

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

PSORİAZİS VULGARİSLİ HASTALARDA KISA ZİNCİRLİ YAĞ
ASİTLERİNİN İNCELENMESİ

Merve İÇEN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman
Prof. Dr. Müjgan ERCAN KARADAĞ

Bu çalışma; Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Birimi tarafından 24.LİS.002 kodlu proje ile desteklenmiştir.

2025-AFYONKARAHİSAR

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Yüksek Lisans Öğrencisinin

Adı Soyadı: Merve İÇEN

İmza:

Danışmanın

Ünvanı: Prof. Dr.

Adı Soyadı: Müjgan ERCAN

KARADAĞ

İmza:

KABUL VE ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Müjgan ERCAN KARADAĞ danışmanlığında Merve İÇEN tarafından hazırlanan ‘Psoriasis Vulgarisli Hastalarda Kısa Zincirli Yağ Asitlerinin İncelenmesi ’ adlı bu çalışma jürimiz tarafından Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Lisansüstü EĞitim Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

04 /07/ 2025

JÜRİ:

Başkan : Prof. Dr. Müjgan ERCAN KARADAĞ (AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ)

ye : Prof. Dr. Halit Buğra KOCA (AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ)

ye : Prof. Dr. Lağine AKSOY (AFYONKARAHİSAR KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ)

ONAY :

Bu tezin kabul Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

..... /..... /

.....

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince her konuda bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, maddi ve manevi olarak desteğini esirgemeyen danışmanım Prof. Dr. Müjgan ERCAN KARADAĞ başta olmak üzere çalışmalarımı yürütürken bilgi ve becerilerinden azami derecede istifade ettiğim değerli hocalarım; Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN, Prof. Dr. Tülay KÖKEN, Prof. Dr. Sefa ÇELİK, Prof. Dr. H. Buğra KOCA'ya katkılarından dolayı en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Tez çalışmamın bütün aşamalarında desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren değerli klinik hocam Doç. Dr. Gülhan GÜREL'e ve Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilimdalı asistan hocalarıma özverili katkılarından dolayı teşekkürü borç bilirim.

Laboratuvar sürecinde desteğini esirgemeyen Tıbbi Biyokimya asistanı Rumeysa ÇINAR ve her zaman yanımda olan canım arkadaşım Merve Emine AKDAĞ'a teşekkür ederim.

Ayrıca üzerimde emeği olan diğer bütün hocalarıma ve iş arkadaşlarıma; yüksek lisans sürecinde ve hayatımın her alanında maddi ve manevi katkılarıyla sabır ve anlayışlarıyla eğitimim ve çalışmalarımındaki başarıma büyük katkısı olan eşim Mehmet İÇEN'e; hayatım boyunca beni karşılık beklemeden destekleyen, her başarımın mimarı olan, hayattaki en büyük destekçilerim babam, annem ve kardeşlerime en içten dileklerimle teşekkür ederim.

En küçüğümüz, canım oğlum Eren İÇEN'e yüksek lisans eğitimim süresince gösterdiği sabır ve sevgisiyle; her yorulduğumda bana en büyük desteği verdiği için gönülden minnettarım.

Merve İÇEN

Afyonkarahisar, TEMMUZ 2025

PSORİAZİS VULGARİSLİ HASTALARDA KISA ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN İNCELENMESİ

Merve İÇEN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tıbbi
Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi

Temmuz 2025

Danışman: Prof. Dr. Mügan ERCAN KARADAĞ

ÖZET

Psoriasis vulgaris, dünya genelinde yaygın olarak görülen, kronik ve inflamatuvar bir dermatolojik hastalıktır. Son yıllarda, bağırsak mikrobiyotasının fermentasyon ürünleri olan kısa zincirli yağ asitlerinin (KZYA) bağışıklık sistemi ve inflamatuvar süreçler üzerindeki düzenleyici etkileri giderek daha fazla önem kazanmaktadır. KZYA'lar, bağırsakta sindirilmemiş polisakkarit ve oligosakkaritlerin sakkarolitik bakteriler tarafından fermente edilmesiyle oluşan, 1 ila 6 karbon atomu içeren basit karboksilik asitlerdir. Bu çalışmanın amacı, psoriasis vulgaris tanılı bireylerde serum ve gaita örneklerinde KZYA düzeylerini incelemektir.

Araştırmaya, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Merkezi Deri ve Zührevi Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, 18-65 yaş arası psoriasis vulgaris tanısı almış 30 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 30 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Tüm katılımcılardan kan ve gaita örnekleri alınmış; KZYA gaz kromatografisikütle spektrometrisi (GC-MS) yöntemiyle analiz edilmiştir.

Elde edilen bulgular, psoriasis vulgaris hastalarında serumda propiyonik, izobutirik asit, bütirik asit, valerik asit, isovalerik asit ve hekzanoik asit düzeylerinin kontrol grubundaki bireylere göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir ($p < 0,01$). Buna karşın, gaitada sadece asetat düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,006$).

Sonuç olarak, bu çalışmayla bağırsak mikrobiyotasının ve onun metabolitleri olan KZYA'ların psoriasis patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceğini ortaya konmuştur. Her bir kısa zincirli yağ asidinin zamanlamaya bağlı etkisini belirleyebilecek ileri araştırmalar, bu asitlerin psoriasis vulgaris tedavisinde nasıl kullanılabileceğini araştırmak açısından faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kısa Zincirli Yağ Asitleri, Psoriasis, Mikrobiyota, Bağırsak Mikrobiyotası

INVESTIGATION OF SHORT-CHAIN FATTY ACIDS IN PATIENTS WITH PSORIASIS VULGARIS

Merve İÇEN

Afyonkarahisar University of Health Sciences Graduate School of Education
Department of Medical Biochemistry Master's Thesis

July 2025

Advisor: Prof. Dr. Müjgan ERCAN KARADAĞ

ABSTRACT

Psoriasis vulgaris is a common, chronic, and inflammatory dermatological disease worldwide. In recent years, the regulatory effects of short-chain fatty acids (SCFAs), which are fermentation products of the gut microbiota, on the immune system and inflammatory processes have gained increasing importance. SCFAs are simple carboxylic acids containing 1 to 6 carbon atoms, produced by the fermentation of undigested polysaccharides and oligosaccharides by saccharolytic bacteria in the gut. The aim of this study is to investigate SCFA levels in serum and stool samples of individuals diagnosed with psoriasis vulgaris.

The study included 30 patients aged 18–65 years diagnosed with psoriasis vulgaris who presented to the Dermatology and Venereology Outpatient Clinic of Afyonkarahisar Health Sciences University Application and Research Center, as well as 30 age- and sexmatched healthy controls. Blood and stool samples were collected from all participants, and SCFA levels were analyzed using gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS).

The findings showed that serum levels of propionic acid, isobutyric acid, butyric acid, valeric acid, isovaleric acid, and hexanoic acid were significantly lower in patients with psoriasis vulgaris compared to the control group ($p < 0.01$). In contrast, only fecal acetate levels were significantly higher in the patient group than in the controls ($p = 0.006$).

In conclusion, this study demonstrates that the gut microbiota and its metabolites, SCFAs, may play an important role in the pathogenesis of psoriasis. Further research to determine the time-dependent effects of each short-chain fatty acid would be beneficial for exploring how these acids could be utilized in the treatment of psoriasis vulgaris.

Keywords: Short Chain Fatty Acids, Psoriasis, Microbiota, Gut Microbiota

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	I
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	II
KABUL VE ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER	VII
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ.....	IX
TABLolar DİZİNİ.....	XII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Mikrobiyota	4
2.1.1. Deri Mikrobiyotası.....	5
2.1.2. Bağırsak Mikrobiyotası.....	8
2.1.3. Disbiyozis	12
2.1.4. Bağırsak-Cilt Etkileşimi	14
2.1.5. Mikrobiyota ve Diyet	15
2.2. Kısa Zincirli Yağ Asitleri	15
2.2.1. KZYA Üretimi ve Metabolizması.....	18
2.2.2. Bağırsak mikrobiyotası tarafından KZYA üretimi	20
2.2.2.1. Asetat.....	22
2.2.2.2. Propiyonat	22
2.2.2.3. Bütirat	23
2.2.3. KZYA Reseptörleri.....	23
2.2.4. KZYA'nın Fizyolojik Rolü.....	24

2.3. Psoriasis	25
2.3.1. Patogenez	27
2.3.2. Epigenetik ve Psoriasis Patogenezinde Hücresel Mekanizmalar	28
2.3.3. Doğal İmmün Sistem Hücrelerinin Rolü	29
2.3.4. Edinsel İmmün Sistem Hücrelerinin Rolü.....	30
2.4. Mikrobiyota ve Psoriasis	31
2.5. KZYA ve Psoriasis İlişkisi	35
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	38
3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi	38
3.2. Örneklerin Toplanması ve Saklanması.....	39
3.3. Kısa Zincirli Yağ Asitleri Analizi	39
3.3.1. Serum Numune Hazırlığı	39
3.3.2. Gaita Numune Hazırlığı	40
3.4. GC-MS Parametreleri	41
3.5. Kütle geçişleri.....	43
3.6. Kalibrasyon Düzeyleri.....	44
3.7. İstatistiksel Analiz.....	45
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	57
KAYNAKLAR	58
EKLER	75
ÖZGEÇMİŞ	77

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

KZYA	: Kısa Zincirli Yağ Asitleri
GC-MS	: Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi
IMID	: Bağışıklık aracılı inflamatuvar
PASI	: Psoriasis alan ve şiddet indeksi
IMQ	: Imiquimod (psoriasis tedavisinde kullanılan ajan)
Treg	: Düzenleyici T
Th17	: T yardımcı hücre 17
AMP	: Antimikrobiyal peptit
PsA	: Psoriatik artrit
FFAR2	: Serbest Yağ Asidi Reseptörü 2
GPR109a	: G proteinine bağlı reseptör 109A
TGF-β	: Dönüştürücü Büyüme Faktör beta
Foxp3	: Treg hücre belirteci (Scurfin)
IL-	: İnterlökinler (bağışıklık sistemiyle ilgili sitokinler)
TNF-α	: Tümör nekroz faktörü- α
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
NK	: Doğal öldürücü hücre
pDH	: Plazmasitoid dendritik hücre
mDH	: Miyeloid dendritik hücre
HLA-1	: Human Lökosit Antijen-1

LL-37	: Katelisinin antimikrobiyal peptit
TLR9	: Toll benzeri reseptör 9
HDAC	: Histon deasetilaz
GLP-1	: Glukagon benzeri peptid-1
PYY	: Peptid YY
GPCR	: G proteinine bağı reseptör
GPR41	: FFA3
GPR43	: FFA2
MCT-SMCT	: Monokarboksilat taşıyıcılar
TCA	: Trikarboksilik asit döngüsü
IgA	: İmmünoglobulin A
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
FISH	: Floresan in situ hibridizasyon
rRNA	: Ribozomal RNA
DNA	: Deoksiribonükleik asit
RNA	: Ribonükleik asit
miRNA	: Mikro RNA
lncRNA	: Uzun kodlamayan RNA
DM	: Diabetes Mellitus
IBD	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
GLUT-	: Glukoz taşıyıcı

LPS	: Lipopolisakkarit
TGF-β	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü beta
HDAC	: Histon deasetilaz
SIM	: Seçilmiş İyon İzleme
ISTD	: Dahili Standart
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
SLC5A8	: Çözünen taşıyıcı aile 5 üye 8 (protein kodlayan bir gen)

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 3.1. GC-MS Parametreleri.....	41
Tablo 3.2. Kütle geçişleri	43
Tablo 3.3. Serum için KZYA Kalibrasyon Düzeyleri	44
Tablo 3.4. Gaita için KZYA kalibrasyon düzeyleri.....	44
Tablo 4.1. Psoriasis ve kontrol grubu demografik sonuçları.....	46
Tablo 4.2. Gaita KZYA düzeyleri ile gruplar arasındaki farklılığın analizi.....	47
Tablo 4.3. Serum KZYA düzeyleri ile gruplar arasındaki farklılığın analizi.....	48
Tablo 4.4. Gaita ROC Analizi	50
Tablo 4.5. Serum ROC Analizi	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Cilt mikrobiyotası	6
Şekil 2.2. Bağırsak mikrobiyotası bileşimi	10
Şekil 2.3. Disbiyotik ve sağlıklı GİS mikrobiyomu	13
Şekil 2.4. KZYA üretim şeması	18
Şekil 2.5. Psoriasis patogenezi.....	28
Şekil 2.6. Bağırsak mikrobiyotasının sedef hastalığındaki bağışıklık tepkilerine etki mekanizmaları	32
Şekil 2.7. KZYA'nın inflamatuvar cilt hastalıklarındaki rollerinin şematik gösterimi.. ..	35
Şekil 3.1. Kısa zincirli yağ asitlerine ait ekstrakte edilmiş iyon kromatogramı.	45
Şekil 4.1. Gaita KZYA düzeylerinin istatistiksel grafik sonuçları	48
Şekil 4.2. Serum KZYA düzeylerinin istatistiksel grafik sonuçları.....	49
Şekil 4.3. Gaita ROC analizi.....	50
Şekil 4.4. Serum ROC analizi	51

1. GİRİŞ

Psoriasis, dünya genelinde yaygın olarak görülen, kronik ve inflamatuvar deri hastalığıdır. Yaklaşık %2-3'lük bir popülasyonu etkileyen bu rahatsızlık, karmaşık etiyolojisiyle dikkat çekmektedir (Yerlikaya 2024). Hastalığın patogenezinde genetik yatkınlık, çevresel faktörler, immün sistemin düzensizliği ve mikrobiyota değişiklikleri önemli rol oynamaktadır (Döğüş ve ark., 2020; Yerlikaya 2024).

Klinik görünümü deride eritemli, kabarık, gümüş rengi pullarla kaplı plaklar şeklinde kendini gösteren psoriasis hastalığı, sadece ciltle sınırlı kalmayıp, eklem tutulumu (psoriatik artrit), kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom ve depresyon gibi sistemik komplikasyonlarla da ilişkilidir (Yerlikaya 2024).

Son yıllarda, psoriasis hastalığının patogenezinde etkili olan bağırsak mikrobiyotasının ve mikrobiyota kaynaklı metabolitlerin rolü giderek daha fazla araştırılmaktadır (Parada Venegas ve ark., 2019; Döğüş ve ark., 2020; Yerlikaya 2024). Bağırsak mikrobiyotası, insan sağlığı için vazgeçilmez bir unsurdur ve bağışıklık sisteminin gelişimi, enerji dengesi, vitamin üretimi ve inflamasyonun düzenlenmesi gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde rol alır (Döğüş ve ark., 2020; Yerlikaya 2024).

Mikrobiyota tarafından fermente edilen diyet liflerinden oluşan KZYA, özellikle asetat, propiyonat ve bütirat, bağırsak sağlığının korunmasında ve sistemik inflamasyonun kontrol altında tutulmasında kilit moleküller olarak öne çıkmaktadır (Parada Venegas ve ark., 2019; Döğüş ve ark., 2020; Yerlikaya 2024). KZYA, kolonositler için enerji kaynağı olmakla birlikte, epitel bariyer bütünlüğünün sağlanması, inflamatuvar yanıtların modülasyonu ve immün toleransın geliştirilmesi gibi çok sayıda biyolojik etkiye sahiptir (Parada Venegas ve ark., 2019; Yerlikaya 2024).

KZYA bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri, özellikle T-regülatör hücrelerin aktivasyonu, pro-inflamatuvar sitokinlerin baskılanması ve inflamatuvar sinyal yollarının düzenlenmesi gibi mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşir (Parada Venegas ve ark., 2019; Döğüş ve ark., 2020; Yerlikaya 2024). Bu moleküller, bağırsak bariyerinin bütünlüğünü koruyarak sistemik inflamasyonun önlenmesinde kritik rol oynar (Parada Venegas ve ark., 2019;

Yerlikaya 2024). Ayrıca, KZYA epigenetik mekanizmalar yoluyla gen ifadesini düzenleyebildiği ve böylece bağışıklık yanıtlarını şekillendirdiği gösterilmiştir (Parada Venegas ve ark., 2019; Yerlikaya 2024). Özellikle bütirat, histon deasetilaz inhibitörü olarak görev yaparak, anti-inflamatuar genlerin ekspresyonunu artırabilmektedir (Parada Venegas ve ark., 2019; Yerlikaya 2024).

Psoriasis hastalığında, bağırsak mikrobiyotasında anlamlı değişiklikler (disbiyozis) olduğu ve bu değişikliklerin KZYA üretimini etkileyebileceği gösterilmiştir (Parada Venegas ve ark., 2019; Döğüş ve ark., 2020; Yerlikaya 2024). Özellikle bütirat ve propiyonat düzeylerindeki azalma, bağırsak bariyer fonksiyonunun bozulmasına, otoimmün yanıtların tetiklenmesine ve sistemik inflamasyonun artmasına neden olabilmektedir (Wang ve ark., 2023; Yerlikaya 2024).

Son dönemde yapılan çalışmalarda, psoriasis hastalarında KZYA düzeylerinin sağlıklı bireylere göre düşük olduğu, bu durumun ise inflamatuvar yanıtı artırarak hastalığın şiddetlenmesi yönünde etki ettiği bildirilmiştir (Döğüş ve ark., 2020; Wang ve ark., 2023). Bir başka çalışmada ise psoriasis hastalarında KZYA düzeylerinin hastalığın şiddeti, klinik seyri ve sistemik komplikasyonları ile ilişkisinin halen aydınlatılmadığı yönünde sonuçlar bildirilmiştir (Döğüş ve ark., 2020; Wang ve ark., 2023).

KZYA eksikliği, bağırsak geçirgenliğinin artmasına ve "sızdıran bağırsak sendromu" olarak bilinen durumun ortaya çıkmasına neden olabilir (Parada Venegas ve ark., 2019; Yerlikaya 2024).

Bu durum, bağırsak bariyerinin bozulmasıyla birlikte, bakteriyel metabolitlerin ve inflamatuvar mediyatörlerin sistemik dolaşıma geçişini kolaylaştırır ve böylece psoriasis hastalığı gibi inflamatuvar hastalıkların patogenezinde rol oynayabilir (Parada Venegas ve ark., 2019; Yerlikaya 2024). Ayrıca, KZYA eksikliği, bağırsak epitel hücrelerinin apoptozunu artırabilir ve mukozal bağışıklık dengesini bozabilir (Parada Venegas ve ark., 2019; Yerlikaya 2024).

Bu çalışmanın temel amacı, psoriasis vulgaris hastalarında KZYA düzeylerini sağlıklı bireylerle karşılaştırarak, bu iki grup arasında anlamlı farklılıklar olup olmadığını

belirlemektir. Ayrıca, psoriasis ile KZYA düzeyleri arasındaki potansiyel ilişkileri de inceleyerek, KZYA'nın psoriasis patogenezindeki rolüne dair kanıtlar sunulması hedeflenmektedir. Elde edilecek bulgular, psoriasis tedavisinde yeni yaklaşımların geliştirilmesine katkıda bulunabilir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mikrobiyota

Vücudumuzda yaşayan mikroorganizmaların tamamına “mikrobiyota”, bu mikroorganizmaların taşıdıkları genoma “mikrobiyom” adı verilmektedir. İnsan, kabaca %10’u insan hücresi, %90’ı bu makroskobik konağa yerleşmiş mikrobiyal hücrelerden oluşan bir süperorganizmadır (Belkaid ve Hve, 2014).

İnsan mikrobiyotası başta bakteriler olmak üzere, virüsler, mantarlar ve birçok ökaryotik mikroorganizmalardan oluşmaktadır. Günümüze dek, insanlarda 10.000’den fazla bakteri ve mantar, 3000’i aşkın virüs türü saptanmıştır (Tuğ ve ark., 2002).

Mikrobiyotanın insanlarda, hastalık ve sağlık durumlarında önemli rolü mevcuttur. Sindirim sistemi başta kolon olmak üzere, çok geniş yüzey alanı ve mikroorganizmalar için zengin besin öğeleri içermesi nedeniyle mikrobiyotanın büyük kısmını içerir. Kolon, tek başına vücudumuzdaki mikroorganizmaların % 70’inden fazlasını barındırmaktadır (Whitman ve ark., 1998).

Mikrobiyota, bir organ gibi düşünülebilir. Başta intestinal mikrobiyota olmak üzere insan vücudunda mikrobiyota, hastalık ve sağlık durumlarını, bağışıklık hücrelerinin olgunlaşmasını ve bağışıklık sistem fonksiyonlarının normal gelişimini teşvik etmek için gerekli sinyalleri sağlayarak, sindirilmemiş karbonhidratları absorbe ederek ve fermentasyon yaparak birçok karmaşık mekanizmayı kontrol eder (Chow ve ark., 2010).

Mikroorganizma dengesindeki değişiklikler veya bozulmalar pek çok hastalığın oluşmasına sebep olabilir. İlaç kullanımı, kişinin geçirdiği başta bağırsak hastalıkları olmak üzere hastalık öyküsü, genetik, yaşanan coğrafya, beslenme şekli ve yaşam koşulları gibi pek çok faktörden mikrobiyota etkilenmektedir (Wearing ve ark., 2006).

Mikrobiyotadaki bakteriler belirli bir oranda yararlı ve zararlı bakterileri içerir. Yararlı /zararlı bakteri oranı azaldığında “mikrobiyal disbiyozis” adını verdiğimiz patolojik bir süreç başlar. Sağlıklı mikrobiyotaya ise “öbiyozis” denilmektedir (Whitman ve ark, 1998).

Faydalı bakteriler; vitamin, KZYA, konjuge linoleik asit (KLA) üretimleri, aminoasit sentezi, safra asitlerinin biyotransformasyonu, sindirilemeyen besinlerin fermentasyonu

ve hidrolizi, immün sistemin modülasyonu, amonyak sentezi ve detoksifikasyon gibi hem biyolojik hem de kimyasal pek çok süreçte rol alırlar. Mikrobiyota kaynaklı uyarılar, immün sistemin çeşitli özellikleri ile birlikte intestinal bariyer oluşturarak organizmayı fırsatçı patojenlere karşı korumaktadır. Bu koruyucu etki sayesinde kommensal bakterilerin etkisiz hale gelmesi önlenmektedir. Bariyer sistemi; mukus salgısı, salgısal IgA ve intestinal epitel hücrelerinden üretilen antimikrobiyal peptitlerden oluşmakta, patojen mikroorganizmaları etkisiz hale getirmektedir (Gadner 2003).

Mikrobiyota hakkında yapılan araştırmalar; tür zenginliği, göreceli bolluğu ve çeşitliliğinin sağlıklı bir mikrobiyomun yararlı bir göstergesi olabileceğini göstermiştir. Zenginlik farklı bakteri türlerinin miktarını gösterirken, bolluk veya göreceli bolluk, bir bireyin veya bir grubun bağırsak mikrobiyotasında bulunan spesifik bakteri türlerinin miktarı ile ilişkilidir. Çeşitlilik ise bir habitat içerisindeki farklı türdeki mikroorganizmaların sayıları ve bolluk dağılımlarının kombinasyonu olarak tanımlanabilir (Human Microbiome Project 2012; Johnson 2016).

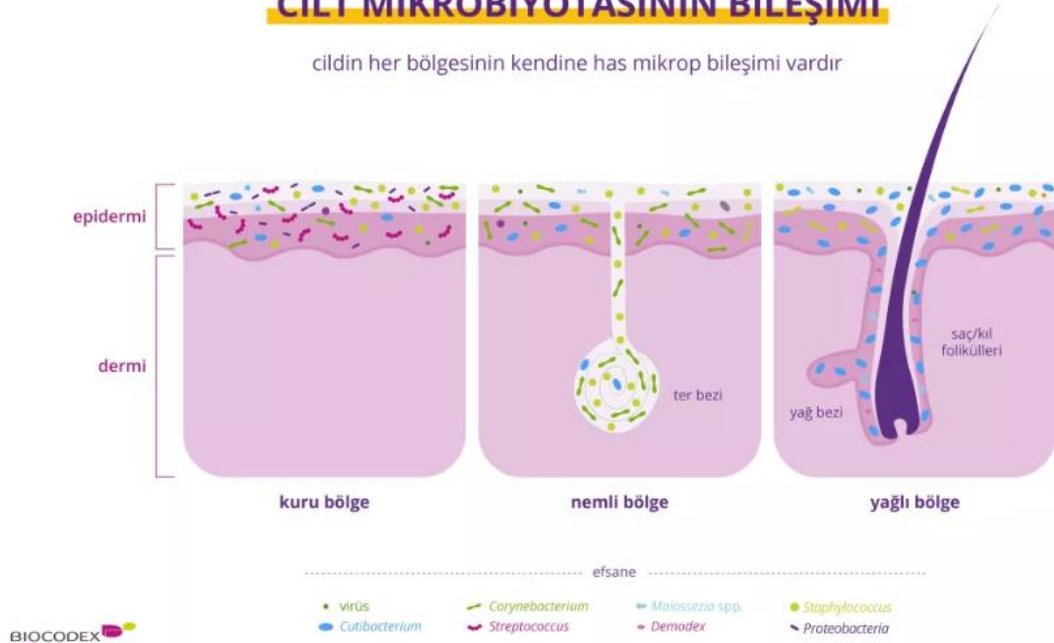
2.1.1. Deri Mikrobiyotası

Derinin en dış tabakası, kıl folikülleri bulunan; lipit ve protein açısından zengin boynuzsu bir tabakadan oluşur. Bu tabaka, antimikrobiyal peptitler, enzimler, tuzlar ve farklı organik sıvılar salgılayan bezler içerir. Cilt yüzeyi asidik, yüksek tuzlu, kuru ve aerobik bir ortam sunarken, folikülo-sebase üniteleri oluşturan invajinasyonlar ise anaerobik ve lipit açısından zengindir (Crompton ve ark., 1965; Strauss ve ark., 1976).

