

Cilt Mikrobiyotası ve Yara Tedavisine Etkisi

Skin Microbiota and Effect on Wound Treatment

Pınar Yıldız



Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Genel Dahiliye Bilim Dalı,
Eskişehir, Türkiye

Özet

Mikrobiyota, günümüzde insan vücudunda yaşamsal fonksiyonların hemen hemen tamamında etkisi olduğu düşünülen mikroorganizma topluluğudur. Vücutta bağırsak mikrobiyotası gerek sayısal olarak gerek ise çeşitlilik açısından mikroorganizmaların en yoğun bulunduğu bölgedir. Bu nedenle de çalışmaların büyük bir bölümü bağırsak mikrobiyotası üzerine yapılmıştır. Cilt mikrobiyotası da tıpkı bağırsak gibi dış çevreden direkt olarak etkilenmektedir. Derinin fiziksel bariyer fonksiyonunda ve deri immunitesinde önemli bir rol oynamaktadır. Mikrobiyotada çeşitli faktörlerin etkisiyle olan değişim disbiyozis olarak adlandırılmakta ve bazı hastalıklarla ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Kronik yara, normal iyileşme fazları ve süresinde iyileşmeyen ve tedaviye yanıtı kötü olan yaradır. Kronik yaralar sisteme ciddi bir yük oluşturmakta, morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Yara tedavisi sağlık bakımının bir parçasıdır ve hasta, yakınları, hekim, sağlık çalışanları ve sağlık sistemini maddi ve manevi zorlamaktadır. Kronik yaraların etkin tedavisine yönelik arayışlar devam etmektedir. Tedavide yaranın kronikleşmesinin önüne geçilmesi için iyileşmeyi hızlandıracak ve komplikasyonsuz kapanmasına faydası olabilecek yöntemler kullanılmaktadır. Çok sayıda çalışmada disbiyozisin düzeltilmesini hedefleyen tedavilerin iyileştirici rolü tartışılmaktadır. Bu tartışmalar kronik yara tedavisinde de ilişkili olarak sürmektedir. Bu derlemede cilt mikrobiyotası, yara iyileşmesindeki fonksiyonu ve kronik yara tedavisindeki rolü güncel literatür ışığında değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Yara iyileşmesi, Mikrobiyota, Cilt Mikrobiyotası, Bağırsak Mikrobiyotası

Abstract

Today, microbiota is a community of microorganisms that are thought to have an effect on almost all vital functions in the human body. In the body, the intestinal microbiota is the region where microorganisms are most concentrated in terms of both amount and diversity. For this reason, most of the studies have been conducted on the intestinal microbiota. The skin microbiota is directly affected by the external environment as much as the gut, and plays an important role in the physical barrier function of the skin and skin immunity. The change in the microbiota due to various factors is called dysbiosis, and is thought to be associated with some diseases. A chronic wound has a poor response to treatment, as a result of which the healing process takes longer than expected, and the recovery is not always a success. Chronic wounds are a serious burden on the health system, and increase morbidity and mortality. Wound treatment is a part of healthcare, and it encumbers the patient and their next of kin as much as physicians, health workers and the health system both financially and emotionally. Research on effective treatment of chronic wounds has been continuing. In this treatment, various methods are used to accelerate the healing process and to promote the closure of the wound without intractability so that the chronicity of the wound can be prevented. Many studies discuss the curative role of treatments aimed at correcting dysbiosis. The applicability of the same treatment in relation to chronic wound is still a matter for debate. In this review, the skin microbiota, its function in wound healing and its role in chronic wound treatment have been evaluated in the light of current literature.

