedenle özellikle montelukast, hem antihisteminlere yeterince yanıt vermeyen KSÜ’de, hem de dermografik ürtiker, soğuk ürtikeri, solar ürtiker ve geç basınç ürtikerlerinde ikinci kuşak antihisteminlerle kombine edilerek kullanılabilir (Kocatürk Göncü ve ark 2016).

2.11.3. Siklosporin

Kalsinörün inhibitörü olan siklosporinin etkinliğinde T hücre aracılı mekanizma ileri sürülmekle birlikte, bazofil ve mast hücre degranülasyonunu da baskıladığı bilinmektedir (Stellato C. et al 1992, Kaplan AP. 2012). Yetişkinlerde kullanım dozu 3-3,5 mg/kg/gün'dür. Kullanım süresi 3-6 ay ve gebelik kategorisi C'dir. KSÜ tedavisinde oldukça etkili bir ajan olan siklosporin, özellikle uzun süre kullanımda gelişebilecek yan etki riski nedeniyle yüksek doz antihistaminler ve omalizumab tedavisine dirençli KÜ olgularında tercih edilmelidir (Kocatürk Göncü ve ark 2016).

2.11.4. Omalizumab

IgE'ye karşı geliştirilmiş rekombinan humanize monoklonal IgG antikorudur. Kan ve interstisyel boşluktaki serbest IgE'yi bağlayarak mast hücre fonksiyonlarını azaltır ve eozinofil apoptozisini tetikler; ayrıca bazofillerden sitokin salınımını ve immün hücrelerin dokuya göçünü azaltır (Chang TW et al 2015). Subkutan olarak yirmi sekiz günde bir 300 mg dozda 6 ay süreyle uygulanır. Ara verilerek değerlendirilir, semptomlar devam ediyor ise tedavi aynı şekilde sürdürülür. Çocuklarda kullanımı deneyimli merkezlerde sınırlı olmakla birlikte iyi tolere edilmektedir, gebelik kategorisi B'dir. Yüksek doz antihistamin tedavisine rağmen semptomları devam eden KSÜ hastalarında FDA onaylı, etkin ve güvenilir tek tedavi seçeneğidir (Kocatürk Göncü ve ark. 2016).

2.11.5. Sistemik steroidler

Hem akut, hem de KÜ'de kısa sürede semptom kontrolü sağlamakla birlikte bilimsel kanıt değeri düşüktür. Sistemik steroidlerin akut alevlenme dönemlerinde maksimum 10 gün olacak şekilde kullanılması uygun bulunmuştur (Zuberbier T et al. 2013).

2.11.6. Diğer tedaviler

H-2 blokerler, immünsüpresif ajanlar, anti-enflamatuvar ilaçlar, IVIG, antikoagülan tedavi, fototerapi, otohemoterapi gibi alternatif tedaviler monoterapi veya kombine olarak denenmektedir. Dirençli olgularda faydalı sonuçlar bildirilebilmekle birlikte kanıt düzeyleri düşüktür (Kocatürk Göncü ve ark. 2016).

Antihistaminikler ve omalizumab KÜ tedavisinde onaylı tedavilerdir ve yeni tedavi yaklaşımlarına gerek vardır. Dupilumab, mepolizumab ve benralizumabın endikasyon dışı kullanımı, KÜ'de etkili olabilir ve bu ilaçların KSÜ için klinik

çalışmaları sürmektedir. Ligelizumab ve UB-221 gibi yeni IgE antikorlar tedavilerinin KSÜ'de kullanımı için faz III çalışması yapılmaktadır. Halen KÜ için geliştirilmekte olan diğer umut verici ilaçlar ise CRTh2 antagonisti, Siglec-8 (AK002) monoklonal antikor, Bruton'un tirozin kinaz inhibitörleri (Fenebrutinib ve Lou064) ve Syk inhibitörleridir. Nihai hedef, KÜ'yi önleyebilecek, seyrini değiştirebilecek ve KÜ'yi tamamen ortadan kaldıracak tedavilerin geliştirilmesidir (Kolkhir P et al 2019).

2.12. PROGNOZ

Akut ürtiker çoğunlukla kendini sınırlayan bir hastalıktır. Ancak anjiödem eşlik ettiği, anafilaksiye kadar gidebilen ağır olgular yaşamı tehdit eder. Kronik ürtikerde ise etyolojik ajanın çoğu kez saptanamaması, hastalığın kontrolünü ve tedavisini zorlaştırmaktadır. Buna bağlı hastalık uzun bir seyir göstermektedir. KSÜ'in literatürde belirtilen ortalama süresi 2-5 yıldır. Hastaların %30-%50'sinde 1 yıl içinde spontan remisyon oluşmakta %20'sinde ise hastalık 5 yıldan daha uzun sürmektedir. Kronik ürtiker hastanın yaşam kalitesini önemli derecede bozabilen bir hastalık olup, koroner kalp hastalıkları ile yaşam kalitesini aynı oranda etkilediği belirtilmektedir (Viswanathan et al. 2012). KSÜ'in hastaların yaşam kalitelerine etkisi dermatolojik yaşam kalite indeksi (DYKI) doldurularak hesaplanabilir (Öztürkcan ve ark. 2006).

2.13. MİKROBİYOM

Mikrobiyota vücudumuzda yaşayan tüm mikroorganizmalara verilen isimdir. Mikrobiyom (flora) ise bu organizmaların genetik materyalinin tamamıdır. Mikrobiyota milyarlarca bakteri mantar ve tek hücrelilerden (prokaryot) oluşur. İnsan ve mikrobiyal genom birlikteliği hologenom olarak adlandırılmaktadır (Yıldırım AE et al. 2014). Son çalışmalara göre insan vücudu 10 trilyon hücreden oluşurken, kendi hücrelerinin yaklaşık 10 katı konakçı hücre barındırmaktadır (Whitman WB et al. 1988, Costello EK et al. 2012). Yani insan, %10 insan ve %90 mikrobiyal hücrelerin birleşiminden oluşan bir holobiont (süperorganizma)'dır (Yıldırım AE et al. 2014). Bu da taşıdığımız toplam DNA'nın büyük çoğunluğunu oluşturan mikrobiyotanın önemini göstermektedir. Çevreye açılan her insan vücut yüzeyi ve çevreye açılan her bir vücut parçası bir mikrobiyoma sahiptir. Dolayısı ile

başta deri ve müköz membranlar olmak üzere dış kulak yolu, üst solunum yolu, GİS, üretra kanalının dışarıya açılan kısmı, eksternal genital organlar, eksternal göz (konjunktiva, göz kapağı) ve vajinanın bir mikrobiyomu vardır. Fetus uterus içindeyken sterildir, mikrobiyomu yoktur. İnsan doğumdan itibaren florasını oluşturmaya başlar (Wall R. et al. 2009, Milani C. 2017). Mikrobiyota elemanlarından en önemlilerini sayıca ve tür olarak üstün olan bakteriler oluşturur. İnsan derisinde 1 milyon/cm² bakteri yaşar. Bununla birlikte Malassezia türlerinin baskın olduğu mantar türleri; HPV, Poliomavirüs gibi virüsler ve demodeks gibi parazitler de başlıca deri flora elemanlarıdır (K. Kubiak et al. 2018). Mikrobiyota elemanlarının türü ve tam sayısı bireye özgüdür, bir nevi mikrobiyal parmak izidir (Ottman N. et al. 2012).

2.13.1. Mikrobiyom Analizleri

Mikrobiyom çalışmalarının başlangıcı çok eskiye dayanmamaktadır. 2007 yılının sonunda “İnsan Mikrobiyom Projesi” (Human Microbiome Project-HMP), mikrobiyota üzerindeki yayınların logaritmik bir artışına yol açmıştır (The Human Microbiome Project Consortium 2012, Sirisinha 2016). Uzun yıllar barsak mikrobiyomlarının taksonomik gruplarının veya özel türlerinin belirlenmesinde kültür bağımlı metodlar, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile birleştirilen metodlar, floresan in situ hibridizasyon (FISH) ve jel bazlı metodlar gibi yöntemler kullanılmıştır. Fakat son yıllarda ucuz, verimli, kültür bağımlı olmayan poligenetik metod ve 16S rRNA sekanslama gibi yeni nesil sekans analizlerinin kullanılması ile yeni türlerin tanımlanması ve sınıflandırılması hızlanmıştır (Claesson MJ. et al. 2009, Petrosino JF. Et al. 2009). Bu yeni yöntemlerin kullanılması ile yapılan araştırmalarda daha geniş kapsamlı mikrobiyomlar saptanmış ve sınıflandırılmıştır. 16S rRNA seçilme nedeni, bütün bakterilerde var olması, fonksiyonel olarak korunmuş olması ve yeterli hiper değişken veri tabanı içermesidir (DeLong and Pace 2001).

Mikrobiyom analizi, insan vücudu üzerindeki farklı bölgelerdeki mikroorganizma kompozisyonunun ayrıntılarını görmek için numune toplama, işleme, yeni nesil sekans dizilimi ve biyoinformatik analiz basamaklarından oluşan komplike bir sistemdir. Analiz için ilk olarak hastalardan ve sağlıklı / normal kontrollerden

örnekler alınır. Bu örnekler oral, vajinal veya fekal olabilir. Son yıllarda daha çok bağırsak mikrobiyomu üzerine çalışmalar yapılmaktadır (Kumar et al. 2014, Köroğlu 2017). Fekal örnekler diğer örneklerden farklı olarak talep edildiği an alınamamaktadır. Bu nedenle örneğin hastaların evlerinden hastaneye transportu önem taşımaktadır. Örnek oda sıcaklığında kalacak olursa aerobik bakterilerin lehine denge bozulacak ve bu da mikrobiyom analizinde yanlış sonuçlara neden olacaktır. Uygun alınmış örnekler DNA izolasyonu için işlem yapılincaya kadar stabilizatör solüsyonlar ile -20 veya -80 °C'de saklanabilir (Köroğlu 2017). Ayrıca, araştırmada diyet, antibiyotik veya PPI gibi ilaçların kullanımı ve vücut ağırlığı gibi mikrobiyomu etkileyebilecek hasta bilgilerini de alması sonuçların yorumlanmasında önemli yer tutmaktadır (Kumar et al. 2014, Köroğlu 2017).

Analiz için ilk olarak, biyolojik örnekten bakteriyel DNA izolasyonu yapılır. Sonrasında uygun primerler ile polimeraz zincir reaksiyonu ile bakteriyel 16S rRNA amplifikasyonu gerçekleştirilir. Oluşan amplikonlar, elektroforez veya hibridizasyon yöntemleri ile içerdikleri hiper değişken bölgelere göre ayrıştırılır (Kumar et al. 2014). 16S rRNA gen bölgelerinin klonlanması ve sekans analizleri, bakteriyel filogenetik araştırmalar için oldukça duyarlıdır. Bu teknikte, Sanger sekans yöntemleri kullanılır ve tür ve cins düzeyinde bakteriyel filogenetik analiz yapılabilmesini sağlar (Sanschagrin and Yergeau 2014).

2.13.2. Deri Mikrobiyotası

Vücudun en büyük, aynı zamanda yüzey alanı en geniş organı olan derinin florası, çevresel faktörlerden çok etkilenir ve bağırsak florasından çok daha fazla değişkendir. Deri diğer bireyler ve iç yüzeylere 10^6 /saat biyopartikül yaymaktadır. Dolayısı ile çevre ile sürekli bir mikrobiyal alışveriş vardır, bu durum mikrobiyal bulut (stratum microbiosum) olarak da adlandırılır (Meadow J.F. 2015, Musthaq S. 2018). Deri florasının; deri homeostazının sağlanması, yara iyileşmesi, doğal immün sistemin düzenlenmesi gibi pek çok görevi vardır (Musthaq S. 2018, The Human Microbiome Project Consortium. 2012). Örneğin normal deri mikrobiyotasında bulunan *S. epidermidis* (koagülaz negatif stafilkoklar: KNS) IL-1a sitokini oluşumunu uyararak derinin T lenfositlerinden IL-17A ve IFN γ salınımına neden olur ve *S. aereus* ve fungus enfeksiyonlarının gelişimini engeller (Linehan JL. 2018).

Deride bulunup amonyağı okside eden bakteriler ise terdeki nitratı nitrit ve nitrik oksit (NO) yıkararak kan basıncının dñzenlenmesi ve immñn regñlasyonda rol oynar (K. Kubiak 2018). Rozasealı hastaların deri florasında Demodex folliculorum sayısında sağlıklı bireylere gñre beş kat artış saptanmıştır (Berg M and Liden S. 1989). Demodeks akarlarının sebositleri indñkleyen biyoaktif molekñller salgıladığı gñsterilmiřtir ama bu molekñllerin rozasea patogenezinin neresinde olduğu henñz kesinleşememiştir. Lacey ve arkadaşları (2007) steroidle indñklenmiř rozasealı bir hastanın demodekslerinden bir gram negatif bakteri olan Bacillus oleronius'u izole etmiştir. Demodeks ilişkili bir bakterinin proinflamatuvar sñreçteki rolñnñ araştırmayı amaçladıkları bu çalışmada demodekslerden IL-10 molekñlñnñ salgılandığı saptanmıştır. IL-10 artışının akarların kendini koruma stratejinin bir sonucu olabileceği ve immñnopatoloji ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi dengeleyerek konakçı ve akar arasındaki mutualist ilişkiyi sağlıyor olabileceği bildirilmiştir (N. Lacey et al. 2018). Sonuç olarak deri mikrobiyotasında henñz pek çok bilinmeyen vardır ve ileri araştırmalar gerekmektedir.

2.13.3. Gastrointestinal Sistem Mikrobiyotası

Tıbbın babası olarak bilinen Hipokrat'ın tñm hastalıkların başladığı yer olarak nitelendirdiği GİS'te 10-100 trilyon mikroorganizma yaşar; bunların arasında 300-1000 bakteri tñrñ ve onların 3 milyon geni bulunur. Bu bakterilerin çoğu anaerobiktir ve kuru feçes ağırlığının yarısını oluştururlar. Bunlar, yararlı zararlı ve fırsatçı bakteriler olarak ayrılırlar (Costello EK et al. 2012, Bull MJ and Plummer NT. 2014). Bağırsaklarımızda bulunan 1000'den fazla bakteri tñrñnde ana filum; Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria ve daha az oranda Verrucomicrobia şeklinindedir. İntestinal mikrobiyotanın yararlı bakterileri; bazı gıdaların sindirim ve emilimine yardımcı olarak ilave enerji oluşumunda, proteinler-karbonhidratlar-yağlar-liflerin parçalanması ve sindirim kanalı boyunca taşınmasında, bazı vitamin (B ve K2 vitamini) ve aminoasitlerin ùretiminde, bağışıklık sisteminin gelişmesi ve aktif halde tutulmasında gñrevlidir (Sekirov I. et al. 2010, Milani C. 2017). GİS mikrobiyotası (kolonda 10^{14} 'e kadar, ince bağırsakta yaklaşık 10^6), deri, oral kavite ve diğer bñlge mikrobiyotalarına oranla oldukça stabildir. Bununla birlikte, konağın yaşı, doğum şekli, diyet alışkanlıkları, hijyen, antibiyotik kullanımı ve yaşadığı coğrafya gibi çevresel maruziyetlerle ònemli òlçñde

değişir (Sirisinha 2016). Bu etkenlerden gastrointestinal floraya zarar verenler intestinal geçirgenliği değiştirirerek disbiyozise neden olur; disbiyozis de total toksik ve antijenik yükü arttırarak sistemik hastalıkları tetikler (Barko PC. et al. 2018). Karşılaştırmalı olarak yapılan bağırsak mikrobiyomu analizleri sonucunda GİS mikrobiyomundaki değişiklikler ile ilişkilendirilmiş olan hastalıklardan başlıcaları: obezite, Tip1-2 diyabet, romatoid artrit, hipertansiyon, otizm, çölyak hastalığı ve allerjik tablolardır (Yılmaz ve Altındış 2017).

Gastrointestinal floranın önemi son zamanlarda özellikle *C. difficile* kolitinin tedavisinde kullanılan ve oldukça başarılı sonuçlar alınan fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT, bakteriyoterapi) ile daha çok dikkat çekmektedir. FMT “sağlıklı” bir donörden alınan dışkıının hastalıkla sonuçlanan değişmiş bir kolon mikrobiyomunu barındırdığına inanılan bir alıcıya transferi işlemidir (Yılmaz K. ve Altındış M. 2017). Yakın zamanda yapılan bir araştırmada 109 ülseratif kolitli hastaya kolonik transendoskopik enteral tüp ile FMT işlemi yapılmış ve hastaların % 74’ünde başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Ding X. et al. 2019).