Cilt yüzeyi ve kıl folikülleri, fiziksel ve kimyasal özellikler açısından ince ve kalın bağırsaklardan belirgin şekilde ayrılabilir. Bağırsak nemli, polisakkarit açısından zengin, nötr pH'lı ve çeşitli karbon ile nitrojen kaynaklarıyla uyumludur (Nicolaidis, 1974; Puhvel ve ark., 1975; Drake ve ark., 2008).

CİLT MİKROBİYOTASININ BİLEŞİMİ

cildin her bölgesinin kendine has mikrop bileşimi vardır



Şekil 2.1. Cilt mikrobiyotası (<https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/tr/cilt-mikrobiyotası>)

Deri mikrobiyotası Şekil 2.1.'deki gibidir. Deride kıl folikülünün aksine, bağırsak kriptlerinin epitele yakın kısımları daha aerobik hale gelirken, lümen kısmı daha anaerobik bir ortam sunar (Albenberg ve ark., 2014; Sanford ve ark., 2016). Öte yandan deri, başka hiçbir yerde bulunmayan çeşitli ve özgün lipidlerle doludur (Peterson ve Artis, 2014; Donaldson ve ark., 2016). Bu lipidlerden bazıları, örneğin sapienik asit, antimikrobiyal aktivite gücüne sahip olabilir (Lind ve ark., 2003). Trigliseritler mikroorganizmalar tarafından serbest yağ asitlerine ve di- ve monogliseridlere metabolize edilebilir; bu ürünler hem diğer mikroplara karşı biyoaktif olabilir hem de konak hücreleri uyurabilir (Puhvel ve ark., 1975; Matard ve ark., 2013).

Deri, insan vücudunun en büyük organı olarak kabul edilmektedir ve en önemli fonksiyonu fiziksel ve kimyasal bariyer özelliği ile kişinin dış etkenlerden korunmasını sağlamaktır. İnsan vücudunda hem bireysel hem de anatomik olarak farklı olan bölgelerde deri mikrobiyotası farklı çeşitlilik ve sayıda mikroorganizma içermektedir. Deride yaklaşık cm^2 de 1 milyonun üzerinde bakteri bulunmaktadır (Ross ve ark., 2019; Sfriso ve ark., 2020). Bunun yanında daha az oranda olmakla birlikte mantar ve parazitler de bulunabilmektedir (Byrd ve ark., 2018).

Deri mikrobiyotasının %90'a yakını Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria ve Bacteriodes oluşturmaktadır. Deride en çok bulunan ve kültürde en çok üreyen tür ise

Firmicutes filumundan *Staphylococcus epidermidis* 'tir. Deri mikrobiyotasında en sık olan mantar cinsi *Malassezia* olup *Cryptococcus* ve *Candida* en baskın diğer mantarlardır. Her mikroorganizmanın ayrı bir işlevi vardır ve deri pH dengesi, cildin hidrasyonu, cildin nem dengesi ile mikrobiyota kompozisyonu arasında ilişki bulunmaktadır ve deri-immün sistem arasında da ilişki olduğu gösterilmiştir (Boxberger ve ark., 2021).

Deri mikrobiyotasının yapısı ve miktarı, hem konağa ait hem de çevresel semptomlardan etkilenmektedir. Yaş, cinsiyet, genetik yapı ve mevcut hastalık öyküsü konağa ait olanların önemli bir kısmıdır (Boxberger ve ark., 2021).

Deri mikrobiyotasındaki bireysel farklılıklar, adeta bir 'parmak izi' kadar benzersiz olabilmektedir. Yaşam alanı, meslek, yaşam tarzı, alışkanlıklar, kullanılan ilaçlar ve kozmetik ürünler ise çevresel faktörlerdir. Bununla birlikte vücudun farklı bölgelerinde derinin nem, kıl dağılımı ve yüzey özelliklerine göre mikrobiyotanın kompozisyonu da değişmektedir (Grice ve ark., 2009).

Mikrobiyota, keratinositler başta olmak üzere ilişkili olan 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 *Staphylococcus epidermidis*'in *Staphylococcus aureus* gibi patojenlerin kolonizasyonunu önlediği bilinmektedir (Cogen ve ark., 2008).

Deri mikrobiyotası, düzenleyici T sistemi aracılığıyla inflamatuvar immün cevaba katkı sağlar (Boxberger ve ark., 2021).

Derideki kıl folikülleri, sebace ve ter bezlerinin kendilerine özgü mikrobiyotaları olduğu ve bu yapıların derinin hem lokal hem de sistemik ilişkilerinde etkili olduğu görülmüştür (Barnard ve Li, 2017).

Deride bulunan dört ana bakteri filumunun miktarı; Actinobacteria (%36-51), Firmicutes (%24-34), Proteobacteria (%11-16) ve Bacteroidetes (%6-9) şeklindedir (Gallo 2017; Byrd ve ark., 2018; McLoughlin ve ark., 2022).

Deri florası, deri homeostazının sağlanması, yara iyileşmesi ve doğal bağışıklık sisteminin düzenlenmesi gibi pek çok önemli görevde yer alır (The Human Microbiome

Project Consortium 2012; Musthaq 2018). Örneğin, normal deri mikrobiyotasında bulunan *S. epidermidis*, IL-1 sitokini oluşumunu uyararak derinin T lenfositlerinden IL-17A salınımına neden olur ve *S. aureus* ile mantar hastalıklarının gelişimini engeller (Linehan 2018). Deride bulunup amonyağı okside eden bakteriler ise terdeki nitratı, nitrit ve nitrik oksite çevirerek kan basıncının düzenlenmesinde ve immün regülasyonda rol oynar (Kubiak ve ark., 2018).

Psoriasis hastalarının lezyonlu derilerinde *Propionibacterium*'un azaldığı görülmüştür (Gao ve ark., 2008; Fahlén ve ark., 2012; Drago ve ark., 2016). *Propionibacterium*, normal deri mikroflorasının ve bağışıklık sistemini modüle eden Propiyonat'ın üreticilerinin önemli bir bileşenidir (Round ve ark., 2009, Smith ve ark., 2013). *Propionibacterium* kaybı, bu nedenle, bağışıklık toleransının azalmasına ve psoriatik inflamasyon için artmış bir eğilime neden olabilir. Bu çalışmalarda ayrıca psoriasis lezyonlarında daha yüksek Streptokok seviyeleri bulmuştur (Gao ve ark., 2008; Fahlen ve ark., 2012). Streptokok enfeksiyonları, guttat psoriasis gelişimi ve kronik plak psoriasisin kötüleşmesi ile yakından ilişkili olduğu için streptokokta gözlenen artış, psoriasis hastalığında patojenik bir rol oynayabilir (Gudjonsson ve ark., 2003).

Mikrobiyota dengesinin konakçıya ait veya çevresel faktörlere bağlı bozulması disbiyozis olarak tanımlanmaktadır. Disbiyozis birçok hastalıkta (inflamatuvar bağırsak hastalıkları, otizm spektrum bozuklukları, otoimmün hastalıklar, obezite, kanser ve metabolik sendrom) tanımlanmıştır.

Deri mikrobiyotasında disbiyozis ile ilişkili olarak tanımlanan hastalıklar; seboreik dermatit, akne, psoriasis, atopik dermatit, yara ve yara enfeksiyonlarıdır (O'Neill ve ark., 2016).

2.1.2. Bağırsak Mikrobiyotası

Bağırsak mikrobiyotası, her bireyde kendine özgü çeşit ve özelliklere sahiptir. Mikrobiyota; coğrafi köken, genetik, doğum şekli, yaş, yaşam tarzı, beslenme, antibiyotik kullanımı ve geçirilen hastalıklar gibi kişinin yaşamı boyunca karşılaştığı endojen ve ekzojen faktörlere bağlı olarak değişir. İnsanlarda sindirim sistemi mikrobiyotası, doğum ile birlikte oluşmaya başlar (Dominguez-Bello ve ark., 2010).

Fetal dönemde intestinal sistem steril kabul edilmektedir (Wall ve ark., 2009). Ancak yeni çalışmalar ile intrauterin ortamda da bakteri olabileceğini gösterilmiştir. Bu kolonizasyon mekonyum kaynaklı olabilir. Doğum şekli de intestinal mikrobiyotanın çeşitliğinde çok önemlidir. Vajinal doğum ile doğan bebekler, vajinal kanaldaki birçok mikroorganizma ile karşılaşır, bebeğin intestinal mikrobiyotası oluşur. Sezaryen ile doğanlarda, bebeğin intestinal sistem mikrobiyota çeşitliliği deri mikroorganizmalarına benzer şekilde oluşur (Dominguez-Bello ve ark., 2010).

İlk kolonize olan türler, fakültatif anaeroplardır (*Escherichia coli*, *Streptococcus sp*), bağırsaktaki oksijen oranı düştükçe, zorunlu anaeroplara kolonize olur (Yatsunenkov ve ark., 2012).

Doğumdan sonraki erken kolonizasyon döneminde mikrobiyotanın şekillenmesinde diyet (anne sütü, formül mama), infantil dönemdeki antibiyotik kullanımı ve hijyen şartları oldukça etkilidir (Wall ve ark., 2009).

Çalışmalar göstermiştir ki; anne sütü ile beslenen infantlarda mikrobiyotanın çoğunu Bifidobakteri'ler oluştururken, formül mamalar ile beslenen infantların sindirim sistemi mikrobiyotasında *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis* ve *Lactobacillus* 'lar daha baskındır (Penders ve ark., 2006).

Bir yaşından sonra intestinal mikrobiyota, erişkin sindirim sistemi mikrobiyotasına benzer hale gelir. Üç yaşına doğru değişiklik göstererek modifiye olmaya devam eder. Erişkin dönemde intestinal mikrobiyota son şeklini almıştır (Mariat ve ark., 2009; Claesson ve ark., 2011).

Cilt, ağız, vajina gibi insan vücudunun birçok yerinde çok sayıda mikroorganizma bulunmaktadır. Ancak bu mikroorganizmaların çoğunu barındırması ve tüm insan genomundan yaklaşık 150 kat daha fazla gen taşıması nedeniyle insan bağırsağı “mikrobiyal organ” olarak kabul edilmektedir (Marques ve ark., 2016; Meckel ve Kiraly, 2019; Kim ve ark., 2020).

Bağırsak mikrobiyotası, yaklaşık 10^{14} bakteri hücresinden (vücuttaki toplam insan hücre sayısından 10 kat daha fazla) oluştuğu tahmin edilen karmaşık bir ekosisteme sahiptir ve

insan vücudunun en ağır kolonize bölgesidir (Marques ve ark., 2016; Meckel ve Kiraly, 2019).

Gastrointestinal sistemde bulunan mikroorganizmaların miktarı ve çeşitliliği sistem boyunca değişik miktarlardadır. Şekil 2.2.'deki gibi insan bağırsak mikrobiyotasındaki komensal mikrobiyota yükü, mideden jejunuma ve kolona doğru kademeli olarak artar (Chandrasekaran ve ark, 2024).



Şekil 2.2. Bağırsak mikrobiyotası bileşimi (<https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/tr/bagirsak-mikrobiyotası>)

Bağırsağın hem yüzey alanının çok fazla olması (yaklaşık 200 m²) hem de besin olarak kullanabileceği kaynaklar açısından zengin olması mikroorganizma kolonizasyonunu artırmaktadır (Sekirov ve ark., 2010).

Konakçı ile birlikte gelişen ve trilyonlarca mikroorganizma tarafından kolonileşen bağırsakta, üç milyondan fazla gen içeren en az 1000 türden oluşan benzersiz bir bakteriyel alan bulunmaktadır (Vemuri ve ark., 2018; Klement ve Pazienza, 2019).

Bağırsak mikrobiyotası, sadece bakterilere değil aynı zamanda mantarlar, virüsler, arkeler ve protozoanlar gibi diğer türleride bulundurmaktadır (Pickard ve ark., 2017; Lazar ve ark., 2019).

Sağlıklı bağırsak mikrobiyotası ağırlıklı olarak (toplam bakterilerin yaklaşık %90'ı) Firmicutes ve Bacteroidetes bakterilerinden oluşmakta ve kalan %10'luk kısmı ise Fusobacteria, Cyanobacteria, Proteobacteria, Actinobacteria ve Verrucomicrobia takip etmektedir. Bu bakterilerin yanı sıra birincil patojenler de (örneğin, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enterica*, *Vibrio cholera* ve *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*) düşük bir miktarda (tüm bağırsak mikrobiyotasının $\leq$ %0,1'i) bulunmaktadır (Ishiguro ve ark., 2018; Klement ve Pazienza, 2019; Meckel ve Kiraly, 2019).

Bu oran kişinin yaşamı boyunca nispeten sabit kalsa da mikrobiyota dağılımı ve durumu diyet, ırk, yaş, annenin sağlığı, doğum şekli, antibiyotik kullanımı, egzersiz, stres ve çevresel faktörler nedeniyle farklılıklar gösterebilmektedir (Clements ve Carding, 2018). Kanıtlar, bağırsak mikrobiyotasının doğal bağışıklık sisteminin olgunlaşmasına ve işlevine katılabildiğini, konakçının patojene karşı savunmasında rol oynadığını ve bağırsak mukozal bariyer hasarını onarmaya yardımcı olabileceğini göstermektedir (Chen ve ark., 2019).

Bağırsak mikrobiyotası, metabolizma, homeostaz, inflamasyon ve hematopoez gibi çeşitli fizyolojik olayları etkileyen primer faktördür. Nöral, endokrin, humoral, immünolojik ve metabolik yollarla diğer organlarla da çok yönlü bir bağlantısı vardır (Afzaal ve ark., 2022).

Bağırsak mikrobiyotası bazı gıdaların sindirim ve emilimine yardımcı olarak ilave enerji oluşumunda, B ve K2 vitamini ve aminoasit üretiminde, immün sistemin gelişmesi ve aktif halde tutulmasında görevlidir (Sekirov ve ark., 2010; Milani, 2017).

Bağırsak mikrobiyotası deri, oral kavite ve diğer bölge mikrobiyotalarına oranla oldukça stabildir ve yaş, genetik, beslenme alışkanlıkları, coğrafi konum ve antibiyotik kullanımı gibi çeşitli faktörlerden etkilenir (Clements ve ark., 2018). Bu etkenler gastrointestinal floraya zarar verirse intestinal geçirgenlik değişerek disbiyozis durumu ortaya çıkar (Barko ve ark., 2018).

2.1.3. Disbiyozis

Disbiyozis, yerleşik mikrobiyal topluluk homeostazının bozulmasıdır. Birçok gastrointestinal ve sistemik hastalık disbiyozis ile ilişkilendirilmektedir (Ekinci B., 2021). Bağırsak bağışıklık sistemi ile yerleşik bağırsak mikrobiyotası arasında karmaşık bir ilişki vardır ve epitel hücreleri ile mukozal bağışıklık sisteminin patojenik ve patojenik olmayan etmenler arasında ayırım yapması çok önemlidir (Lazar ve ark., 2018).

Bakterilerden gelen sinyaller, epitel hücre yüzeyinde ifade edilen majör histokompatibilite kompleksi (MHC) I ve II molekülleri ve Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) gibi moleküller aracılığıyla makrofajlar, dendritik hücreler ve lenfositler gibi bitişik bağışıklık hücrelerine iletilebilir (Hershberg ve Mayer, 2000; Cario ve ark., 2002).

Bağırsaktaki epitel hücreleri, bakteriyel ve diyet antijenlerini tespit ederek hem doğal hem de adaptif immün cevabı başlatabilir ve düzenleyebilirler (Hakansson ve Mollin, 2011).

Bağırsak epitel hücrelerine ek olarak, bakteriler ve epitel hücreleri arasındaki teması sınırlayan koruyucu mukus tabakasını salgılayan goblet hücreleri ve bakterisidal peptitleri salgılayan Paneth hücreleri gibi özel hücreler bulunur (Cash ve ark., 2016).

Bağırsak sekresyonlarında bulunan baskın immünoglobulin olan salgısal IgA molekülleri, antijenleri yakalayarak spesifik bağışıklığa katkıda bulunur, böylece antijenlerin mukozal penetrasyonu inhibe eder (Cerutti ve ark., 2008).

Bağırsaklardaki immün sistem, patojenlere karşı korumayı optimize etmek ve aynı zamanda gereksiz bağışıklık aktivitesini önlemek için sıkı bir şekilde düzenlenmiş kontrol mekanizması geliştirmiştir (Barko ve ark., 2018).

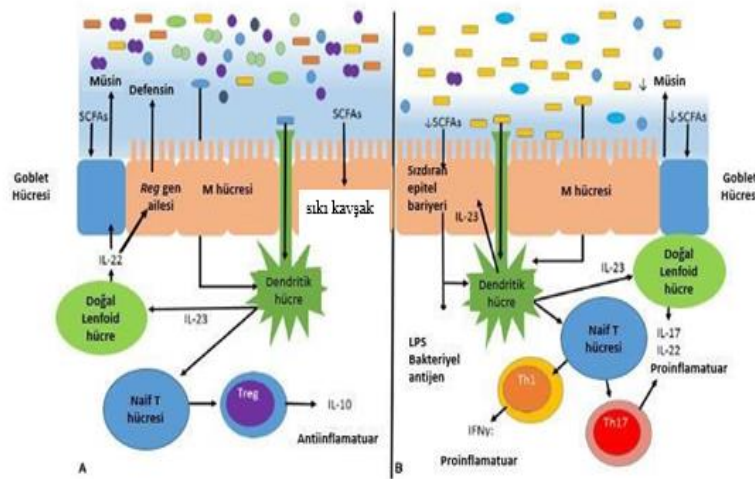
Sağlıklı bireylerde; proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sinyaller, komensal mikroorganizmaların tanındığı ve tolere edildiği şekilde dengelenirken, patojen mikroorganizmaların mukus tabakasına ve alttaki epitelyumun içine girmesi engellenir (Belkaid ve Hand, 2014).

Bütirat başta olmak üzere kısa zincirli yağ asitleri, bağırsak epitel hücreleri için enerji kaynağıdır, bağırsaktaki enflamasyonu azaltır, düzenleyici T hücrelerinin (Treg) sayısını artırır, sıkı bağlantıların bütünlüğüne katkıda bulunur, artmış bağırsak geçirgenliğini azaltır (Döğüş ve ark., 2023).

Kommensal organizmalar, naiv T lenfositlerinin anti-inflamatuar ve immünmodülatör sitokinleri (IL-10 gibi) salgılayan düzenleyici T (T-reg) hücrelerine olgunlaşmasını teşvik eden dendritik hücreler ve epitelyal M hücreleri tarafından kabul edilir (Smith ve ark., 2013).

Lenfositlerin salgıladığı bazı sitokinlerin (IFN- γ gibi) epitelyal hücrelerde antimikrobiyal peptitlerin (defensinler gibi) üretimini artırabileceği bilinmektedir. Bu etkileşim, bağışıklık sisteminin patojenlere karşı korunmasında önemli bir rol oynar (Ivashkiv 2018).

Disbiyotik bireylerde, değişen antijenik ortam dendritik hücreler ve M hücreleri tarafından tanınır. Bu hücreler, naiv T hücrelerinin Th1 ve Th17 alt tiplerine farklılaşmasını teşvik eder. Th1 ve Th17 hücreleri ise proinflamatuar sitokinler (örneğin IFN- γ , IL-17) salgırlar. Bu süreç, özellikle inflammatuar hastalıkların ve otoimmün yanıtların patogeneğinde önemli rol oynar (Kamali ve ark., 2018). Bu durum şekil 2.3'te gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Disbiyotik ve sağlıklı GİS mikrobiyomu (Barko ve ark., 2018)

KZYA düzeyleri düşük olan hastalarda bağırsak bariyer fonksiyonlarında bozulma ve artmış bağırsak geçirgenliği görülme oranı artmıştır. KZYA üretiminin azalması ile epitelyal sıkı bağlantıların ve mukozanın bariyer etkisinin bozulması, bazı bakteri ve

toksinlerinin bağırsak bariyerinden sızmasına (sızdıran bağırsak-leaky gut) ve sistemik dolaşıma geçmesine neden olur (Bach Knudsen ve ark., 2018).

2.1.4. Bağırsak-Cilt Etkileşimi

Deri ve bağırsaklar, kompleks immün ve nöroendokrin organlar olarak organizmanın homeostazisi ve sağ kalımı için birlikte düzgün çalışması gereklidir (O'Neill ve ark., 2016). Bağırsak mikrobiyotası, hem yararlı hem de zararlı olabilen çeşitli molekülleri sentezleyebilir ve bu moleküller sistemik dolaşıma katılarak cilt gibi uzak organları etkileyebilir. Örneğin; serbest fenol ve p-krezol *Clostridium difficile* gibi bazı patojenik bakteriler tarafından indüklendiği için disbiyotik bağırsak için bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir. İn vitro veriler, p-krezol ve fenolün, sistemik dolaşıma erişebildiği ve böylece keratinosit ekspresyonunu azaltarak epidermal farklılaşmayı ve epidermisin bariyer fonksiyonunu etkileyebileceğini düşündürmektedir (Dawson ve ark., 2011; Miyazaki ve ark., 2014).

Metabolitlerin yanı sıra, bağırsak bakterileri de sızdıran bağırsak vasıtasıyla dolaşıma girerek cilde gidebilirler. Bu teori ile tutarlı olarak, son zamanlarda yapılan bir çalışmada intestinal bakterilerin DNA'sı, psoriasis hastalarının plazmasından izole edilmiştir. Karaciğerdeki fagositik Kupffer hücrelerinin sağlıklı bireylerde bağırsak bakterilerini ve bakteriyel ürünlerini yakaladıkları ve böylece sistemik inflamasyonu önledikleri bilinmektedir. Karaciğerdeki yetersiz detoksifikasyon cilt için proinflamatuvar bir ortama neden olur. Kupffer hücrelerinin işlev kaybının, bağırsak bakterilerinin sistemik dolaşıma girmesine ve sonradan deri patolojilerine yol açmasına ya da katkıda bulunmasına izin verdiği söylenebilir (Balmer ve ark., 2015, O'Neill ve ark., 2016).

Bağırsak mikrobiyotasının ciltte etkili olacak şekilde bağışıklık sistemini değiştirdiği fikri, fare modeli ve gönüllülerle yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Psoriasisli 26 hastada yapılan bir çalışmada, 6-8 hafta boyunca probiyotik takviyenin dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerin düzeylerine etkileri araştırılmış ve probiyotik takviye edilen grupta, müdahale sonrasında TNF alfa seviyelerinde yüksek oranda azalma saptanmıştır (Groeger ve ark., 2013).

2.1.5. Mikrobiyota ve Diyet

Diyet ile alınan ve ince bağırsaklarda sindirilemeyen polisakkaritlerden fermantasyon yolu ile asetat, propionat ve bütirat gibi KZYA oluşur. Fermantasyon sonucu oluşan KZYA'lar reaktif oksijen türlerini indükler, antiinflamatuvar, antitümör ve antimikrobiyal etki gösterirler ve bağırsak bütünlüğünü korurlar (Tan ve ark., 2014).

KZYA'ların geniş etkileri ve seviyelerinin diyetle düzenlendiği göz önüne alınarak diyetin intestinal mikrobiyotaya etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, Afrika kırsalındaki (Burkino Faso) çocuklarla Avrupalı (İtalya) çocuklar karşılaştırılmış. Afrikalı çocukların bitkisel kaynaklı diyetinin sağlıklı mikrobiyotayı korumada etkili olduğu ve Avrupalı çocuklara oranla bitkisel polisakkaritleri parçalayan enzimlerden zengin Bacteroidetes oranının arttığı, Firmicutes oranının az olduğu gözlenmiştir (De Filippo ve ark., 2010).

Deri florası ile dolaylı, bağırsak florası ile doğrudan ilişkili olan diyetel faktörlerin kronik dermatolojik hastalıklar üzerine etkileri son zamanda daha sık araştırılmaya başlanmıştır. Johnson ve ark. (2014), düşük karbonhidrat diyetinin psoriasis hastalarında fayda sağlayabileceğini bildirmiş, Cazzaniga ve ark. (2014), ise daha az karbonhidrat ve yağ içeren gıdaları psoriasisli hastalar için faydalı bulmuştur. Akne hastaları ile yapılan çalışmada ise düşük glisemik indeks diyetinin ciltteki inflamasyonu azaltarak semptomları iyileştirdiği bildirilmiştir (Kwon ve ark., 2012).