Keywords: Wound healing, Microbiota, Skin Microbiota, Gut Microbiota

Correspondence:

Pınar YILDIZ
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Genel Dahiliye Bilim
Dalı , Eskişehir, Türkiye
e-mail: pinaresogu@gmail.com

Received 29.03.2022 Accepted 19.04.2022 Online published 20.04.2022

Yıldız P, Skin Microbiota and Effect on Wound Treatment,
Osmangazi Journal of Medicine, 2022;44(6): 899-903 Doi: 10.20515/otd.1095547

1. Cilt Mikrobiyotası ve İşlevleri

Mikrobiyota, insan vücudunda yer alan mikroorganizma popülasyonunun tümüne verilen genel isimdir. Mikrobiyom ise, bu mikrobiyotanın genetik materyalini ve bulunduğu ekosistemi de dahil eden bir terimdir (1). Tüm bu ekosistem bir denge halinde yaşamaktadır. Mikrobiyota içeriği, insanın yaşamda varlığını sürdürmeye başladığı anne karnındaki ilk günden son güne kadar dinamik olarak değişir ve bu değişkenliği doğum şekli, genetik, beslenme, yaşam tarzı, çevre, stres, alışkanlıklar, hayvan teması başta olmak üzere çok sayıda etken tarafından belirlenmektedir (2, 3). Vücudun her bölgesinde mikrobiyota kompozisyonu, ayrı sayı ve içerikte mikroorganizma ve sayıca insan hücrelerinin yaklaşık 1.3 katıdır. (4). Bu mikroorganizmaların konakçıya yararlı ve zararlı potansiyel etkileri sağlık için olumlu ve olumsuz etkilere neden olabilmektedir.

Cilt, insan vücudunun en büyük organı olarak kabul edilmektedir ve en önemli fonksiyonu fiziksel ve kimyasal bariyer özelliği ile kişinin dış etkenlerden korunmasının sağlanmasıdır. İnsan vücudunda hem bireysel hem de anatomik farklı bölgelerde cilt mikrobiyotası farklı sayı ve çeşitlilikte mikroorganizma içermektedir. Deride yaklaşık cm² başına 1 milyonun üzerinde bakteri bulunmaktadır. Bunun yanında daha az sayıda olmakla birlikte mantar ve parazitler de bulunabilmektedir. Cilt mikrobiyotasının %90 kadarını *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* ve *Bacteriodes* oluşturmaktadır. Deride en çok bulunan ve kültürde en çok üreyen tür *Firmicutes* filumundan *Staphylococcus epidermidis*'tir. Cilt mikrobiyotasın de en sık olan mantar cinsi *Malassezia*. olup *Cryptococcus* ve *Candida* en baskın diğer mantarlardır. Cilt hastalıklarında, bakteri ve mantar kompozisyonunda değişimler olabildiği gösterilmiştir. Her bir mikroorganizmanın ayrı işlevi vardır ve cilt pH dengesi, cildin hidrasyonu, cidin nem dengesi ile mikrobiyota kompozisyonu arasında ilişki bulunmaktadır ve cilt-immün sistemin arasında da bir ilişki olduğu gösterilmiştir. (5).

Cilt mikrobiyotası kompozisyonunu içerik ve sayısal olarak etkileyen konak ile ilgili olan ve çevresel faktörler bulunmaktadır. Yaş ve yaşlanma, cinsiyet, genetik, altta yatan hastalık öyküsü konak ile ilgili faktörlerdir (5). Cilt mikrobiyotasında bireysel farklılıklar 'parmak izi' tanımı kullanılacak kadar özgün olabilmektedir. Yaşam alanı, meslek, yaşam tarzı, alışkanlıklar, ilaçlar, kozmetik ürünler de başlıca dışsal etkenlerdir. Bunun yanında vücudun farklı bölgelerinde derinin nem, kıl dağılımı ve yüzey özelliklerine göre mikrobiyota kompozisyonu değişmektedir (6). Mikrobiyota, keratinositler başta olmak üzere ilişkili diğer hücreleri de etkileyerek hücrel immun cevap ve sitokin yanıtında rol oynar. Mikrobiyota kompozisyonu direkt olarak antimikrobiyal peptit ve bakteriosin salgılayarak patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunu da önler. Özellikle *S. epidermidis*'in *S. aureus* gibi patojenlerin kolonizasyonunu önlediği bilinmektedir (7). Diğer taraftan cilt mikrobiyotası regülatör T hücreleri aracılı proinflatuar immün cevaba da katkı sağlar (5). Derideki kıl folikülleri, sebace bezler ve ter bezlerinin kendi mikroçevrelerine özgü mikrobiyotaları ile lokal ve sistemik immunité üzerine etki gösterdiği bildirilmiştir (8).