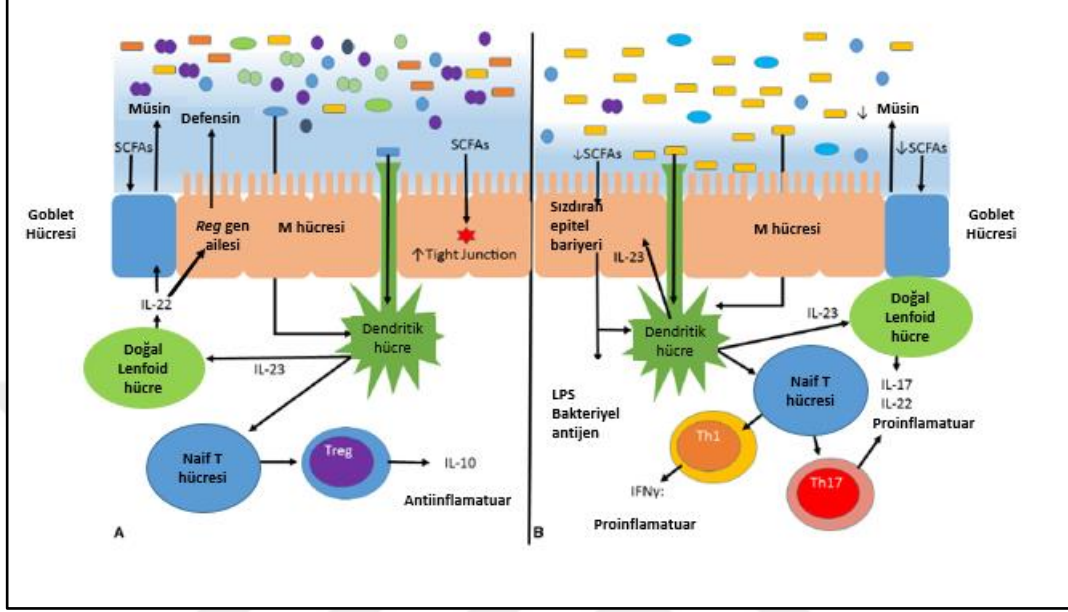
Sağlıklı insanlarda barsak mikrobiyotası Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria ve Verrucomicrobia olarak 6 bakteriyel sınıfa ayrılabilir. Bacteroidetes ve Firmicutes barsak mikrobiyotasının %90’nını oluşturur. Sınıf düzeyinde incelendiğinde daha sık görülen zorunlu anaerop Bacteroides, Eubacterium, Clostridium, Ruminococcus, Peptococcus, Peptostreptococcus, Bifidobacterium, Fusobacterium ve daha az sıklıkla fakültatif anaerop Escherichia, Enterobacter, Enterococcus, Klebsiella, Lactobacillus ve Proteus saptanmıştır (Suau A. et al. 1999).

2.13.4. Disbiyozis ve Hastalıklar

Birçok gastrointestinal ve sistemik hastalık, anormal bağırsak mikrobiyotası ile ilişkilendirilmektedir. Patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, mikrobiyom ile konakçı metabolik ve bağışıklık sistemleri arasındaki karmaşık etkileşimlerin olduğu düşünülmektedir (**Şekil 1**) (Barko et al. 2018).

Mukozal immünolojik hemostazın korunması milyarlarca zararsız mikroorganizma ve nadir, patojen istilacılar arasında ayırım yapılmasını gerektiren muazzam bir

görevdir. Hem doğal hem de adaptif immün yanıtlar, yabancı mikrobiyal ve diyet antijenlerine sürekli maruz kalma karşısında patojen kolonizasyonunu ve doğrudan lokal ve sistemik inflamatuvar yanıtları önlemeye çalışır (Barko et al. 2018).



Şekil 1. Disbiyotik ve sağlıklı GİS mikrobiyomu (Barko et al. 2018'dan uyarlanmıştır.)

i. Sağlıklı bireylerde;

- Pro- ve anti-inflamatuvar sinyaller, komensal organizmaların tanındığı ve tolere edildiği şekilde dengelenirken, patojenlerin mukus tabakasına ve alttaki epitelyumun içine girmesi engellenir.
- KZYA (SCFA, kısa zincirli yağ asiti) 'ları epitelyum sıkı bağlantılarını güçlendirir ve mukus tabakasının üretimini uyarır.
- Kommensal organizmalar, naif T-lenfositlerinin anti-inflamatuvar ve immünomodülatör sitokinleri salgılayan Treg hücrelerine olgunlaşmasını teşvik eden dendritik hücreler ve epitelyal M hücreleri tarafından kabul edilir.
- Lenfositler, antimikrobiyal defansinleri salgılamak için üstteki epitelyal hücreleri uyarır.

ii. Disbiyotik bireylerde;

- Disbiyozis yerleşik mikrobiyotadaki çeşitliliğin azalması ile karakterize edilir.

- Dendritik hücreler ve M hücreleri tarafından değişen bir antijenik ortamın tanınması, naif T hücrelerinin her ikisi de pro-enflamatuar sitokinleri salgılayan Th1 ve Th17 hücrelerine olgunlaşmasıyla sonuçlanır.
- Değiştirilmiş mikrobiyal metabolizma (Örneğin, azaltılmış KZYA üretimi), bağırsak mikrobiyal topluluklarını stabilize eden ve patojenler tarafından kolonizasyonu önleyen mukus tabakası gibi konakçı koruyucu faktörlerin bozulmasını teşvik eder.

GİS mikrobiyomu, sindirim sistemi hastalıkları üzerine bağırsak epiteli, peristaltizmi gibi birçok kilit noktadaki rolü ile etkilidir. Bunun dışında inflamasyon, bağışıklık sistemi, beslenme ve endokrin sistem üzerine olan etkileri nedeniyle, sindirim sistemi dışında da çok sayıda hastalığın patogeneğinde etkilidir (Björkstén 2001, Vrieze et al. 2010).

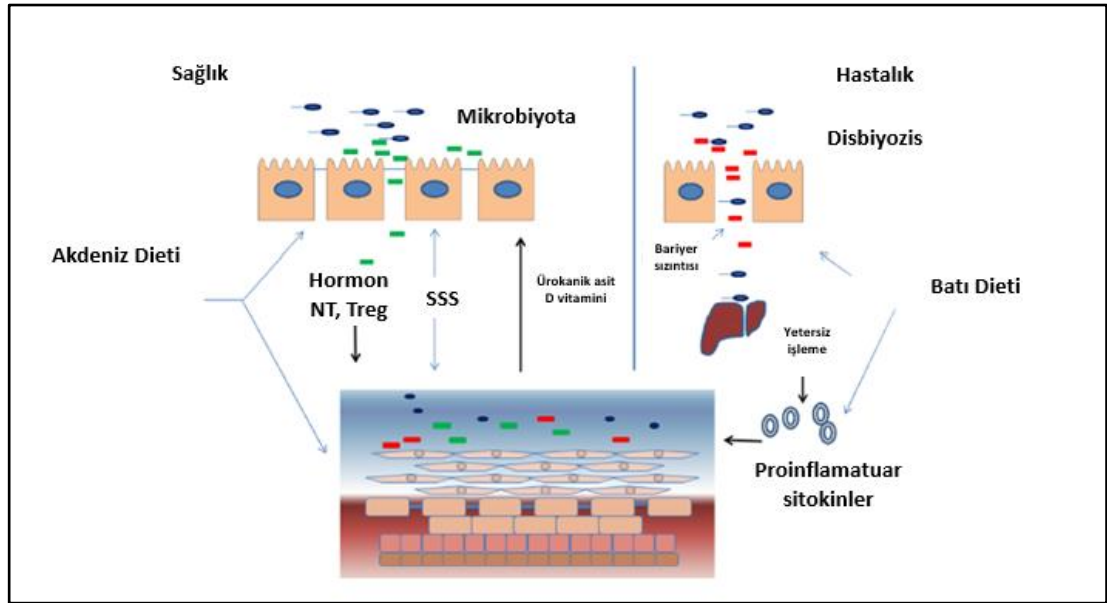
2.13.5. Bağırsak-Cilt Etkileşimi

Deri ve bağırsaklar immün ve endokrin sistemlere tamamen entegre olan kompleks immün ve nöroendokrin organlardır. Tüm organizmanın homeostazisi ve sağkalımı için her ikisinin de düzgün çalışması gereklidir (O'Neill et al. 2016).

Cilt-bağırsak etkileşimindeki olası mekanizmalar:

1. Bağırsak mikrobiyotası, hem yararlı hem de zararlı olabilecek etkileri olan molekülleri sentezlemek için büyük bir kapasiteye sahiptir, bu moleküller dolaşıma katılarak cilt gibi uzak bölgeleri etkileyebilir. Örneğin serbest fenol ve p-krezol bağırsak bakterileri tarafından özellikle de, *Clostridium difficile* tarafından üretilen aromatik amino asitlerin metabolitleridir. Günümüzde p-krezol disbiyotik bağırsak için biyobelirteçtir. Son zamanlardaki kanıtlar, serbest fenol ve p-krezolün dolaşıma erişebildiğini ve tercihen L-tirozin açısından zengin bir diyetle beslenen farelerin derisinde birikebildiğini göstermektedir. İn vitro veriler, p-krezol ve fenolün, keratinosit ekspresyonunu azalttığını, dolayısıyla epidermal farklılaşma ve epidermal bariyer fonksiyonunu etkileyebileceğini düşündürmektedir (Dawson et al. 2011, Miyazaki et al. 2014).

2. Metabolitlerin yanı sıra, bağırsak bakterileri de muhtemelen disbiyotik bağırsak vasıtasıyla dolaşıma girebilir ve cilde gidebilirler. Bu teori ile tutarlı olarak, son zamanlarda yapılan bir çalışmada intestinal bakterilerin DNA'sı, psoriatik hastanın plazmasından başarıyla izole edilmiştir. Karaciğerdeki fagositik Kupffer hücrelerinin normalde bağırsak komensal bakterileri ve bakteriyel ürünlerini yakaladıkları ve böylece sistemik inflamasyonu önledikleri bilinmektedir. Bununla birlikte, karaciğer güvenlik duvarında hasar, sistemik maruziyetin artmasına ve bağırsak komensallarına sistemik bağışıklık aktivasyonuna yol açar. Kupffer hücrelerinin işlev kaybının, bağırsak bakterilerinin sistemik dolaşıma girmesine ve sonradan deri patolojilerine yol açmasına ya da katkıda bulunmasına izin verdiği söylenebilir (Balmer et al. 2015, O'Neill et al. 2016).
3. Bağırsak mikrobiyotasının ciltte etkili olacak şekilde bağışıklık sistemini değiştirdiği fikri, fare modeli ve gönüllülerle yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Psoriazisli 26 hastada yapılan bir çalışmada, 6-8 hafta boyunca probiyotik takviyenin dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerin düzeylerine etkilerinin araştırılmıştır. Probiyotik takviyeli grupta, müdahale sonrasında CRP ve TNF-alfa seviyelerinde yüksek oranda azalma saptanmıştır (Groeger et al. 2013).



Şekil 2. Bağırsak-Cilt aksı (O'Neill et al. 2016'dan uyarlanmıştır).

i. Sağlıkta:

- Bağırsak ve mikrobiyota, dolaşıma girebilen ve cildi değiştirebilen metabolitleri, nörotransmitterleri ve hormonları üretir.
- Diyet bileşenleri, cilde hem doğrudan hem de mikrobiyota tarafından işlenerek erişebilir.
- Cilt de, D vitamini gibi bağırsakları modifiye edebilecek bir dizi kimyasal üretir.

ii. Disbiyozisde:

- Disbiyozis bazı bakteri ve toksinlerinin bağırsak bariyerinden sızmasına sistemik dolaşıma geçmesine neden olur.
- Karaciğerdeki yetersiz detoksifikasyon cilt için proinflatuar bir ortama neden olur (**Şekil 2**).

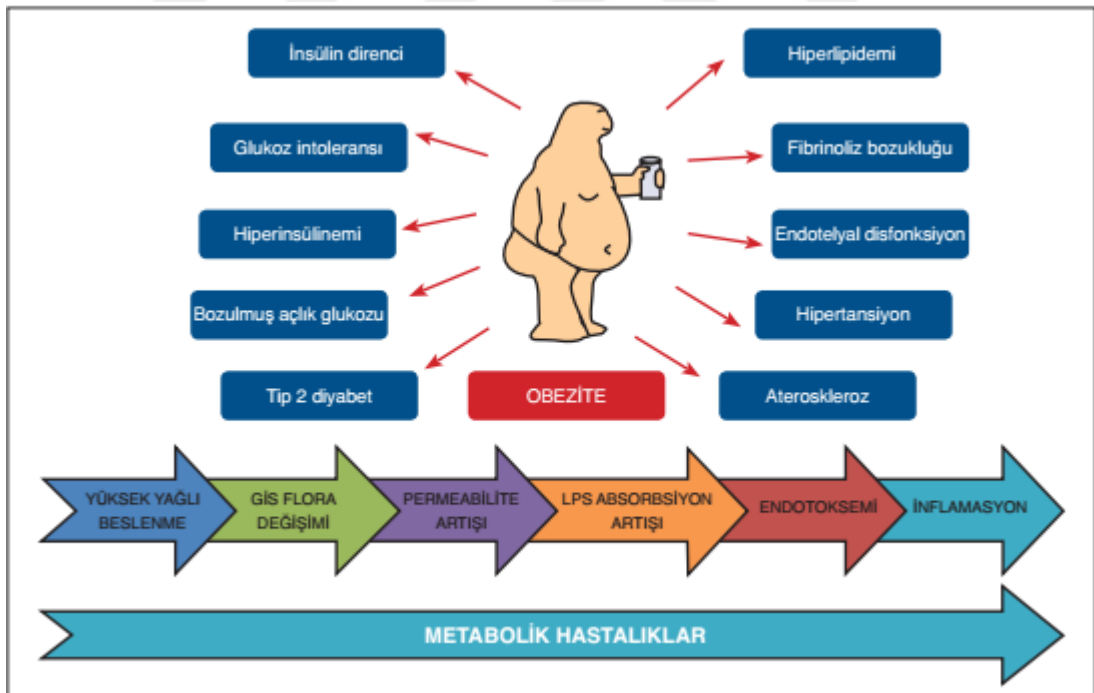
2.13.6. Disbiyozis ve Cilt Dishemostazisi

Bir mikrobiyal dengesizlik durumu olan bağırsak disbiyozu, cilt fonksiyonunu olumsuz etkileme potansiyeline sahiptir. Serbest fenol ve p-kresol gibi disbiyozis göstergesi kabul edilen metabolitler dolaşıma erişebilir, deride birikebilir, epidermal farklılaşmayı ve cilt bariyeri bütünlüğünü bozabilir (O'Neil et al. 2016). Gerçekten de, yüksek p-kresol serum seviyeleri, azaltılmış cilt hidrasyonu ve bozulmuş keratinizasyon ile ilişkilidir (Dawson et al. 2011, Miyazaki et al. 2014). İntestinal disbiyozis, artmış epitelyal geçirgenlik ile sonuçlanır, bu da daha sonra efektör T hücrelerinin aktivasyonunu tetikleyerek, bağırsıklık sistemini baskılayan düzenleyici T hücre dengesini bozar.

2.13.7. Diyet ve Mikrobiyota

Diyetin bağırsak mikrobiyotası çeşitliliği ve aktivitesi üzerinde kuvvetli bir etkisi vardır. Bilindiği üzere, gram negatif bakterilerin çoğu patojendir. Bu patojenite gram negatif hücre duvarındaki endotoksin özellikteki LPS (lipopolisakkarit) içeriğinden kaynaklanmaktadır. Çalışmalarda sağlıklı insanların kanında ölçülebilir düzeylerde LPS'ye rastlanması, LPS'nin devamlı olarak düşük oranda bağırsaktan emildiğini göstermektedir. Obez ve tip-2 DM'si olan olgularda yüksek yağlı beslenme sonucu plazmada LPS düzeyinin artması endotoksemi ve subklinik enflamasyona neden olur (**Şekil 3**). Mikrobiyotanın en önemli enerji kaynağı diyet ile alınan

karbonhidratlardır. Alınan ve sindirilemeyen polisakkaritlerden fermantasyon yolu ile asetat, propionat ve butirat gibi KZYA'ları oluşur. Selülozdan zengin lifler ise bakteriyel fermantasyona dirençlidir. Fermantasyon sonucu oluşan KZYA'ları konağın vücudunda çeşitli metabolik aktiviteleri başlatarak lipit ve glukoz sentezine katılır ve bu şekilde günlük kalorinin yaklaşık %10'u kadar ek kalori sağlarlar. KZYA ve G protein bağımlı protein mekanizması sayesinde, bağırsak mikrobiyotası, besinlerin emilimini ve depolanmasını artırarak metabolik hastalıkların gelişmesine katkıda bulunmaktadır (Brown AJ et al. 2003). Diyetin intestinal mikrobiyotaya etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, Afrika kırsalındaki (Burkino Faso) çocuklarla Avrupalı (İtalya) çocuklar karşılaştırılmış, Afrikalı çocukların bitkisel kaynaklı ve yüksek posalı diyetinin sağlıklı mikrobiyotayı korumada etkili olduğu ve Avrupalı çocuklara oranla bitkisel posa polisakkaritlerini parçalayan enzimlerden zengin *Bacteroidetes* oranının arttığı, *Firmicutes* oranının az olduğu; yine feçeslerinde Avrupalı çocuklara göre daha az oranda KZYA olduğu gözlenmiştir (De Filippo C et al. 2010).



Şekil 3. Mikrobiyota metabolik hastalık ilişkisi (Cani PD et al. 2009).

Deri florası ile dolaylı, bağırsak florası ile doğrudan ilişkili olan diyetel faktörlerin kronik cilt hastalıkları üzerine etkileri son araştırmalarda daha sık sorgulanmaya ve araştırılmaya başlanmıştır (O'Neill et al. 2016). Johnson ve ark. düşük karbonhidrat

diyetinin psoriatik hastalarda fayda sağlayabileceğini bildirmiş (2014), Cazzaniga S ve ark. ise daha az karbonhidrat ve yağ içeren gıdaları psoriasisli hastalar için faydalı bulmuştur (2014). Akne hastaları ile yapılan bir çalışmada ise düşük glisemik indeks diyetinin cilt iltihabını azaltarak semptomları azalttığı bildirilmiştir (Kwon HH et al. 2012). Duman N. ve ark. araştırmalarında rozasealı hastalarda alkol tüketiminin kontrol grubuna göre daha yaygın olduğunu göstermiştir (2014). Diyetel tetikleyicilerin rozasea semptomlarını alevlendirdiği de hastalar tarafından da sıklıkla belirtilmektedir. Bu konuda öne sürülen en önemli mekanizma nörojenik vazodilatasyonla sonuçlanan TRP kanallarının aktivasyonudur (Musthaq S. 2018, Singh AK. 2018). Epidemiyolojik araştırmalar diyetin deri bağırsak bağlantısı üzerinden deri hastalıklarını etkileyebileceğini desteklemekte ancak bu konuda patofizyolojik mekanizmaları açıklayacak ileri çalışmalara gerek duyulmaktadır.