2.2. Kısa Zincirli Yağ Asitleri

KZYA, bağırsak mikrobiyotası tarafından sindirilmemiş karbonhidratların ve diyet liflerinin anaerobik fermantasyonu sonucu üretilen monokarboksilik asitlerdir (He ve ark., 2020).

KZYA, asetat, propiyonat, bütirat, valerat (pentanoik asit) ve hekzanoik (kaproik) asit gibi farklı karbon sayılarına sahiptir. KZYA'nın yapısında ortak olarak karboksil bölümünde bir karbon bulunmaktadır; alifatik kuyrukta ise KZYA türüne göre değişen sayılarda karbon atomu bulunur. Asetat, propiyonat, bütirat ve valeratın alifatik kuyruk bölümünde sırasıyla 1, 2, 3 ve 4 karbon vardır (Deleu ve ark., 2021).

KZYA, 6 veya daha az karbon atomuna sahip organik monokarboksilik asitlerdir ve başlıcaları asetat (C2), propiyonat (C3) ve bütirat (C4)'tır. Bu üç KZYA, toplam KZYA'nın yaklaşık 60:20:20 molar oranını oluşturur (He ve ark., 2020).

Gaitada en bol tespit edilen KZYA asetat, propiyonat ve bütirattır. Bütirat, insan sağlığı için en önemli KZYA'dır (Steliou ve ark., 2012; Koh ve ark., 2016).

Asetat ise en bol bulunan KZYA olup, diğer bakterilerin büyümesi için gerekli bir kofaktördür; örneğin, *Faecalibacterium prausnitzii* asetatsız bir kültürde üreyemez (Rowland ve ark., 2018). Periferik dokulara taşınan asetat, kolesterol metabolizması ve lipogenezde kullanılır ve merkezi iştah düzenlemesinde rol oynar (Frost ve ark., 2014).

KZYA, çoğunlukla piruvattan sentezlenmektedir. Asetat bağırsak içerisinde en yüksek konsantrasyonda bulunmakta ve birçok bakteri sınıfı tarafından üretilmektedir. Propionat üretimi Bacteroidetes ve Negativicutes'ler tarafından kullanılan süksinat yolu ve Lachnospiraceae tarafından kullanılan propandiol yolu olmak üzere iki yol üzerinden olmaktadır. Bütirat üretimine anahtar enzimler, bütirat kinaz veya bütiril CoA:asetat CoA transferazdır.

Bakteri türleri bu her iki enzim üzerinden de bütirat sentezi yapabilmektedir. *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* ve *Eubacterium hallii* gibi bütirat üreten bakterilerin çoğu ikinci yolu kullanır (Deleu ve ark., 2021).

Propiyonat ve bütirat, sadece karbonhidratlardan değil, aynı zamanda peptit ve amino asitlerin fermantasyonuyla da oluşabilir. In vitro çalışmalar, aspartat, alanin, treonin ve metiyoninin fermantasyonuyla propiyonat; glutamat, lizin, histidin, sistein, serin ve metiyoninin fermantasyonuyla bütirat oluştuğunu göstermiştir (Louis ve Flint, 2017).

Bağırsak mikrobiyotası ayrıca fumarat, süksinat ve laktat gibi ara fermantasyon ürünleri de üretir. Ancak, bu ürünler diğer bakteriler tarafından hızla tüketildiği için sağlıklı bireylerin gaitasında düşük seviyelerde bulunur. Örneğin, laktat bakteriler tarafından propiyonat veya bütirata dönüştürülür ve bu nedenle yetişkin gaitasında çok düşük seviyededir. Ülseratif kolit hastalarında ise laktat seviyeleri daha yüksek tespit edilebilir

(Rowland ve ark., 2018). Diğer KZYA'lara kıyasla çok çalışılmamış olsa da valeratin, propiyonat veya metanolden sentezlenebildiği bilinmektedir (de Smit ve ark., 2019).

KZYA etkilerini histon deasetilasyonunun inhibisyonu ve G-protein-bağı reseptörlerin uyarılması üzerinden gerçekleştirmektedirler (Tan ve ark., 2014).

KZYA üretimi, beslenme şekline ve bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonuna bağlı olarak değişiklik gösterir. Bağırsak epitel hücreleri için temel enerji kaynağı olan KZYA, bağırsak pH'sını ve mukozal hareketliliği de etkiler (Hee ve Wells, 2021). Kolonositler tarafından emilen KZYA enerji kaynağı olarak kullanılırken, emilemeyenler hepatik ve portal venöz sistemlere boşaltılır (Priyadarshini ve ark., 2016).

Bu yağ asitleri, bağırsak sağlığı ve metabolik süreçler üzerinde önemli etkilere sahiptir. Asetik asit yüksek konsantrasyonlarda bulunurken, bütirik ve propiyonik asit daha düşük konsantrasyonlarda bulunur (Schoeler ve Caesar, 2019).

KZYA fizyolojik etkileri yalnızca enerji sağlamakla sınırlı değildir; bağırsak bariyer fonksiyonunun korunması, mukus üretiminin artırılması ve patojen mikroorganizmaların büyümesinin engellenmesinde de rol oynarlar (Silva ve ark., 2020). Özellikle bütirat, kolon epitel hücrelerinin farklılaşmasını ve apoptozunu düzenleyerek kolon sağlığını destekler (Canani ve ark., 2011). Ayrıca, KZYA bağışıklık sistemi üzerinde de etkilidir; inflamatuvar yanıtları modüle edebilir, anti-inflamatuvar sitokinlerin üretimini teşvik edebilir ve bağışıklık hücrelerinin fonksiyonlarını düzenleyebilirler (Koh ve ark., 2016).

KZYA sistemik etkileri de bulunmaktadır; örneğin, propiyonat karaciğerde glukoneogenezde kullanılırken, asetat periferik dokularda kolesterol ve yağ asidi sentezinde rol oynar (den Besten ve ark., 2013). Ayrıca, KZYA bağırsak-beyin eksenini üzerinden nörolojik fonksiyonlar ve davranış üzerinde de etkili olabileceği gösterilmiştir (Silva ve ark., 2020).

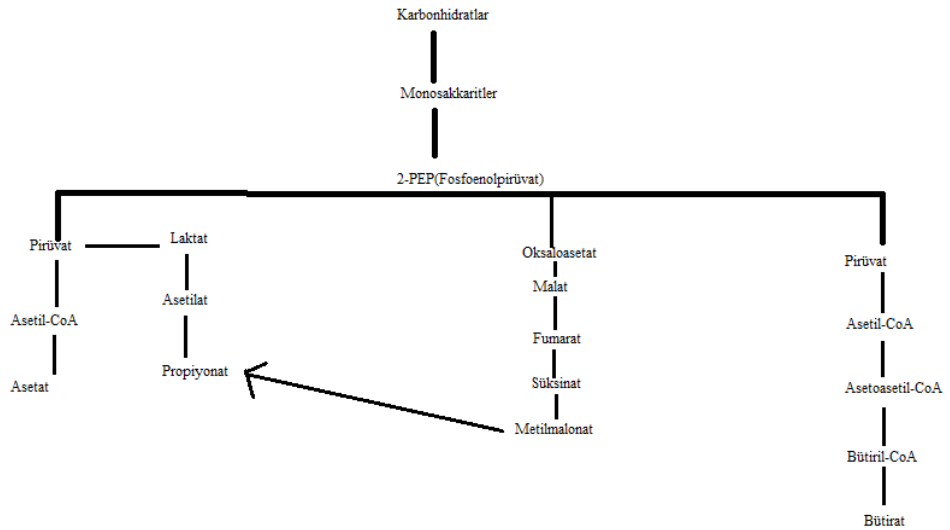
Sonuç olarak, KZYA hem lokal hem de sistemik düzeyde çeşitli biyolojik işlevlere sahip olup, insan sağlığının korunmasında ve hastalıkların önlenmesinde önemli bir role sahiptir (den Besten ve ark., 2013; Koh ve ark., 2016).

2.2.1. KZYA Üretimi ve Metabolizması

KZYA üretim oranı ve miktarı, kolondaki mikrobiyal flora kompozisyonu, mevcut substrat türleri ve bağırsaktan geçiş süresi gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterir (Wong ve ark., 2006). KZYA, kalın bağırsağın tüm segmentlerinde, özellikle de çekum ve rektum arasında, azalan bir gradyanla sentezlenir (Smith ve Bryant, 1979).

Karbonhidratlar, KZYA oluşumunda kantitatif olarak en önemli substratlardır (Topping ve Clifton, 2001; Macfarlane ve Macfarlane, 2003). İnce bağırsakta sindirim ve emilim tamamlandıktan sonra, kalın bağırsakta kalan diyet lifleri ve dirençli nişastalar, kolonik mikrobiyot tarafından fermente edilerek başlıca asetat, propiyonat ve bütirat olmak üzere çeşitli KZYA oluşumuna yol açar (Vinelli ve ark., 2022).

Asetat sentezi, Wood-Ljungdahl yolu veya pirüvattan asetil-CoA aracılığıyla gerçekleşir ve birçok bağırsak bakteri türü tarafından üretilebildiği için kolonda en yüksek konsantrasyona ulaşır. Propiyonat ise süksinat, akrilat ve propandiol gibi farklı metabolik yollar üzerinden sentezlenebilir. Bütirat üretimi ise genellikle iki asetil-CoA molekülünün birleşmesiyle, klasik yol olarak adlandırılan mekanizma ile gerçekleşir (Koh ve ark., 2016; Portincasa ve ark., 2022). Asetat, propiyonat ve bütirat üretim şeması şekil 2.4'te gösterilmiştir.



Şekil 2.4. KZYA üretim şeması (Parada Venegas ve ark., 2019)

Günlük olarak kalın bağırsakta yaklaşık 500-600 mmol KZYA üretilir ve bu miktar bireyin diyet lifi alımına göre değişiklik gösterebilir (Portincasa ve ark., 2022). KZYA bağırsak lümeninde hızla emilir ve üretilen toplam KZYA'nın yaklaşık %5'i gaitada kalır (Watzl ve ark., 2005; Hamer 2009).

KZYA, pK değeri 4,8'in altında olan zayıf asitlerdir ve gastrointestinal sistemin neredeyse nötr pH'ında, büyük oranda anyon formunda bulunurlar (Hamer 2009). KZYA üretimi, özellikle ince bağırsakta sindirilemeyen diyet liflerinden karbon kaynağı olarak enerji geri kazanımını sağlar.

Her ne kadar KZYA'nın ana kaynağı diyet liflerinin fermentasyonu olsa da, bazı KZYA amino asitlerin metabolizmasından da üretilir. Ancak, kolonik mikrobiyotanın yalnızca küçük bir kısmı bu alternatif yolları kullanır ve proteinlerin fermentasyonu genellikle kalın bağırsağın son kısımlarında, karbonhidratlar tükendiğinde gerçekleşir. Bu süreçte amonyak, fenoller, sülfidler ve dallı zincirli yağ asitleri gibi potansiyel olarak zararlı metabolitler de ortaya çıkabilir (Smith ve Macfarlane, 1997).

KZYA üretilikten sonra, kolonositler tarafından H⁺-bağımlı veya sodyum-bağımlı monokarboksilat taşıyıcıları (MCT ve SMCT) aracılığıyla emilir. Kolonositler tarafından kullanılmayan KZYA portal dolaşıma geçer ve karaciğerde enerji kaynağı olarak metabolize edilir. Özellikle asetatin bir kısmı karaciğerde oksitlenmeden sistemik dolaşıma geçebilir (Vijay ve Morris, 2014; Schönfeld ve Wojtczak, 2016). Sonuç olarak, kolonda üretilen KZYA'nın yalnızca küçük bir bölümü vücudun diğer bölgelerine ulaşır (Cummings ve ark., 1987).

Klinik çalışmalarda, mikrobiyal KZYA üretimini değerlendirmek için genellikle gaitadaki KZYA konsantrasyonları ölçülmektedir; ancak, bağırsak geçiş süresi, bağırsak geçirgenliği, metabolit taşınması ve örnek işleme gibi birçok faktör bu ölçümlerin doğruluğunu etkileyebilir (Primec ve ark., 2017).

KZYA bağırsak sağlığını çok yönlü olarak destekler. Bağırsak bariyer bütünlüğünü korur, mukus üretimini artırır, inflamasyonu azaltır ve kolorektal kanser riskini düşürebilirler (Peng ve ark., 2009; Lewis ve ark., 2010; O'Keefe 2016).

KZYA hücresel etkileri, başta G proteinine bağlı reseptörler (GPCR'ler) olmak üzere çeşitli reseptörler aracılığıyla gerçekleşir. En iyi bilinen KZYA reseptörleri GPR43 (FFAR2), GPR41 (FFAR3) ve GPR109a'dır. Bu reseptörler, bağırsak mukozasından bağışıklık ve sinir sistemine kadar birçok farklı hücrede bulunur (Bolognini ve ark., 2016). Bunun yanında, KZYA'lar hücre içinde histon deasetilaz (HDAC) enzimini inhibe ederek gen ekspresyonunu epigenetik düzeyde düzenleyebilirler (Steliou ve ark., 2012).

Kolonda üretilen KZYA'nın küçük bir kısmı sistemik dolaşıma ulaşsa da, bağışıklık sistemi, enerji dengesi, iştah ve merkezi sinir sistemi gibi birçok organ ve sistem üzerinde önemli etkiler gösterebilirler (Koh ve ark., 2016; Szentirmai ve ark., 2019).

2.2.2. Bağırsak mikrobiyotası tarafından KZYA üretimi

KZYA, ince bağırsakta sindirilemeyen ve emilemeyen karbonhidratların kalın bağırsakta bakteriler tarafından fermente edilmesiyle oluşur. Bu süreçte sırasıyla en çok asetat, propiyonat, bütirat ve format gibi KZYA üretilir (Morrison ve Preston, 2016; Louis ve Flint, 2017).

Formatın bağırsakta metan üretimiyle ilişkili olduğu ve inflamasyon durumlarında arttığı gözlemlenmiştir (Smith ve ark., 2013; Morrison ve Preston, 2016). Laktat ise asetat, propiyonat ve bütirata dönüştürülebilir (Duncan ve ark., 2004; Louis ve Flint, 2017).

Metagenomik analizler sayesinde, KZYA üretiminde görevli bakteri türleri daha iyi tanımlanabilmektedir. Asetat üretimi birçok bakteri grubunda yaygınken, propiyonat ve bütirat üretimi daha az sayıda, belirli bakteri türlerinde görülür (Reichardt ve ark., 2014). Örneğin, *Akkermansia muciniphila* gibi bakteriler, mukusu parçalayıp propiyonat üretebilen önemli türlerdendir (Belzer ve de Vos, 2012). Ayrıca, bazı özel şekerlerin (örneğin füköz ve ramnoz) propiyonat üretimini artırdığı bilinmektedir (Reichardt ve ark., 2014).

Dirençli nişastanın fermentasyonu ise özellikle bütirat üretimini destekler ve bu süreçte *Ruminococcus bromii* gibi bakteriler kilit rol oynar. Bu bakteri olmadığında, dirençli nişasta fermentasyonu ve dolayısıyla bütirat üretimi azalır (Ze ve ark., 2012).

Faecalibacterium prausnitzii, *Eubacterium rectale*, *Eubacterium hallii* ve *R. bromii* gibi az sayıda bakteri, bütirat üretiminin büyük kısmından sorumludur (Louis ve Flint, 2017).

Diyet, mikrobiyomun yapısı ve KZYA üretimi arasındaki ilişki karmaşıktır ve çoğunlukla laboratuvar çalışmaları ve hayvan modelleriyle incelenmiştir (Sonnenburg ve Bäckhed, 2016). Diyetle alınan lif miktarı ve türü, bağırsak bakterilerinin çeşitliliğini ve KZYA üretimini doğrudan etkiler. Son zamanlarda, bu ilişkileri bilgisayar çalışmalarıyla tahmin etmeye yönelik çalışmalar da yapılmaktadır (Shoaie ve ark., 2015).

Ancak, KZYA'nın insan metabolizmasındaki düzenleyici rolünü kesin olarak ortaya koyan insan çalışmaları henüz yetersizdir ve çoğunlukla gözlemsel verilere dayanmaktadır (Canfora ve ark., 2015).

İnsanlarda KZYA üretimini doğrudan ölçmek zordur. Genellikle gaitadaki KZYA miktarı ölçülür, fakat bu değerin bağırsakta üretilen KZYA miktarını tam olarak yansıtmayı yansıtmadığı kesin değildir (Parada Venegas ve ark., 2019).

Yine de, diyetle mikrobiyota çeşitliliği arasındaki değişimlerin KZYA düzeylerini etkilediğine dair yeni bulgular ortaya çıkmaktadır. Örneğin, yüksek lifli Afrika tarzı diyetle beslenen Afrikalı Amerikalılarda, bütirat üreten bakterilerde ve bütirat üretiminde artış gözlenmiştir. Tersine, yüksek yağlı Batı tarzı diyetle beslenen kırsal Afrikalılarda ise inflamasyon göstergelerinde artış saptanmıştır (O'Keefe ve ark., 2015).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) gibi durumlarda, mikrobiyota çeşitliliği azalır ve özellikle bütirat üreten bakterilerde azalma görülür (Sokol ve ark., 2008; Machiels ve ark., 2014). Benzer şekilde, bazı otoimmün hastalıklarda da mikrobiyota çeşitliliği azalır ve bu durum bağışıklık sistemini de etkileyebilir (Scher ve ark., 2013).

Diyet ve mikrobiyota arasındaki bu karşılıklı ilişki, bazı tıbbi müdahalelerde de gözlemlenmiştir. Örneğin, Roux-en-Y gastrik bypass ameliyatı sonrasında, bağırsak mikrobiyotasında değişiklikler ve propiyonat üretiminde artış, asetat üretiminde ise azalma görülmüştür. Bu değişikliklerin, ameliyat sonrası kilo kaybı ve yağlanmanın azalmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Tremaroli ve ark., 2015).

2.2.2.1. Asetat

Asetat, üretilen en yaygın kısa zincirli yağ asididir. Özellikle *Akkermansia muciniphila* ve *Bacteroides* türleri gibi bakteriler, glikoliz yoluyla oluşan asetil-CoA'yı asetata dönüştürerek üretirler (Rey ve ark., 2010; Parada Venegas ve ark., 2019; Zeng ve ark., 2019).

Asetat, proksimal kolonda en yüksek konsantrasyona ulaşır ve burada bağırsak epitel hücreleri tarafından emilerek portal dolaşıma geçer (Canfora ve ark., 2015). Kanda taşınan asetat, başta karaciğer olmak üzere beyin, kas ve kalp gibi organlarda metabolize edilir (Frampton ve ark., 2020; Murashige ve ark., 2020).

Asetat, özellikle tümör hücrelerinde enerji ve lipit sentezi için önemli bir substrat olarak görev alır (Schug ve ark., 2016). Ayrıca, diyetle alınan fruktozun bağırsak mikropları tarafından asetata dönüştürülmesi, karaciğerde yağ sentezi için asetil-CoA kaynağı sağlar (Zhao ve ark., 2020). Mikrobiyotasız farelerde asetat, mikroglial hücrelerin olgunlaşmasını destekler ve metabolik dengeyi düzenler (Erny ve ark., 2021).

Asetat, enerji dengesi, oksidatif stresi baskılama, bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesi ve glikoz ile lipit metabolizmasının kontrolünde önemli rol oynar (Bose ve ark., 2019; Hernández ve ark., 2019).

2.2.2.2. Propiyonat

Propiyonat, karbonhidrat metabolizmasının bir ürünü olarak, özellikle glikoliz sırasında süksinat yolu üzerinden sentezlenir (Louis ve Flint, 2017). Bu yol, *Bacteroidetes* ve bazı *Negativicutes* türlerinde yaygındır (Reichardt ve ark., 2014). *Bacteroides*, *Akkermansia muciniphila* ve *Roseburia inulinivorans* gibi bakteriler, insan kolonunda propiyonat üretiminde önemli rol oynar (Parada Venegas ve ark., 2019; Zeng ve ark., 2019).

Propiyonat, bağırsak epitel hücrelerinde glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) salgısını artırabilir, karaciğerde yağ oluşumunu engelleyebilir ve kolesterol sentezini baskılayabilir (Buelde ve ark., 1996; Tong ve ark., 2015; Zhang ve ark., 2019). Ayrıca, propiyonat GPR41 reseptörünün agonisti olarak sinir sistemi ve bağışıklık üzerinde nöroprotektif ve immünmodülatör etkilere sahiptir (Hou ve ark., 2021; Tobin ve ark., 2021).

Hayvan çalışmalarında, propiyonatın damar koruyucu etkileri, kolesterol emilimini azaltıcı etki ve ateroskleroza nleyici özellikleri gösterilmiştir (Bartolomaeus ve ark., 2019; Haghikia ve ark., 2022). Tüm bu bulgular, propiyonatın lipid metabolizması, sinir sistemi ve kardiyovasküler sağlık üzerinde önemli etkileri olduğunu göstermektedir.

2.2.2.3. Bütirat

Bütirat, başta Clostridium kümeleri IV ve XIVa ile *Faecalibacterium prausnitzii* gibi komensal bakteriler tarafından sentezlenir ve kolon epitel hücreleri için temel enerji kaynağıdır (Koh ve ark., 2016; van der Hee ve Wells, 2021).

Bütirat, iki asetil-CoA molekülünün birleşmesiyle oluşan asetoasetil-CoA'nın kademeli olarak bütiril-CoA'ya indirgenmesiyle sentezlenir ve son aşamada bütiril-CoA: asetat CoA-transferaz veya bütirat kinaz yoluyla bütirata dönüştürülür (Louis ve Flint, 2017).

Bütirat, bağırsak bariyer bütünlüğünü korur, inflamasyonu azaltır ve kolon kanseri gelişimini önleyici etkilere sahiptir (Donohoe ve ark., 2014; Zhang ve ark., 2021). Ayrıca, bütirat histon deasetilaz (HDAC) inhibitörü olarak gen ekspresyonunu düzenler ve bağışıklık sisteminde düzenleyici T hücrelerinin oluşumunu teşvik eder (Steliou ve ark., 2012; Singh ve ark., 2014). Bütiratın GPCR'lerle etkileşimi, inflamasyonun kontrolünde ve bağırsak homeostazında önemli rol oynar (Kimura ve ark., 2020).

2.2.3. KZYA Reseptörleri

Kısa zincirli yağ asitleri, başta G proteinine bağlı reseptörler (GPCR'ler) olmak üzere çeşitli reseptörler aracılığıyla etkilerini gösterir. GPCR'ler, hücre dışı sinyalleri algılayarak hücre içi sinyal mekanizmalarını aktive eden transmembran proteinlerdir (Kimura ve ark., 2020). KZYA için en önemli GPCR'ler GPR41 (FFA3), GPR43 (FFA2) ve GPR109A'dır (Brown ve ark., 2003; Kimura ve ark., 2020).

GPR41 ve GPR43, asetat, propiyonat ve bütirat gibi çeşitli KZYA tarafından aktive edilirken, GPR109A özellikle bütirat ve β -hidroksibütirat tarafından aktive edilir (Ahmed ve ark., 2009). Bu reseptörlerin farklı KZYA'lara karşı farklı afiniteleri bulunmaktadır (He ve ark., 2020). GPR41, Gi/o proteinlerine bağlı bir reseptör olup, propiyonat ve bütirat gibi KZYA tanır (Brown ve ark., 2003).

GPR41 aktivasyonu, karaciğerde lipid sentezini baskılayarak metabolizmayı iyileştirir ve alerjik inflamasyonu azaltır (Trompette ve ark., 2014; Shimizu ve ark., 2019). Ayrıca, GPR41 aracılığıyla IL-22 üretimini teşvik ederek bağırsak homeostazını korur (Yang ve ark., 2020).

GPR43, Gi/o ve Gq proteinlerine çift bağlı bir reseptör olup, asetat, propiyonat ve bütirat tarafından aktive edilir (Brown ve ark., 2003). Bu reseptör, bağırsak endokrin hücreleri ve bağışıklık hücrelerinde bulunur (Zhang ve ark., 2010).

GPR43 aktivasyonu, bağırsak epitel hücrelerinde antimikrobiyal peptitlerin üretimini artırır ve mTOR/STAT3 yollarını aktive ederek bağırsak homeostazını destekler (Zhao ve ark., 2018). Ayrıca, GPR43 aktivasyonu oksidatif stresi ve NF- κ B aktivasyonunu baskılayarak böbrek hasarını azaltır (Huang ve ark., 2020) ve yağ dokusunda insülin sinyalini baskılayarak enerji dengesini düzenler (Kimura ve ark., 2013).

GPR109A, bütirat ve β -hidroksibütirat tarafından aktive edilen bir nikotinik asit reseptörüdür (Ahmed ve ark., 2009). Bu reseptör, kolon epitel hücrelerinde bulunur ve mikrobiyotasız farelerde ekspresyonu azalır (Cresci ve ark., 2010). GPR109A aktivasyonu, osteolizi hafifletir ve NLRP3 inflamazomunun aktivasyonunu baskılar (Wu ve ark., 2021). Ayrıca, GPR109A aktivasyonu glikoz metabolizmasını iyileştirir, yağ dokusu inflamasyonunu azaltır ve kolon makrofajları ile dendritik hücrelerde anti-inflamatuar özellikleri destekler (Singh ve ark., 2014).