Mikrobiyota dengesinin konakçıya ait ve/veya çevresel faktörler bağlı bozulması disbiyozis olarak tanımlanmaktadır. Disbiyozis bir çok hastalıkta (inflamatur bağırsak hastalıkları, otizm spektrum bozuklukları, otoimmün hastalıklar, obezite, kanser ve metabolik sendrom) olarak tanımlanmış olup, henüz neden sonuç ilişkisi aydınlatılmamıştır. sayılabilir. Cilt mikrobiyotasında disbiyozis ile ilişkili olarak tanımlanan hastalıklar ise seboreik dermatit, akne, psöriazis, atopik dermatit, yara ve yara enfeksiyonlarıdır(9). Bu hastalıkların oluşmasında mikroorganizma çeşitliliğinin değişmesi, bazı yerleşik mikroorganizmaların baskın hale gelmesi ve hatta patojenlerle yer değiştirmesinin rolü olduğu düşünülmektedir. Diğer taraftan bağırsaktaki disbiyozis de bağırsak- beyin-deri aksı üzerinden sistemik etkide bulunur ve cilt hastalıklarının oluşumunda önemi büyüktür.

Yara İyileşmesinde Cilt Mikrobiyotasının Rolü

Kronik yaralar günümüzde ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Kronik yaralar ile ilişkili mortalite hızı %20 ila %50 arasında değişmekte olup gerek mortalitesi gerek ise sağlık sistemindeki mali yükü önemini her geçen gün artmaktadır. Klinik pratikte en sık karşılaşılan kronik yaralar diyabetik ayak, bası ülserleri, venöz bacak ülserleri ve iyileşmeyen cerrahi yaralardır (10).

Yara iyileşmesi çoklu basamaklardan oluşur. Büyüme hormonu, sitokinler ve kemokinler ile yakın ilişki içindedir (11). Son dönemde gerek yerleşik cilt mikrobiyotasını oluşturan mikroorganizmaların gerek ise patolojik olanlarının yara iyileşme sürecine etkisi bilimin ilgi alanına girmiş ve yara tedavisine katkısı araştırılmaktadır. Cilt mikrobiyotasının yara iyileşme sürecini modüle etmede faydalı olduğu diğer yandan patojen mikroorganizmaların iyileşmeyi geciktirdiği ve normal süreci bozduğu düşünülmektedir (12). Kronik yarada mikrobiyotanın sağlıklı ciltten farklı olduğu, kalıcı mikroorganizmaların azaldığı patojenik mikroorganizmaların arttığı, özellikle yaranın tipine göre değişmekle birlikte anaerobik enfeksiyonların gelişmesinin iyileşmeyi bozduğu bilinmektedir. Cildin normal mikrobiyotası özellikle patojen bakterilerin invazyonunu önlemeye yönelik bakteriyosin salgılar. *S. epidermidis*'in salgıladığı sekretom, lipopeptit LP01, lipoteikoik asit ve IL-10'un aktivasyonuna neden olmaktadır. Bu da keratinositler tarafından AMP'nin (insan beta defensin, HBd-2, katelisinler ve LL-37) salgılanmasını arttırmaktadır. Bu mekanizmalar Toll like reseptör (TLR)-2 sinyal yolunu aktive eder. Ve patojenik bakterilerin yok edilmesini ile yara iyileşmesinde önemli rol oynamaktadır. *S. epidermidis*, epidermal bariyeri güçlendirmek ve patojen invazyonunu sınırlandırmak için IL-17A veya IFN- γ ile birlikte CD8 T hücrelerinin sıklığını arttırabilmektedir (13). Özellikle yara iyileşmesinde keratinositlerden salgılanan perforin-2 (P-2) anahtar role sahiptir. Kronik yaralarda *S. aureus* prevalansındaki artış, *S. aureus*'un P-2'yi baskılaması, yara bölgesinde bulunan invaziv patojenlerin kalıcılığını teşvik ederek sürecin