3. MATERYAL ve METOD

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamızın etik kurul onayı (SAÜTF-KAEK No: 2018/07/25); Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan, 30.07.2018 tarihli imza ile alınmıştır (**Ek-1**).

3.2. ÇALIŞMA GRUBU

Bu araştırma, Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi (SAÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (KAEK) tarafından etik kurul onayı verilmesini takiben, Ocak 2019 - Mart 2019 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniği ve Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda yürütülmüştür. Çalışmaya; Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvurarak KSÜ tanısı almış olan 20 hasta ve kontrol grubu olarak hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilen 10 sağlıklı gönüllü birey dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubu seçilirken çalışma hakkında bilgi verilmiş, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (**Ek-2**) okutulmuş, çalışmaya katılmak isteyenlerin onam ve imzaları alınarak çalışmaya dahil edilmiştir. Gönüllü olarak çalışmaya katılan tüm hasta ve

kontrol grubundaki bireylere dahil edilme ve dışlama kriterlerini uygulamak amacıyla; ilaç kullanımı (antibiyotik, proton pompası inhibitörü kullanımı), beslenme alışkanlıkları sorularını kapsayan mini bir anket uygulanmıştır. Çalışma gruplarına dahil edilme ve çalışma dışı bırakılma ölçütleri aşağıda sıralanmaktadır.

Hasta grubuna dahil edilme kriterleri:

- Kronik spontan ürtiker tanısı almış olması
- 18-49 yaş aralığında olması
- Hastanın okur-yazar olması
- Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayarak yazılı onam vermiş olması

Kontrol grubuna dahil edilme kriterleri:

- Kronik spontan ürtiker tanısının olmaması
- 18-49 yaş aralığında olması
- Hasta grubuyla yaş ve cinsiyet uyumu sergiliyor olması
- Gönüllünün okur-yazar olması
- Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayarak yazılı onam vermiş olması
- Bilinen sistemik, dermatolojik ve psikiyatrik tanısının bulunmaması

Çalışmadan dışlama kriterleri

- Çalışmaya katılmayı kabul etmemesi
- 18-49 yaş aralığında olmamak
- 4 hafta ve daha kısa süre önce antibiyotik, proton pompası inhibitörü ve/veya probiyotik, prebiyotik kullanmış olması

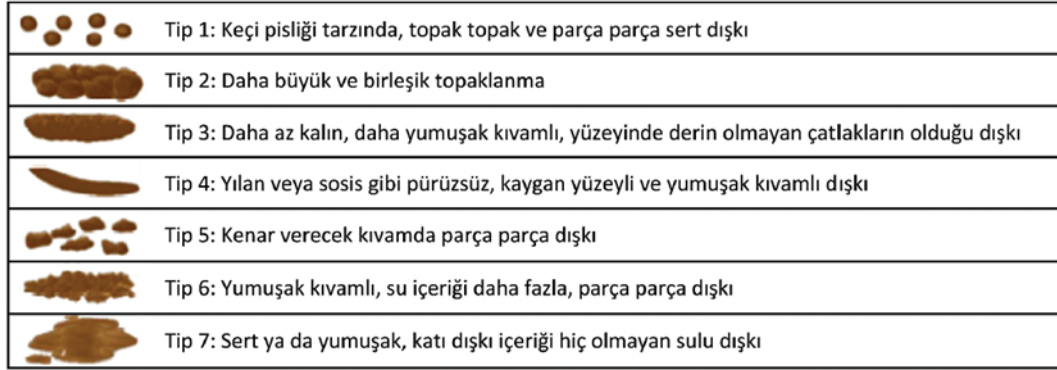
3.3. FEKAL ÖRNEKLERİN TOPLANMASI

Hasta ve kontrol grubundan alınan yaklaşık 1g gaita örnekleri, 2 eş parçaya bölünerek DNA/RNA Shield™ Collection Tube (Zymo Research, CA, ABD) (genetik materyal koruyucu solüsyon içeren) içine konulmuştur. Alınan örnekler çalışma dönemine kadar birkaç gün süreyle -20°C'de saklanmıştır. İkinci örnekler -80°C'de saklamaya alınmıştır.

3.4. BRİSTOL SKORLAMASI ve GAİTA pH ÖLÇÜMLERİ

Çalışmamızda da Bristol dışkı skalası kullanılarak hasta örneklerinin skorlaması yapılmıştır (**Şekil 4**).

Toplanan gaita örneklerinden indikatör şeritleri ile (Merck, NJ, ABD) pH ölçümleri yapılmıştır.



Şekil 4. Bristol dışkı skalası (Bengi ve ark. 2014).

3.5. GENETİK MATERYAL (DNA) İZOLASYONU

Genomik DNA, üreticinin talimatlarına göre ZymoBIOMICS DNA Mini kiti (Zymo Research, CA, ABD) kullanılarak gaita örneklerinden izole edilmiştir. İzolasyon sonrası nanodrop cihazında (Nano Maestrogen Taiwan®) ölçüm yapılmış olup, tüm örneklerde izolasyon sonrası nükleik asit miktarı 100 ng'nin üzerinde bulunmuştur.

3.6. 16S rRNA SEKANS ANALİZİ

Sekans analizi çalışmalarında ilk olarak; yeni nesil dizileme kütüphanesi, genomik DNA örneğinin fragmanlanması ve her iki fragman ucuna özel adaptörler bağlanmasıyla hazırlanmaktadır. Elde edilen bu kütüphane flow cell'e yüklenir ve yüzeye hibridize edilmektedir. Bağlanmış her parça köprü amplifikasyonu ile klonal olarak sentezlenmektedir. Floresan işaretli nükleotidlerden oluşan sekans reaktifleri sisteme eklenmektedir. Son aşamada flow cell görüntülenip, ölçülen emisyonlar kaydedilmektedir. Emisyonun dalga boyu ve yoğunluğu bazı tanımlamak için kullanılan parametrelerdir. Bu siklus okunacak baz miktarı kadar devam ettirilmekte ve elde edilen sonuçlar eldeki biyoinformatik veriler ile hizlama yapılarak

değerlendirilmektedir (<http://www.illumina.com>), (Erişim tarihi: 10 Ocak 2019).

Çalışmamızda da elde edilen genetik materyallerden bakteriyel 16S ribozomal RNA (rRNA) geni hedef dizilemesi gerçekleştirilmiştir. 16S rRNA geninin V3-V4 bölgesini hedefleyen 341f (CCTACGGGNGGCWGCAG) ve 805r (GACTACHVGGGTATCTAATCC) universal bakteri 16S primerleri kullanılmıştır. Amplikon kütüphaneleri 200 bp'den büyük fragmanlar seçilerek (ZymoResearch, Select-a-Size DNA Clean & Concentrator™) ile temizlenmiştir. Daha sonra normalize edilerek bir araya toplanmıştır. Final kütüphanenin sekans analizi Illumina MiSeq ile yapılmıştır (Kozich et al. 2013).

Bu çalışmada, sekans analizinde deneysel kontrol amacıyla teorik olarak mikrobiyal bileşimi/kompozisyonu önceden bilinen bir mikrobiyal topluluk DNA standardı kullanılmıştır (ZymoBIOMICS® Microbial Community DNA Standard, Zymo Research, Irvine, CA, ABD).

3.7. BİYOBİYOİNFORMATİK ANALİZ

Ham sekans okumaları sonucunda ilk önce Illumina verilerinden adaptörleri çıkarmak için Trimmomatic-0.33 programı kullanılmıştır (Bolger et al. 2014). 320 bp'den küçük amplikon dizileri ve kimerik amplikon dizileri tanımlarak sistemden uzaklaştırılmıştır (Edgar et al. 2011). Elde edilen tam amplikon dizileri her bir örnek için toplanmıştır.

Mikrobiyal operasyonel taksonomik üniteler (OTU'lar) Qiime 1.9.1 (Caporaso et al. 2010) ile analiz edilmiştir. OTU'lar için referans veri tabanı olarak GreenGene veritabanı seçilmiştir. Her örnekte eşit olmayan örneklemenin yol açtığı potansiyel yanlılığı azaltmak için rastgele 50.000 diziye kadar örnek alınmıştır.

3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Sekans sonuçlarına göre alfa ve beta çeşitlilik analizleri gerçekleştirilmiştir. Beta çeşitlilik; türlerin dağılımının iki farklı grup (hasta ve sağlıklı) arasındaki değişimi ya da farklı iki gruptaki tespit edilen tür içeriğinin birbirlerine benzerliğini/farklılığını göstermektedir. Diğer bir ifadeyle iki küme arasındaki kesişim kümesi dışında kalan

üyelerin oranını göstermektedir. Beta çeşitlilik analizi için, Bray-Curtis farklılığı ana koordinat analizi (PCoA) kullanılmıştır.

Alfa çeşitlilik ise belirli bir grupta saptanan farklı türlerin sayısıdır. Diğer bir ifadeyle iki kümenin eleman sayısı yönünden mukayesesidir. Alfa çeşitlilik analizi için, Phylogenetic Diversity (PD) çeşitlilik endeksi kullanılmıştır. Gruplar arasındaki azalmış veya artmış çeşitliliği gösterir.

Biyoinformatik analizlerle takson ve numunelerin hiyerarşik kümelenmesiyle taksonomik haritalar hazırlanmıştır. Lineer Diskriminant Analizi (Linear Discriminant Analysis-LDA), önceden tanımlanmış gruplar arasındaki dağılımları önemli ölçüde farklı olan taksonları, tanımlamak için istatistiksel analiz amacıyla kullanılmıştır (Segata et al. 2011). Ayrıca çalışmayı daha da derinleştirmek için Lineer Diskriminant Analizi Etki Büyüklüğü (Linear Discriminant Analysis Effect Size - LEfSe) de gerçekleştirilmiştir. Özellikle metagenomik analizlere odaklanan yüksek boyutlu sınıf karşılaştırmalarını desteklemek için LEfSe yöntemini kullanılmaktadır. Varsayılan ayarlarla ($p < 0.05$ ve LDA etki boyutu > 2), LEfSe tarafından gruplar arasında önemli farklılık gösteren taksonlar belirlenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. GÖNÜLLÜLERİN YAŞ CİNSİYET DAĞILIMI

Çalışmaya dahil edilen KSÜ tanılı katılımcıların E/K oranı 1/3 idi. Hastaların yaş ortalaması; $37 \pm 10,3$ ve sağlıklı gönüllülerin yaş ortalaması $35,7 \pm 2,9$ idi (**Tablo 3**).

Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen gönüllülerin yaş cinsiyet dağılımı		
	KSÜ Tanılı Hastalar	Sağlıklı Kontrol Grubu
Yaş	$37 \pm 10,3$	$35,7 \pm 2,9$
Erkek/Kadın	5/15	4/6
Toplam Sayı	20	10

4.2. BRİSTOL SKORLAMASI SONUÇLARI

Kronik spontan ürtiker tanılı grubun gaita örnekleri daha çok Tip 4-6 arasında, sağlıklı gönüllülerin örneklerinin ise daha çok Tip 1-3 arasında olduğu saptandı. Tüm örneklerin Bristol dışkı skorları **Tablo 4**'te verilmiştir.

Tablo 4. Bristol skorlaması sonuçları		
Bristol Skoru	KSÜ (n=20)	Sağlıklı Gönüllüler (n=10)
Tip1	2	1
Tip2	2	1
Tip3	1	4
Tip4	3	3
Tip5	8	1
Tip6	4	-
Tip7	-	-

4.3. GAİTA pH SONUÇLARI

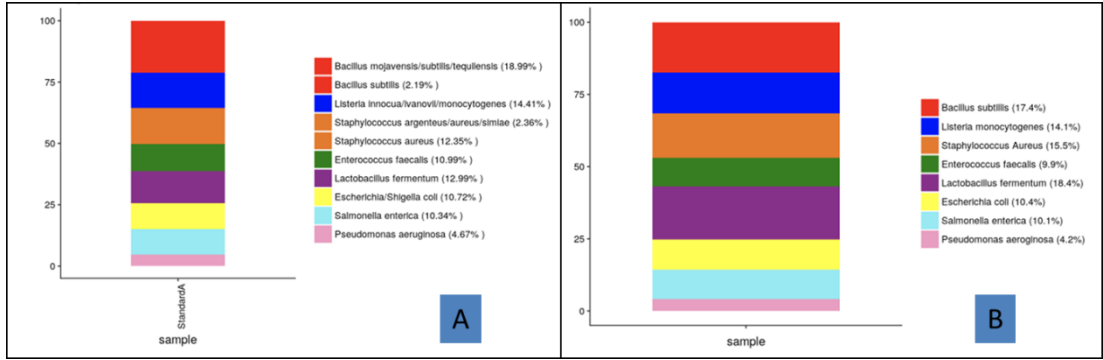
Kronik spontan ürtiker tanılı ve sağlıklı gönüllülerin gaita pH ortalamaları karşılaştırıldığında KSÜ tanılı hasta grubunun gaita pH ortalamaları sağlıklı gönüllü grubun ortalamasına göre daha yüksek olduğu görüldü. Her iki grubun da gaita pH ortalamaları **Tablo 5**'te verilmiştir.

Tablo 5. Gaita pH Farklılıkları			
Ph	KSÜ (n=20)	Sağlıklı Gönüllüler (n=10)	p değeri *
	7,17	6,7	< 0.001

*Mann-Whitney U Testi

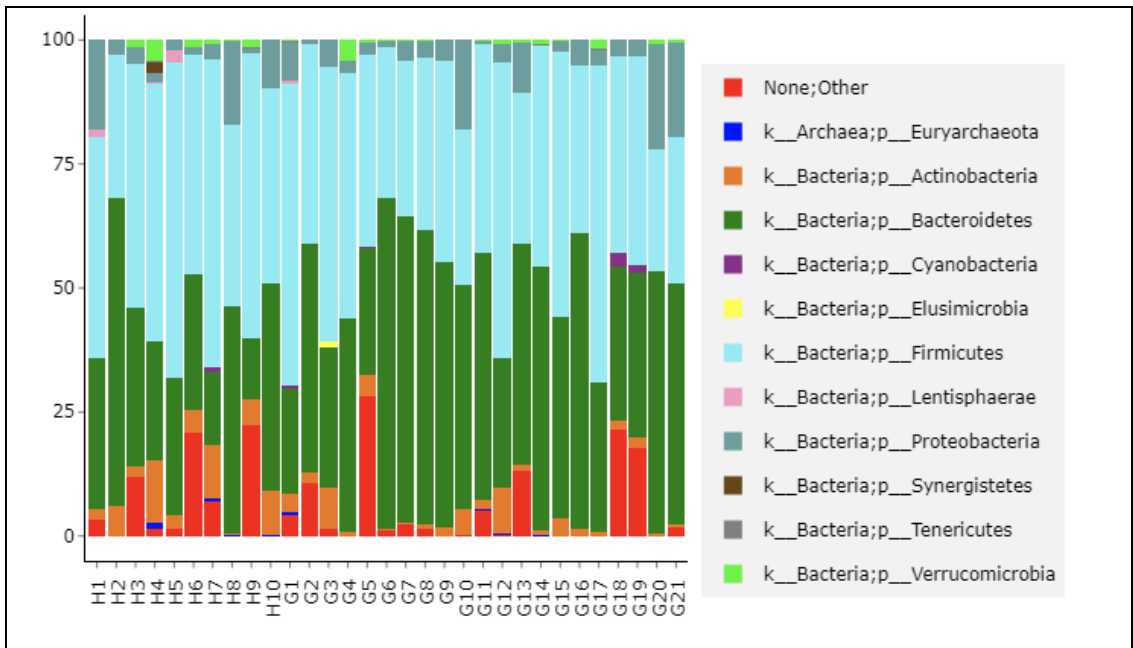
4.4. 16S rRNA SEKANS ANALİZLERİ

DeneySEL kontrol amaçlı olarak dışkı örnekleri ile birlikte dizi analizi yapılan Mikrobiyal Topluluk DNA Standardı sonuçları, teorik olarak bilinen standart mikrobiyal bileşimine/kompozisyonuna göre uygun sınırlarda bulunmuştur (**Şekil 5**).



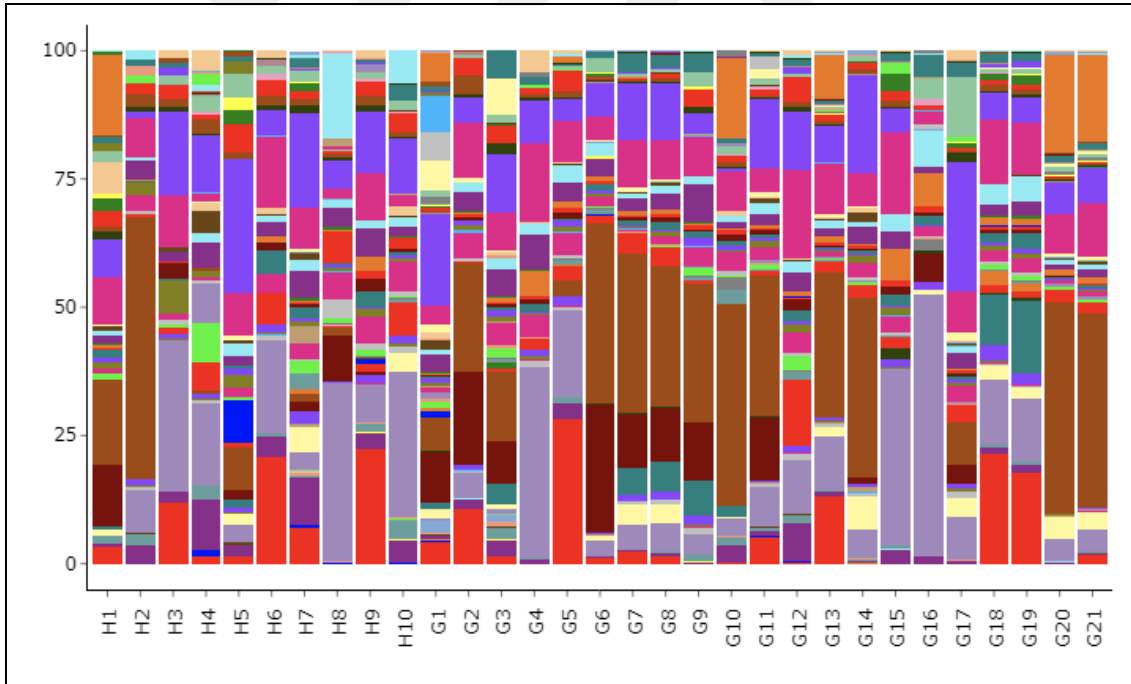
Şekil 5. A. Ölçülen mikrobiyal standartların bileşimi, B. ZymoBIOMICS® mikrobiyal topluluk standartının teorik bileşimi.