2.2.4. KZYA'nın Fizyolojik Rolü

KZYA, bağırsak sağlığı ve metabolik süreçler üzerinde çok yönlü etkiler gösterir. Özellikle bütirat, kolonositlerin enerji kaynağı olarak önemli bir rol oynar (Roediger 1980).

Normal kolon florasını oluşturan çeşitli bakteri popülasyonlarının, üretilen KZYA türü ve miktarını etkilediği göz önüne alındığında, bağırsak mikroflorasındaki dengesizlikler KZYA metabolizmasında önemli sorunlara yol açabilir (Clausen 1992; Scheppach ve ark., 1992).

KZYA, kolonositler tarafından doğrudan emilerek enerji kaynağı olarak kullanılabilir veya karaciğer tarafından metabolize edilebilir (Scheppach 1998). Fermente edilebilir karbonhidratlardan KZYA oluşumu, kolonik epitelyumun morfolojik ve fonksiyonel bütünlüğünün korunması için önemlidir (Pouillart 1998). Ayrıca spesifik KZYA gastrointestinal hastalıklar, kanser ve kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılmasında rol oynar (Wong ve ark. 2006).

KZYA arasında bütirat, kolonositlerin başlıca enerji kaynağı olduğu için özellikle dikkat çekmektedir ve bütirat, kolon epitel bütünlüğünün korunması ve metabolik homeostazın desteklenmesi gibi çok çeşitli hücresel işlevleri etkiler (Roediger 1982, 1990).

Bütirat, lümen pH'ını düşürerek kolonik mikrofloranın değişimine katkıda bulunur (Rechkemmer ve ark., 1988; Oltmer ve Engelhardt, 1994). Yetersiz bütirat veya kullanımındaki sorunlar, kolit gibi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Soergel 1994). Asetat ve propiyonatın aksine, bütirat tamamen kolonda yeniden emilen tek KZYA'dır (D'Argenio ve ark., 2007).

Uzun zincirli doymuş yağ asitlerinin katabolik oksidasyonundan doğal olarak oluşur (Lehninger ve ark., 1993; Widmer ve ark., 1996). Hayvan metabolizmasının doğal bir bileşeni olan bütirat, kolonik epitelyum için önemli bir yakıt olarak kabul edilmektedir (Roediger 1981; Jacobs 1986; Pouillart 1998).

Sonuç olarak KZYA, bağırsak mikrobiyotasının metabolik ürünleri olarak insan sağlığı üzerinde çok yönlü varlığını sürdürür. Özellikle bütirat, kolonik sağlık ve bariyer fonksiyonunun korunmasında kritik bir rol oynar. Diyetle alınan liflerin, KZYA üretimini destekleyerek bağırsak sağlığını ve genel metabolik süreçler üzerinde olumlu etkiler sağlar.

2.3. Psoriasis

Psoriasis, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, oldukça sık görülen, keskin sınırlı, eritemli ve psoriasis rengi beyaz skuamlarla karakterize inflamatuvar, kronik bir deri hastalığıdır (Yıldırım ve ark., 2000).

Hastalık, artmış epidermal proliferasyon, anormal farklılaşma, inflamasyon ve vazodilatasyon ile karakterizedir (Ortonne 1999). Ayrıca inflamatuvar infiltrasyonlar, epidermal hiperplazi, düzeni bozulmuş keratinosit farklılaşması ve damarlanma artışı da psoriasisin temel özelliklerindendir (Rio ve ark., 2018). Epidermal hücre döngüsünün

normalde 13 gün olan süresinin 3-4 güne düşmesi, hastalığın temel patolojik özelliklerinden biridir (Tüzün ve Tüzün, 1998).

Psoriazisin klinik belirtileri arasında deride acı, kaşıntı, yanma hissi, kanama gibi fiziksel semptomların yanı sıra hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen psikolojik sorunlar da yer almaktadır (Boehncke ve Schön, 2015).

Psoriazis tüm dünyada görülmekle birlikte sıklığı çeşitli coğrafik, genetik ve çevresel faktörlere göre değişiklik göstermektedir. Hastalığın dünya genelinde 125 milyondan fazla kişiyi etkilediği, ülkemizde ise bu sayının 1 milyon civarında olduğu tahmin edilmektedir (International Federation of Psoriasis Associations). Yapılan pek çok derlemede psoriazis prevalansının %2 olduğu belirtilmektedir (International Federation of Psoriasis Associations).

Psoriazis, genellikle saçlı deri, diz, dirsek, sakral bölge ve eklemlerin ekstansör yüzlerinde simetrik olarak yerleşen lezyonlarla kendini gösterir. Halk arasında, psoriazis rengindeki kepeklenmeler (pullanmalar) nedeniyle “Sedef hastalığı” olarak bilinmektedir (Tüzün ve Tüzün, 1998).

Günümüzde psoriazis, yalnızca lezyonlu psoriatik deriyle sınırlı bir hastalık olarak değil, dolaşımda bol miktarda proinflatuar sitokinlerin bulunduğu ve deri tutulumunun yanı sıra birçok sistemik komorbidite ile ilişkili olan multisistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (Boehncke ve ark., 2011).

Psoriazis hastalığının etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Esas olarak hücrel immünitede meydana gelen bir regülasyon bozukluğu sonucu derite artan uyarılmış T hücrelerin ve salınan sitokinlerin etkisi ile artan keratinositlerin görev aldığı inflamatuar bir deri hastalığı olarak karşımıza çıkmaktadır (Gudjonsson ve Elder, 2008).

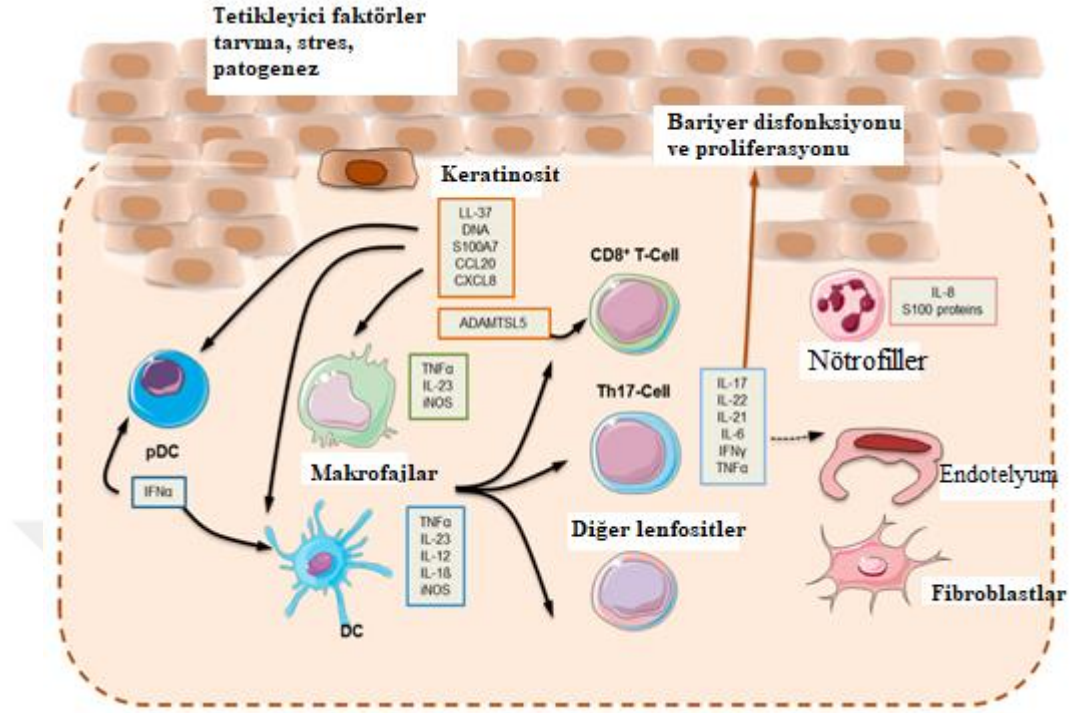
Psoriazis hastalığının etiyolojisinde artmış epidermal proliferasyon, T hücrelerin ve inflamatuar mediyatörlerin varlığı ve kalıtsal eğilim gibi patogenetik süreçler rol oynamaktadır (Enno ve Mrowietz, 2009).

2.3.1. Patogenez

Hastalığın ortaya çıktığı ilk yıllarda, psoriazisin primer bir keratinizasyon bozukluğu olabileceği düşünülmüştür. Günümüzde, immün sistemi uyaran mediatörlerin önemli bir bölümünün, keratinosit ve derinin dendritik hücreleri (DH) tarafından meydana getirildiğini savunan birçok sonuç ışığında, psoriazis hastalığının deri ile immün sistem etkileşimi sonucu ortaya çıktığı üzerinde durulmaktadır (Benhadou ve ark., 2019).

Genetik yatkınlığı bulunan kişilerde enfeksiyon, travma vb sebeplerden dolayı zarar gören keratinositlerden katelisin LL-37'nin ya da farklı bir otoantijenin ortaya çıkması psoriazisi tetikleyebilmektedir. LL-37, zarar görmüş keratinosit DNA'sı ya da hastalığa neden olan mikroorganizmanın DNA'sı ile birleşerek DNA/LL-37 komplekslerinin oluşmasını sağlar ve oluşan DNA/LL-37 kompleksleri de toll benzeri reseptörün (TLR9) etkinleşmesine neden olmaktadır. Bu durum, salınımı plazmositoid dendritik hücrelerden (pDH) sağlanan interferon- α (IFN- α) ile alandaki interlekin-6 (IL-6), IL-1 β , miyeloid dendritik hücre (mDH) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α)'nın etkinleşmesini sağlamaktadır. mDH'ler ise Th17 hücre değişiminin artmasına, IL-17'nin salınımına, psoriazisin önemli sitokinlerinden IL-12, TNF- α ve IL-23'ün oluşmasına neden olmaktadır (Wu ve ark., 2023).

Th17 hücreler, özellikle IL-17 olmak üzere, IL-22, IL-36 benzeri keratinositleri tetikleyen, antimikrobiyal peptit (AMP) ve kemokin oluşturmalarını sağlayan, inflamasyonun devam etmesine ve hiperproliferasiyona sebep olan sitokinlerin gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Tüm bu olayların sonucunda ise, epidermal hiperplazi ve kronik plak oluşumu meydana gelmektedir (Alpsoy ve ark., 2020). Psoriazis patogenezinin şematik gösterimi Şekil 2.5'teki gibidir.



Şekil 2.5. Psoriasis patogenezi (Rendon ve ark., 2019)

2.3.2. Epigenetik ve Psoriasis Patogenezinde Hücresel Mekanizmalar

Psoriasis hastalarında, lezyonlu deri ve periferik kanda sağlıklı bireylerden farklı olarak yaklaşık 250 kadar mikro RNA (miRNA) tespit edilmiştir. Bu miRNA'ların lökosit kemotaksisi ve proinflamatuvar mediatör üretimini düzenlediği gösterilmiştir. Ayrıca, sağlıklı deriyle karşılaştırıldığında, protein kodlamayan RNA'lar olan lncRNA'ların yaklaşık 1.000 kadarının psoriatik plaklarda eksprese olduğu bulunmuştur (Benhadou ve ark., 2019).

Epidermal keratinositler, psoriasis oluşumuna birçok farklı mekanizma ile katkıda bulunan önemli hücrelerdir. Bunlardan ilki, otoantijen kaynağı olabilmeleridir. Psoriasisın nedeni olabileceği düşünülen otoantijenlerden biri, travma veya enfeksiyon gibi nedenlerle hasarlanan epidermal keratinositlerden açığa çıkan "self" DNA ve RNA'dır. Bu otoantijenlerin, psoriasisli hastaların epidermal hücrelerinde IL-17 üretimini tetiklediği gösterilmiştir (Arakawa ve ark., 2015).

Son yıllarda, mast hücresi kökenli fosfolipaz tarafından oluşturulan neolipid antijenlere karşı Treg yanıtının saptanması, bunun da bir otoantijen olabileceğini desteklemektedir (Hawkes ve ark., 2017).

Keratinositlerin hastalık oluşumundaki bir diğer önemli rolü, inflamatuvar mediatörleri üretmeleridir. Keratinositlerin ürettiği sitokinlerden IL-6 ve IL-1 β , mDH'ların aktive olarak IL-12, TNF- α ve IL-23 üretmelerine neden olur (Piskin ve ark., 2006; Arakawa ve ark., 2015; Kim ve Krueger, 2015; Sukhov ve ark., 2016; Alexander ve Nestle, 2017). Bu sitokinler, hastalığın en önemli efektör hücreleri olan Th1 ve Th17 hücrelerinin farklılaşmasını sağlar (Harden ve ark., 2015).

Keratinositler ayrıca, psoriazisin önemli bulgularından olan anjiyogenezi uyaran vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), TNF- α ve IL-17 gibi mediatörleri de üretirler (Chan ve ark., 2006). Ek olarak, keratinositlerin antijen sunucu hücre gibi davranabildikleri ve insan lökosit antijeni-1 (HLA-1) ve 2 antijenlerini sergileyerek immün yanıtı güçlendirebildikleri bilinmektedir (Benhadou ve ark., 2019).

2.3.3. Doğal İmmün Sistem Hücrelerinin Rolü

Özellikle erken psoriatik lezyonlarda, epidermiste Kogoj ve Munro abseleri olarak tanımlanan nötrofil birikintileri dikkat çeker. Nötrofiller, hasarlı keratinositlerden açığa çıkan IL-18 aracılığıyla epidermise göç ederler. Nötrofillerin psoriasis patogenezindeki katkısı, antimikrobiyal peptitler (AMP) ve IL-17 üretmeleridir (Lin ve ark., 2011).

IL-17'nin yalnızca Th17 hücrelerinden değil, nötrofiller, mast hücreleri, $\gamma\delta$ T lenfositler ve doğal öldürücü (NK) hücrelerden de üretildiği gösterilmiştir (Reich ve ark., 2015).

Doğal immün sistemin bir diğer önemli elemanı olan DH türleri, özellikle dermiste bulunan mDH ve plazmasitoid dendritik hücrelerdir (pDH). Psoriasis plaklarında dermiste mDH sayısında 30 kat artış olduğu ve bu hücrelerin tedavi sonrası azaldığı gösterilmiştir. Bu hücreler, IFN- γ ve IL-17 salınımını kuvvetli biçimde uyarır (JohnsonHuang ve ark., 2009). mDH'ler ayrıca TNF- α , IL-6, IL-20 ve IL-23 üreterek inflamatuvar yanıt, epidermal hiperplazi ve Treg farklılaşmasına yol açarlar (Gilliet ve ark., 2004; Nestle ve ark., 2005; Johnson-Huang ve ark., 2009; Zaba ve ark., 2009).

Makrofajların sayısı da psoriasis plaklarında artmıştır, ancak hastalığındaki rolleri tam olarak aydınlatılamamıştır. TNF- α ve VEGF üretmeleri nedeniyle inflamasyon ve anjiyogeneze katkıda bulundukları düşünülmektedir (Fuentes-Duculan ve ark., 2010).

Mast hücrelerinin de plak oluşumunun erken evrelerinde deride yoğun olarak bulunduğu ve IL-8, IL-22, IL-17 gibi sitokinleri üreterek katkıda bulundukları gösterilmiştir (Mashiko ve ark., 2015).

2.3.4. Edinsel İmmün Sistem Hücrelerinin Rolü

Edinsel immün sistemin en önemli hücrelerinden olan T-lenfositler, özellikle alt grubu olan Th-17, hastalığın oluşumunda kritik rol oynar. Araştırmalar, psoriasis ve psoriatik artrit (PsA) oluşumunda IL-23/Th17 aksının temel yolak olduğunu ortaya koymuştur. Psoriatik plaklarda ve PsA'lı olguların sinovyumunda Th17 hücreleri, IL-17, IL-17R, IL-22, IL-23 ve IL-23 reseptörü gibi IL-23/Th17 aksının tüm elemanlarının yüksek miktarda sergilendiği gösterilmiştir. Ayrıca, hastaların IL-17 ve IL-23'ü antagonize eden biyolojik ilaçlara verdikleri hızlı ve dramatik yanıt bu bulguları desteklemektedir (Tonel ve ark., 2010; Amin ve ark., 2017).

IL-23/Th17 yolunun aktivasyonu, epidermal otoantijenle karşılaşan mDH ve pDH'lerin bu antijeni işleyip lenf bezine göçmeleri ve doğal Treg'lere (naiv-Treg) sunmaları ile başlar. DH'ler, keratinositler, makrofajlar ve diğer hücrelerce salınan sitokinlerin etkisiyle naiv-Treg'leri çeşitli alt tiplerine farklılaştırır. Plak oluşumundaki kritik sitokinlerden IL-17'yi üreten Th17 yönünde farklılaşmayı, keratinositlerden salınan IL1 β , IL-6 ve TGF- β 'nin ortamda bulunması sağlar (Kim ve Krueger, 2015; Alexander ve Nestle, 2017).

Th17 alt tipine farklılaşan hücreler, IL-17, TNF- α ve IL-22 üreterek inflamasyon ve keratinosit hiperplazisine neden olurlar. IL-17, keratinositlerin proinflamatuvar sitokin ve AMP üretimini ve dokuya inflamatuvar hücre göçünü sağlar. Ayrıca, keratinositlerin otoantijen üretimini ve LL-37 üretimini uyarır (Teunissen ve ark., 1998; Chiricozzi ve ark., 2011; Ha ve ark., 2014).

Th17 hücrelerinin sağ kalımı, aktivasyon ve proliferasyonlarının sürmesi için ortamda IL23 ve IL-21 bulunması gerekmektedir. IL-23, monositler, keratinositler ve Langerhans hücrelerince üretilir ve Th17 hücrelerinin varlığını ve IL-17A, IL-17F üretimini sağlar. Bu sitokinler, çeşitli kemokinlerin, AMP'lerin ve inflamatuvar moleküllerin üretilmesine

neden olur. Sonuçta nötrofiller, miyeloid hücreler ve T-lenfositler deriye göçer (Tonel ve ark., 2010).

Th17 hücrelerinin yanı sıra Th1 ve NK hücrelerince üretilen IL-22 ise keratinosit mobilitesini, antimikrobiyal yanıtı ve akut faz yanıtını güçlendirerek keratinositlerin hiperproliferasyonunu uyarır.

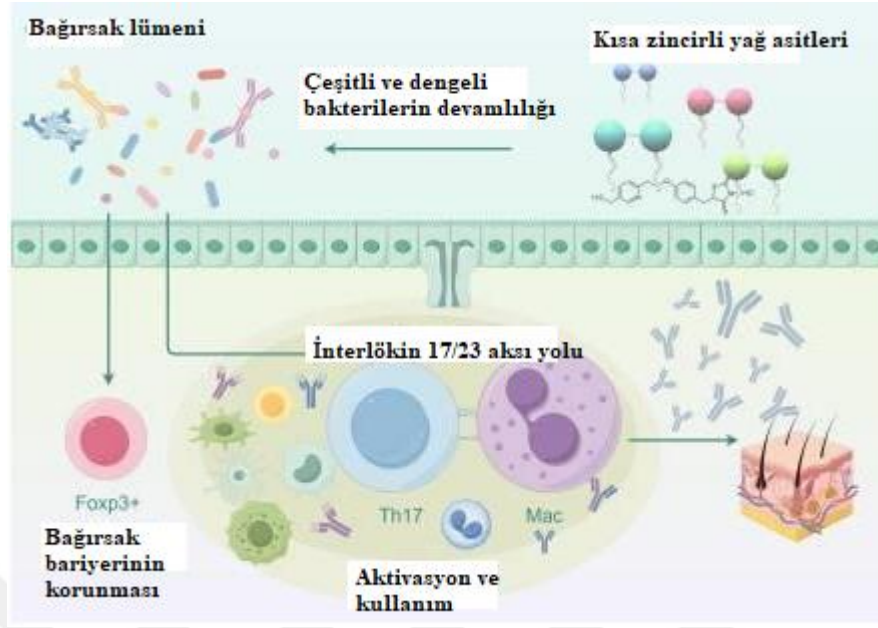
Sonuç olarak, DH'lerin olası antijenleri sunarak naiv-T hücrelerini Th17 yönünde farklılaştırmaları, keratinositler ve derideki DH'lerce salınan mediatörlerin bu süreci besleyerek süregenleşmesini sağlaması ve Treg hücrelerin işlevlerini yerine getirememesi, hastalığın temel özelliği olan immün aracılı kronik inflamasyonla sonuçlanmaktadır (Kim ve Krueger, 2015; Alexander ve Nestle, 2017; Hawkes ve ark., 2017; Benhadou ve ark., 2019).

2.4. Mikrobiyota ve Psoriasis

Son yıllarda kommensal mikroorganizmaların, metabolitleri aracılığıyla immün yanıtı etkiledikleri, birçok hastalığın oluşumuna katkıda bulundukları bilinmektedir.

Psoriasis, kronik, inflamatuvar ve otoimmün bir deri hastalığı olup, son yıllarda bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin (disbiyozis) hastalığın patogenezinde önemli rol oynayabileceği gösterilmiştir (Ales ve ark., 2019). Şekil 2.6'da gösterildiği gibi bağırsak mikrobiyotası ve metabolitleri, psoriasis hastalığındaki bağışıklık tepkilerine çeşitli mekanizmalarla etki eder (Zou ve ark., 2025).

Çok sayıda çalışma, gastrointestinal sağlığı cilt homeostazına bağlamaktadır ve psoriasis hastalarında bağırsak mikrobiyotasının hem bileşimi hem de işlevi bozulmaktadır (Kim ve ark., 2017; Wu ve ark., 2023).



Şekil 2.6. Bağırsak mikrobiyotasının sedef hastalığındaki bağışıklık tepkilerine etki mekanizmaları (Zou ve ark., 2025)

Psoriasis hastalarındaki immünolojik ve inflamatuvar yanıtlar, bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizlik, gelişmiş yollar ve düzensiz metabolitlerden etkilenir (Xiao ve ark., 2021). Bağırsak mikrobiyotası, özellikle Th17 hücrelerinde, konak homeostazisinde ve bağışıklık tepkisinde önemli bir rol oynar (Zákostelská ve ark., 2016).

Sağlıklı kontrollerle yapılan araştırmalarda, psoriasis hastalarında mikrobiyota çeşitliliğinde önemli azalmalar ve belirli mikrobiyal toplulukların bolluğunda değişiklikler bulunmuştur. Bu disbiyoz, konak bağışıklık tepkilerini etkileyebilir, inflamasyonu teşvik edebilir ve böylece psoriasis hastalığının gelişimine katkıda bulunabilir (Codoñer ve ark., 2018 ; Hidalgo-Cantabrana ve ark., 2019 ; Chen ve ark., 2024).

Bağırsak bakterilerinin açığa çıkardıkları, immün sistemi düzenleyen metabolitlerin, disbiyosiz durumunda yeterince oluşamamasının immün toleransın bozulmasına ve inflamatuvar hastalık oluşumuna yatkınlığa yol açabileceği ileri sürülmektedir. Nitekim, aktinobakteri ailesinin türlerinden biri olan bifidobakteri infantisin oral yolla, 6-8 hafta uygulanması sonrasında psoriasis hastalarının, tedavi öncesinde yüksek olan plazma Creaktif protein ve TNF- α düzeylerinin normale döndüğü saptanmıştır (Groeger ve ark., 2013).

Psoriaziste deri mikrobiyomunu değerlendiren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Sonuçları tam rtüşmesede veriler, ağırlıklı olarak, lezyonel deride propionibakterium yoğunluğunun azaldığını ve streptokok yoğunluğunun arttığını göstermektedir. Psoriazisli bireylerin derilerinin fungal mikrobiyomuyla ilgili de çok sınırlı veri olup, Malassezia türlerinin azaldığı ve Malassezia alttıplerinin dağılımının değiştiği yönündedir (Yan ve ark., 2017).

Psoriazis hastalarında bağışıklık aracılı inflamatuvar bozukluklar (IMiD) grubundaki hastalıkların ortaya çıkma durumu fazladır. Ülseratif kolit, crohn hastalığı benzeri gastrointestinal sistemi etkileyen hastalıklar ve romatoid artrit, psoriyatik artrit, ankilozan spondilit benzeri romatolojik sistemi etkileyen hastalıklar da bir başka IMiD grubu hastalıklarıdır (Christophers 2007).

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları gelişimi ile psoriazisin komorbiditesi arasında güçlü bir ilişki mevcuttur (Azfar ve Gelfand, 2008; Fu ve ark., 2018). Crohn hastalığına, psoriazis hastalığına ve ülseratif kolite eğilim sağlayan gen, 6p21 gen lokusunda bulunmaktadır. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları ile psoriazisteki 6p21 genine ek olarak majör histokompatibilite kompleksiyle alakalı genlerin de ortak görüldüğü tespit edilmiştir (Aurangabadkar 2013).