kronikleşmesine neden olur. Tersine, yerleşik bakterilerin varlığı, bakteriyel yara enfeksiyonlarını önlemeye yönelik deriyi ve yara ortamını değiştirebilir (13).

Yara iyileşmesinde mikroorganizma davranışında biyofilm formasyonu da rol oynamaktadır. Biyofilm, yüzeylere tutunarak ekstra sellüler matriks içinde birlikte yaşayan mikroorganizma topluluğudur. Özellikle yarada gelişen biyo-film, bir nevi yaranın yeni mikrobiyota yapılanmasını oluşturur. Çok farklı yapıda, her yara için değişken içeriklere sahiptir (14). Özellikle mikroorganizmaların daha uzun yaşamasında ve anaerob mikroorganizmaların invazyonunda daha elverişli ortam sağlar, antimikrobiyal etkiye direnç ve tolerans gelişmesi, kültür üremelerinde azalma ve tedavi başarısızlığı ve kronikleşmeye sebep olur. Kronik yarada en etkin tedavi basamaklarından biri olan debridman, özellikle bu biyofilm tabakanın bozulmasını da hedeflemektedir. Debridman mikrobiyal yükü azaltabilir ve bu sayede de iyileşmeyi hızlandırabilir. Bu hipoteze dayalı farklı yara modelleriyle yapılan çalışmalarda debridman öncesi ve sonrasındaki yara örneklerinde mikrobiyal dizilimlerle ilgili olarak farklı sonuçlar göstermektedir (15). Bu da biyofilm ve disbiyozis süreçlerine sadece lokal debridmanın yetmeyeceğini, sistemik nedenlerin de etkili olduğunu ve yaradaki mikroorganizma yükünün ve çeşitliliğinin çok fazla faktörden etkilendiğini düşündürmektedir.

Deri Mikrobiyotasının Yara Tedavisinde Yeri Olabilir mi?

Yara iyileşmesi sürecine mikrobiyotanın etkisini değerlendiren çok sayıda girişim çalışması vardır. Özellikle deride yara dokusu üzerine topikal olarak ve/veya oral yoldan bağırsak mikrobiyotası üzerinden sistemik etkilerinden faydalanmak amaçlı kullanılan probiyotiklerin inflamatuvar yanıtı modüle edici etkisi ve patojen kolonizasyonu sınırlandırarak yara iyileşmesini düzelttiği farklı çalışmalarda gösterilmiştir (16).

Oral probiyotikler, bağırsak, beyin ve deri aksı üzerinden etki gösterir. Bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi ciltte de