Okuma işlemi sonrasında analiz öncesinde kimerik ampikon dizileri ve 320 bp'den küçük ampikon dizileri çıkarıldı. Biyolojik yük seviyesini değerlendirebilmek için negatif kontroller (blank ekstraksiyon kontrolü ve blank kütüphane hazırlama kontrolü) kullanıldı. Illumina Miseq ile KSÜ tanılı ve sağlıklı gönüllülerin gaita örneklerinden elde edilen genomik DNA'lar sekanslanarak uygun veri tabanları ile analizler sonucu elde edilen filum, cins ve tür bazında saptanan sonuçlar sırasıyla **Tablo 6** ve **Şekil 6-8**'de verilmiştir. Kontrol grubu sağlıklı gönüllüler (H) ve KSÜ tanılı hastalar (G) x ekseninde etiketlendi ve her grup için y ekseninde göreceli OTU bolluğu olarak ifade edildi.

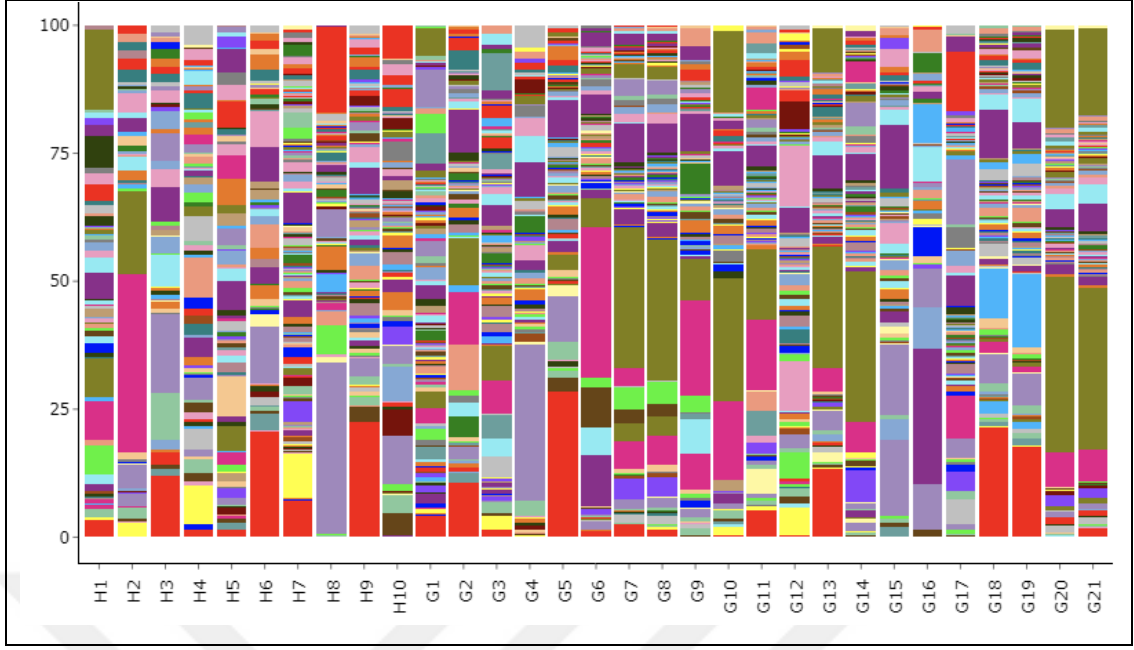


Şekil 6. Filum bazında dizi analizi sonuçları (*H: Sağlıklı gönüllü, G: KSÜ tanılı hasta).

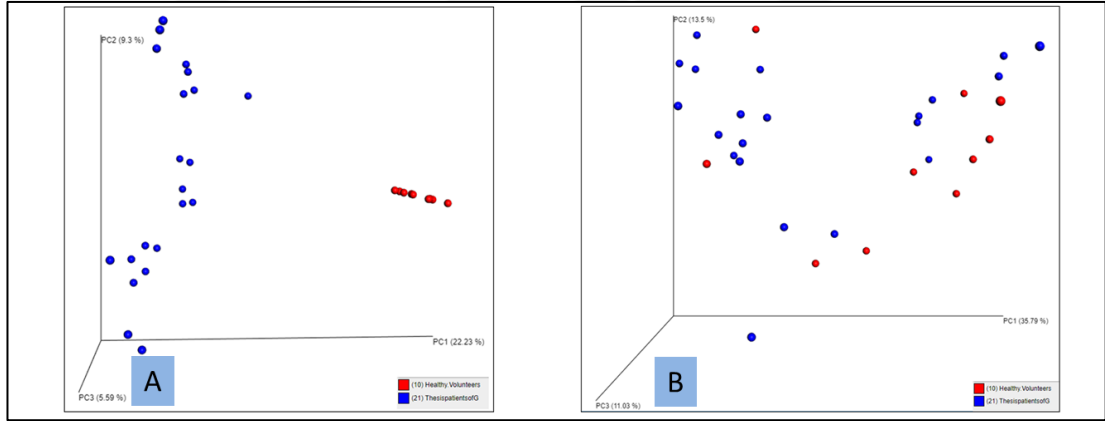
Tablo 6. İki grup arasında filum bazında ortalama bolluk yüzdeleri		
Filum	KSÜ	Sağlıklı Gönüllüler
Euryarchaeota	%0,024	%0,22
Actinobacteria	%2,6	%5,7
Bacteroidetes	%46	%30,8
Cyanobacteria	%0,24	%0,09
Firmicutes	%43,86	%49,26
Fusobacteria	%0	%0
Lentisphaerae	%0,03	%0,39
Proteobacteria	%6,02	%5,81
Synergistetes	%0	%0,20
Tenericutes	%0	%0,06
Verrucomicrobia	0,53	%0,90



Şekil 7. Cins bazında dizi analizi sonuçları.

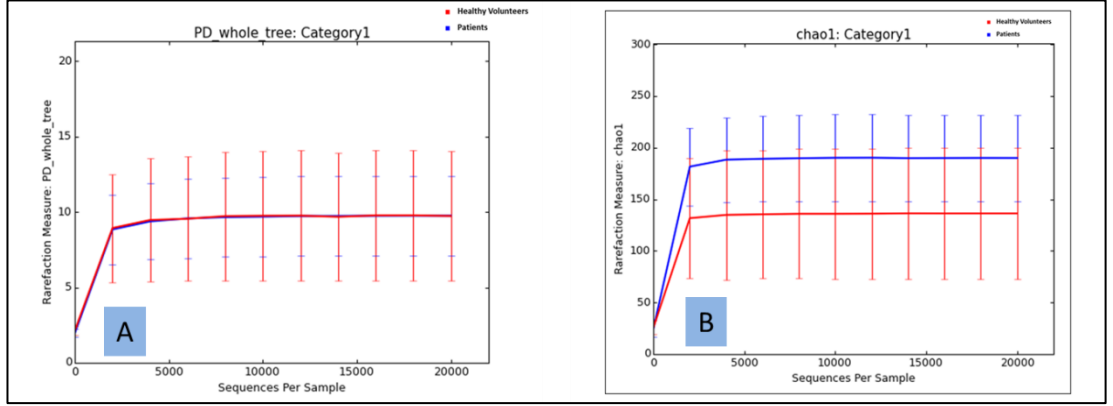


Şekil 8. Tür bazında dizi analizi sonuçları.



Şekil 9. Bray-Curtis yöntemiyle elde edilen beta çeşitlilik sonuçları (A.genel, B. genus level).

Hastalık fenotipine göre renklendirilmiş olan her bir örnekle Bray-Curtis mesafesinin temel koordinat analizinde PC1, PC2 ve PC3 çeşitliliğin çoğunu yakalayan ilk üç ana koordinatı temsil eder. Koordinat ekseninde mesafenin artması, birbirinden farklılaşmış hasta ve sağlıklı gönüllülerin mikrobiyomunu göstermektedir (Coburn et al. 2015). Beta çeşitlilik analizinde iki grup arasında farklılık saptanmıştır. PC1 maksimum varyasyon oranı: Bray-Curtis Plot; %22.23, Bray-Curtis Plot (genus level); %35,79 olarak saptanmıştır (Şekil 9)



Şekil 10. A. PD indeksi alfa çeşitlilik sonuçları, B. Chao1 indeksine göre alfa çeşitlilik sonuçları.

KSÜ tanıli hastalar ve sağlıklı gönüllüler karşılaştırıldığında; iki grup arasında alfa diversity (filogenetik çeşitlilik / mikrobiyal bolluk) yönünden anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi (PD, Shannon ve Simpson indekslerine göre) (**Şekil 10A**). Ancak Chao1 indeksine göre KSÜ'lü hastalarda filogenetik çeşitliliğin / mikrobiyal bolluğun artmış olduğu görüldü (**Şekil 10B**).

4.5. BESLENME ŞEKİLLERİ

Çalışmaya katılan tüm gönüllülere beslenme alışkanlıkları sorulmuştur. Sonuçlar **Tablo 7**'de verilmektedir.

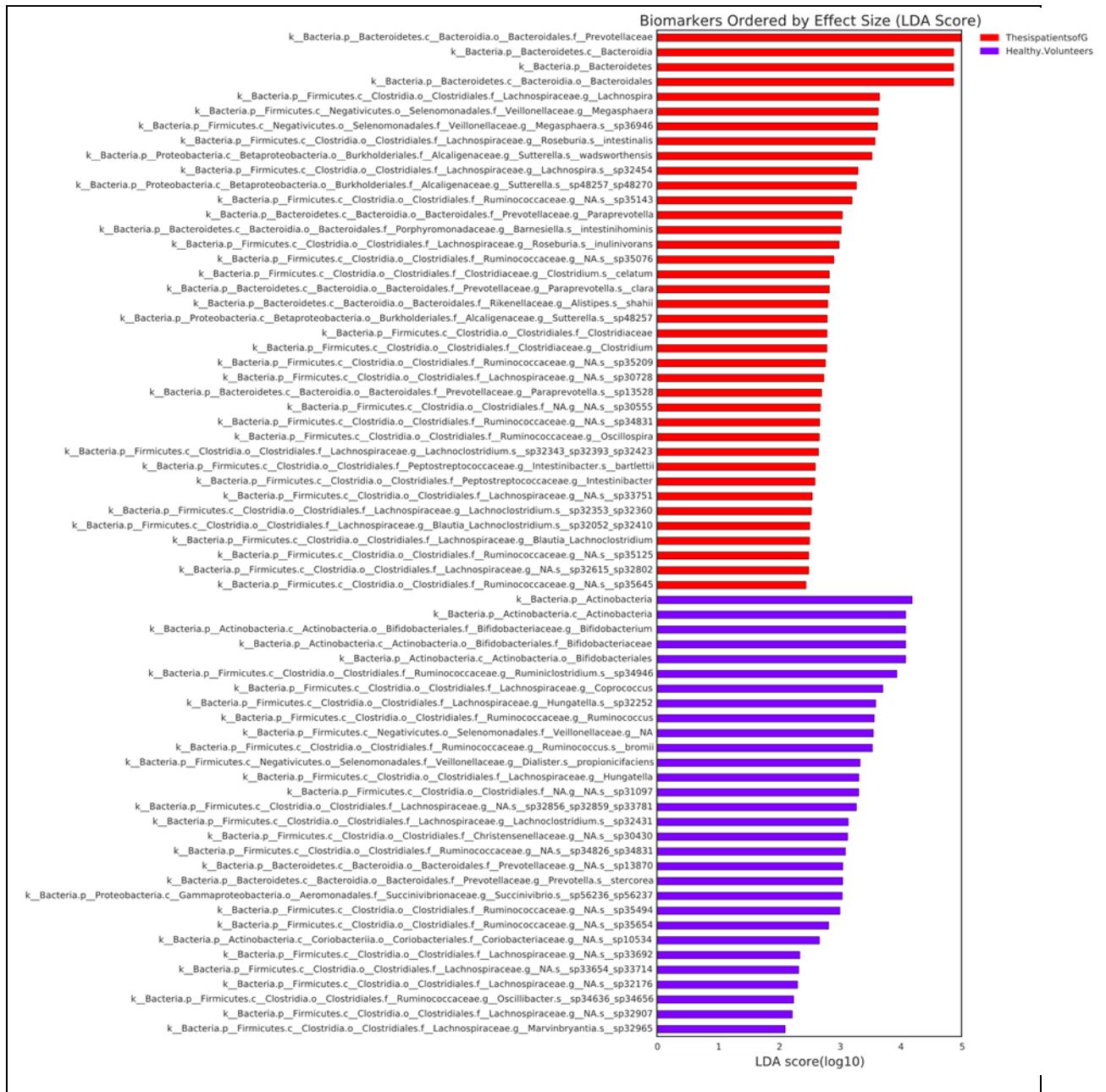
Tablo 7. Çalışma kapsamındaki kişilerin beslenme şekilleri.				
Beslenme Şekli	KSÜ Tanılı Hastalar (n=20)		Sağlıklı Gönüllüler (n=10)	
	N	%	N	%
Karbonhidrat ağırlıklı	6	30	2	20
Protein ağırlıklı	4	20	5	50
Karışık beslenme	10	50	3	30

4.6. İSTATİSTİK ANALİZLERİ

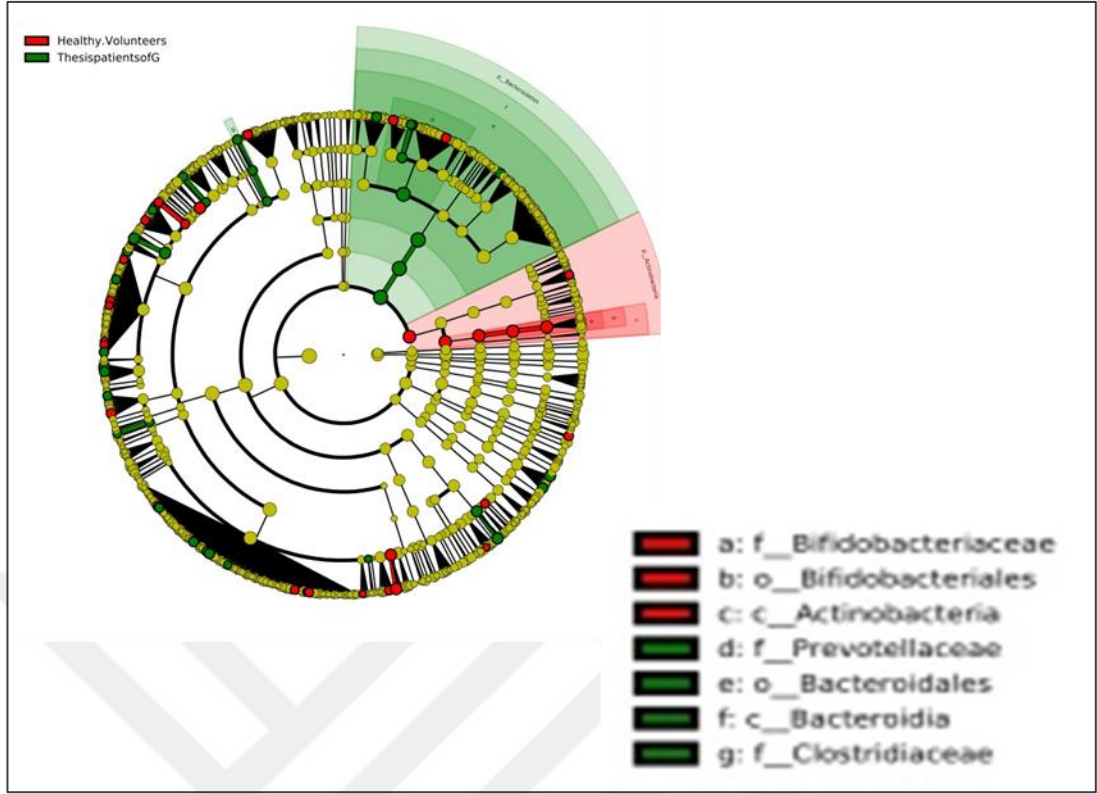
Firmucites/Bacteroidetes oranının sağlıklı kontrol grubuna göre KSÜ hastalarında daha düşük olduğu saptandı (KSÜ hastalarında;0.95, sağlıklı gönüllülerde;1,69).

KSÜ hastalarında; Bacteroidetes Filumu ile Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Clostridiaceae family ve Intestinibacter, Megasphaera, Sutterella genus üyesi bakterilerin anlamlı düzeyde artmış olduğu görüldü ($p<0.05$ ve LDA skoru >2). Sağlıklı gönüllülerde ise; Bifidobacteriaceae, Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Veillonellaceae, Prevotellaceae, Coriobacteriaceae family ile Clostridiales order ve Succinivibrio genus üyesi bakterilerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek oranda saptanmıştır ($p<0.05$ ve LDA skoru >2). KSÜ hastalarındaki Alfa çeşitlilik analizinde, iki grup arasında; PD, Shannon ve Simpson indekslerine göre anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi. Ancak Chao1 indeksine göre KSÜ'lü hastalarda filogenetik çeşitliliğin / mikrobiyal bolluğun artmış olduğu görüldü. Beta çeşitlilik analizinde iki grup arasında farklılık saptanmıştır (PC1 maksimum varyasyon oranı; Bray-Curtis Plot; %22.23, Bray Curtis Plot (Genus Level); %35.79).