Psoriazisli hastalarda, sağlıklı bireylere kıyasla bağırsak mikrobiyotasında anlamlı değişiklikler ve özellikle bütirat üreten bakterilerin azaldığı tespit edilmiştir (Sikora ve ark., 2020). Bu değişiklikler, bağışıklık sisteminin regülasyonunda bozulmalara ve inflamatuvar yanıtın artmasına yol açabilmektedir (Myers ve ark., 2019).

KZYA'nın, bağırsak mikrobiyotasının dengesini sağlamada ve inflamatuvar yanıtları kontrol etmede rol oynadığı düşünölmektedir. Bu durumda, yeterli lif alımı ile artan KZYA seviyeleri, psoriazis hastalarının tedavisinde önemli bir mekanizma haline gelebilir (Nofrías ve ark., 2007).

Özellikle bütirat ve propiyonat, bağırsak mikrobiyotasının önemli metabolitleri olup, antiinflamatuvar etkileriyle bilinir ve Treg hücrelerinin aktivitesini artırarak IL-10 ekspresyonunu yükseltir, IL-17 ekspresyonunu ise azaltır (Schwarz ve ark., 2021).

Psoriazisli hastalarda yapılan çalışmalarda, topikal veya ex-vivo bütirat uygulamasının IL-17 ve IL-6 düzeylerini azalttığı, IL-10 düzeylerini ise artırdığı gösterilmiştir (Krejner ve ark., 2018; Schwarz ve ark., 2021). Ayrıca, psoriatik deri örneklerinde FFAR2 ve GPR109a reseptörlerinin ekspresyonunun azaldığı, bütirat uygulamasının ise bu reseptörlerin ekspresyonunu artırdığı bildirilmiştir (Krejner ve ark., 2018).

Bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyozis, sadece lokal inflamasyonu değil, aynı zamanda sistemik inflamasyonu ve metabolik sendrom gibi komorbiditeleri de tetikleyebilmektedir (Sikora ve ark., 2021).

Trimethylamine N-oxide (TMAO) gibi mikrobiyota kaynaklı metabolitlerin, psoriazisli hastalarda plazma düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu ve bu artışın kardiyovasküler risk, obezite, hipertansiyon ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı gibi durumlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Sikora ve ark., 2021; Sun ve ark., 2022).

TMAO düzeylerinin, hastalığın şiddetiyle ve PASI skorlarıyla anlamlı korelasyon gösterdiği, ayrıca psoriatik artritli hastalarda da hastalık aktivitesiyle pozitif ilişki içinde olduğu bildirilmiştir (Coras ve ark., 2019; Sun ve ark., 2022).

Bu bulgular, disbiyozisin ve mikrobiyota kaynaklı metabolitlerin, psoriazisin hem deri bulgularını hem de sistemik komplikasyonlarını etkileyebileceğini göstermektedir (Coras ve ark., 2019; Sikora ve ark., 2021). Bağırsak mikrobiyotasının modifikasyonu, psoriazis tedavisinde yeni bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır (Alesa ve ark., 2019).

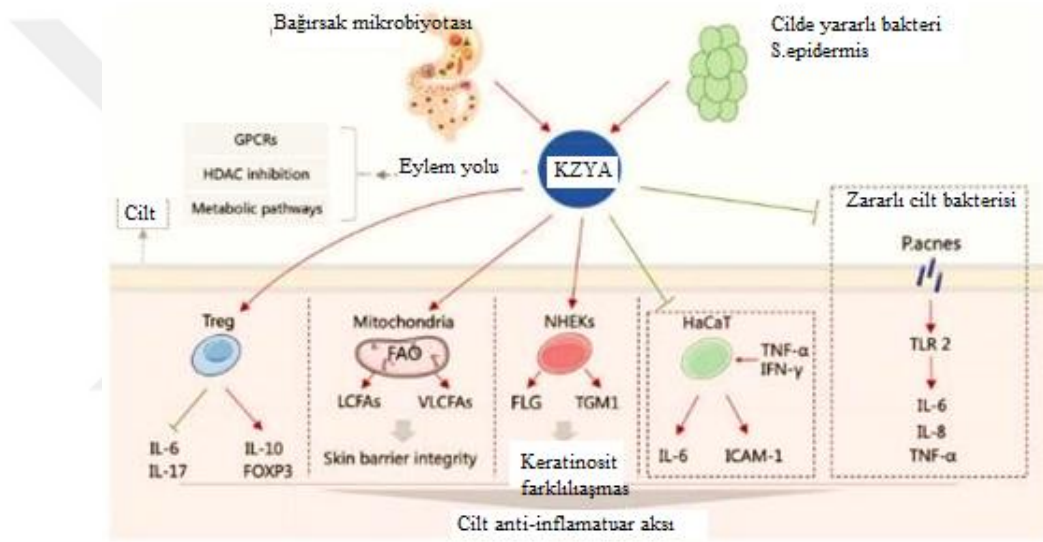
Probiyotikler, prebiyotikler ve fekal mikrobiyota transplantasyonu gibi yöntemlerin, psoriaziste inflamasyonu azaltıcı ve bağışıklık yanıtını düzenleyici etkileri olabileceği düşünülmektedir (Alesa ve ark., 2019; Yin ve ark., 2019). Özellikle fekal mikrobiyota transplantasyonunun, psoriatik artrit hastalarında hastalık aktivitesini azaltabildiği ve güvenli bir tedavi seçeneği olabileceği rapor edilmiştir (Yin ve ark., 2019; Kragtsnaes ve ark., 2021).

Sonuç olarak, psoriazis ve disbiyozis arasındaki ilişki, hem hastalığın patogenezi hem de tedavi yaklaşımları açısından giderek daha fazla önem kazanmaktadır (Myers ve ark., 2019; Sikora ve ark., 2020).

Mikrobiyota kaynaklı metabolitlerin ve bağırsak-deri ekseninin daha iyi anlaşılması, psoriaze yönelik yenilikçi ve hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlayabilir (De Pessemier ve ark., 2021).

2.5. KZYA ve Psoriasis İlişkisi

Kısa zincirli yağ asitlerinin inflamatuvar cilt hastalıklarındaki potansiyel anti-inflamatuvar mekanizmaları, spesifik membran reseptörleri, histon deasetilaz (HDAC) inhibitörleri ve metabolik yollarla ilişkilidir (Şekil 2.7.) (Xiao ve ark., 2023).



Şekil 2.7. KZYA'nın inflamatuvar cilt hastalıklarındaki rollerinin şematik gösterimi. (Xiao ve ark., 2023).

Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, psoriazin gelişiminde patolojik bir faktördür (Lu ve ark., 2021).

Bir çalışmada, psoriasis olan hastalarda serum asetat ve propiyonat düzeylerinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu bulunmuştur (Khyshiktuev ve ark., 2008). Ayrıca, serum asetat ve propiyonat düzeyleri, IMQ ile indüklenen psoriasis fare modelinde IL-23/IL-27 düzeyleriyle negatif korelasyon göstermektedir ve bu KZYA verilmesi inflamatuvar semptomları hafifletmektedir (Lu ve ark., 2021).

Psoriazin ilerlemesi, TNF-α/IL-23/IL-17 sinyal yolunun aktivasyonuna ve epidermal keratinositlerin aşırı çoğalması ve anormal farklılaşmasına bağlıdır (Takeshita ve ark.,

2017; Furue ve ark., 2018). IL-23, Treg'lerin T yardımcı hücre tipi 17 (Th17) hücrelerine dönüşümünü indüklerken, IL-17A, dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)- β 1 üretimini ve Foxp3 ekspresyonunu azaltır ve Treg aktivitesini inhibe eder (Rodriguez ve ark., 2014; Stockenhuber ve ark., 2018; Kanda ve ark., 2021).

Psoriasis hastalarında azalmış Treg aktivitesi, KZYA düzeyleriyle yakından ilişkilidir (Kanda ve ark., 2021) ve KZYA'nın faydalı etkileri de Treg'lerin rolüne bağlıdır (Schwarz ve ark., 2021). Ayrıca, KZYA metabolizmasında yer alan genler, psoriasis hastalarında anlamlı şekilde aşağı regüle edilmiştir ve bu durum Treg disfonksiyonu ile ilişkili olabilir (Ahn ve ark., 2016).

Hastalara KZYA verilmesi, Treg'lerde HDAC'ları inhibe ederek ve aktivitelerini geri kazandırarak psoriasis semptomlarını iyileştirebilir (Smith ve ark., 2013; Schwarz ve ark., 2021). Ayrıca, KZYA periferde türeyen Treg'lerin genişlemesini teşvik edebilir (Kaisar ve ark., 2017; Martin-Gallausiaux ve ark., 2018; Isobe ve ark., 2020), ancak bu konuda psoriaze yönelik çalışmalar eksiktir.

G proteinine bağlı reseptör 109A ve GPR43, psoriasis olan hastaların keratinositlerinde sağlıklı bireylere göre anlamlı şekilde daha düşük düzeyde eksprese edilir ve topikal bütirat uygulaması bu ekspresyon düzeylerini geri kazandırabilir (Krejner ve ark., 2018). Ayrıca, in vitro deneylerde bütiratın, kültürlenmiş insan keratinositlerinde filagrin ve TGM1 transkriptlerini yukarı regüle edebildiği ve korneifiye zarf oluşumunu teşvik ettiği gösterilmiştir (Carrion ve ark., 2014); bu da psoriasis lezyonlarının iyileşmesine yardımcı olabilir.

Yapılan çalışmalar sonucunda, topikal KZYA uygulaması, hem IMQ ile indüklenen psoriasis hem de farelerdeki sistemik inflamatuvar yanıtları azaltır (Schwarz ve ark., 2021). Dolayısıyla, bu çalışmalar KZYA'nın, Treg aktivitesini geri kazandırarak ve korneifiye zarf oluşumunu teşvik ederek psoriasisin düzenlenmesinde rol oynayabileceğini göstermektedir.

Son yıllarda KZYA'nın psoriasis vulgaris üzerindeki potansiyel etkileri, bağırsak mikrobiotasının deri sağlığı ile ilişkisi açısından dikkat çekici hale gelmiştir. KZYA

(örneğin, asetat, propiyonat ve bütirat), sindirim sisteminde fermente edilen lifli gıdaların bakteriyel fermantasyonu sonucu oluşur ve bağırsak sağlığını koruyan önemli bileşiklerdir.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi

Bu çalışma, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Deri ve Zührevi Hastalıkları Polikliniği'nde Eylül 2023 ile Aralık 2024 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya, poliklinikte takip edilen ve Psoriasis vulgaris-plak tipi tanısı almış, 18-65 yaş aralığındaki 30 gönüllü hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubu ise, aynı polikliniğe başvuran ve psoriasis vulgaris tanısı olmayan, benzer demografik özelliklere sahip 30 sağlıklı bireyden oluşturulmuştur. Tüm katılımcılardan kan ve gaita örnekleri alınmıştır. Çalışmamızda, psoriasis vulgaris hastaları ve sağlıklı kontrollerde kısa zincirli yağ asitleri düzeylerini karşılaştırmak amacıyla her grupta 30 kişi yer almıştır. Güç analizi sonucunda, 0.75'lik büyük bir etki büyüklüğü ve % 80 istatistiksel güç ile bu örneklem büyüklüğünün anlamlı bir farkı tespit etmek için yeterli olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle, çalışmamın istatistiksel açıdan yeterli güce sahip olduğu ve elde edilen sonuçların güvenilir olduğu söylenebilir.

Dahil edilme kriterleri:

- Psoriasis vulgaris-plak tipi tanısı almış ve takipli hasta olmak.
- 18-65 yaş aralığında olmak.

Dışlama kriterleri:

- 18-65 yaş aralığı dışında olmak.
- İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı) tanısı almış olmak.
- Malignite veya ciddi sistemik hastalık varlığı.
- Gebelik, emzirme veya alkol bağımlılığı durumu.
- Son bir ay içerisinde bağırsak florasını etkileyebilecek antibiyotik veya diğer ilaçların kullanımı.
- Çölyak hastalığı tanısı almış olmak.

Bu çalışma, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı (**Karar No/Tarih: 10.10.2023-433**) ile yürütülmüştür.

Çalışmaya katılan tüm bireylere, çalışmanın amacı ve prosedürleri hakkında detaylı bilgi verilmiş ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formları imzalatılmıştır.

3.2. Örneklerin Toplanması ve Saklanması

Kan ve gaita örnekleri, Eylül 2023 ile Aralık 2024 tarihleri arasında toplanmıştır.

Kan örnekleri, sarı kapaklı biyokimya tüplerine alınmış ve 4.000 rpm'de 10 dakika süreyle santrifüj edilerek serum elde edilmiştir. Elde edilen serum örnekleri, ependorf tüplerine aktarılmış - 80 °C'de analiz gününe kadar saklanmıştır. Gaita örnekleri, katılımcılara sağlanan steril gaita kapları ile toplanmış ve laboratuvara teslim edildikten sonra hemen ependorf tüplerine aktarılmıştır. Bu örnekler de -80 °C'de muhafaza edilmiştir.

Toplanan örneklerden elde edilen KZYA analizi, Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi (GC-MS) cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Kullanılan cihaz ve sarf malzemeler:

- GC\MS cihazı
- -80 °C Derin dondurucu
- Sarı kapaklı biyokimya tüpleri
- Gaita kabı
- Ependorf tüpü
- Pipet uçları

3.3. Kısa Zincirli Yağ Asitleri Analizi

Gaita ve serum örneklerinde KZYA kantitatif analiz sonuçları, CE-IVD sertifikalı ve valide edilmiş Jasem Kısa Zincirli Yağ Asitleri GC-MS Analiz Kiti (Ürün No: JSM-CL-11400; Altium International Laboratuvar Cihazları A.Ş., İstanbul, Türkiye) kullanılarak belirlenmiştir.

3.3.1. Serum Numune Hazırlığı

Dondurulmuş halde bulunan serum örnekleri öncelikle +4 °C'ye ardından oda sıcaklığına getirilerek analize hazır hale getirildi. Analiz işlemine ait basamaklar aşağıdaki gibidir.

1. 200 µL serum örneği ependorf tüp içerisine alınarak üzerine 20 µL internal standart ve 15 µL reaktif-1 ilave edilerek 10 sn vortekslendi.
2. Üzerine 300 µL reaktif-2 eklenerek 15 dakika çalkalayıcıda bekletildi ve 10.000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilip üst fazdan 200 µL yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) viali içerisine alındı.
3. Alt faz üzerine yeniden 300 µL reaktif-2 eklenip 10 sn vortekslenerek 10.000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Üst fazdan 200 µL aynı HPLC vialine alınarak üst fazlar birleştirildi.
4. Elde edilen ekstrakt 20 µL reaktif-3 ile muamele edilerek 10 sn vortekslendi ve 60 °C'de 30 dk inkübasyonda bekletilerek yağ asitleri esterleştirildi. Elde edilen örnekler GC-MS sistemine enjekte edildi.

3.3.2. Gaita Numune Hazırlığı

1. Gaita örnekleri de +4 °C'ye getirilip analize hazırlanmıştır. Analiz işlemine ait basamaklar aşağıdaki gibidir;
2. 30 mg gaita örneği santrifüj tüpüne konuldu.
3. Homojenizasyonunu sağlamak için deiyonize su ile tartılan gaita örnekleri mekanik çalkalayıcı yardımı ile 30 dk çalkalandı.
4. 15 dakika 2-8 °C'de bekletildi.
5. 10.000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi.
6. Üst faz ependorf içerisine alınarak -20 °C'de saklandı.
7. Üst fazdan 50 µL gaita ekstraktı ependorf tüp içerisine alınarak üzerine 20 µL internal standart ve 15 µL reaktif-1 ilave edilerek 10 sn vortekslendi.
8. Üzerine 300 µL reaktif-2 eklenerek 15 dakika çalkalayıcıda bekletilip 10.000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve üst fazdan 200 µL HPLC viali içerisine alındı.
9. Alt faz üzerine yeniden 300 µL reaktif-2 eklenip ve 10 sn vortekslenerek 10.000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Üst fazdan 200 µL aynı HPLC vialine alınarak üst fazlar birleştirildi.
10. Elde edilen ekstrakt 20 µL reaktif-3 ile muamele edilerek 10 sn vortekslenir ve 60 °C'de 30 dk inkübasyonda bekletilerek yağ asitleri esterleştirildi. Elde edilen örnekler GC-MS sistemine enjekte edildi.

3.4. GC-MS PARAMETRELERİ

GC-MS analizine ait parametreler tablosu aşağıdaki gibidir:

Tablo 3.1. GC-MS Parametreleri

	Agilent HP5MS 30 m x 250 µm x 0.25 µm
TAŞIYICI GAZ	99% HELYUM
ENJEKSİYON HACMİ	1 µL
FIRIN CİCAKLIĞI	
İLK SICAKLIK	40 °C
BEKLEME SÜRESİ	2 dk
Program	
#1. ORAN	15 °C/dk
#1.0 DEĞER	150 °C
#1 BEKLEME SÜREİ	1 dk
#2. ORAN	50 °C/dk
#2. DEĞER	300 °C
#2. BEKLEME SÜRESİ	0 dk
ÇALIŞMA SÜRESİ	13.33 dk
GİRİŞ SICAKLIĞI	260 °C
GİRİŞ MODU	BÖLME (split ratio 5:1)
ELEKTRON DARBE İYONİZASYONU	70 Ev
ÇÖZÜCÜ GECİKMESİ	2.7 dk
MOD	SEÇİLMİŞ İYON İZLEME (SIM)
MS KAYNAĞI	230 °C
MS DÖRTLÜ	150 °C
YARDIMCI ISITICILAR	280 °C

GC-MS analizleri, HP-5MS kapiler kolona (30 m $\times$ 0.25 mm iç çap, 0.25 μ m film kalınlığı; Agilent Technologies) bağlanmış bir Agilent 7890 GC sistemi ile 5975 kütle dedektörü kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Taşıyıcı gaz olarak % 99.999 saflıkta helyum tercih edilmiş ve sabit akış modunda kullanılmıştır. Örnekler, 260 °C’de tutulan split/splitless giriş ünitesinden 1 μ L hacimle enjekte edilmiş; giriş, 5:1 split oranında çalıştırılmıştır.

Fırın sıcaklık programı şu şekilde uygulanmıştır: başlangıç 40 °C’de 2 dk bekleme; ardından 15 °C dk⁻¹ hızla 150 °C’ye yükseltilip 1 dk tutulma; son olarak 50 °C dk⁻¹ hızla 300 °C’ye çıkış olmuştur (bekleme süresi yok). Toplam analiz süresi 13.33 dk olarak hesaplanmıştır.

Kütle spektrometresi elektron çarpması (EI, 70 eV) modunda çalıştırılmış, ölçümler seçili iyon izleme (SIM) modunda kaydedilmiştir. İyon kaynağı, kuadropol ve transfer hattı sıcaklıkları sırasıyla 230 °C, 150 °C ve 280 °C olarak ayarlanmıştır. Çözücü gecikme süresi 2.7 dk olarak belirlenmiş, böylece çözücü pikinin detektöre ulaşımı sırasında filamanın korunması sağlanmıştır.

Bu parametre seçimi, uçucu–yarı uçucu organik bileşiklerin hızlı ve seçici tayini için optimize edilmiştir:

1. HP-5MS kolonu (orta polarite, 300 °C termal dayanım) geniş bileşik yelpazesinde keskin pik şekilleri sunar.
2. Helyumun inertliği ve yüksek saflığı, hem kromatografik çözünürlüğü hem de iyonlaşma verimini artırır.
3. 5:1 split oranı, kolon aşırı yüklenmesini engellerken yeterli duyarlılık sağlar.
4. İki kademeli sıcaklık rampası, önce düşük-orta kaynama noktası bileşikleri ayırır, ardından 300 °C’ye hızlı çıkış geç elüentlerin süresini kısaltır; böylece toplam çalışma süresi 15 dk’nin altında tutulur.

5. EI-SIM kurgusu, kütle spektrum kütüphanesi karşılaştırmalarındaki standardizasyonu korurken, seçili iyonlar üzerinden gürültü–sinyal oranını iyileştirir.
6. Kaynak/transfer hat sıcaklıkları, yüksek kaynama noktalı analitlerin kondensasyonunu önler; çözücü gecikmesi ise detektör iyonizasyon sistemini korur.

3.5. Kütle geçişleri

KZYA kantitatif analizi, seçili iyon izleme (SIM) modunda çalışan GC-MS cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Analiz edilen KZYA arasında asetik asit, propiyonik asit, izobütirik asit, bütirik asit, valerik asit, hekzanoik asit, 4-metilvalerik asit, heptanoik asit ve izovalerik asit yer almaktadır. Her bir analit için optimize edilen iyon geçişleri Tablo 3.2.’de sunulmuştur. Örneğin, asetik asit için 117, 75 (m/z); propiyonik asit için 131, 75 (m/z) iyonları izlenmiştir. İç standartlar (ISTD) olarak propiyonik asit-ISTD ve bütirik asit-ISTD kullanılmıştır.

Tablo 3.2. Kütle geçişleri

SIM Pencere	KZYA Analitleri	Kısaltmaları	İyon 1	İyon 2	İyon 3
			(m/z)		
1	Asetik asit	C2:0	117	75	
2	Propiyonik asit	C3:0	131	75	
2	Propiyonik asit-ISTD	-	136	76	
3	İzobütirik asit	i-C4:0	145	117	75
4	Bütirik asit	C4:0	145	117	75
4	Bütirik asit-ISTD	-	146	118	
5	Valerik asit	i-C5:0	159	117	
6	Hekzanoik asit	C5:0	159	117	75
7	4-Metilvalerik asit	i-C6:0	173	117	75
8	Hekzanoik asit	C6:0	173	117	75
9	Heptanoik asit	C7:0	187	117	75
					75

3.6. Kalibrasyon Düzeyleri

Serum ve gaita örnekleri için ayrı kalibrasyon aralıkları belirlenmiştir. Serum analizlerinde KZYA için kalibrasyon aralığı 0.25–500 µM (sekiz düzey), gaita analizlerinde ise 0.25–5000 µM (altı düzey) olarak optimize edilmiştir (Tablo 3.3. ve Tablo 3.4.). Her bir analit için kalibrasyon eğrileri, ilgili konsantrasyon aralıklarında hazırlanmıştır.

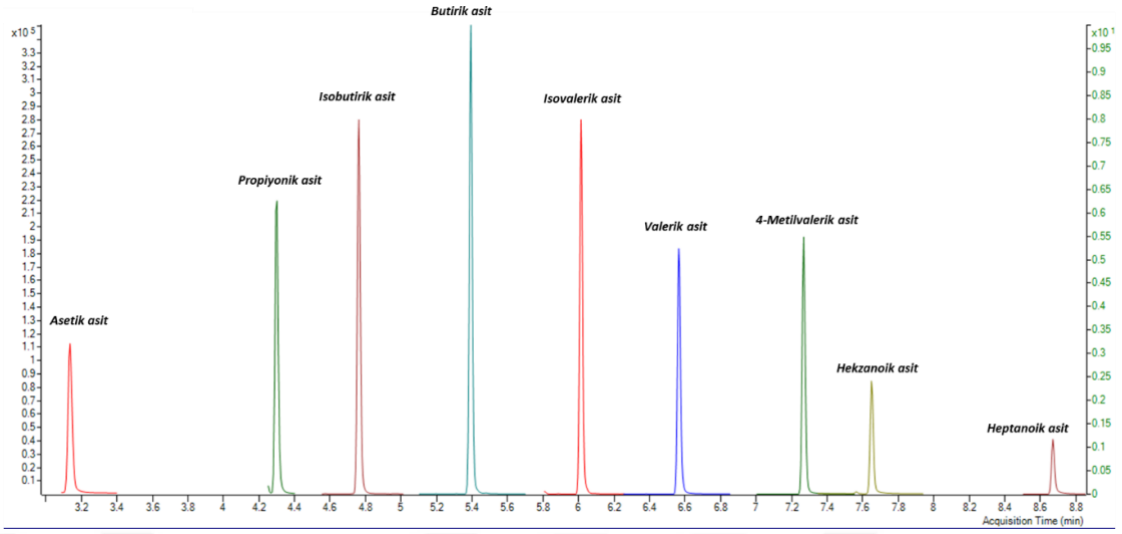
Tablo 3.3. Serum için KZYA Kalibrasyon Düzeyleri

Analit	Kalibrasyon Değerleri (µM)							Level8
	Level1	Level2	Level3	Level4	Level5	Level6	Level7	
KZYA	0,25	5,0	10,0	25,0	50,0	100,0	250,0	500,0

Tablo 3.4. Gaita için KZYA kalibrasyon düzeyleri

Analiz	Unit	Level-1	Level-2	Level-3	Level-4	Level-5	Level-6	Level-7
Asetik asit	µM	25	100	500	1000	2500	5000	10000.0
Propionik asit	µM	25	100	500	1000	2500	5000	10000.0
Valerik asit	µM	2,5	10	50	100	250	500	1000.0
İzobütirik asit	µM	2,5	10	50	100	250	500	1000.0
Bütirik asit	µM	12,5	50	250	500	1250	2500	5000.0
Hekzanoik asit	µM	1,25	5	25	50	125	250	500.0
Heptanoik asit	µM	0,25	1	5	10	25	50	100.0
4-Metil valerik asit	µM	0,25	1	5	10	25	50	100.0
İzovalerik asit	µM	0,25	1	5	10	25	50	100.0

Analitik yöntemin doğruluğu ve tekrarlanabilirliği, örnek kromatogramda (Şekil 3.1.) gösterilen net ve ayırık piklerle desteklenmiştir. Kromatogramda, her bir KZYA'nın karakteristik retansiyon zamanı ve pik alanı gözlemlenmiştir.