olumlu sonuçlara yol açar. Pek çok farklı kronik yara tipinde oral probiyotikler kullanılmıştır. Bunun yanında bazı spesifik cilt hastalıklarında da probiyotik çalışmaları mevcuttur. En iyi bilinen ve en çok araştırılan cilt hastalıklarından atopik dermatit etyopatogenezinde ve tedavisinde mikrobiyota çalışılmış ve mikrobiyotaya yönelik değişikliği hedefleyen klinik uygulamalarda, patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunu azaltmak amaçlı yapılan girişimlerin yanında probiyotik uygulamaların faydaları gösterilmiştir. Atopik dermatit hastalarının dahil edildiği bir çalışmada oral olarak 12 haftalık çoklu suş içeren probiyotik kullanımı sonrası atopik dermatit skorlarının azaldığı gösterilmiştir. Topikal probiyotiklerin kullanımından sonra lokal inflamasyonun azaldığı, skorların düzeldiği gösterilmiştir (16). Yara iyileşmesini değerlendiren hayvan çalışmalarında topikal kullanılan *Lactobacillus brevis* (*L. brevis*), *L. plantarum*, *L. fermentum* yarada inflamasyonu azalttığı ve yara iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir (17). Yanık ve cerrahi alan yaralarının iyileşmesine yönelik kullanılan probiyotiklerin de yara iyileşmesini hızlandırdığı ve antibiyotiklerle birlikte kullanılmasını destekleyen çalışmalar da mevcuttur. Yanık tedavisinde kullanılan *L. plantarum* içeren topikal kremin *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonlarını azalttığı, *L. plantarum*'un gümüş sülfadiazin kadar etkili olduğu, granülasyon dokusu ve yara iyileşmesini düzenlediği bildirilmiştir (18,19). Yine postoperatif cerrahi alan yaralarında oral ve topikal probiyotiklerin enfeksiyon gelişimi ve antibiyotik kullanım sürelerini azalttığı bildirilmiştir (20). Probiyotiklerin diyabetik ayak enfeksiyonlarında kullanımı ile ilgili çalışmalar da bulunmaktadır. Redel ve ark. (21) diyabetik/nondiyabetik hastaların mikrobiyota kompozisyonlarını değerlendirdikleri bir çalışmada diyabetik hastaların plantar bölge mikroorganizma

yapısının nondiyabetiklere göre farklı olduğu, *Acinetobacter* ve *S. aureus*'un belirgin yüksek seviyede olduğunu belirtmişler ve bu farklılığın diyabetik ayak enfeksiyonunun gelişmesinde rol oynayabileceğini bildirmişlerdir (21). Bu amaçla planlanmış bir çalışmada evre 3 diyabetik ayak yarası ile takip edilen 60 hasta değerlendirilmiş, 12 haftanın sonunda oral probiyotik tedavisi alan grupta metabolik parametrelerin düzeldiği ve yara genişliğinde kontrol grubuna göre anlamlı küçülme görüldüğü bildirilmiştir (22). Bu da bizlere probiyotiklerin yarada inflamasyonu düzenleyici rollerinin yanında metabolik parametreleri de etkileyerek yara tedavisine katkı sunabileceğini düşündürmektedir.

Kronik yarada polimikrobiyal ortam içinde gelişen yeni yara mikrobiyotası, farklı türler arasındaki etkileşimlerin dinamik olduğu ve mikroorganizmaların davranışını değiştirdiği bir ortamdır. Bu durum artan virülans, direç ve gecikmiş yara iyileşmesi ile sonuçlanmaktadır. Yara mikrobiyotasını hedefleyen potansiyel tedavileri belirlemek için mikroorganizma-konak ve mikroorganizmalar arası etkileşimleri daha fazla araştırmak gerekmektedir.

Sonuç olarak; deride yara iyileşme sürecinin karmaşıklığı ve kendine has dinamikleri nedeniyle hem konakçıyı hem de mikrobiyomu hedefleyen kombinasyon tedavilerinin geliştirilmesi, iyileşmeyi artırmak ve yaralarda, deride ve yumuşak dokulardaki enfeksiyonları önlemek ve tedavi etmek için uygun olabilir. Literatürdeki olumlu sonuçlar ve mevcut mikrobiyota araştırmalarında önemli ilerlemeler kaydedilmesine rağmen, temkinli yaklaşmak ve mikrobiyotanın yara iyileşmesini nasıl etkilediğini ve tedavide kullanımını aydınlatılmak için daha geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarını çok yönlü değerlendirmek gerekmektedir.