Hasta ve sağlıklı grupta yüksek oranda bulunan taksonlarla ilgili örnek analiz sonuçları **Şekil 11, 12**'de sunulmuştur.



Şekil 11. Kronik spontan ürtiker tanılı hastalar ve sağlıklı gönüllülerde yüksek oranda saptanan bakteriler: Lefse analizi ve LDA score.



Şekil 12. Kronik spontan ürtiker tanılı hastalar ve sağlıklı gönüllülerde yüksek oranda saptanan bakteriler: cladogram.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Ürtiker bütün toplumlarda sık görülen ve aniden ortaya çıkıp 24 saat içinde kendiliğinden kaybolan kaşıntılı ve ödemli plaklar ile karakterize bir deri hastalığıdır. Ürtikerin klinik tanısını koymak kolaydır; ancak tanısız araştırmalar ve tedavi seçenekleri oldukça farklılık gösterebilir (Kocatürk Göncü ve ark. 2016). Toplumun neredeyse %1'ini etkileyen KÜ hastalarının yaklaşık 2/3'ünü KSÜ hastaları oluşturur (Sanchez-Borges M et al 2012, Bernstein JA et al. 2014). Etiyolojisinde ilaçlar, gıdalar, gıda katkı maddeleri, enfeksiyonlar (bakteriyel, viral ve fungal) parazitik enfestasyonlar, allerjenler, iç hastalıkları, maligniteler ve diğer dermatolojik hastalıklar yer alabilen KSÜ'lü olguların %50'sinde ise etiyoloji bulunamamaktadır (Zuberbiert T et al. 2007). Bu çalışmada günümüzde birçok hastalığın aydınlatılması için çok önemli hale gelmiş bağırsak mikrobiyomunun, metagenomik analizi yapılarak KSÜ hastalığının patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması ve tedavisinin en doğru şekilde planlanması amaçlanmıştır.

Metagenomik analiz yöntemlerindeki son gelişmeler ve yüksek verimli DNA sekanslama teknolojisinin ortaya çıkışı mikrobiyomu ve mikrobiyomun insan sağlığı/hastalığı üzerindeki dinamik etkisinin anlaşılmasını sağlamıştır (Moore-Connors et al. 2016, Sirisinha 2016). Gastrointestinal sitemde yaşayan bakterilerin çoğu anaerobiktir ve kuru feçes ağırlığının yarısını oluştururlar. Bunlar, yararlı zararlı ve fırsatçı bakteriler olarak ayrılırlar (Costello EK et al. 2012, Bull MJ et al. 2014). İntestinal mikrobiyotanın yararlı bakterileri; bazı gıdaların sindirim ve emilimine yardımcı olarak ilave enerji oluşumunda, proteinler-karbonhidratlar-yağlar-liflerin parçalanması ve sindirim kanalı boyunca taşınmasında, bazı vitamin (B ve K2 vitamini) ve aminoasitlerin üretiminde, bağışıklık sisteminin gelişmesi ve aktif halde tutulmasında görevlidir (Sekirov I et al. 2010, Milani C. 2017). Doğum şekli, diyet alışkanlıkları, kullanılan ilaçlar ve sistemik hastalıklar gibi intestinal mikrobiyotayı oluşturan etkenlerden gastrointestinal floraya zarar verenler intestinal geçirgenliği değiştirirerek disbiyozise neden olur; disbiyozis de total toksik ve antijenik yükü arttırarak çölyak hastalığı, obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi sistemik hastalıkları tetikleyebilir (Clemente JC et al. 2012).

Disbiyozis belirteci olarak değerlendirilebilen gaita pH ve kolonik geçiş zamanları da birçok çalışmada araştırılmaktadır. Ohigashi ve ark. (2013) yaptıkları bir çalışmada kolorektal kanser tanımlı hastaların gaita pH ortalamasını (7,4), sağlıklı gönüllülerin gaita pH ortalamasından (6,9) yüksek bulmuş ve yüksek pH ile kolorektal kanser gelişimini ilişkilendirmiştir. Bağırsak mikrobiyom elemanları, bağırsak mikroorganizmaları tarafından sindirilebilir olan ancak konak enzimleri tarafından sindirilemeyen, diyet karbonhidrat kaynaklarının mikrobiyal fermantasyonu ile ürettikleri KZYA'lar ile bağırsak pH'ını azaltmaktadır (Walker et al. 2005). Düşük intestinal pH, intestinal geçiş süresini azaltır ve peristaltizmi teşvik eden düz kasları uyarır. Düşük bağırsak pH'sı ile *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* gibi yararlı bağırsak mikrobiyotası üyelerinin üremesini destekler, bu gibi bakterilerin üremesi de bağırsak pH'sını düşürdüğünden patojen bakterilerin üremesi inhibe edilmiş olur (de Moraes et al. 2016). Artmış olan pH, azalmış KZYA ve dengesiz bağırsak mikrobiyomu varlığını, dolayısıyla bağırsak cilt aksı ile cilt dishemostazını düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda da bağırsak disbiyozisini destekler şekilde; KSÜ tanımlı hastaların gaita pH ortalaması (7,17), sağlıklı gönüllülerin gaita pH ortalamasından (6,7) daha yüksek bulunmuştur.

Bristol dışkı skorlaması da tıpkı gaita pH gibi bağırsak mikrobiyomu hakkında ön bilgi verebilmektedir. Düşük skorlar (1,2) yavaş geçişi, yüksek skorlar (5-7) hızlı geçişi ve artmış rektal hassasiyeti gösterir (Lewis and Heaton 1997). Blake ve ark. (2016), sağlıklı gönüllüler (n=169) ve irritabl bağırsak sendromu (İBS) tanımlı hastalarla (n=19) Bristol dışkı skorlaması ile yaptıkları çalışmada disbiyotik bağırsak mikrobiyomuna sahip olan İBS'li hastalarda, sağlıklı gönüllülere oranla çok daha yüksek skorlar saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da KSÜ tanımlı hastaların Bristol skorları (Tip 4-6), sağlıklı gönüllülere (Tip 3-4) göre daha yüksek skorlardan oluşmaktadır.

Sağlıklı erişkin bireylerde bağırsak florasının %90'ını gram pozitif *Firmicutes*, gram negatif *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* ve gram pozitif *Actinobacteria* oluşturur. Genel olarak, Firmicutes/Bacteroidetes (F/B) oranının, insan bağırsağı mikrobiyota bileşimi ile anlamlı bir ilişkisi olduğu ve bağırsak mikrobiyota bileşimini yansıtan önemli bir parametre olduğu kabul edilmektedir. İnsan gaita mikrobiyotasının; bebekler, yetişkinler ve yaşlılar olarak üç yaş grubunda karşılaştırmalı

değerlendirildiği bir çalışmada, F/B oranı sırası ile 0.4, 10.9 ve 0.6 bulunmuştur. Özellikle bebekler ve yetişkinler arasında önemli farklılıklar gözlenmiş, bebekler ve yaşlılar arasında ise anlamlı bir fark bulunmamıştır. Firmicutes/Bacteroidetes oranının doğumdan erişkinliğe doğru yükseldiği ve ileri yaşla birlikte değiştiği sonucu çıkarılmıştır. Bebekler ve yetişkinler arasındaki mikrobiyota kaymasının ana nedeninin diyet değişimi olabileceği vurgulanmıştır (Mariat D. et al. 2009). Genç yetişkinlerle karşılaştırıldığında, yaşlıların kolonik geçiş zamanı ve sindirim salgılarının azalmasıyla karakterize bir sindirim fizyolojisi vardır. Bu değişiklikler ilerleyen yaşta fekal mikrobiyotada gözlenen değişiklikler ile açıklanabilir. Birçok araştırmacı yaşlıların bağırsak mikrobiyotası ile ilgili olarak, *Bacteroides* ve *Bifidobacteria* gibi pek çok koruyucu kommensal anaerobun sayıları ve çeşitliliğinin azaldığını bildirmiştir (Hopkins MJ et al. 2001, Woodmansey EJ. 2007). Bu raporlar aynı zamanda baskın türlerin oranında kayma olduğunu bildirmektedir. Obez deneklerin bağırsak mikrobiyotasının incelendiği bir çalışmada, *Firmicutes* popülasyonunda artış, *Bacteroides* popülasyonunda ise azalma izlenmiştir. Azalmış F/B oranı doğrudan kilo kaybı ile ilişkili bulunmuştur (Ley RE. 2006). Bir çalışmada 61 Ukraynalı erişkin gönüllü vücut kitle indeksi (VKİ)'ne göre gruplanmış ve fekal örneklerinden *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* ve F/B oranları analiz edilmiş. Artan VKİ ile *Firmicutes* içeriği kademeli olarak artarken, *Bacteroidetes* içeriği azalmış, F/B oranı VKİ'nin artmasıyla yükselmiştir (A. Koliada et al. 2017). Başka bir çalışmada ise doymuş yağ asitlerinden zengin diyetin hepatik steatoz ve obezite gelişimine katkıda bulunduğu, intestinal mikrobiyotada F/B oranını artırdığı gözlenmiştir (de Wit N et al. 2012). Buna karşılık hem bazal düzeyde hem de kilo kaybettikten sonra zayıf ve obez insanlar arasında F/B oranında önemli farklılıklar bulunamayan çalışmalar vardır (Duncan SH et al. 2008, Ismail NA et al. 2011, Karlsson CL et al. 2012, Hu HJ et al. 2015). Bazı çalışmalarda ise *Bacteroidetes*'in fekal konsantrasyonları vücut kitle indeksi ile pozitif olarak korele bulunmuştur (Schwiertz A et al. 2010, Ignacio A et al. 2016). Schwiertz A. ve arkadaşları çalışmalarında 98 sağlıklı gönüllüyü VKİ'ne göre, 30 gönüllü normal kiloda, 35'i fazla kilolu ve 33'ü obez olarak gruplandırmıştır. Dışkı mikrobiyotası, qPCR analizleriyle tanımlanmış ayrıca, KZYA konsantrasyonu değerlendirilmiştir. Obez olan grupta toplam KZYA miktarı normal kilolu gruba göre daha yüksek

saptanmıştır (P = 0.024). Normal kilolu ve obez deneklerin dışkılarında en bol *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* filumları saptanırken, F/B oranı, fazla kilolu (P = 0.001) ve obez deneklerde (P = 0.005) *Bacteroidetes* lehine değerlendirilmiştir. Bu sonuçlar, KZYA metabolizmasının obezitede önemli bir rol oynayabileceğini öne süren önceki raporlarla uyumlu bulunmuş; ancak F/B sonuçları çeşitli bakteri gruplarının obezite gelişimine katkısı ile ilgili önceki birçok raporla çelişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise KSÜ hastalarında F/B oranı sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük saptandı (KSÜ hastalarında:0.95; sağlıklı gönüllülerde:1,69). *Firmicutes/Bacteroidetes* oranı insan bağırsak mikrobiyotası durumunu gösteren önemli bir belirteç olarak kabul edilir. Ancak sağlıklı insanlardaki F/B oranının hangi aralıklarda olması gerektiği ile ilgili literatürde henüz net veriler bulunmamakta olup, özellikle çok yüksek ve çok düşük oranların hastalıklarla ilişkili olduğu görülmektedir. Örneğin; Obezite ve DM gibi metabolik hastalıklarda ise F/B oranının çok yüksek olduğu rapor edilmiştir.

Bağırsak ve cilt birçok önemli özelliği paylaşır; yoğun olarak damarlanmış, zengin perfüze edilmiş olmalarının yanı sıra, farklı mikrobiyal topluluklarla kitlesel olarak kolonize edilirler. İmmün ve endokrin sistemlerine tamamen entegre olan kompleks immün ve nöroendokrin organlardır. Bu nedenle, bağırsak ve cilt optimum cilt sağlığı için birlikte çalışmalıdır (O'Neill et al. 2016). Hem diyet hem de gastrointestinal hastalıklar cilt üzerinde etkilidir ve tanımlanmış birçok dermatoz bazı gastrointestinal hastalıklarla güçlü bir ilişki gösterir. Aynı şekilde dermatolojik hastalıkların varlığının, altta yatan disbiyozisin göstergesi olabileceği bildirilmiştir (O'Neill et al. 2016). Bağırsak bakterilerinin cilt sağlığına yararlı etkileri birçok kemirgen ve insan çalışmaları ile belgelenmiştir. Levkovich ve ark. (2013), *Lactobacillus reuteri* takviyesi alan farelerde dermal kalınlık artışı, artmış folikülojenez ve daha kalın, daha parlak kürk gibi görünen sebosit üretiminin artışı tespit etmişlerdir. Başka bir kemirgen çalışmasında, Horii ve ark. (2014), farelere *Lactobacillus brevis* SBC8803'ün oral takviyesinin, muhtemelen intestinal enterokromaffin hücrelerinden artan serotonin salınımı ve daha sonra parasempatik yolların aktive olmasıyla kütanöz arter sempatik sinir tonunun azalması ve kütanöz kan akışının artmasıyla sonuçlandığını bildirmiştir.

Bağırsak mikrobiyomunun cilt hemostazı üzerine etkileri birçok çalışma ile araştırılmaktadır. İnsanlarla yapılan klinik bir araştırma ile cilt bariyeri fonksiyonunun bir belirteci olan transepidermal su kaybının ölçümüne dayanan bir çalışmada 12 hafta boyunca *L. brevis* SBC8803 oral takviyeleri aldıktan sonra, insan deneklerin transepidermal su kaybını önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir (Ogawa et al. 2016). Plasebo kontrollü insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada iki ay boyunca *Lactobacillus paracasei* NCC2461 takviyesi alan gönüllülerin cilt hassasiyetini ve transdermal su kaybında azalma ayrıca cildin bariyer bütünlüğü üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu bilinen bir sitokin olan dolaşımdaki dönüştürücü büyüme faktörü beta'da (TGF-b) artış saptanmıştır. Bakteriyel takviyenin cilt bariyeri işlevi üzerinde olumlu bir etkisi olduğu gösterilmiştir (Guéniche et al. 2013).

Bir mikrobiyal dengesizlik hali olan bağırsak disbiyozisi, cilt fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileme potansiyeline sahiptir. Bağırsakta oluşturulan metabolitler dolaşıma geçerek, öncelikli olarak ciltte birikebilir. Bunun sonucunda epidermal farklılaşmayı ve cilt bariyer bütünlüğünü bozabilir. Aromatik amino asitlerin metabolik ürünleri olan serbest fenol ve p-kresol, üretimi en belirgin şekilde *Clostridium difficile* tarafından tetiklendiğinden disbiyotik bağırsak ortamının biyobelirteçleri olarak kabul edilir (O'Neill et al. 2016). Yapılan çalışmalarla, yüksek p-kresol serum seviyeleri ile azalmış cilt nemlenmesi ve bozulmuş keratinizasyon ilişkili bulunmuştur (Dawson et al. 2011, Miyazaki et al. 2014).

Sık görülen dermatolojik hastalıklardan biri olan atopik dermatit tanılı hastalarla yapılmış çok sayıda çalışmanın derlendiği bir yayında bağırsak mikrobiyomunda sağlıklı gönüllülere göre anlamlı farklılıklar saptandığı ve hastalığın cilt bağırsak aksı ile gelişebileceği vurgulanmıştır (Lee et al. 2018). Song ve arkadaşları (2016) bağırsaklarda *Faecalibacterium prausnitzii* artışının bağırsak mukozasındaki florayı bozarak bağırsak epitelindeki enflamatuar süreci Th2 tip immün yanıt üzerinden tetiklediğini ve atopik dermatitin alevlenmesine neden olduğunu gözlemlemiştir. 2008 yılında Parodi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada rozasea hastalarının 'ince bağırsak bakteri sayısındaki aşırı artış'ın (SIBO:Small Intestinal Bacterial Overgrowth) kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca SIBO'nun ortadan kaldırılması ile kutanöz lezyonlar neredeyse tamamen

gerilemiş ve bu mükemmel sonuç 9 ay korunmuştur. Nam ve arkadaşlarının (2018) rozasea ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkiyi incelemek için Kore’li hastalarla yaptığı diğer bir çalışmada ise rozasea hastalarının bağırsak florasındaki mikrobiyota yoğunluğunun kontrol grubu ile benzer, bileşiminin ise farklı olduğu gösterilmiştir. Bir başka kronik cilt hastalığı olan psöriyazis ve bağırsak mikrobiyomu ilişkisinin araştırıldığı çalışmada *Faecalibacterium* artışı ve *Bacteroides* azalması ile psöriyazis ilişkilendirilmiştir (Codoner et al. 2018).

Bütün bu bulgular bağırsak mikrobiyomu ile yeni keşfedilmeye başlanan cilt homeostazı arasında doğrudan bir bağlantı olduğunu kanıtlar niteliktedir. Bağırsak mikrobiyomundaki değişiklikler birçok hastalık gibi KSÜ için de araştırılmaktadır. Yapılan geniş kapsamlı literatür taramaları sonucunda, yeni nesil dizileme yöntemleri kullanılarak KSÜ ve bağırsak mikrobiyota ilişkisinin araştırıldığı, birbirinin devamı niteliğinde iki çalışmaya ulaşılabilmektedir. Kronik ürtikerli (n=20) ve sağlıklı gönüllüler (n=20) ile yapılan çalışmada sağlıklı kontrollerin dışkı örneklerinde *Akkermansia muciniphila*, *Clostridium leptum* ve *Faecalibacterium prausnitzii* sıklığı kronik ürtikerli hastalardan anlamlı derecede daha fazla saptanmıştır (Nabizadeh et al. 2017). Diğer çalışmada ise A. Rezazadeh ve arkadaşları (2018) kronik ürtikerli hastalar ve sağlıklı kontrollerin dışkısında *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Bacteroides* bakterileri arasındaki sıklığı karşılaştırmıştır. Gruplar arasında bu bakterilerin bolluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemesine karşın sağlıklı grubun fekal örneklerinde *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* hastalara göre önemli derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla P = 0.038 ve 0.039). Bizim çalışmamızın sonucuna göre de *Bifidobacterium* bolluğu sağlıklı kontrol grupta KSÜ hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamız sonucunda 16S rRNA sekans analizleri sonuçlarına göre KSÜ hastalarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanan bakteriler **Tablo 8**'de gösterilmiştir.