Şekil 3.1. Kısa zincirli yağ asitlerine ait ekstrakte edilmiş iyon kromatogramı.

3.7. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) 22.0 programı kullanılarak yapıldı. İki grubunda normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiş olup, normal dağılım gösterenler Student T testiyle, normal dağılım göstermeyenler ise Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma (SD) veya medyan (minimum-maksimum) şeklinde ifade edildi.

Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Ayrıca, kısa zincirli yağ asitlerinin hasta ve kontrol gruplarını ayırt etme gücünü değerlendirmek amacıyla ROC eğrisi analizi yapıldı ve eğri altında kalan (AUC) değerleri hesaplandı.

4.BULGULAR

Bu çalışmada, psoriasis vulgaris tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol grubu hastaların serum ve gaita örneklerinin KZYA düzeyleri karşılaştırılmıştır. Çalışmadaki verilerden gaita örneğinde sadece asetik asitin hasta ve kontrol grubunda normal dağıldığı, diğer verilerin her iki grupta da normal dağılmadığı gözlemlenmiştir. Serum örneğinde ise tüm verilerin normal dağılmadığı gözlemlenmiştir.

Çalışmaya 30 hasta 30 sağlıklı kontrol grubu eklenmiştir. Örnekleri yeterli veren hastaların sayısı her numune cinsine göre ayrı ayrı hesaplanmıştır. Serum örneklerinde hasta grubu örnek sayısı 29 (11 erkek, 18 kadın), kontrol grubu 27 (9 erkek, 18 kadın); gaita örneklerinde hasta grubu örnek sayısı 22 (10 erkek, 12 kadın), kontrol grubu 19 (7 erkek, 12 kadın) şeklindedir.

Tablo 4.1. Psoriasis ve kontrol grubu demografik sonuçları

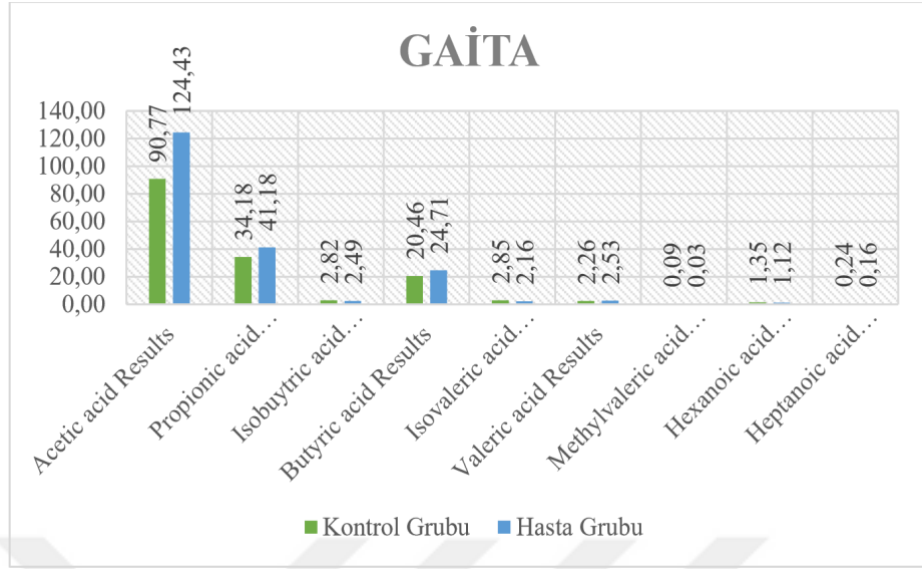
Değişken	Psoriasis		Kontrol	
Yaş	40,00±12,24		39,42±13,49	
Cinsiyet	Serum	Gaita	Serum	Gaita
Kadın	18	12	18	12
Erkek	11	10	9	7
Vücut Kitle İndeksi (BMI (kg/m ²))	27,4 ± 2,5		25,3 ± 2,7	

Tablo 4.2. Gaita KZYA düzeyleri ile gruplar arasındaki farklılığın analizi

	Kontrol Grubu (n=19)	Hasta Grubu (n=23)		
	Ortalama±Std.Sapma/	Ortalama±Std.Sapma/	Test Değeri	P
	Medyan (Alt-Üst Değer)	Medyan (Alt-Üst Değer)		
Asetik asit	90,77±43,23	124,43±32,60	t=2,876	0,006
Propiyonik asit	22,53 (3,98-87,82)	34,11 (13,92-121,45)	U=1,327	0,185
İzobütirik asit	2,68 (0,52-4,71)	1,50 (0,39-8,40)	U=1,403	0,161
Bütirik asit	16,56 (0-65,07)	22,35 (8,73-46,03)	U=1,832	0,067
İzovalerik asit	2,43 (0,13-8,22)	0,80 (0,19-9,32)	U=1,428	0,153
Valerik asit	1,55 (0,01-8,54)	2,70 (0,48-4,49)	U=1,428	0,153
Metilvalerik asit	0,03 (0,01-0,87)	0,02 (0,00-0,10)	U=1,200	0,230
Hekzanoik asit	0,67 (0,08-4,06)	0,77 (0,08-3,68)	U=0,265	0,791
Heptanoik asit	0,11 (0,02-0,98)	0,07 (0,02-0,54)	U=1,327	0,185

t= Independent-Sample t Testi, U= Mann Whitney U Testi, p<0,05

Tablo 4.2 deki analiz sonuçlarına göre, kontrol grubu (n=19) ve hasta grubu (n=23) arasında sadece asetik asit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,006). Hasta grubunda ortalama asetik asit değeri (124,43±32,60) kontrol grubuna (90,77±43,23) göre belirgin şekilde yüksektir; diğer tüm KZYA (propiyonik, izobütirik, bütirik, izovalerik, valerik, metilvalerik, hekzanoik ve heptanoik asit) için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (tüm p değerleri > 0,05). Ancak bütirik asit hasta grubunda daha yüksek bir medyan değerine sahip olup anlamlılık sınırına yakın bir değer göstermiştir (p=0,067); özellikle izobütirik, izovalerik, metilvalerik ve heptanoik asit değerlerinin hasta grubunda daha düşük olma eğiliminde olduğu, ancak bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir.



Şekil 4.1. Gaita KZYA düzeylerinin istatistiksel grafik sonuçları

Kontrol ve hasta grubuna ait gaita KZYA düzeylerinin istatistiksel grafik sonuçları Şekil 4.1’de gösterildiği gibidir.

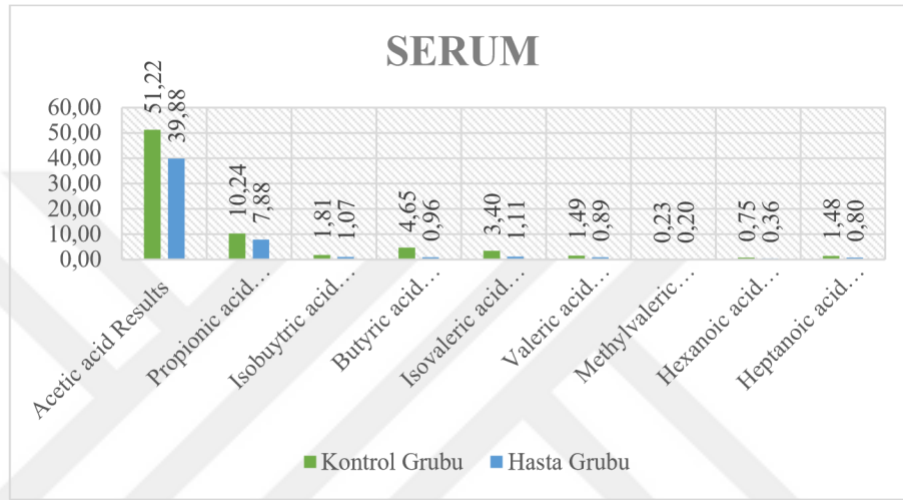
Tablo 4.3. Serum KZYA düzeyleri ile gruplar arasındaki farklılığın analizi

	Kontrol Grubu (n=27)	Hasta Grubu (n=29)		
	Medyan (Alt-Üst Değer)	Medyan (Alt-Üst Değer)	Test Değeri	p
Asetik asit	44,82 (20,54-155,67)	41,16 (5,77-80,75)	U=1,418	0,156
Propiyonik asit	9,73 (2,83-29,03)	5,60 (2,58-18,67)	U=2,468	0,014
İzobütirik asit	1,39 (0,30-9,64)	1,09 (0,76-1,57)	U=4,862	<0,001
Bütirik asit	2,08 (0,08-24,18)	0,83 (0,00-2,72)	U=4,140	<0,001
İzovalerik asit	2,00 (0,16-38,38)	1,01 (0,41-2,26)	U=3,271	<0,001
Valerik asit	1,48 (0,63-2,95)	0,84 (0,52-2,27)	U=4,534	<0,001
Metilvalerik asit	0,20 (0,01-0,62)	0,20 (0,06-0,39)	U=0,271	0,787
Hekzanoik asit	0,67 (0,02-2,71)	0,29 (0,00-1,37)	U=3,108	0,002
Heptanoik asit	0,93 (0,16-6,73)	0,68 (0,16-3,37)	U=1,894	0,058

U= Mann Whitney U Testi, p<0,05

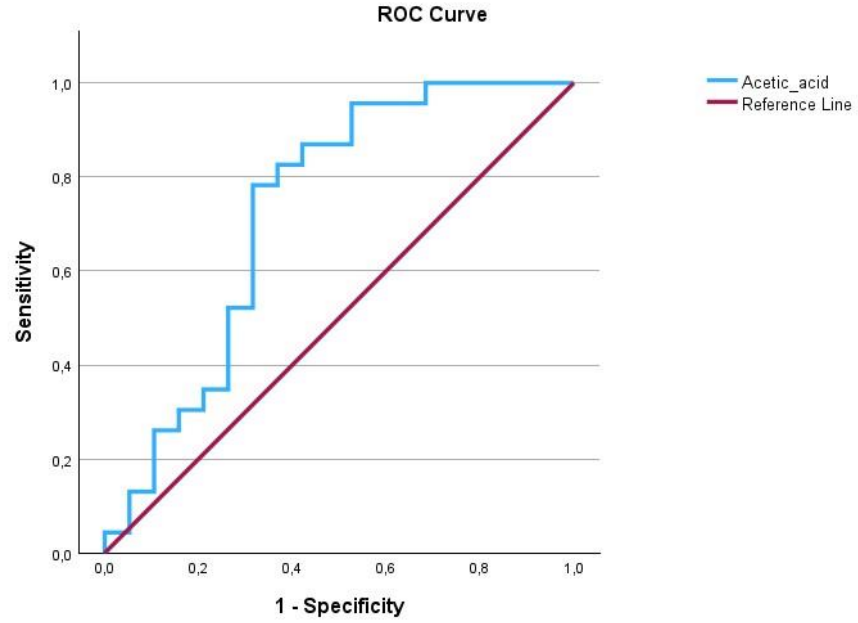
Tablo 4.3’te serum KZYA düzeylerine ilişkin yapılan analiz sonuçlarına göre, hasta ve kontrol grubu arasında belirgin farklılıklar gözlenmiştir. Propiyonik asit hasta grubunda (5,60; 2,58-18,67) kontrol grubuna (9,73; 2,83-29,03) kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p=0,014).

Benzer şekilde, izobütirik asit (hasta:1,09; 0,76-1,57 vs kontrol:1,39; 0,30-9,64; $p<0,001$), bütirik asit (hasta: 0,83; 0,00-2,72 vs kontrol: 2,08; 0,08-24,18; $p<0,001$), izovalerik asit (hasta: 1,01; 0,41-2,26 vs kontrol: 2,00; 0,16-38,38; $p<0,001$), valerik asit (hasta: 0,84; 0,52-2,27 vs kontrol: 1,48; 0,63-2,95; $p<0,001$) ve hekzanoik asit (hasta: 0,29; 0,00-1,37 vs kontrol: 0,67; 0,02-2,71; $p=0,002$) düzeylerinin tümü hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olarak tespit edilmiştir.



Şekil 4.2. Serum KZYA düzeylerinin istatistiksel grafik sonuçları

Kontrol grubu ve hasta grubuna ait serum KZYA düzeylerinin istatistiksel grafik sonuçları Şekil 4.2 te verilmiştir.

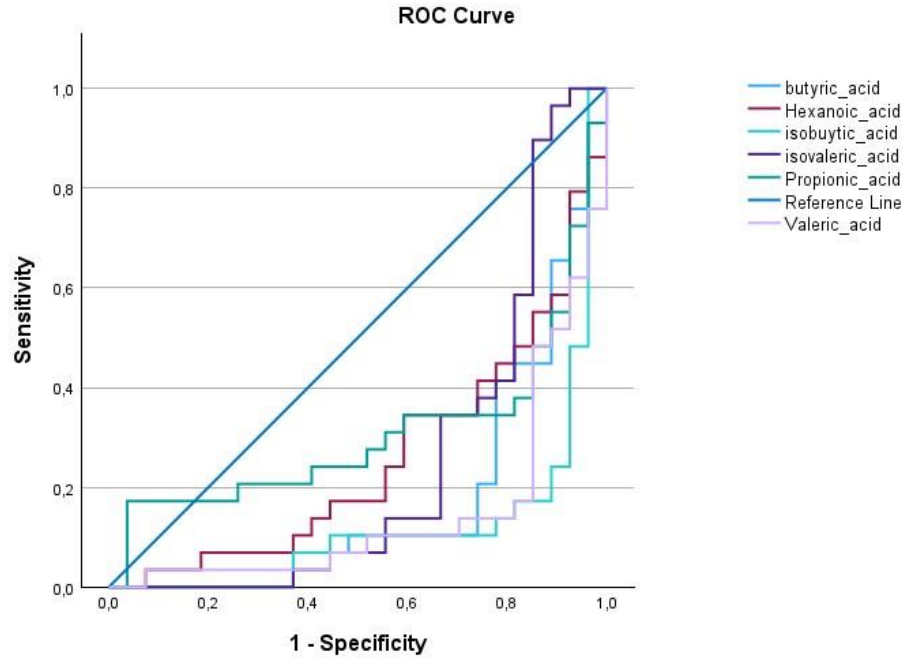


Şekil 4.3. Gaita ROC analizi

Şekil 4.3'te gaitada asetik asit için yapılan ROC analizine göre AUC (eğri altında kalan alan) değeri 0,728 olarak bulunmuş olup, bu değer anlamlı bir ayırt ediciliğe işaret etmektedir ($p=0,007$). Elde edilen AUC değeri (0,728; $p=0,007$), Asetik asit'in hasta grubunu kontrol grubundan ayırmada anlamlı ve iyi bir doğruluk oranına sahip olduğunu göstermektedir. Sonuçlar, gaitada asetik asit düzeyinin hastalığın belirlenmesinde kullanılabilecek anlamlı bir biyobelirteç olabileceğini ortaya koymaktadır.

Tablo 4.4. Gaita ROC Analizi

% 95 Güven Aralığı				
AUC - Eğri Altında Kalan Alan	Standart Hata	p değeri	Alt Sınır	Üst Sınır
0,728	0,084	0,007	0,563	0,892



Şekil 4.4. Serum ROC analizi

Şekil 4.4'teki ROC analizinde, serumdaki kısa zincirli yağ asitlerinin (propiyonik asit, izobütirik asit, bütirik asit, izovalerik asit, valerik asit, hekzanoik asit) hasta grubunu kontrol grubundan ayırt etme gücü incelenmiştir. Tüm asitler için AUC (eğri altında kalan alan) değerleri 0,5'in oldukça altında (0,121–0,308 aralığında) saptanmıştır ve bu bulgu, bu biyobelirteçlerin gruplar arasında güçlü bir ayırt ediciliğe sahip olmadığını göstermektedir.

Tablo 4.5. Serum ROC Analizi

	AUC - Eğri Altında Kalan Alan	Standart Hata	p değeri	%95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Propiyonik asit	0,308	0,075	0,010	0,162	0,454
İsobutirik asit	0,121	0,050	<0,001	0,023	0,220
Butirik asit	0,178	0,058	<0,001	0,064	0,291
İsovalerik asit	0,245	0,070	<0,001	0,108	0,383
Valerik asit	0,147	0,053	<0,001	0,043	0,251
Hexanoik asit	0,258	0,066	<0,001	0,129	0,387

İstatistiksel açıdan anlamlı çıkan AUC değerlerine rağmen ($p<0,05$), düşük güven aralıkları da bu sonuçların klinik olarak anlamlı bir ayırıcılık sağlamadığını ve serumda kısa zincirli yağ asitlerinin hastalık tanısında kullanılabilir özellikte olmadığını göstermektedir.



5. TARTIŞMA

İnsan mikrobiyomu, insan vücudunda yaşayan simbiyotik mikroorganizmaların oluşturduğu karmaşık ve çeşitli bir topluluktur. Bu topluluk, gastrointestinal sistemde birlikte yaşayan trilyonlarca bakteri, mantar ve virüsten oluşur ve konak organizma ile karşılıklı fayda sağlayan bir ilişki içindedir (Hooper ve ark.,2012; Lynch ve Pedersen, 2016; Kim ve ark., 2020). İnsan sağlığı üzerindeki derin etkilerine ve hastalıkların altında yatan nedenlere rağmen, bağırsak mikrobiyotası üzerine kapsamlı araştırmalar yalnızca son yirmi yılda ivme kazanmıştır (Cho ve Blaser, 2012; Palm ve ark., 2015). Son bulgular, bağırsak mikrobiyotasının etkisinin yalnızca gastrointestinal sistemle sınırlı olmadığını; merkezi sinir sistemi, bağışıklık fonksiyonu ve hatta ilaç metabolizması ile emilimini de kapsadığını ortaya koymuştur (Borre ve ark., 2014; Erny ve ark., 2015; van de Wouw ve ark., 2018; Wang ve ark, 2019; Silva, Bernardi ve Frozza, 2020). KZYA, diyet lifleriyle beslenen bakteriler tarafından üretilen özellikle kolon hücreleri için enerji kaynağı olan önemli mikrobiyal metabolitlerdir.

Bu çalışmada psoriasis vulgaris olan bireylerde ve sağlıklı kontrollerde gaita ve serumda KZYA düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bulgular, psoriasis patogeneğinde bağırsak mikrobiyotası ve onun metabolik ürünleri olan KZYA'nın önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Elde edilen veriler, hem gaita hem de serum düzeylerinde anlamlı farklılıklar olduğunu ortaya koymuş ve bu farklılıkların hastalığın sistemik inflamatuvar doğasıyla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Yapılan çalışmada, gaitada asetik asit düzeyinin psoriasis hastalarında anlamlı olarak yüksek olduğu ($p=0,006$) saptanmıştır. Diğer KZYA (propiyonik, bütirik, valerik ve hekzanoik asitler) açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulgu, özellikle asetat üreten bakterilerin (örneğin *Acetobacter*, *Bifidobacterium*) hasta grubunda artmış olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde, psoriasis hastalarında mikrobiyal çeşitlilikte azalma ve bazı bakteri türlerinde değişiklikler olduğu bildirilmiştir (Scher ve ark., 2015; Hidalgo-Cantabrana ve ark., 2019). Bu değişiklikler, KZYA üretimini ve dolayısıyla bağırsak ve sistemik inflamasyonu etkileyebilir.

Gaita KZYA düzeylerinin artışı, yalnızca üretim artışına değil, aynı zamanda kolonik emilimdeki azalmaya da işaret edebilir. KZYA'nın yaklaşık % 95'i kolonda emilirken, % 5'i gaita ile atılır. Bu bağlamda, gaitada yüksek düzeyde KZYA bulunması, emilim bozukluğunun biyokimyasal bir göstergesi olabilir (Parada Venegas ve ark., 2019).

Özellikle bütirat gibi KZYA, kolonik epitel hücreleri için başlıca enerji kaynağıdır ve bağırsak bariyer bütünlüğünün korunmasında kritik rol oynar. Gaitada yüksek asetat tespit edilmesi, intestinal bariyer bütünlüğünün bozulmuş olabileceğini ve bu nedenle KZYA'nın kana geçişinde azalma olabileceğini düşündürmektedir.

Calderón-Pérez ve ark. (2020), tarafından yapılan bir çalışmada, hipertansif hastalarda gaita KZYA (asetat, propiyonat, bütirat, izobütirat, izovalerat, valerat) düzeylerinde artış gözlenmiş ve bu artışın bağırsak geçirgenliği ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Benzer şekilde, psoriasis hastalarında da gaita asetat düzeyinin artmış olması, bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyozis ve bariyer fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi olabilir. Serum düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, propiyonik asit ($p=0,014$), bütirik asit ($p<0,001$), valerik asit ($p<0,001$) ve hekzanoik asit ($p=0,002$) düzeylerinin psoriasis hastalarında anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür.

Asetik asit düzeyleri açısından ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,156$). Bu bulgu, psoriasis hastalarında bağırsaktan dolaşıma geçen KZYA miktarında azalma olduğunu göstermektedir. KZYA emilimini gerçekleştiren taşıyıcı proteinlerdeki (örneğin Slc5a8) ekspresyon azalması veya mukozal inflamasyona bağlı geçirgenlik bozukluğu bu azalmada rol oynayabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (Kim ve ark., 2020). Çalışmada gen ekspresyon analizi yapılmamış olması önemli bir kısıtlılıktır.

Özellikle bütiratın düşüklüğü dikkate değerdir. Bütiratın anti-inflamatuar etkileri, epitel hücre yenilenmesi, mukus üretimi ve Treg hücrelerinin uyarılması gibi immünmodulator etkileri olduğu rapor edilmiştir (Parada Venegas ve ark., 2019). Serumda düşük bütirat düzeyleri, sistemik inflamasyonun artmasına ve bağışıklık regülasyonunun bozulmasına katkı sağlayabilir. Chen ve ark., (2018), psoriasis hastalarında KZYA düzeylerindeki düşüklüğün hastalık şiddetiyle ilişkili olabileceğini raporlamıştır. Çalışmanın bir kısıtlılığı da, hastalık şiddeti dahil edilememiş olmasıdır.

Gaita ve serum KZYA düzeyleri birlikte değerlendirildiğinde, psoriasis hastalarında bir dengesizlik söz konusudur. Gaitada asetat düzeyinin artması, mikrobiyal üretimin sürdüğünü göstermektedir; ancak bu asitlerin sistemik dolaşıma geçişi anlamlı şekilde azalmıştır. Bu bulgu, hem lokal (intestinal) hem de sistemik (serum) düzeyde inflamatuvar yanıtın sürdüğünü düşündürmektedir. Bu durum, "bağırsak-cilt eksenini" kavramı çerçevesinde değerlendirildiğinde daha da anlam kazanmaktadır. Bağırsak mukozasında meydana gelen inflamasyon, mikrobiyotadaki disbiyotik değişiklikler ve KZYA düzeylerindeki dengesizlik, yalnızca gastrointestinal değil, aynı zamanda dermatolojik inflamasyonu da tetikleyebilir (Sivamani ve ark., 2013; Scher ve ark., 2015).

Gaitada yüksek KZYA düzeyleri ile serumda düşük düzeylerin birlikte görülmesi, intestinal bariyerin geçirgenliğinde bozulma olduğu yönünde potansiyel bir metabolik biyobelirteç olma özelliği taşıyabilir. Bu durum, absorpsiyon yetersizliği ve sistemik anti-inflamatuvar etki kaybını işaret edebilir. Literatürde KZYA'nın inflamatuvar/metabolik hastalıklardaki rolleri genişçe incelenmiştir; ancak psoriasis özelinde hem gaita hem serum düzeylerini karşılaştıran çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu çalışma, gaita ve serum düzeylerinin eş zamanlı değerlendirilmesiyle bu alana özgün ve değerli bulgular sağlamaktadır.

Çalışmamızın bulguları, literatürdeki bazı çalışmalarla uyumludur. Örneğin, Hidalgo Cantabrana ve ark. (2019), psoriasis hastalarında KZYA düzeylerinde azalma olduğunu ve bunun hastalığın şiddetiyle ilişkili olabileceğini bildirmiştir. Benzer şekilde, Chen ve ark. (2018), psoriasis hastalarında bağırsak mikrobiyotasında disbiyozis ve KZYA üretiminde azalma olduğunu göstermiştir. Ancak, bazı çalışmalarda KZYA düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır; bu durum, hasta grupları özellikleri, diyet-yaşam tarzı farklılıkları ve kullanılan analiz yöntemleri içeren değişimlerden kaynaklanabilir.

KZYA'nın hem bağırsak sağlığının bir göstergesi hem de bağışıklık sisteminin düzenleyicisi olması, bu molekülleri potansiyel biyobelirteçler haline getirmektedir.