REFERENCES

1. Ursell LK., Metcalf JL., Parfrey LW., Knight R. Defining the Human Microbiome. *Nutr Rev.* 2012; 70: 38-44.
2. Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, Blaser MJ. Role of the microbiome in human development. *Gut.* 2019; 68:1108-114.
3. Rampelli S, Candela M, Turrone S, Biagi E, Pflueger M, Wolters M, et al. Microbiota and lifestyle interactions through the lifespan.

- Trends in Food Science & Technology* 2016; 57: 265-72.
4. Dekaboruah F., Suryavanshi VM., Chettri D., Verma AK. Human microbiome: an academic update on human body site specific surveillance and its possible role. *Archives of Microbiology*. 2020; 202: 2147-67.
 5. Boxberger M., Cenizo V., Cassir N., La Scola B. Challenges in exploring and manipulating the human skin microbiome. *Microbiome*. 2021; 30;9:125.
 6. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*. 2009; 324: 1190–2.
 7. Cogen AL., Nizet V, Gallo RL. Skin microbiota: a source of disease or defence? *Br J Dermatol*. 2008; 158: 442–55.
 8. Barnard E., Li H. Shaping of cutaneous function by encounters with commensals. *J Physiol*. 2017; 15; 595: 437–50.
 9. O'Neill CA., Monteleone G., McLaughlin JT., Paus R. The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. *Bioessays*. 2016; 38: 1167-76.
 10. Sen CK. Human Wounds and Its Burden: An Updated Compendium of Estimates. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2019; 1; 8: 39–48.
 11. Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med*. 2014; 3; 6: 265sr6.
 12. Tomic-Canic M., Burgess JL., O'Neill KE., Strbo N., Pastarcic I. Skin Microbiota and its Interplay with Wound Healing. *Am J Clin Dermatol*. 2020; 21: 36–43.
 13. Maheswary T., Nurul AA., Fauz MhB. The Insights of Microbes' Roles in Wound Healing: A Comprehensive Review. *Pharmaceutics*. 2021; 13: 981.
 14. Zhao G., Usui ML., Lippman SI., James GA., Stewart PS. and et al. Biofilms and Inflammation in Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2013; 2: 389–99.
 15. Verbanic S., Shen Y., Lee J., Deacon JM., Chen IA. Microbial predictors of healing and short-term effect of debridement on the microbiome of chronic wounds. *Biofilms and Microbiomes*. 2020; 6-21.
 16. Yu Y., Dunaway S., Champer J., Kim J., Alikhan A. Changing our microbiome: probiotics in dermatology. *Br J Dermatol*. 2020; 182: 39-46.
 17. Tsiouris CG, Kelesi M, Vasilopoulos G et al. The efficacy of probiotics as pharmacological treatment of cutaneous wounds: meta-analysis of animal studies. *Eur J Pharm Sci*. 2017; 104: 230–9.
 18. Peral MC, Martinez MA, Valdez JC. Bacteriotherapy with *Lactobacillus plantarum* in burns. *Int Wound J*. 2009; 6: 73– 81.
 19. Valdez JC, Peral MC, Rachid M et al. Interference of *Lactobacillus plantarum* with *Pseudomonas aeruginosa* in vitro and in infected burns: the potential use of probiotics in wound treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2005; 11: 472–9.
 20. Fijan S., Frauwallner A., Langerholc T., Krebs B., Jessica A Ter Haar Née Younes. Efficacy of Using Probiotics with Antagonistic Activity against Pathogens of Wound Infections: An Integrative Review of Literature. *Biomed Res Int*. 2019; 12; 2019:7585486.
 21. Redel H., Gao Z., Li H., Alekseyenko AV., Zhou Y., Perez-Perez GI. Blaser1,4 Quantitation and Composition of Cutaneous Microbiota in Diabetic and Nondiabetic Men. *J Infect Dis*. 2013; 207: 1105–14.
 22. Mohseni S., Bayani M., Bahmani F., Tajabadi-Ebrahimi M., Bayani MA. and et al. The beneficial effects of probiotic administration on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018; 34.