Tablo 8: KSÜ hastalarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanan bakteriler.	
Bacteroidetes Filumu (satır: 1,2,3,4,13,14*,18*.19*,25)	14*: <i>Barnesiella İntestihominis</i> 18*: <i>Paraprovotella Clara</i> 19*: <i>Alistipes Shahii</i>
Lachnospiraceae Family (satır: 5, 8*, 10, 15*, 24, 29, 32, 33, 34, 35*, 37)	8*: <i>Rosebruvia intestinalis</i> 15*: <i>Rosebruvia inulinivorans</i> 35*: <i>Blautia Lachnoclostridium</i>
Ruminococcaceae Family (satır: 12, 16, 23, 27, 28, 36, 38)	
Clostridiaceae Family (satır: 17*, 21, 22, 26)	17*: <i>Clostridium celatum</i>
İntestinibacter Genusu (satır: 30*,31)	30*: <i>İntestinibacter bartlettii</i>
Megasphaera Genusu (satır: 6,7)	
Sutterella Genusu (satır: 9*,11,20)	9*: <i>Sutterella wadsworthensis</i>
*Anlamlı yüksek bulunan türler. Şekil 11'den analiz edilmiştir.	

Özetleyecek olursak KSÜ hastalarında; *Bacteroidetes Filumu* ile *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Clostridiaceae family* ve *Intestinibacter*, *Megasphaera*, *Sutterella genus* üyesi bakterilerin anlamlı düzeyde artmış olduğu görüldü ($p < 0.05$ ve LDA skoru > 2). Bu bakteriler ve literatürde ilişkili bulunan hastalıklar ele alınacak olursa;

Firmicutes/Bacteroidetes oranı hakkında bilgi verirken epeyce bahsettiğimiz *Bacteroidetes*ler gram negatif bakterilerden oluşan geniş bir filumdur. *Bacteroidetes* filumu üyeleri çevresel değişikliklere hızlıca adapte olabilen anaerob bakterilerdir. Farklı görüşler olsa da bir çok çalışmada gastrointestinal sistemde *Bacteroidetes* filumu bolluğu obezite, tip-2 DM ve metabolik sendrom ile ilişkilendirilmiştir (Sweeney TE. 2013, Barlow GM. 2015, Mathur R. 2015). Bulgular, *Firmicutes*'in *Bacteroidetes*'ten enerji kaynağı olarak daha etkili olduğu, kalori verici besinlerin

daha fazla emilmesi ve kilo alımına neden olmasını sağladığı şeklinde yorumlanmıştır.

Kronik spontan ürtiker hasta grubunda yüksek oranda saptadığımız *Lachnospiraceae* ailesine ait *Lachnospira*, *Lachnoclostridium* bakterileri ile yapılan bir çalışmada bu bakterilerin kolonizasyonu, açlık kan glukozu seviyelerinin yanı sıra karaciğer ve mezenterik adipoz doku ağırlıklarında önemli artışlar sağlamıştır ve plazma insülin seviyeleri değerlerinde düşmelere neden olmuştur. Bu bakterinin bolluğu tip-2 DM gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Kameyama and Itoh 2014).

Yine *Lachnospiraceae* ailesinin bir üyesi olan ve KSÜ hastalarında yüksek olarak saptanan *Roseburia*, *Roseburia intestinalis* bakterileri; obeziteli kişilerde yapılan bir çalışmada da sağlıklı gönüllülere oranla daha yüksek oranda saptanmıştır. Bu bakterilerin, enerji dengesini olumlu yönde etkileyen, sindirilmemiş liflerden büyük miktarda enerji çıkardığı düşünülmektedir. Enerji dengesindeki bu etkinin mikrobiyal kompozisyon değişiminde önemli bir rolü olabileceği düşünülmüştür (Murugesan et al. 2015). Geng ve ark. (2013) koleraktal kanserli hastalarda 16S rRNA sekans analizleri sonucunda *Roseburia* türlerinde anlamlı artış saptamışlar ve bu artışın disbiyozis ve hastalık gelişimi ile ilişkili olabileceğini vurgulamışlardır. Bazı *Roseburia* türleri ise salgıladıkları özel proteinler ile bağırsaklardan IL-8 salınımına neden olarak porinflatuar etkiler açığa çıkarabilmektedir. İlişkilendirildiği hastalıkların patogenezinde bu mekanizmanın etkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak buna tam zıt olacak şekilde *Roseburia* türlerinin sağlık için faydalı olduğunu hatta sağlık durumunun iyi olduğunun göstergesi olabilecek bir biyo belirteç olabileceği öne sürülmektedir. Burada üzerinde durulan mekanizma; *Roseburia* türlerinin bağırsaktaki münin katmanlarına kolonize olarak ve KZYA üretimi ile antiinflamatuvar özellikler gösterdiği şeklinde açıklanmaktadır. Çalışmamızda yaptığımız mini ankete göre KSÜ tanılı hastaların %30'u sağlıklı gönüllülerin %20'si karbonhidrat ağırlıklı beslenmektedir. Bu durumun *Roseburia* gibi fermentatif özellikleri yüksek olan bazı bakterilerin KSÜ hastalarında daha yüksek oranda saptanmasında etkili olabileceği düşünülmektedir. Yüksek oranda *Roseburia* varlığı hızlı kolonik geçiş zamanı ile de ilişkilendirilmektedir. (Tamanai-Shacoori et al. 2017).

Lachnospiraceae aile üyeleri (Şekil 11’de, 44, 45, 50, 52, 53, 62, 63, 64, 66, 67 nolu satırlarda) sağlıklı kontrol grubundaki bazı bireylerde de istatistiki olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu farklı bakterinin kontrol grubunda yüksek oranda saptanmış olduğu görülse de her satırda görülen bakterinin daha detay verilerine inildiğinde büyük bir kısmının sadece 1-2 sağlıklı bireyde yüksek olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı çıksa da 1-2 kişide saptanan yüksekliklerin bize net çıkarımlar sağlayamayacağı değerlendirildi. Bu durumda; *Roseburia* türleri ile ilgili literatürdeki görüşlerden birincisinin öne çıktığı söylenebilir. Diğer bir deyişle bu bakterilerin kontrol grubuna göre hastalarda artmış olmasından dolayı, iyi sağlık durumunun göstergesi olduğu görüşünü desteklemek mümkün görünmemektedir.

Kang ve ark. (2017) anti-obezite etkinliği olan kapsasin ile, obez farelerde yaptıkları çalışmalarda önemli bir KZYA olan bütirat üreten, *Clostridiales* ailesindeki iki önemli taksondan biri olan *Ruminococcaceae* türlerinde artış saptamışlardır. Yakın zamanlarda yapılan iki çalışma ise bağırsak mikrobiyotasının tip-2 DM gelişimine önemli katkıda bulunabileceğini göstermiştir. Her iki çalışmada, diyabetik bağırsak mikrobiyotasında düşük konsantrasyon da *Roseburia intestinalis* ve *Faecalibacterium prausnitzii* (bütirat üreten bakteriler) gösterilirken, daha yüksek seviyelerde *Lactobacillus gasseri*, *Streptococcus mutans* ve *Clostridiales* üyeleri gösterilmiştir (Qin J et al 2012, Blandino G et al. 2016).

Clostridia sınıfı, insan kalın bağırsağındaki baskın bakteriler arasındadır. Tip-2 DM’li hastalarda karbonhidrat, yağ ve protein alımının yüksek olması olması feçeste *Clostridium* cluster XI artışı ile ilişkilendirilmiştir (Yamaguchi Y et al. 2016). Ayrıca, *Clostridium* cluster XI’in farelerin dışkısında uyarılmasının, yüksek yağ içeren diyetle beslenmeden kaynaklanan, hepatoselüler karsinom gelişimi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Yoshimoto S et al. 2013). Bu nedenle, *Clostridium* cluster XI’un kalın bağırsakta önemli zararlı bakterilerden biri olduğu düşünülmektedir. *Intestinibacter bartlettii*, *Terrisporobacter glycolicus* ve *Romboutsia lituseburensis* insan dışkısında *Clostridium* cluster XI içinde tanımlanan türlerdir (Song YL et al. 2004, Rajilić-Stojanović M). Ayrıca *I. Bartlettii*’nin kolon kanseri riskinin artmasıyla ilişkili bir dallı zincirli yağ asidi olan izobütirat ürettiği gösterilmiştir (Shoaie et al. 2015).

Bu çalışmada 16S rRNA sekans analizleri sonuçlarına göre sağlıklı gönüllülerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanan bakteriler ise **Tablo 9**'de gösterilmiştir.

Tablo 9: Sağlıklı gönüllülerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanan bakteriler.	
Bifidobacteriaceae Family (satur: 39**,40,41,42)	39**: Actinobacteria Class
Lachnospiraceae Family (satur:44*,45*,50*,52,53,62,63,64,66,67)	44*: Coprococcus Genusu 45*: Hungatella Genusu 50*: Hungatella Genusu
Ruminococcaceae Family (satur: 43,46*,48*,55,59,60,65)	46*: Ruminococcus Genusu 48*: Ruminococcus Bromii
Veillonellaceae Family (satur:47,49*)	49*: Dialister Propionicifaciens
Prevotellaceae Family (satur:56,57*)	57*:Prevotella Stercorea
Coriobacteriaceae Family (satur: 61)	
Clostridiales Order (satur:51,54)	
Succinivibrio Genus (satur: 58)	
*Anlamlı yüksek bulunan türler. Şekil 11'den analiz edilmiştir.	

Tabloyu sadeleştirecek olursak; sağlıklı gönüllülerde *Bifidobacteriaceae*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Veillonellaceae*, *Prevotellaceae*, *Coriobacteriaceae* family ile *Clostridiales* order ve *Succinivibrio* genus üyesi bakteriler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek oranda saptanmıştır ($p<0.05$ ve LDA skoru >2) (Şekil 11). Bu bakteriler iyi analiz edilip üst gruplara bakıldığında bir çoğunun *Bifidobacteriaceae* ailesinin bir üyesi olduğu net bir şekilde göze çarpmaktadır. Dikkate alınması ve üzerinde önemle durulması gereken bu bakterilerdir. Çünkü KSÜ hastalarında bu grup bakterilerin miktarı azalmıştır. Başka

bakterilerin de kontrol grubunda yüksek oranda saptanmış olduğu görülse de her satırda görülen bakterinin daha detay verilerine inildiğinde büyük bir kısmının sadece 1-2 sağlıklı bireyde yüksek olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı çıksa da 1-2 kişide saptanan yüksekliklerin bize net çıkarımlar sağlayamayacağı değerlendirildi.

Bifidobacteriaceae, *Bifidobacteriales* takımının(order) yegane aile üyesidir ve *Actinobacteria* filumunun en derin dalını temsil ettiği gösterilmiştir (Bergey DHGM et al. 2012). *Bifidobacteriaceae* ailesi fermentatif, gram pozitif, hareketsiz, anaerobik veya fakültatif aneorob bakterilerdir (Dworkin M et al. 2006). İnsan ve hayvan gastrointestinal sisteminde, ağız boşluğu ve böcek bağırsağı gibi farklı ekolojik nişlerde yaşayabilirler, kontaminasyon sonucu dolaşımında da saptanabilirler (Ventura M et al. 2004). Birçok bifidobakteri, hayatın ilk yıllarında bağırsaklarda koloni oluşturmaları ve bebek bağırsak glikobiyomuna katkıları nedeniyle oldukça değerli bulunmaktadır (Turrone F et al. 2014). *Bifidobacteriaceae* familyasının birçok üyesi insan ve hayvan dış çürüğü ile ilişkilidir ve genellikle bademcik apsesi ve bakteriyel vajinozun insan klinik örneklerinden izole edilir (Catlin BW. 1992, Mantzourani M et al. 2009) .

Mariat D. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2009), bebeklerin fekal mikrobiyotalarındaki total bakteri miktarının ve Firmicutes-Bacteroidetes gibi dominant bakterilerin, yetişkinlere ve yaşlılara oranla oldukça az olmasına rağmen bifidobacterium cinsi bakteriler bebek florasının en bol bulunan bakterileri olarak saptanmıştır. Bu popülasyon hakimiyeti hem erken gastrointestinal sistem kolonizasyonu sırasında korunmuş bir özellik olarak belgelenmiştir hem de emzirme ile güçlendirilen, diyetle güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur (Harmsen HJ et al. 2000, Haarman M et al. 2006).

Son birkaç yılda probiyotik ve prebiyotikler intestinal floranın düzenlenmesi için faydalı bulunmaktadır. *Lactobacillaceae* ve *Bifidobacteriaceae* aileleri izole edilmiş iyi bilenen probiyotiklerdir. *Bifidobacteriaceae* ailesi sekretuar IgA salgılayarak (Wang et al. 2006) ve kolon endotoksin seviyesini azaltarak (Griffiths et al. 2004), bağırsakların bariyer fonksiyonunu iyileştirir. Ayrıca, *Bifidobacteriaceae* üyeleri obez farelerde insülin direnci ve glukoz toleransı düzenleyabilmektedir (Le et al.

2014). Oligosakkaritler ise özellikle bifidobakteriler için majör prebiyotiklerdir, mikrobiyota için faydalıdır ve bunlar ayrıca, düşük kalorili ve düşük karyojenik tatlandırıcılardır. *Bifidobacterium* ve *Faecalibacterium* bolluğunun tip-2 DM'li hastalarda azaldığı gözlenmiştir (Furet et al. 2010, Wu et al. 2010).

Çalışmamızda beta çeşitlilik analizinde iki grup arasında farklılık bulunmuştur. PC1 maksimum varyasyon oranı: Bray-Curtis Plot; %22.23, Bray-Curtis Plot (genus level); %35,79 olarak saptanmıştır. KSÜ tanılı hastalar ve sağlıklı gönüllüler alfa diversity açısından karşılaştırıldığında; iki grup arasında PD, Shannon ve Simpson indekslerine göre anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi. Ancak Chao1 indeksine göre KSÜ'lü hastalarda filogenetik çeşitliliğin / mikrobiyal bolluğun artmış olduğu görüldü.

Daha önceki çalışmalarla çelişkili olabilecek sonuçlar olsa da bulgularımızın disbiyozis gelişimi ve KSÜ kliniğine rol açabilecek potansiyel faktörler olabileceği düşünüldü. Prebiyotik ve probiyotiklerin tedavi için alternatif olarak denenebileceği düşünüldü.

Sekans analizlerinde, V1-V3 ve V3-V5 gen bölgelerini hedefleyen primerlerin birlikte kullanılması, daha fazla bakteri yakalayabilmek ve daha derinlemesine sonuç eldesi için önerilmektedir (Thomas and Dore 2015). Bizim çalışmamızda V3-V4 bölgelerini hedeflediğimiz için elde ettiğimiz sonuçlar bazı yorumlarımızı kısıtlamış olabilir. Ayrıca birtakım biyo belirteçlerin bakılmamış olması, kantitasyon yapılamamış olması, hasta ve kontrol grubu sayısının az olması, PERMANOVA analizinin yapılamamış olması gibi kısıtlayıcı unsurlar mevcuttur.

Sonuç ve öneriler;

- Kronik spontan ürtiker tanılı hastaların, kontrol grubu olan sağlıklı gönüllülere göre gaita pH ortalamaları ve Bristol skorları daha yüksek bulundu. Bunların (azalmış kolonik geçiş süresi ve yükselmiş pH), disbiyozis oluşumunda potansiyel faktörler olabileceği değerlendirildi.
- Diyet alışkanlıkları ile ilgili yaptığımız mini anketin sonuçlarına göre hasta grupta karbonhidrat ile beslenme daha ağırlıkta iken sağlıklı grubun %50'sinin proteinden zengin beslendiği dikkat çekmektedir.