Serumda tespit edilen düşük KZYA düzeyleri, psoriasis hastalarında sistemik inflamasyonun derecesini değerlendirmek için kullanılabilir. Aynı zamanda, gaitada KZYA profilinin değerlendirilmesi, intestinal bariyer fonksiyonları hakkında bilgi verebilir.

Diyetin ve probiyotik/prebiyotik takviyelerin bağırsak mikrobiyotası ve KZYA üretimi üzerindeki etkileri de son yıllarda ilgi odağı haline gelmiştir (Döğüş ve ark., 2020; Yerlikaya 2024). Diyetle alınan lif miktarının artırılması veya spesifik probiyotiklerin kullanılması yoluyla KZYA üretiminin desteklenmesi, psoriasis hastalığının inflamatuvar sürecinin kontrol altına alınmasında potansiyel bir tedavi stratejisi olarak değerlendirilmektedir (Döğüş ve ark., 2020; Yerlikaya 2024). Ancak, bu alanda yapılan çalışmaların sayısı sınırlı olup, elde edilen veriler daha çok gözlemsel niteliktedir (Wang ve ark., 2023). Bu nedenle, psoriasis hastalarında KZYA düzeylerinin ve ilişkili faktörlerin daha ayrıntılı olarak araştırılması gerekmektedir (Döğüş ve ark., 2020; Wang ve ark., 2023). Sonuç olarak, psoriasis hastalığında KZYA düzeylerinin belirlenmesi ve bu düzeylerin hastalığın klinik özellikleriyle ilişkisi, hem hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılması hem de yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Wang ve ark., 2023; Yerlikaya 2024). Bu alanda yapılacak ileri çalışmalar, psoriasis hastalığının yönetiminde bağırsak mikrobiyotasını ve KZYA'yı hedef alan yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir (Döğüş ve ark., 2020; Yerlikaya 2024).

Genel olarak çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, örneklem sayımız sınırlı gibi görülmekte güç analizine göre yeterli olduğu tespit edilmiştir. Mikrobiyota kompozisyonu doğrudan analiz edilmemiştir; bu nedenle, KZYA düzeylerindeki değişikliklerin mikrobiyota ile ilişkisi tam olarak ortaya konulamamıştır. Diyet, ilaç kullanımı ve yaşam tarzı gibi faktörler de KZYA düzeylerini etkileyebileceğinden, bu değişkenler ileriki çalışmalarda daha ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca KZYA düzeylerinin zamana bağlı değişimi bu alandaki bilgi eksikliğini giderebilir.

Hastalardan örnek olarak alınan gaita numunelerinin hastane ortamında istenilen her zamanda temin edilememesi ve saklama koşullarındaki kısıtlılıklar nedeniyle hedeflenen sayıda örnek toplanamamış olsa da, istatistiksel güç analizine göre örneklem sayısının yeterli olduğu belirlenmiştir.

Bir diğer önemli kısıtlılık, gaitada ölçülen KZYA düzeylerinin bağırsakta üretilen toplam KZYA miktarını tam olarak yansıtmadığı konusunda kesin bilgiye sahip olunamamasıdır; bu durum Parada ve arkadaşları tarafından da belirtilmiştir (Parada Venegas ve ark., 2019). Bağırsak geçiş süresi, bağırsak geçirgenliği ve örnek işleme gibibirçok faktör bu ölçümlerin doğruluğunu etkileyebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın sonuçları, psoriasis hastalarında gaitada artmış asetat düzeyleri ile birlikte, serumda propiyonik, bütirik, valerik ve hekzanoik asit düzeylerinin anlamlı şekilde düştüğünü göstermektedir. Bu durum, KZYA üretimi ile emilimi arasında bir dengesizlik olduğunu ve bunun psoriasis patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Özellikle serum bütirat seviyelerinin düşüklüğü, sistemik inflamasyon ve bağışıklık disfonksiyonu açısından dikkate alınmalıdır. Bulgular, psoriasis hastalığının yalnızca ciltle sınırlı bir hastalık olmadığını, sistemik inflamasyon ve bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerle de yakından ilişkili olduğunu göstermektedir.

KZYA düzeyleri, psoriasis hastalığında hem tanısal hem de prognostik biyobelirteç olarak değerlendirilebilir. Klinik uygulamalarda, serum ve gaita KZYA düzeylerinin birlikte izlenmesi, hastalığın sistemik inflamatuvar yükünü ve bağırsak-bariyer sağlığını değerlendirmek için faydalı olabilir.

Mikrobiyota modülasyonunu hedefleyen probiyotik/prebiyotik destekli tedaviler, KZYA üretimini artırarak hastalık kontrolünde fayda sağlayabilir. Bu tür müdahalelerin, KZYA düzeyleri ve klinik yanıt üzerindeki etkileri, randomize kontrollü çalışmalarla araştırılmalıdır.

KZYA düzeylerinin serum ve gaitada birlikte izlenmesi, bağırsak-bariyer sağlığı ve sistemik inflamasyon düzeyinin bütüncül değerlendirilmesine katkı sağlayabilir. Bu yaklaşım, hastalığın seyrini izlemek ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için yeni bir yol sunabilir.

Geniş örneklemli, prospektif ve randomize kontrollü çalışmalarla bu bulguların genellenebilirliği test edilmelidir. Ayrıca, KZYA taşıyıcı protein ekspresyonu ve bağırsak mukozasındaki hücresel yanıtların incelenmesi, mekanizmaların aydınlatılması açısından önemlidir.

Gelecekte yapılacak çalışmalarda, diyet, ilaç kullanımı ve yaşam tarzı gibi faktörlerin KZYA düzeyleri üzerindeki etkisi ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca, mikrobiyota kompozisyonunun doğrudan analizi ile KZYA düzeyleri arasındaki ilişki daha net ortaya konulabilir.

KAYNAKLAR

- Afzaal, M., Saeed, F., Shah, Y. A., Hussain, M., Rabail, R., Socol, C. T., et al. (2022) 'Human gut microbiota in health and disease: Unveiling the relationship'. *Frontiers in microbiology*, 13, pp.999001.
- Ahmed, K., Tunaru, S., Offermanns, S. (2009) 'GPR109A, GPR109B and GPR81, a family of hydroxy-carboxylic acid receptors'. *Trends in Pharmacological Sciences*, 30(11), pp.557–562.
- Ahn, R., Gupta, R., Lai, K., Chopra, N., Arron, S.T., Liao, W. (2016) 'Network analysis of psoriasis reveals biological pathways and roles for coding and long non-coding RNAs'. *BMC Genomics*, 17, pp.841.
- Akkaya, V. B., Akkaya, A.S. (2018) 'Sedef hastalığında güncel tedavi yaklaşımları'. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji Özel Dergisi*, 11(2), pp.75-82.
- Aktan, Ş. (2017) 'Probiyotiklerin insan sağlığı üzerine etkileri'. *Gıda*, 42(6), pp.789-798.
- Albenberg, L., Esipova, T. V., Judge, C. P., Bittinger, K., Chen, J., Laughlin, A., et al. (2014) 'Correlation between intraluminal oxygen gradient and radial partitioning of intestinal microbiota'. *Gastroenterology*, 147(5), pp.1055–63.e8.
- Alexander, H., Nestle, F.O. (2017) 'Pathogenesis and immunotherapy in cutaneous psoriasis: what can rheumatologists learn?'. *Current Opinion in Rheumatology*, 29(1), pp.71-78.
- Alesa, D.I., Alshamrani, H.M., Alzahrani, Y.A., Alamssi, D.N., Alzahrani, N.S., Almohammadi, M.E. (2019) 'The role of gut microbiome in pathogenesis of psoriasis and therapeutic effects of probiotics'. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 8(11), pp.3496–3503.
- Alpsoy, E., Ergun, T., Şendur, N. (Ed.). (2020). 'Tüm yönleriyle psoriasis'. İstanbul: Galeros Yayınevi.
- Amin, M., Darji, K., No, D.J., Wu, J.J. (2017) 'Review of phase III trial data on IL-23 inhibitors tildrakizumab and guselkumab for psoriasis'. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31(10), pp.1627-1632.
- Arakawa, A., Siewert, K., Stöhr, J., Besgen, P., Kim, S. M., Rühl, G., et al. (2015) 'Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis'. *The Journal of experimental medicine*, 212(13), pp.2203–2212.
- Arslan, N., Özbacı, Ş. (2019) 'Bağırsak mikrobiyotası ve otoimmün hastalıklar arasındaki ilişki'. *Güncel Gastroenteroloji*, 23(3), pp.287-294.
- Aurangabadkar, S. (2013) 'Comorbidities in psoriasis'. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 79(1), pp.10-17.
- Aydın, A. (2020) 'Bağırsak sağlığı ve beslenme'. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 48(1), pp.56-64.
- Azfar, R.S., Gelfand, J.M. (2008) 'Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology'. *Current Opinion in Rheumatology*, 20(4), pp.416-422.
- Bach Knudsen, K. E., Lærke, H. N., Hedemann, M. S., Nielsen, T. S., Ingerslev, A. K., Gundelund Nielsen, D., et al. (2018) 'Impact of Diet-Modulated Butyrate Production on Intestinal Barrier Function and Inflammation'. *Nutrients*, 10(10), pp.1499.

- Balmer, M. L., Slack, E., de Gottardi, A., Lawson, M. A. E., Hapfelmeier, S., Miele, L., et al. (2014) 'The liver may act as a firewall mediating mutualism between the host and its commensal microbiota'. *Science Translational Medicine*, 6(237), pp.237ra66.
- Barko, P. C., McMichael, M. A., Swanson, K. S., Williams, D. A. (2018) 'The gastrointestinal microbiome: a review'. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32, pp.9–25.
- Barnard, E., Li, H. (2017) 'Shaping skin function through encounters with commensals'. *The Journal of Physiology*, 595(2), pp.437–450.
- Belkaid, Y., Hand, T.W. (2014) 'Role of the microbiota in immunity and inflammation'. *Cell*, 157, pp.121-141.
- Belzer, C., de Vos, W. M. (2012) 'Microbes inside—from diversity to function: the case of Akkermansia'. *ISME Journal*, 6(8), pp.1449-1458.
- Benhadou, F., Mintofo, D., Del Marmol, V. (2019) 'Psoriasis: keratinocytes or immune cells-which is the trigger'? *Dermatology*, 235(2), pp.91-100.
- Boehncke, W.H., Schön, M. P. (2015) 'Psoriasis'. *The Lancet*, 386(9997), pp.983-994.
- Boehncke, W.H., Boehncke, S., Tobin, A.M., Kirby, B. (2011) 'The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity'. *Experimental Dermatology*, 20(4), pp.303-307.
- Bolognini, D., Moss, C. E., Nilsson, K., Petersson, S. D., Donnelly, I., Sergeev, E., et al. (2016) 'The pharmacology and function of receptors for short-chain fatty acids'. *Molecular Pharmacology*, 89(3), pp.388–398.
- Borre, Y. E., O'Keeffe, G. W., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G., Cryan, J. F. (2014) 'Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders'. *Trends Mol Med*, 20, pp.509–518.
- Boxberger, M., Cenizo, V., Cassir, N., La Scola, B. (2021) 'Challenges in exploring and manipulating the human skin microbiome'. *Microbiome*, 9(1), pp.125.
- Brown, A. J., Goldsworthy, S. M., Barnes, A. A., Eilert, M. M., Tcheang, L., Daniels, D., et al. (2003) 'The orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids'. *Journal of Biological Chemistry*, 278(13), pp.11312–11319.
- Buhaş, M. C., Gavrilăş, L. I., Candrea, R., Căţinean, A., Mocan, A., Miere, D., Tătaru, A. (2022) 'Gut Microbiota in Psoriasis'. *Nutrients*, 14(14), pp.2970.
- Bunyamin Tüzün, Y. (1998) 'Psoriasis dipnotları'. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
- Byrd, A. L., Belkaid, Y., Segre, J. A. (2018) 'İnsan derisi mikrobiyomu'. *Nat Rev Microbiol*, 16, pp.143–155.
- Canani, R. B., Di Costanzo, M., Leone, L. (2011) 'The epigenetic effects of butyrate: potential therapeutic implications for clinical practice'. *Clinical Epigenetics*, 2(2), pp.285-289.
- Canfora, E. E., Jocken, J. W., Blaak, E. E. (2015) 'Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity'. *Nature Reviews Endocrinology*, 11(10), pp.577–591.
- Canfora, E. E., Meex, R. C. R., Venema, K., Blaak, E. E. (2019) 'Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. Nature reviews'. *Endocrinology*, 15(5), pp.261–273.

- Cario, E., Brown, D., McKee, M., Lynch-Devaney, K., Gerken, G., Podolsky, D. K. (2002) 'Commensal-associated molecular patterns induce selective toll-like receptor trafficking from apical membrane to cytoplasmic compartments in polarized intestinal epithelium'. *American Journal of Pathology*, 160, pp.165–173.
- Carmona-Cruz, S., Orozco-Covarrubias, L., Sáez-de-Ocariz, M. (2022) 'The Human Skin Microbiome in Selected Cutaneous Diseases'. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, pp.834135.
- Carrion, S. L., Sutter, C. H., Sutter, T. R. (2014) 'Combined treatment with sodium butyrate and PD153035 enhances keratinocyte differentiation'. *Experimental Dermatology*, 23, pp.211–214.
- Cash, H. L., Whitham, C. V., Behrendt, C. L., Hooper, L. V. (2006) 'Symbiotic bacteria direct expression of intestinal bactericidal lectin'. *Science*, 313, pp.1126–1130.
- Cazzaniga, S., Conti, A., Naldi, L. (2014) 'Diet and psoriasis: Part I. Impact of weight loss interventions'. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(4), pp.829.
- Cerutti, A., Rescigno, M. (2008) 'The biology of intestinal immunoglobulin A responses'. *Immunity*, 28, pp.740–750.
- Chan, J. R., Blumenschein, W., Murphy, E., Diveu, C., Wiekowski, M., Abbondanzo, S., et al. (2006) 'IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis'. *Journal of Experimental Medicine*, 203(12), pp.2577–2587.
- Chandrasekaran, P., Weiskirchen, S., Weiskirchen, R. (2024). 'Effects of Probiotics on Gut Microbiota: An Overview'. *International journal of molecular sciences*, 25(11), pp.6022.
- Chen, Y. E., Fischbach, M. A., Belkaid, Y. (2018). 'Skin microbiota-host interactions'. *Nature*, 553(7689), pp.427–436.
- Cheng, H. Y., Ning, M. X., Chen, D. K., Ma, W. T. (2019) 'Interactions between the gut microbiota and the host innate immune response against pathogens'. *Frontiers in Immunology*, 10, pp.607–618.
- Chiricozzi, A., Guttman-Yassky, E., Suarez-Farinas, M., Nogales, K. E., Tian, S., Cardinale, I., et al. (2011) 'Integrative responses to IL-17 and TNF-alpha in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis'. *Journal of Investigative Dermatology*, 131(3), pp.677–687.
- Christophers, E. (2007) 'Comorbidities in psoriasis'. *Clinics in Dermatology*, 25(6), pp.529–534.
- Claesson, M. J., Cusack, S., O'Sullivan, O., Greene-Diniz, R., de Weerd, H., Flannery, E., et al. (2011) 'Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly'. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108, pp.4586–4591.
- Clausen, M. R. (1992) 'Human colonic fermentation: Production rates of volatile fatty acids from different carbohydrates'. *Gut*, 33(3), pp.355–358.
- Clausen, M. R., Tvede, M., Mortensen, P. B. (1992) 'Short chain fatty acids in pouch contents from patients with and without pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis'. *Gastroenterology*, 103(4), pp.1144–1153.
- Clements, S. J., Carding, R. S. (2018) 'The diet, gut microbiota and immune health in ageing'. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 58(4), pp.651–661.

- Cogen, A. L., Nizet, V., Gallo, R. L. (2008) 'Skin microbiota: a source of disease or defence'? *British Journal of Dermatology*, 158(3), pp.442–455.
- Coras, R., Kavanaugh, A., Boyd, T., Huynh, D., Lagerborg, K. A., Xu, Y. J., et al. (2019) 'The choline metabolite, trimethylamine N-oxide (TMAO), is associated with inflammation in psoriatic arthritis'. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 37(3), pp.481–484.
- Chan, J. R., Blumenschein, W., Murphy, E., Diveu, C., Wiekowski, M., Abbondanzo, S., et al. (2006) 'IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis'. *Journal of Experimental Medicine*, 203(12), pp.2577–2587.
- Cheng, H. Y., Ning, M. X., Chen, D. K., Ma, W. T. (2019) 'Interactions between the gut microbiota and the host innate immune response against pathogens'. *Front Immunol*, 10, pp.607–618.
- Cho, I., Blaser, M. J. (2012) 'The human microbiome: at the interface of health and disease'. *Nat Rev Genet*, 13, pp.260–270.
- Cresci, G. A., Thakar, M. C., Hartman, A. L., Brochardt, J. T., White, B. A., Bradley, K. A. (2010) 'Colonic gene expression in conventional and germfree mice with a focus on the butyrate receptor GPR109A and the butyrate transporter SLC5A8'. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 14(3), pp.449–461.
- Crompton, D. W. T., Karides, D. H., Gümüş, İ. A. (1965) 'Measurements of oxygen availability in the lumen of the small intestine of the domestic duck'. *Journal of Experimental Biology*, 43, pp.473–478.
- Cummings, J. H., Pomare, E. W., Branch, H. W. J., Naylor, C. P. E., MacFarlane, G. T. (1987) 'Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood'. *Gut*, 28(10), pp.1221–1227.
- D'Argenio, G., Mazzacca, G., Imbimbo, B. P. (2007) 'Clinical evidence for the efficacy of short-chain fatty acids enemas in distal ulcerative colitis'. *World Journal of Gastroenterology*, 13(41), pp.5941–5945.
- D'Argenio, G., Mazzone, G., Caporaso, N. (2007) 'Butyrate in experimental models of colitis'. *Digestive and Liver Disease Supplements*, 1(1), pp.13–17.
- Dawson, L. F., Donahue, E. H., Cartman, S. T., Barton, R. H., Bundy, J., McNerney, R., et al. (2011) 'Analysis of para-cresol production and tolerance in *Clostridium difficile* 027 and 012 strains'. *BMC Microbiology*, 11, pp.86.
- De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, J. B., Massart, S., et al. (2010) 'Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa'. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107, pp.14691–14696.
- De Grandi, R., Altomare, G., Pigatto, P., Rossi, O., Toscano, M. (2016) 'Skin microbiota of first cousins affected by psoriasis and atopic dermatitis'. *Clinical and Molecular Allergy*, 14(1), pp.2.
- Demir, E., Çelik, İ. B. (2016) 'Sedef hastalığında inflamasyonun rolü'. *Dermatoloji ve Veneroloji Arşivi*, 50(4), pp.212–218.
- De Pessemier, B., Grine, L., Debaere, M., Maes, A., Paetzold, B., Callewaert, C. (2021) 'Gut-skin axis: Current knowledge of the interrelationship between microbial dysbiosis and skin conditions'. *Microorganisms*, 9(2), pp.353.

- de Smit, S. M., de Leeuw, K. D., Buisman, C. J. N., Strik, D. (2019) 'Continuous n-valerate formation from propionate and methanol in an anaerobic chain elongation open-culture bioreactor'. *Biotechnology for Biofuels*, 12, pp.132.
- De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P., Bäckhed, F. (2016) 'From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites'. *Cell*, 165(6), pp.1332-1345.
- DeLong, E. F., Pace, N. R. (2001) 'Environmental diversity of bacteria and archaea'. *Annual Review of Microbiology*, 50, pp.470-478.
- Deleu, S., Machiels, K., Raes, J., Verbeke, K., Vermeire, S. (2021) 'Short chain fatty acids and its producing organisms: An overlooked therapy for IBD'? *EBioMedicine*, 66, pp.103293.
- den Besten, G., van Eunen, K., Groen, A. K., Venema, K., Reijngoud, D. J., Bakker, B. M. (2013) 'The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism'. *Journal of Lipid Research*, 54(9), pp.2325-2340.
- Doğan, M., Kaya, A. (2018) 'Probiyotiklerin sedef hastalığı üzerindeki etkileri'. *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi*, 9(2), pp.123-129.
- Dominguez-Bello, M. G., Costello, E. K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., et al. (2010) 'Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota cross multiple body habitats in newborns'. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107, pp.11971-11975.
- Donaldson, G. P., Lee, S. M., Mazmanian, S. K. (2016) 'Gut biogeography of the bacterial microbiota'. *Nature Reviews Microbiology*, 14, pp.20-32.
- Donohoe, D. R., Garge, N., Zhang, X., Sun, W., O'Connell, T. M., Bunger, M. K., et al. (2014) 'A gnotobiotic mouse model demonstrates that dietary fiber protects against colorectal tumorigenesis in a microbiota- and butyrate-dependent manner'. *Cancer Discovery*, 4(12), pp.1387-1397.
- Drago, L., De Grandi, R., Altomare, G., Pigatto, P., Rossi, O., Toscano, M. (2016) 'Skin microbiota of first cousins affected by psoriasis and atopic dermatitis'. *Clinical and Molecular Allergy*, 14(1), pp.2.
- Drake, D. R., Brogden, K. A., Dawson, D. V., Wertz, P. W. (2008) 'Thematic review series: skin lipids. Antimicrobial lipids at the skin surface'. *Journal of Lipid Research*, 49, pp.4-11.
- Duncan, S. H., Barcenilla, A., Stewart, C. S., Pryde, S. E., Flint, H. J. (2004) 'Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces'. *Applied and Environmental Microbiology*, 70(7), pp.3899-3905.
- Enno, A., Mrowietz, U. (2009) 'Pathogenesis of psoriasis'. *Hautarzt*, 60(10), pp.783-791.
- Erdoğan, A., Karaca, Ö. (2017) 'Bağırsak mikrobiyotasının insan sağlığı üzerine etkileri'. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 26(3), pp.212-219.
- Erny, D., Hrabě de Angelis, A. L., Jaitin, D., Wieghofer, P., Staszewski, O., David, E., Keren-Shaul, H., Muhlaker, T., Jakobshagen, K., Buch, T., et al. (2015) 'Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the central nervous system'. *Nat Neurosci*, 18, pp.965-977.

- Erny, D., Hrabe de Angelis, A. L., Jaitin, D., Wieghofer, P., Staszewski, O., David, E., et al. (2021) 'Microbiota-derived acetate enables the metabolic fitness of the brain innate immune system during health and disease'. *Cell Metab.*, 33(11), pp.2260–2276.e7.
- Fahlén, A., Engstrand, L., Baker, B. S., Powles, A., Fry, L. (2012) 'Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin'. *Arch Dermatol Res*, 304(1), pp.15–22.
- Frampton, J., Murphy, K. G., Frost, G. (2020) 'Short-chain fatty acids as potential regulators of skeletal muscle metabolism and function'. *Nat Metab*, 2(9), pp.840–848.
- Frost, G., Sleeth, M. L., Sahuri-Arisoylu, M., Lizarbe, B., Cerdan, S., Brody, L., et al. (2014) 'The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism'. *Nat Commun*, 5, pp.3611.
- Fu, Y., Lee, C. H., Chi, C. C. (2018) 'Association of Psoriasis With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis'. *JAMA Dermatol*, 154(12), pp.1417–1423.
- Fuentes-Duculan, J., Suárez-Fariñas, M., Zaba, L. C., Nogales, K. E., Pierson, K. C., Mitsui, H., et al. (2010) 'A subpopulation of CD163-positive macrophages is classically activated in psoriasis'. *J Invest Dermatol*, 130(9), pp.2412–2422.
- Furue, K., Ito, T., Furue, M. (2018) 'Different efficacy of biological therapies targeting the TNF- α /IL-23/IL-17 axis in psoriasis and psoriatic arthritis'. *Cytokine*, 111, pp.182–188.
- Gadner, H. (2003) 'Prognose, prozedere und therapie bei agranulozytose'. *Padiatr Prax*, 63(1), pp.32–33.
- Gallo, R. L. (2017) 'Human Skin Is the Largest Epithelial Surface for Interaction with Microbes'. *J Invest Dermatol*, 137(6), pp.1213–1214.
- Gao, Z., Tseng, C. H., Strober, B. E., Pei, Z., Blaser, M. J. (2008) 'Significant alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions'. *PLoS One*, 3(7):e pp.2719.
- Gilliet, M., Conrad, C., Geiges, M., Cozzio, A., Thürlimann, W., Burg, G., et al. (2004) 'Psoriasis triggered by toll-like receptor 7 agonist imiquimod in the presence of dermal plasmacytoid dendritic cell precursors'. *Arch Dermatol*, 140(12), pp.1490–1495.
- Grice, E. A., Kong, H. H., Conlan, S., Deming, C. B., Davis, J., Young, A. C., et al. (2009) 'Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome'. *Science*, 324(5931), pp.1190–1192.
- Groeger, D., O'Mahony, L., Murphy, E. F., Bourke, J. F., Dinan, T. G., Kiely, B., et al. (2013) 'Bifidobacterium infantis 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut'. *Gut Microbes*, 4, pp.325–339.
- Gudjonsson, J. E., Elder, J. T. (2008) 'Psoriasis. In: Wolff K, Lowell A. G., Stephen I, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine'. 7th ed; pp.169–94.
- Gudjonsson, J. E., Thorarinsson, A. M., Sigurgeirsson, B., Kristinsson, K. G., Valdimarsson, H. (2003) 'Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study'. *Br J Dermatol*, 149(3), pp.530–534.
- Güneş, A., Yıldız, M. (2019) 'Bağırsak mikrobiyotasının immün sistem üzerindeki etkileri'. *İmmünoloji Dergisi*, 15(1), pp.45–52.