- Bray-Curtis yöntemi ile yapılan beta çeşitlilik analizinde; iki grup arasında farklılık saptanmıştır. Alfa çeşitlilik analizlerinde Chao1 indeksi hariç iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak Chao1 indeksine göre KSÜ'lü hastalarda filogenetik çeşitliliğin / mikrobiyal bolluğun artmış olduğu görüldü. Bunun KSÜ gelişimi için bir faktör olabileceği ve dikkate alınması gerektiği düşünülmüştür.
- Çalışmamızda KSÜ hastalarında F/B oranı sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Bu durumun KSÜ hastalarında disbiyozis lehine bir bulgu olabileceği düşünülmüştür.
- Metagenomik DNA analizleri sonuçlarına göre KSÜ hastalarında sağlıklı gönüllülere göre; *Bacteroidetes* Filumu ile *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Clostridiaceae* family ve *Intestinibacter*, *Megasphaera*, *Sutterella* genus üyesi bakterilerin anlamlı düzeyde arttığı saptanırken; *Bifidobacteriaceae*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Veillonellaceae*, *Prevotellaceae*, *Coriobacteriaceae* family ile *Clostridiales* order ve *Succinivibrio* genus üyesi bakteriler ise düşük oranda saptandı. Bu farklılıkların KSÜ kliniği ile dolaylı disbiyotik yollar ile ilişkili olabileceği düşünüldü.
- Tespit edilen azalmış ve artmış bakteriyel topluluklar sonucunda; KSÜ hastalığı ile bağırsak disbiyozisi arasında ilişki olabileceği düşünülmüştür. Dolayısıyla prebiyotik ve probiyotikler bu hastalığın tedavisinde alternatif seçenek olarak denenebilir.
- Literatürde KSÜ ve bağırsak mikrobiyomu ilişkisini inceleyen iki çalışmaya ulaşılabildiğinden öne çıkan mikroorganizmaların anlamlandırılabilmesi için daha çok sayıda ve daha fazla örnekleme sahip çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- A. Koliada, G. Syzenko, V. Moseiko, et al: Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *BMC Microbiology* (2017) 17:120.
- A. Rezazadeh , Shahabi S, Bagheri M, Nabizadeh E, Jazani NH. 2018. ‘The protective effect of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* as the gut microbiota members against chronic urticaria’. *Int Immunopharmacol*. Jun;59:168-173.
- Ahmad OF, Akbar,A. (2016). Microbiome, antibiotics and irritable bowel syndrome. *Br Med Bull*, 120: 91-99.
- Alkan Ş. 2017. ‘İmmün Sistem ve Barsak Mikrobiyotası’. *J Biotechnol and Strategic Health Res.* ;1 (Special issue):7-16.
- Arıcan Ö, Kutluk R. (2005). Ürtikerde etyopatogenez. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 26(1):46-52.
- Balmer ML, Slack E, de Gottardi A, et al. (2015). The liver may act as a firewall mediating mutualism between the host and its commensal microbiota. *Sci Transl Med*, 6:237.
- Barko PC, Mcmichael MA, Swanson KS, Williams DA. (2018). The gastrointestinal microbiome: a review. *J. Vet. Intern. Med*, 32:9–25.
- Barlow GM, Yu A, Mathur R. Role of the gut microbiome in obesity and diabetes mellitus. *Nutr Clin Pract*. 2015;30:787–97.
- Berg M, Liden S. 1989. ‘An epidemiological study of rosacea. *Acta Dermatol Venereol*’, 69:419–423.
- Bergey DHGM, Whitman WB, Parte AC. The actinobacteria. *Bergey’s manual of systematic bacteriology*. 2012;5:171-224.
- Bernstein JA, Lang DM, Khan DA. (2014). The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*, 133:1270-1277.
- Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. (2001). Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol*, 108: 516-520.
- Black A.K and Champion R.H. (1998). Urticaria. In: *Rook/Wilkonson/Ebling Textbook of dermatology*. p.2113-2139.
- Blandino G, et al. Impact of gut microbiota on diabetes mellitus. *Diabetes & metabolism* 2016;42(5):303-315.
- Bolger AM, Lohse M, Usadel B. (2014). Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics* 30: 2114-2120.
- Brown AJ, Goldsworthy SM, Barnes AA, Eilert MM, Tcheang L, Daniels D, et al. The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *J Biol Chem* 2003;278:11312–9.

- Bull MJ, Plummer NT. 2014. Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. *Integr Med (Encinitas)*, 13: 17-22.
- Burova GP, Mallet AI, Greaves MW. (1998). Is *H.pylori* a cause of chronic urticaria? *Br J Dermatol*, 139:42.
- Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des* 2009;15:1546–58.
- Caporaso JG, Kuczynski J, Stombaugh J, et al. (2010). QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nat Methods*, 7:335-336.
- Catlin BW. *Gardnerella vaginalis*: characteristics, clinical considerations, and controversies. *Clin Microbiol Rev.* 1992;5:213–37.
- Cazzaniga S, Conti A, Naldi L. Psoriasis Emilia Romagna Study Group. 2014. ‘Diet and psoriasis, Part I: Impact of weight loss interventions’ *J Am Acad Dermatol.* 71(4):829.
- Champion R.H. (1988). Urticaria: Then and now. *Br J Dermatol*, 119:427- 436.
- Chang TW, Chen C, Lin CJ, Metz M, Church MK, Maurer M: The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:337-42.
- Charlesworth EN. (1996). Urticaria and anjioedema: a Clinical spectrum. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 76:484-489.
- Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 4586-4591
- Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. (2012). The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*,148:1258-1270.
- Coburn B, Wang PW, Diaz Caballero J, Clark ST, Brahma V, Donaldson S, Zhang Y, Surendra A, Gong Y, Tullis DE, Yau YC, Waters VJ, Hwang DM, Guttman DS. (2015). Lung microbiota across age and disease stage in cystic fibrosis. *Sci Rep*, 5: 10241.
- Codoner FM, Ramirez-Bosca A, Climent E, et al. (2018). Gut microbial composition in patients with psoriasis. *Sci Rep* ,8(1): 3812.
- Costello EK, Stagaman K, Dethlefsen L, et al: The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome. *Science.* 2012 Jun 8;336(6086):1255-62.
- Darlenski R, Kazandjieva J, Zuberbier T, Tsankov N: Chronic urticaria as a systemic disease. *Clin Dermatol* 2014;32:420-3. Chow SK: Management of chronic urticaria in Asia: 2010 AADV consensus guidelines. *Asia Pac Allergy* 2012;2:149-60.
- Dawson LF, Donahue EH, Cartman ST, Barton RH, Bundy J, McNerney R, Minton NP, Wren BW. (2011). The analysis of para-cresol production and tolerance in *Clostridium difficile* 027 and 012 strains. *BMC Microbiol*, 11:86.

- DeLong EF, Pace NR. (2001). Environmental diversity of bacteria and archaea. *Syst Biol*, 50:470-478.
- De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:14691–6.
- de Moraes JG, Motta ME, Beltrao MF, Salviano TL, de Silva GA. (2016). Fecal microbiota and diet of children with chronic constipation. *Int J Pediat*, 2016:6787269.
- de Wit N, Derrien M, Bosch-Vermeulen H, Oosterink E, Keshtkar S, Duval C, et al. Saturated fat stimulates obesity and hepatic steatosis and affects gut microbiota composition by an enhanced overflow of dietary fat to the distal intestine.
- Dibbern DA, Dreskin SC. (2004). Urticaria and angioedema: an Overview. *Immunol Allergy Clin N Am*, 24:141-162.
- Dice JP. (2004). Physical Urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*, 24:225-246.34.
- Ding X, Zhang T, Cui B, Ji G, Lu X, Zhang F. 2019. ‘Long-Term Safety and Efficacy of Fecal Microbiota Transplant in Active Ulcerative Colitis’. *Drug Safety*, 1-12.
- Duman N, Ersoy Evans S. ‘Rosacea and cardiovascular risk factors: a case control study’. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 1165–1169.
- Duncan SH, Lobley GE, Holtrop G, Ince J, Johnstone AM, Louis P, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes*. 2008;32:1720–4.
- Dworkin M, Falkow S, Rosenberg E, Schleifer K-H, Stackebrandt E. *The prokaryotes*. New York: Springer; 2006.
- Edgar RC, Haas, BJ, Clemente JC, Quince C, Knight, R. (2011). UCHIME improves sensitivity and speed of chimera detection. *Bioinformatics* 27: 2194-2200.
- Furet JP1, Kong LC, Tap J, et al: Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*. 2010 Dec;59(12):3049-57.
- Geng J, Fan H, Tang X, Zhai H, Zhang Z. (2013). Diversified pattern of the human colorectal cancer microbiome. *Gut Pathog*, 5:2.
- Grattan CEH, Sabroe RA, Greaves MW. (2002). Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol*, 46:645-657.
- Greaves MW. (2000). The Immunopharmacology of skin inflammation: the future is already here. *British Journal of Dermatology*, 143:47-52.
- Griffiths, E.A., Duffy, L.C., Schanbacher, F.L., Qiao, H., Dryja, D., Leavens, A., Rossman, J., Rich, G., Dirienzo, D. and Ogra, P.L., 2004. In vivo effects of bifidobacteria and lactoferrin on gut endotoxin concentration and mucosal immunity in Balb/c mice. *Digestive Diseases and Sciences* 49: 579-589.

- Groeger D, O'Mahony L, Murphy EF, et al. (2013). *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes*, 4:325–339.
- Guéniche A, Philippe D, Bastien P, Reuteler G, Blum S, Castiel-Higounenc I, Breton L, Benyacoub J. (2013). Randomised double-blind placebo-controlled study of the effect of *Lactobacillus paracasei* NCC 2461 on skin reactivity, *Benef Microbes*, 5: 137-145
- Haarman M, Knol J: Quantitative real-time PCR analysis of fecal *Lactobacillus* species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol* 2006, 72(4):2359-65.
- Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, Welling GW: Analysis of intestinal microflora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000, 30(1):61-7.
- Henderson LR, Fleischer BA, Feldman RS. (2000). Allergists and dermatologists have far more expertise in caring for patients with urticaria than other specialists. *J Am Acad Dermatol*, 43:1084-109.
- Hide M, Hiragun M, Hiragun T: Diagnostic tests for urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:53-72.
- Hopkins MJ, Sharp R, Macfarlane GT: Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles. *Gut* 2001, 48:198-205.
- Horii Y, Kaneda H, Fujisaki Y, et al. (2014). Effect of heat-killed *Lactobacillus brevis*SBC8803 on cutaneous arterial sympathetic nerve activity, cutaneous blood flow and transepidermal water loss in rats. *J Appl Microbiol*, 116: 1274-1281.
- Hu HJ, Park SG, Jang HB, Choi MK, Park KH, Kang JH, et al. Obesity alters the microbial community profile in Korean adolescents. *PLoS One*. 2015;10:e0134333.
- Ignacio A, Fernandes MR, Rodrigues VA, Groppo FC, Cardoso AL, AvilaCampos MJ, et al. Correlation between body mass index and faecal microbiota from children. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22:e1–8.
- Ismail NA, Ragab SH, ElBaky AA, Shoeib ARS, Alhosary Y, Fekry D. Frequency of Firmicutes and Bacteroidetes in gut microbiota in obese and normal weight Egyptian children and adults. *Arch Med Sci*. 2011;7:501–7.
- İşçimen A, Göksügür N. (2002). Ürtiker ve anjioödem etyoloji ve patogenez. *Dermatose*, 1:43-51.
- Johnson JA, Ma C, Kanada KN, Armstrong AW. 2014. 'Diet and nutrition in psoriasis: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) in the United States'. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 28(3):327-32.
- K. Kubiak, H. Sielawa, W. Chen, E. Dzika. 'Endosymbiosis and its significance in dermatology'. *JEADV* 2018, 32, 347–354.

- Kameyama K, Itoh K. (2014). Intestinal colonization by a Lachnospiraceae bacterium contributes to the development of diabetes in obese mice. *Microbes Environ*, 29: 427-430.
- Kang C, Wang B, Kaliannan K, Wang X, Lang H, Hui S, Huang L, Zhang Y, Zhou M, Chen M, Mi M. (2017). Gut microbiota mediates the protective effects of dietary capsaicin against chronic low-grade inflammation and associated obesity induced by high-fat diet. *Mbio*, 8(3): e00900-17.
- Kaplan AP. (2002). Clinical practice: chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med*; 346: 175-9.
- Kaplan AP: Treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4:326-31.
- Karlsson CL, Onnerfält J, Xu J, Molin G, Ahrné S, Thorngren-Jerneck K. The microbiota of the gut in preschool children with normal and excessive body weight. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;202:257–61.
- Kocatürk Göncü E, Aktan Ş, Atakan N, ve ark: Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2016;50:82-98.
- Kolkhir P, Altrichter S, Munoz M, Hawro T, Maurer M: New treatments for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019 Aug 22. pii: S1081-1206(19)30603-9.
- Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, et al: Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med* 2005;165:1637- 42.
- Kowalski ML, Woessner K, Sanak M: Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:245-51.
- Kozel MMA, Moein MC, Mekkes JR, Meinardi MM, Bossuyt PM, Bos JD. (2002). Evaluation of a clinical guideline for the diagnoses of physical and chronic urticaria and angioedema. *Acta Derm Venereol*, 10:220-225.
- Kozich JJ, Westcott SL, Baxter NT, Highlander SK, Schloss, PD. (2013). Development of a dual-index sequencing strategy and curation pipeline for analyzing amplicon sequence data on the MiSeq Illumina sequencing platform. *Appl Environ Microbiol*, 79: 5112-5120.
- Köroğlu M. (2017). Mikrobiyota çalışmalarında örnek alımı ve DNA izolasyonu. *J Biotechnol and Strategic Health Res*, 1(Special issue):50-55.
- Kumar R, Eipers P, Little RB, Crowley M, K. Crossman DK, Lefkowitz EJ, Morrow CD. (2014). Getting started with microbiome analysis: sample acquisition to bioinformatics. *Curr Protoc Hum Genet*, 82:1-41.
- Kwon HH, Yoon JY, Hong JS, Jung JY, Park MS, Suh DH. 2012. ‘Clinical and histological effect of a low glycaemic load diet in treatment of acne vulgaris in Korean patients: a randomized, controlled trial.’ *Acta Derm Venereol* 92: 241–246.

- Lacey N, Russell-Hallinan A, Zouboulis C. C, Powell F. C. 2018. 'Demodex mites modulate sebocyte immune reaction: Possible role in the pathogenesis of rosacea', *Br J Dermatol.* 179(2):420-430.
- Lang DM, Hsieh FH, Bernstein JA: Contemporary approaches to the diagnosis and management of physical urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:235-41.
- Le, T.K., Hosaka, T., Le, T.T., Nguyen, T.G., Tran, Q.B., Le, T.H. and Pham, X.D., 2014. Oral administration of *Bifidobacterium* spp. improves insulin resistance, induces adiponectin, and prevents inflammatory adipokine expressions. *Biomedical Research* 35: 303-310.
- Levkovich T, Poutahidis T, Smillie C, Varian BJ, Ibrahim YM, Lakritz JR, Alm EJ, Erdman SE. (2013). Probiotic bacteria induce a 'glow of health'. *Plos One* 28(1): e53867.
- Lewis SJ, Heaton KW. (1997). Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*, 32: 920–924.
- Ley RE, Turnbaugh P, Klein S, Gordon JI: Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006, 444:1022-1023.
- Linehan J.L. 2018. 'Non-classical immunity controls microbiota impact on skin immunity and tissue repair', *Cell*, 172(4): 784–796.
- Mantzourani M, Fenlon M, Beighton D. Association between Bifidobacteriaceae and the clinical severity of root caries lesions. *Oral Microbiol Immunol.* 2009;24:32–7.
- Mariat D, Firmesse O, Levenez F, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol* 2009; 9: 123.
- Mathelier-Fusade P, Vermeulon C, Leynodier F. (2001). Vibratory anjioedema. *Ann Dermatol Venereol*, 128:750-752
- Mathelier-Fusade P: Drug-induced urticarias. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;30:19-23.
- Mathur R, Barlow GM. Obesity and the microbiome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9:1087–99.
- Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al: Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy* 2011;66:317-30.
- Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier T. (2013). Revision to the international guidelines on diagnosis and therapy on chronic urticaria, *Journal of the German Society of Dermatology*, 1110:971-977.
- Meadow J.F. 2015. 'Humans differ in their personal microbial cloud', *PeerJ*, 3:e1258.
- Milani C, Duranti S, Bottacini F, et al: The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017 Nov 8;81(4).

- Miyazaki K, Masuoka N, Kano M, Iizuka R. (2014). Bifidobacterium fermented milk and galacto-oligosaccharides lead to improved skin health by decreasing phenols production by gut microbiota. *Benef Microbes*, 5:121–128.
- Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M: How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008;63:777-80.
- Moore-Connors JM, Dunn KA, Bielawski JP, Van Limbergen J. (2016). Novel strategies for applied metagenomics. *Inflamm. Bowel Dis*, 22:709–718.
- Murugesan S, Ulloa-Martínez M, Martínez-Rojano H, Galván-Rodríguez FM, Miranda-Brito C, Romano MC, Piña-Escobedo A, Pizano-Zárata ML, Hoyo-Vadillo C, García-Mena J. (2015). Study of the diversity and short-chain fatty acids production by the bacterial community in overweight and obese Mexican children. *Eur J Clin Microbiol Inf Dis*, 34: 1337–1346.
- Musthaq S. 2018. ‘The Microbiome in Dermatology’, *Clinics in Dermatology*, S0738-081X(18)30048-8.
- Nabizadeh E, Jazani MNH, Bagheri M, Shahabi S. (2017). Association of altered gut microbiota composition with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 119: 48-53.
- Najib U, Bajwa ZH, Ostro MG, Sheikh J. (2009). A retrospective review of clinical presentation, thyroid autoimmunity, laboratory characteristics, and therapies used in patients with chronic idiopathic urticaria. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 103:496–501.
- Odom RB, James WD, Berger TG. (2000). *Andrews’ Disease of the Skin: Clinical Dermatology*. 9th ed, WB Saunders Company, Philadelphia, s.160-171.
- Ogawa M, Saiki A, Matsui Y, et al. (2016). Effects of oral intake of heat-killed *Lactobacillus brevis* SBC8803 (SBL88™) on dry skin conditions: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Exp Ther Med*, 12: 3863-3872.
- Ohigashi S, Sudo K, Kobayashi D, Takahashi O, Takahashi T, Asahara T, Nomoto K, Onodera H. (2013). Changes of the intestinal microbiota, short chain fatty acids and fecal pH in patients with colorectal cancer. *Digest Dis Sci*, 58: 1717-1726.
- O’Neill CA, Monteleone G, McLaughlin JT, Paus R. (2016). The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. *Bioessays*, 38(11):1167-1176.
- Ortonne JP: Chronic urticaria: a comparison of management guidelines. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:2683-93
- Ottman N, Smidt H, de Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Front Cell Infect Microbiol* 2012;9:104.
- Önder M, Taşkapan O. (2008). Ürtiker ve Serum Hastalığı. İçinde: *Dermatoloji. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. (eds), 3 baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, s.265-268.*

- Öztürkcan S, Ermertcan A, Eser E, Şahin MT. (2006). Cross validation of the Turkish version of dermatology life quality index. *Int J Dermatol*, 45:1300-1307
- Papadopoulou N, Kalogeromitros D, Staurianeas NG, et al. (2005). Corticotropin-releasing hormone receptor-1 and histidine decarboxylase expression in chronic urticaria. *J Invest Dermatol.*, 125(5):952-955.
- Petrosino JF, Highlander S, Luna RA, et al. Metagenomic pyrosequencing and microbial identification. *Clin Chem* 2009;55:856-66.
- Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, et al: (2007). BSAIC guidelines for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clinical and Experimental Allergy* 37:631-650.
- Qin, J.,Li,Y.,Cai,Z.,Li,S.,Zhu,J.,Zhang,F.,et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012;490:55–60.
- Rajilić-Stojanović M, de Vos WM. 2014. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev* 38: 996–1047.
- Saini SS: Chronic Spontaneous Urticaria Etiology and Pathogenesis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014 Feb;34(1):33-52.
- Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, et al. (2002). Classification of anti- FcepsilonRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idio- pathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol*, 110:492-499.
- Sanschagrin S, Yergeau E. (2014). Next-generation Sequencing of 16S ribosomal RNA gene amplicons. *J Vis Exp*, 90:1-6.
- Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, et al: Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J.* 2012 Nov;5(11):125-47.
- Schafer T, Ring J. (1993). Epidemiology of urticaria. *Monogr Allergy*,31:49-60.
- Schwiertz A, Taras D, Schafer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18:190–5.
- Segata N, Izard J, Waldron L, Gevers D, Miropolsky L, Garrett WS, Huttenhower C. (2011). Metagenomic biomarker discovery and explanation. *Genome Biol*, 12(6):R60.
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB. 2010. ‘Gut mibrobiota in health and disease’, *Physiol Rev*, 90:859-904.
- Sharma M, Bennett C, Carter B, Cohen SN: H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria: an abridged Cochrane Systematic Review. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:710-6 e4
- Shoaie S, Ghaffari P, Kovatcheva-Datchary P, Mardinoglu A, et al: Quantifying Diet-Induced Metabolic Changes of the Human Gut Microbiome. *Cell Metab.* 2015 Aug 4;22(2):320-31.


- Sicherer SH, Leung DY: Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2010. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:326-35.
- Singh AK, McGoldrick LL, Sobolevsky AI. 2018. 'Structure and gating mechanism of the transient receptor potential channel TRPV3'. *Nat Struct Mol Biol* . 5(9):805-813.
- Sirisinha S. (2016). The potential impact of gut microbiota on your health: Current status and future challenges. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 34:249-264.
- Song H, Yoo Y, Hwang J, Na YC, Kim HS. (2016). *Faecalibacterium prausnitzii* subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 137(3):852–860.
- Song YL, Liu CX, McTeague M, Summanen P, Finegold SM. 2004. *Clostridium bartlettii* sp. nov., isolated from human faeces. *Anaerobe* 10: 179–184.
- Soter AN, Kaplan AP. (2003). Urticaria and anjoedema. In: Fitzpatrick's *Dermatology in General Medicine*. p.1129-1143.
- Stellato C, de Paulis A, Ciccarelli A, et al: Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992;98:800-4
- Suau A, Bonnet R, Sutren M, et al. Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut. *Appl Environ Microbiol* 1999;65:4799-807.
- Sweeney TE, Morton JM. The human gut microbiome: a review of the effect of obesity and surgically induced weight loss. *JAMA Surg*. 2013;148:563–9.
- Tamanai-Shacoori Z, Smida I, Bousarghin L, Loreal O, Meuric V, Fong SB, Bonnaure-Mallet M, Jolivet-Gougeon A. (2017). *Roseburia* spp.: a marker of health? *Future Microbiol*, 12:157–170.
- The Human Microbiome Project Consortium. (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 486:207-214.
- Thomas V, Dore J. (2015). Fecal microbiota analysis: an overview of sample collection methods and sequencing strategies. *Future Microbiol*, 10:1485–1504.
- Turroni F, Ventura M, Butto LF, Duranti S, O'Toole PW, Motherway MO, van Sinderen D. Molecular dialogue between the human gut microbiota and the host: a lactobacillus and Bifidobacterium perspective. *Cell Mol Life Sci*.2014;71:183–203.
- Ventura M, van Sinderen D, Fitzgerald GF, Zink R. Insights into the taxonomy, genetics and physiology of bifidobacteria. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2004;86:205–23.
- Viswanathan RK, Biagtan MJ, and Mathur SK. (2012).The role of autoimmune testing in chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 108:337–341.
- Vrieze A, Holleman F, Zoetendal EG, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M. (2010). The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. *Diabetologia*, 53: 606-613.

- Wedi B: Urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:306-17.
- Walker AW, Duncan SH, McWilliam Leitch EC, Child MW, Flint HJ. (2005). pH and peptide supply can radically alter bacterial populations and short-chain fatty acid ratios within microbial communities from the human colon. *Appl Environ Microbiol*, 71: 3692 – 3700.
- Wall R, Ross RP, Ryan CA, et al. Role of gut microbiota in early infant development. *Clin Med Pediatr* 2009; 3: 45–54.
- Wang, Z., Xiao, G., Yao, Y., Guo, S., Lu, K. and Sheng, Z., 2006. The role of bifidobacteria in gut barrier function after thermal injury in rats. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 61: 650-657.
- Woodmansey EJ: Intestinal bacteria and ageing. *J Appl Microbiol* 2007, 102:1178-1186.
- Wu GD, Lewis JD, Hoffmann C, et al: Sampling and pyrosequencing methods for characterizing bacterial communities in the human gut using 16S sequence tags. *BMC Microbiol*. 2010 Jul 30;10:206.
- Yamaguchi Y, Adachi K, Sugiyama T, Shimozato A, Ebi M, Ogasawara N, Funaki Y, Goto C, Sasaki M, Kasugai K. 2016. Association of intestinal microbiota with metabolic markers and dietary habits patients with type 2 diabetes. *Digestion* 94:66–72.
- Yıldırım AE, Altun R. Obezite ve mikrobiyota. *Güncel Gastroenterol Derg* 2014; 18: 106-111.
- Yılmaz K, Altındış M. 2017. ‘Sindirim Sistemi Mikrobiyotası ve Fekal Transplantasyon’. *Nobel Med*, 13(1): 9-15.
- Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, Kanda H, Sato S, Oyadomari S, Iwakura Y, Oshima K, Morita H, Hattori M, Honda K, Ishikawa Y, Hara E, Ohtani N. 2013. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature* 499: 97–101.
- Zuberbier T, Maurer M: Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007;87:196-205.
- Zuberbier T: Classification of Urticaria in Urticaria and Angioedema. Zuberbier T, Grattan C and Maurer M, eds. Berlin: Springer, 2008.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al: (2014). Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*, 69(7):868-887.

EKLER

Ek 1. Sakarya Üniversitesi Etik Kurulu Onayı

Belge Tarih ve Sayısı: 30/07/2018-E.10277

 T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 16214662/050.01.04/64
Konu : Etik kural Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Bahar Sevimli DİKİCİER
Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı


İlgi : 18.07.2018 tarihli ve 64 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Kronik Spontan Ürtiker Hastalarında Bağırsak Mikrobiyomunun Metagenomik DNA Profili" isimli klinik araştırma başvuru dosyanız ile ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik ve bilimsel açıdan bir sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir ve uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof.Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Etik Kurulu Başkanı




EK :
25.07. 2018 tarih ve 03 sayılı Etik Kurul Kararı (3 sayfa)

Yücel DEMİR
Etik Kurulu Sekr.


Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı ile Aynıdır.
30.07/2018

Evrağı Doğrulamak İçin : <http://195.540.255.232/evraclon.Saglik/BelgeDogrulama.aspx?V=EE5U4RETV>

Fakülte Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dekanlığı, Karıncak Kampüsü, Güzüçik, Adapazarı/Sakarya
Tel:264 295 6430 Faks:264 295 6429
E-Posta: ilet@sakarya.edu.tr Elektronik Ad: www.tip.sakarya.edu.tr

Ek 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

KSÜ HASTALARINDA BAĞIRSAK MİKROBİYOMUNUN METAGENOMİK DNA PROFİLİ

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Kronik spontan ürtiker (KSÜ) hastalarında bağırsak mikrobiyomunun metagenomik DNA profili başlıklı bir çalışma yürütmekteyiz. Bu çalışmanın amacı amacı; KSÜ hastalığı ile bağırsak mikrobiyomu arasındaki ilişkileri belirleyerek KSÜ patogenezinin ışık tutmak yeni tanı ve tedavi yaklaşımlarına yardımcı olmaktır. Bunu değerlendirirken hastaların invaziv olmayan gaita örneklerinden içerdiği bakteriyel profili saptamak amacıyla sekans analizleri yapılacaktır.

Bu çalışmada sizden sadece gaita örneği vermeniz istenecektir. Çalışmaya katılan kişiye olumsuz etkisi olabilecek herhangi bir müdahalede bulunulmayacaktır.

Bu çalışmaya katılmak zorunda değilsiniz. Bu çalışmadan elde edilecek bulgular ilerde hastalığın ortaya çıkmasına yönelik mekanizmaların açıklanması ve hastanın gıdışatına etkin olabilecek faktörlerin değerlendirilmesinde faydalı olabilir ancak size doğrudan faydası yoktur. Eğer çalışmaya katılmak istemezseniz bu sizin tedavinize en ufak bir etki oluşturamaz, bu durumla ilgili negatif bir etkiye maruz kalmazsınız. Çalışmaya katılmayı kabul etseniz dahi istediğiniz an bundan rahatlıkla vazgeçebilirsiniz. Bu durumda olumsuz bir etki oluşturmayacaktır.

Bu çalışmadan elde edilen veriler araştırmacılar dışındaki herhangi bir üçüncü kişiye verilmeyecektir. Bu veriler sadece araştırmacıların ulaşmasına izin verilen veriler olacaktır. Çalışmadan elde edilen verilerin sonuçları bilimsel dergilerde yer alabilir ancak burada bireysel herhangi bir bilgi yer almaz. Bu araştırmada sizden alınan verilen şimdi veya daha sonra bilimsel çalışmalar için kullanılacaktır. Eğer araştırmayla ilgili sizi etkileyecek herhangi bir yeni bilgi ortaya çıkarsa bu bilgi sizinle paylaşılacaktır.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gereçeli veya gereçesiz olarak araştırmadan ayrılabilirim ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Araştırma Ekibinde Yer Alan ve Yetkin Bir Araştırmacının Adı / Soyadı / İmzası / Tarih
Gönüllünün araştırma sürecinde ulaşabileceği araştırmacının telefonu:

Tanımlanan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Ek 3. Mini Anket Formu

Yaşınız:

Cinsiyetiniz:

Kullandığınız ilaçlar:

Kronik bir hastalığınız var mı?:

Beslenme şekliniz?: Karbonhidrat ağırlıklı / Hayvansal protein ağırlıklı / Karışık

Alkol, sigara kullanımınız:

Son 1 ay içerisinde antibiyotik, proton pompası inhibitörü kullandınız mı?:

Son 1 ay içerisinde prebiyotk/probiyotik ürün kullandınız mı?:



ÖZGEÇMİŞ

ÖZGEÇMİŞ

Gülcan YÜKSEKAL

Doğum Tarihi: 17.11.1989

Cinsiyet: Kadın

Ülke: Türkiye

Medeni Durum: Evli

Yabancı Dil: İngilizce

Adres: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

54290 Korucuk/Adapazarı/Sakarya / TÜRKİYE

Tel: +90 530 573 8911

E-mail: dr.gulcanycl@gmail.com

EĞİTİM VE İŞ TECRÜBELERİ

- 2015-günümüz: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi
- 2014-2015: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi
- 2013-2014: Yozgat Devlet Hastanesi Acil Servis, Pratisyen Hekimlik
- 2006-2013: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
- 2003-2006: Yozgat Şehitler Fen Lisesi
- 1995-2000: Sakarya İlköğretim Okulu

Diğer Eğitimler, Sertifikalar, Yayınlar

- Dermatopatoloji Kursu: 30 Kasım, 2014. Güven Hastanesi (Ankara/ TÜRKİYE), Diagnostic Dermatopatoloji Topluluğu

- **Gülcan Yüksekakal**, Arzu Karataş Toğral, A. Tülin Güleç. 'Bir kalp transplant alıcısında hemifasiyal paraliziye neden olan rino-serebro-orbital mukormikozis ve aspergillozis; nadir bir birliktelik' 10. Ege Dermatoloji Günleri, Fethiye, 05-10 Mayıs, 2015.
- **Gülcan Yüksekakal**, Arzu Karataş Toğral, A. Tülin Güleç. 'Seboreik Dermatit Taklitçisi ve Tetikleyicisi: Demodikozis' 10. Ege Dermatoloji Günleri, Fethiye, 05-10 Mayıs, 2015.
- **Gülcan Yüksekakal**, Arzu Karataş Toğral, Eda Yılmaz Akçay, Deniz Seçkin. '25 yaşındaki erkek hastada yaygın, hiperpigmente, sklerotik ve atrofik yamalar' Prof Dr Atif Taşpınar Ankara Dermatoloji Günleri, Ankara, 22 Mayıs, 2015.
- Pediatrik Dermatoloji Kursu: 30 Mayıs, 2015. Double Tree by Hilton Moda (İstanbul/ TÜRKİYE), Türk Pediatrik Dermatoloji Topluluğu
- **Gülcan Yüksekakal**, Arzu Karataş Toğral, Deren Özcan, Deniz Seçkin. 'Dissemine herpes zoster skarları üzerinde gelişen kronik kutanöz graft-versus-host hastalığı: Wolf'un izotopik yanıtı' XXII Prof.Dr.A.Lütfü Tat Sempozyumu, Ankara, 18-22 Kasım, 2015.
- **Gülcan Yüksekakal**, Arzu Karataş Toğral, Deren Özcan, Deniz Seçkin. 'Trikotillomani tedavisinde öksürük şurubu: N- asetil sistein ile iki hastada başarılı sonuçlar ' XXII Prof.Dr.A.Lütfü Tat Sempozyumu, Ankara, 18-22 Kasım, 2015.
- "Deri enfomaları Okulu" Dermatoonkoloji Günleri, Bezmialem Üniversitesi, 27 Şubat, 2016, İstanbul.
- Mahizer Yıldız, **Gülcan Yüksekakal**, Reyhan Çetinkaya, Mustafa Teoman Erdem. 'Anjiödem Benzeri Klinik Bulgularla Tanı Alan Küçük Hücreli Akciğer CA Olgusu' 11. Ege Dermatoloji Günleri, Çeşme, 11-15 Mayıs, 2016.
- Mahizer Yıldız, **Gülcan Yüksekakal**, Reyhan Çetinkaya, Mustafa Teoman Erdem. 'İzotretinoin Kullanımına Bağlı Sakroileit Olgusu'11. Ege Dermatoloji Günleri, Çeşme, 11-15 Mayıs, 2016.
- **Gülcan Yüksekakal**, Mustafa Teoman Erdem. 'Tekrarlayan Aftöz Ülserasyon ve Behçet Hastalığı Tedavisinde Çinko'nun Yeri' Dermatolojik Hastalıklarda Çinko'nun Önemi, 2016; 47-52.
- T. Cetin, **G. Yüksekakal**, R. O. Kara, A. Pekcan, M. T. Erdem. 'Neutrophilic dermatosis of the dorsal hands associated with a myelodysplastic syndrome and 'undifferentiated collagen tissue disease'' 25th EADV Congress, Vienna- Austria, 28 September- 2 October, 2016.
- 26. Ulusal Dermatoloji Kongresi: 19-23 Ekim 2016. Rixos Sungate Vega Kongre Merkezi (Antalya, TÜRKİYE).
- III. DERMATOLOJİ BECERİ OKULU: 10-11 Mart 2018. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul.
- 'Deri Lenfomaları Okulu, Melanom ve Non-Melanom Deri Kanseri' Dermatoonkoloji Günleri, Bezmialem Üniveristesi, 24 Mart 2018, İstanbul.
- **Gülcan Yüksekakal**, Ömür Kocaoğlu, Bahar Sevimli Dikicier. 'Kontakt Dermatit Gibi Prezente Olan Bir Dermatomyozit Olgusu' 27. Ulusal Dermatoloji Kongresi: 16-20 Ekim 2018. Regnum Carya Otel, 16-20 Ekim 2018, Antalya.
- **Gülcan Yüksekakal**, Reyhan Çetinkaya, Bahar Sevimli Dikicier. 'Mikozis Fungoides Hastasında Dev Lenfadenopati' 27. Ulusal Dermatoloji Kongresi: 16-20 Ekim 2018. Regnum Carya Otel, 16-20 Ekim 2018, Antalya.

- Bahar Sevimli Dikicier, Alper Erkin, Ömür Kocaoğlu, Büşra Aydın, **Gülcan Yüksekakal**, 'Piyoderma Gangrenozum: Olgu Serisi' 27. Ulusal Dermatoloji Kongresi: 16-20 Ekim 2018. Regnum Carya Otel, 16-20 Ekim 2018, Antalya.
- Mesoesthetic Expert Meeting Kongresi Kongre/Toplantı/Workshop, Sait Halim Paşa Yalısı, 6 Kasım 2018, İstanbul.
- Dermatolojide A'dan Z'ye Deri'den Derin'e, Sultan Abdulhamithan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Selçuk Lokman Toplantı Salonu / Kadıköy, 17 Kasım 2018, İstanbul.
- Amerikan Hastanesi Dermatoloji Günleri Dermatolojide Tedavide Güncel Gelişmeler, 12 Ocak 2019, Amerikan Hastanesi, İstanbul.

DENEYİMLER

- Observership
Vascular and
Ağustos 2012
Wisconsin University, Department of
Interventional Radiology, Madison, 1-31
- Twinning Project
Hospital, 2009
Rotterdam Medical Center ,Sophia
- Romatoloji Makale Saati (Prof Dr. Meral ÇALGUNERİ)
2010 – 2011
Hacettepe Üniversitesi, Ankara,
- Fziyoloji Makale Saati (Prof Dr. Bilge PEHLIVANOGLU)
2007 – 2008
Hacettepe Üniversitesi, Ankara,
- Acil Sağlık Eğitimi
2010
Hacettepe Üniversitesi, Ankara,
- 2.Bilim Günleri
2009
Hacettepe Üniversitesi, Ankara,