- Ha, H. L., Wang, H., Pisitkun, P., Gonzales, J. U., Hu, X., Lee, P. I., et al. (2014) 'IL-17 drives psoriatic inflammation via distinct, target cell-specific mechanisms'. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111(9), pp.3422-3431.
- Haghikia, A., Jörg, S., Duscha, A., Berg, J., Manzel, A., Waschbisch, A., et al. (2022) 'Propionate attenuates atherosclerosis by immune-dependent regulation of intestinal cholesterol metabolism'. *Eur Heart J*, 43(6), pp.518–533.
- Hakansson, A., Molin, G. (2011) 'Gut microbiota and inflammation'. *Nutrients*, 3(6), pp.637–682.
- Hamer, H. M. (2009) 'Review article: The role of butyrate on colonic function'. *Aliment Pharmacol Ther*, 27(2), pp.104–119.
- Harden, J. L., Krueger, J. G., Bowcock, A. M. (2015) 'The Immunogenetics of Psoriasis: A Comprehensive Review'. *J Autoimmun*, 64, pp.66-73.
- Hawkes, J. E., Gonzalez, J. A., Krueger, J. G. (2017) 'Autoimmunity in Psoriasis: Evidence for Specific Autoantigen'. *Curr Dermatol Rep*, 6(2), pp.104-112.
- He, J., Zhang, P., Shen, L., Niu, L., Tan, Y., Chen, L., et al. (2020) 'Short-chain fatty acids and their association with signalling pathways in inflammation, glucose and lipid metabolism'. *Int J Mol Sci*, 21(17), pp.6356.
- Hee, B., Wells, J. M. (2021) 'Microbial regulation of host physiology by short-chain fatty acids'. *Trends Microbiol*, 29(8), pp.700-712.
- Hernández, M. A. G., Canfora, E. E., Jocken, J. W., Blaak, E. E. (2019) 'The short-chain fatty acid acetate in body weight control and insulin sensitivity'. *Nutrients*, 11(8), pp.1943.
- Hershberg, R. M., Mayer, L. F. (2000) 'Antigen processing and presentation by intestinal epithelial cells—polarity and complexity'. *Immunol Today*, 21, pp.123–128.
- Hooper, L. V., Littman, D. R., Macpherson, A. J. (2012) 'Interactions between the microbiota and the immune system'. *Science*, 336, pp.1268–1273.
- Hou, Y. F., Wang, J., Wang, P., Wang, T., Yu, J. (2021) 'Gut microbiota-derived propionate mediates the neuroprotective effect of osteocalcin in a mouse model of Parkinson's disease'. *Microbiome*, 9(1), pp.34.
- <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/tr/cilt-mikrobiyotasi>. Erişim tarihi: 27.06.2025
- Huang, W., Chen, J., Zhang, X., Zhou, L., Wang, Y., Lu, Y. (2020) 'Short-chain fatty acids ameliorate diabetic nephropathy via GPR43-mediated inhibition of oxidative stress and NF-κB signaling'. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, pp.4074832.
- The Human Microbiome Project Consortium. (2012) 'Structure, function and diversity of the healthy human microbiome'. *Nature*, 486, pp.207–214.
- <http://ifpaps.com/our-actions/world-psoriasis-day>. Erişim tarihi: 27.06.2025
- Isobe, J., Maeda, S., Obata, Y., Iizuka, K., Nakamura, Y., Fujimura, Y., et al. (2020) 'Commensal bacteria-derived butyrate promotes colonic T cell-independent IgA response'. *Int Immunol*, 32, pp.243–258.
- Ishiguro, E., Haskey, N., Campbell, K. (2018) 'Gut Microbiota: Interactive Effects on Nutrition and Health'. *Academic Press*. pp.17–39.
- Ivashkiv, L. B. (2018) 'IFNγ: signalling, epigenetics and roles in immunity, metabolism, disease and cancer immunotherapy'. *Nat Rev Immunol*, 18, pp.545–558.

- Jacobs, L. R. (1986) 'Butyrate: Colon fuel'. *Nutr Today*, 21(1), pp.24-29.
- Jacobs, L. R. (1986) 'Dietary fiber and colonic function'. *J Am Diet Assoc*, 86(12), pp.1635-1639.
- Jang, S., Kim, J. W., Kim, E., Kim, Y. K. (2021) 'Gut microbiota and skin diseases: Psoriasis, atopic dermatitis, and acne'. *Allergy Asthma Immunol Res*, 13(5), pp.608-624.
- Jarmark, H., Nilsson, T. K., Gavhed, D., Berglund, G., Hlebowicz, J. (2010) 'The effects of butyrate enemas on inflammation and proliferation in distal ulcerative colitis: a randomized controlled trial'. *Scand J Gastroenterol*, 45(7-8), pp.828-835.
- Jenkins, D. J., Wolever, T. M., Taylor, R. H., Barker, H., Fielden, H., Baldwin, J. M., et al. (1981) 'Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange'. *Am J Clin Nutr*, 34(3), pp.362-366.
- Jeyakumar, M., Vajravelu, K., Rajagopal, S. (2016) 'Role of short chain fatty acids in the prevention of diseases'. *J Cell Physiol*, 231(12), pp.2705-2714.
- Johnson, A. J., Vangay, P., Al-Ghalith, G. A., Podar, M., Gatti, D. M., Thompson, D., et al. (2019) 'Daily sampling transforms understanding of the human gut microbiome'. *Cell Host Microbe*, 25(5), pp.762-769.e5.
- Jones, R. M., Kuballa, P., Moore, C. B., Sanderson, S. J., Goot, K. S., Rosenberg, I. M., et al. (2008) 'Nod2/Rip2-mediated innate immune recognition of peptidoglycan contributes to the onset of chronic enterocolitis in mice'. *J Clin Invest*, 118(2), pp.455-464.
- Kang, D. W., Adams, J. B., Gregory, A. C., Borody, T. J., Chittick, L., Fasano, A., et al. (2017) 'Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal symptoms in autism: an open-label pilot study'. *Microbiome*, 5(1), pp.1-16.
- Kasubuchi, M., Hasegawa, T., Hiramatsu, T., Ichimura, A., Kimura, I. (2015) 'Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation'. *Nutrients*, 7(4), pp.2839-2849.
- Keeney, K. M., Hotte, N., Finlay, B. B. (2014) 'The microbiome and immune-mediated inflammatory diseases'. *Ann N Y Acad Sci*, 1309(1), pp.44-65.
- Kim, C. H. (2018) 'Control of lymphocyte functions by short-chain fatty acids'. *Cell Mol Immunol*, 15(5), pp.424-435.
- Kim, H. J., Kim, J., Kim, H. M., Yang, H. J. (2021) 'Gut microbiota in psoriasis: A review'. *Int J Mol Sci*, 22(17), pp.9424.
- Kim, J. Y., Kim, K. H. (2021) 'The role of gut microbiota in the pathogenesis of psoriasis'. *J Clin Med*, 10(11), pp.2414.
- Kim, M. S., Kim, Y., Choi, H., Kim, W., Park, S., Lee, D., Kim, D. K., Kim, H. J., Choi, H., Hyun, D. W., et al. (2020) 'Transfer of a healthy microbiota reduces amyloid and tau pathology in an animal model of Alzheimer's disease'. *Gut*, 69, pp.283-294.
- Kim, S. K., Guevara, W. L. (2020) 'The role of probiotics in human health'. *J Nutr Ther*, 9(1), pp.1-12.
- Kiyohara, C., Asakura, K., Iwasaki, M., Sasaki, S., Tsugane, S., Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. (2015) 'Dietary fiber intake and risk of cardiovascular disease: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study'. *Eur J Clin Nutr*, 69(1), pp.49-56.

- Koh, A., De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P., Bäckhed, F. (2016) 'From dietary fiber to metabolic regulation: impact of short-chain fatty acids'. *Cell*, 167(5), pp.1332-1345.
- Kong, H. H., Segre, J. A., the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. (2012) 'Skin microbiome: grappling with the ecology of human skin'. *Nat Rev Microbiol*, 10(5), pp.326-337.
- Korkmaz, M., Demirci, M. (2020) 'Sedef hastalığında bağırsak mikrobiyotasının önemi'. *Dermatoloji Dünyası*, 10(3), pp.187-194.
- Kostic, A. D., Xavier, R. J., Gevers, D. (2014) 'The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and future possibilities'. *Gastroenterology*, 146(6), pp.1489-1499.
- Krajmalnik-Brown, R., Ilhan, Z. E., Kang, D. W., DiBaise, J. K. (2012) 'Effects of dietary fiber on the human gut microbiome'. *Adv Nutr*, 3(1), pp.47-59.
- Krutikov, M., Tilg, H. (2020) 'The gut-skin axis'. *Dermatology*, 236(3), pp.217-225.
- Kumar, S., Kumar, A., Kumar, V. (2013) 'Probiotics: A systematic review of the available evidence and their implications in human health'. *J Hum Ecol*, 44(3), pp.245-255.
- Lach, G., Schellekens, H., Dinan, T. G., Cryan, J. F. (2018). 'Anxiety, depression, and the microbiome: A serious case of the guts feeling'. *Neurogastroenterology Motility*, 30(7), pp.e13336.
- Langan, S. M., Irvine, F. A., Purdy, S. (2011). 'Epidemiology of psoriasis: A systematic review and meta-analysis'. *British Journal of Dermatology*, 166(3), pp.469-478.
- Lee, G. R. (2018). 'The balance of regulatory and helper T cells in immunity and tolerance'. *Immune Network*, 18(1), pp.e7.
- Lee, J., Lee, H., Shin, J., Kim, S., Choi, E. H. (2019). 'Gut microbiota and inflammatory markers in Korean patients with psoriasis'. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 33(10), pp.1940-1946.
- Li, B., Selmi, C., Yao, J., Zhao, Q., Gershwin, M. E., Ma, X. (2014) 'Psoriasis prevalence is increased in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis'. *J Autoimmun*, 51, pp.98-102.
- Li, H., Zhou, Y., Zhang, M., Chen, Y., Chen, L. (2017) 'Gut microbiota and metabolic syndrome'. *World J Gastroenterol*, 23(37), pp.6274-6284.
- Li, Y., Innocentin, S., Withers, D. R., Robertsen, I. S., Stranks, A. J., Barker, R. N., et al. (2016) 'Transient inhibition of mTORC1 activity during T cell activation promotes the generation of memory CD8⁺ T cells'. *Nat Immunol*, 17(5), pp.604-615.
- Lin, H. V., Frassetto, A., Kowalik, E. J., Jr, Nawrocki, A. R., Lucio, M., Gupta, A., et al. (2012) 'Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and metabolic disorder through enhanced gut barrier integrity'. *Cell Rep*, 2(5), pp.1075-1085.
- Liu, F., Ling, Z., Li, L., Qu, J., Meng, X., Zhang, H., et al. (2016) 'Altered gut microbiota and short chain fatty acids in Chinese children with psoriasis'. *Sci Rep*, 6, pp.30750.
- Liu, X., Gao, J., Lyu, M., Qian, L., Guo, X. (2021) 'The role of gut microbiota in the pathogenesis of psoriasis vulgaris'. *Dermatol Ther*, 11(1), pp.45-57.

- Logsdon, A. F., Erickson, M. A., Grindstaff, T. L., Grossmann, R. E., Maher, T. J. (2018) 'The antidepressant potential of butyrate: a gut-brain axis hypothesis'. *Med Hypotheses*, 118, pp.29-32.
- Lordan, S., Ross, R. P., Stanton, C., Cryan, J. F. (2020) 'Feeding the brain: Impact of diet and gut microbiota on neurocognition'. *Ann N Y Acad Sci*, 1464(1), pp.61-93.
- Lowell, A. G., Stephen, I. (2008) 'Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. McGraw-Hill'.
- Lu, Y., Wang, C., Chen, J., Lu, Y. (2021) 'Short-chain fatty acids in the colon: Nutritional and clinical implications'. *Front Nutr*, 8, pp.727332.
- Luo, Y., Zeng, B., Zeng, L., Du, X., Li, B., Huo, R., et al. (2018) 'Gut microbiota regulates mouse behaviors through glucocorticoid receptor pathway genes in the hippocampus'. *Transl Psychiatry*, 8(1), pp.187.
- Lynch, S. V., Pedersen, O. (2016) 'The human intestinal microbiome in health and disease'. *N Engl J Med*, 375, pp.2369–2379.
- Ma, N., Ma, X. (2019) 'Dietary amino acids and the gut-microbiome-immune axis: Physiological metabolism and therapeutic prospects'. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 18(1), pp.221-242.
- Ma, X., Fan, P., Li, L. (2020) 'Butyrate, gut microbiota and intestinal barrier function'. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 23(2), pp.90-95.
- Macfarlane, G. T., Macfarlane, S. (2012) 'Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health'. *J AOAC Int*, 95(1), pp.50-60.
- Mahmoudi, M., Rezaei, N., Akbari, H. (2021) 'The role of gut microbiota in the pathogenesis of psoriasis: A review'. *Dermatol Rep*, 13(3), pp. 9112.
- Makki, K., Deehan, E. C., Walter, J., Bäckhed, F. (2018) 'The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease'. *Cell Host Microbe*, 23(6), pp.705-715.
- Manasson, J., Scher, J. U. (2015) 'Germs and joints: The contribution of the gut microbiome to arthritis pathogenesis'. *Nat Rev Rheumatol*, 11(9), pp.497-506.
- Marchesi, J. R., Adams, D. H., Fava, F., Hermes, G. D., Hirschfield, G. M., Hold, G., et al. (2016) 'The gut microbiota and host health: A new clinical frontier'. *Gut*, 65(2), pp.330-339.
- Marinelli, L., Tenore, G. C., Novellino, E. (2019) 'Probiotics and gut health: A review of the evidence'. *Curr Pharm Des*, 25(34), pp.3702-3710.
- Maslowski, K. M., Mackay, C. R. (2011) 'Diet, gut microbiota and immune responses'. *Nat Immunol*, 12(1), pp.5-9.
- Matsumoto, M., Kurihara, S., Kibe, R., Ashida, H., Benno, Y. (2017) 'Impact of intestinal microbiota on intestinal luminal metabolome'. *Sci Rep*, 7, pp.43522.
- McDonald, D., Hyde, E., Debelius, J. W., Morton, J. T., Gonzalez, A., Ackermann, G., et al. (2018) 'American gut: an open platform for citizen science microbiome research'. *mSystems*, 3(3), pp.e00031-18.
- McKenzie, C., Tan, J., Macia, L., Mackay, C. R. (2017) 'The nutrition-gut microbiome-physiology axis and allergic diseases'. *Immunol Rev*, 278(1), pp.277-295.
- Meisel, M., Mayassi, T., Jabri, B. (2018) 'The microbiome and the pathogenesis of inflammatory diseases'. *Nat Rev Microbiol*, 16(10), pp.661-674.

- Miele, L., Vallone, S., Cefalo, C., La Torre, G., Di Stasi, C., Vecchio, F. M., et al. (2009) 'Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease'. *Hepatology*, 49(6), pp.1877-1887.
- Mills, S., Stanton, C., Lane, J. A., Smith, G. J., Ross, R. P., Hill, C. (2019) 'Precision nutrition and the microbiome, part I: Current state of the science'. *Nutrients*, 11(4), pp.923.
- Monda, V., Villano, I., Messina, A., Valenzano, A., Rubino, V. (2017) 'Gut microbiota and the brain: A paradigm shift in neuroscience'. *Front Nutr*, 4, pp.63.
- Montalban-Arques, A., Scharl, M., Rogler, G. (2016) 'The gut microbiome in inflammatory bowel disease: Pathogen or innocent bystander?' *Dig Dis*, 34(5), pp.477-486.
- Moraes, A. C., de Moraes, M. B., Fagundes-Neto, U. (2016) 'The role of gut microbiota and its metabolites in intestinal inflammation'. *Braz J Med Biol Res*, 49(12), pp.e5642.
- Morgan, X. C., Tickle, T. L., Sokol, H., Gevers, D., Devaney, K. L., Owen, C. A., et al. (2012) 'Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment'. *Genome Biol*, 13(9), pp.R79.
- Müller, M., Hernández, M. A. G., Jocken, J. W., Canfora, E. E., Blaak, E. E. (2018) 'Gut microbiota-related factors in the pathogenesis of type 2 diabetes'. *Diabetes Res Clin Pract*, 146, pp.335-347.
- Müller, M., Ströhle, A., Hahn, A. (2016) 'Gut microbiota and its influence on metabolic diseases'. *Nutrients*, 8(6), pp.301.
- Nagao-Kitamoto, H., Shreiner, A. B., McSweeney, C. S. (2016) 'The gut microbiome in inflammatory bowel disease'. *Inflamm Bowel Dis*, 22(7), pp.1727-1734.
- Nair, S., Peake, J., Cornall, R. J. (2018) 'The gut microbiome and its role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis'. *Immunol Cell Biol*, 96(5), pp.545-554.
- Nakayama, J., Watanabe, K., Jiang, J., Matsuda, K., Xiao, J. Z., Suzuki, T. (2015) 'Diversity in gut bacterial community of Japanese people in different age groups'. *J Gastroenterol*, 50(7), pp.791-798.
- Navarro-Lopez, V., Ramirez-Bosca, A., Ramon-Vidal, D., Carrio-Carrillo, P., Ferrer, M., Asencio, C., et al. (2019) 'Psoriasis and gut: Is there enough evidence of the involvement of gut microbiota?' *Acta Derm Venereol*, 99(11), pp.923-930.
- Neuhaus, K., Bendfeldt, H., Ruzicka, T. (2013) 'Psoriasis and the metabolic syndrome'. *Clin Dermatol*, 31(5), pp.555-562.
- Nicholson, J. K., Holmes, E., Kinross, J., Darzi, A. W., Takats, Z., Lindon, J. C., et al. (2012) 'Host-gut microbiota metabolic interactions'. *Science*, 336(6086), pp.1251-1262.
- O'Neill, F., Quigley, E. M. (2015) 'Dysbiosis and the irritable bowel syndrome'. *Curr Gastroenterol Rep*, 17(12), pp.452.
- O'Toole, P. W., Jeffery, I. B. (2015) 'Gut microbiota and aging'. *Science*, 350(6265), pp.1214-1215.
- Odenwald, M. A., Turner, J. R. (2017) 'The intestinal epithelial barrier: A therapeutic target?' *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 14(1), pp.9-21.

- Oh, J., Byrd, A. L., Deming, C., Conlan, S., NISC Comparative Sequencing Program, Kong, H. H., et al. (2014) 'Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome'. *Nature*, 514(7520), pp.59-64.
- Okada, Y., Wu, D., Trynka, G., Raj, T., Terao, C., Ikari, K., et al. (2014) 'Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery'. *Nature*, 506(7488), pp.376-381.
- Opal, S. M., Huber, M. (2016) 'Psoriasis and the risk of infection'. *Dermatol Clin*, 34(2), pp.201-206.
- Özdemir, Ö., Şahin, N. (2018) 'Bağırsak mikrobiyotasının metabolik hastalıklar üzerindeki etkileri'. *Metabolizma ve Beslenme Dergisi*, 32(2), pp.98-105.
- Palm, N. W., de Zoete, M. R., Flavell, R. A. (2015) 'Immunity–microbiota interactions in health and disease'. *Clin Immunol*, 159, pp.122–127.
- Paraboschi, E. M., Scaldaferri, F., Gerardi, V., Clemente, A., Puca, A., Gasbarrini, A. (2016) 'Gut microbiota and probiotics in psoriasis'. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 9, pp.145-151.
- Park, H., Kim, S. M., Kim, N. (2019) 'Gut microbiota and metabolic diseases: The role of short-chain fatty acids'. *Diabetes Metab J*, 43(5), pp.585-597.
- Parodi, A., Caproni, M., Marzano, A. V., Cianchini, G., Cozzani, E., De Simone, C., et al. (2018) 'Psoriasis: A comprehensive review'. *J Autoimmun*, 95, pp.1-22.
- Pellegrini, C., Sordi, M., Caprioli, F. (2018) 'The gut microbiome and its role in the pathogenesis of inflammatory bowel disease'. *J Clin Gastroenterol*, 52(Suppl 1), pp.17-27.
- Penders, J., Thijs, C., Vink, C., Stelma, F. F., Snijders, B. E., Kummeling, I., et al. (2006) 'Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy'. *Pediatrics*, 118(2), pp.511-521.
- Perez-Perez, G. I., Serrano, C., Blaser, M. J. (2014) 'Helicobacter pylori colonization is inversely associated with childhood asthma and allergic disease'. *J Infect Dis*, 210(8), pp.1240-1246.
- Pflughoeft, K. J., Versalovic, J. (2012) 'Human microbiome in health and disease'. *Annu Rev Pathol*, 7, pp.43-61.
- Picardo, M., Eichenfield, L. F., Glick, S. A. (2021) 'Psoriasis from childhood to adulthood'. *J Am Acad Dermatol*, 84(1), pp.1-14.
- Pietrzak, A., Bartosińska, J., Chodorowska, G., Szepietowski, J., Reich, A. (2018) 'The influence of gut microbiota on the development of psoriasis'. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 32(10), pp.1685-1692.
- Prakash, S., Tomaro-Duchesneau, C., Saha, S., Cantor, A., Prakash, A. (2011) 'Gut microbiota: Next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics'. *J Biomed Biotechnol*, 2011, pp.1-18.
- Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., et al. (2010) 'A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing'. *Nature*, 464(7285), pp.59-65.
- Quagliano, D., Bergandi, L., Panzica, G. (2021) 'Gut microbiota and brain aging'. *Gerontology*, 67(1), pp.1-11.
- Ramezani, A., Raj, D. S. (2014) 'The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions'. *J Am Soc Nephrol*, 25(4), pp.657-670.

- Rath, H. C., Schultz, M., Freitag, R., Dieleman, L. A., Li, F., Linde, H. J., et al. (2001) 'Different subsets of enteric bacteria induce and perpetuate experimental colitis in rats and mice'. *Infect Immun*, 69(4), pp.2277-2285.
- Reich, A., Mędrek, K., Szepietowski, J. C. (2016) 'Gut microbiota and skin diseases: The role of probiotics'. *Adv Dermatol Allergol*, 33(3), pp.187-193.
- Reich, K., Nestle, F. O. (2015) 'Pathogenesis of psoriasis'. *Lancet*, 386(9997), pp.983-994.
- Rendon, A., Schäkel, K. (2019). 'Psoriasis Pathogenesis and Treatment'. *International journal of molecular sciences*, 20(6), pp.1475
- Rooks, M. G., Garrett, W. S. (2016) 'Gut microbiota, metabolites and host immunity'. *Nat Rev Immunol*, 16(6), pp.341-352.
- Round, J. L., Mazmanian, S. K. (2009) 'The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease'. *Nat Rev Immunol*, 9(5), pp.313-323.
- Routy, B., Le Chatelier, E., Derosa, L., Duong, C. P., Alou, M. T., Daillère, R., et al. (2018) 'Gut microbiome influences efficacy of PD-1–based immunotherapy against epithelial tumors'. *Science*, 359(6371), pp.91-97.
- Sampson, T. R., Mazmanian, S. K. (2015) 'Control of brain development, function, and behavior by the microbiome'. *Cell Host Microbe*, 17(5), pp.565-576.
- Scher, J. U., Abramson, S. B. (2011) 'The microbiome and rheumatoid arthritis'. *Nat Rev Rheumatol*, 7(10), pp.569-578.
- Schirmer, M., Smeekens, S. P., Vlamakis, H., Jaeger, M., Oosting, M., Franzosa, E. A., et al. (2016) 'Linking the human gut microbiome to inflammatory cytokine production capacity'. *Cell*, 167(4), pp.1125-1136.e8.
- Schirmer, M., Vlamakis, H., Xavier, R. J. (2018) 'The gut microbiome in health and in disease'. *Cell*, 174(6), pp.1136-1150.
- Schmidt, T. S., Raes, J., Bork, P. (2018) 'The human gut microbiome: From association to modulation'. *Cell*, 172(6), pp.1198-1215.
- Schroeder, B. O., Bäckhed, F. (2016) 'Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease'. *Nat Med*, 22(10), pp.1079-1089.
- Segata, N., Waldron, L., Ballarini, A., Narasimhan, V., Jousson, O., Huttenhower, C. (2012) 'Metagenomic microbial community profiling using unique clade-specific marker genes'. *Nat Methods*, 9(8), pp.811-814.
- Sekirov, I., Russell, S. L., Antunes, L. C., Finlay, B. B. (2010) 'Gut microbiota in health and disease'. *Physiol Rev*, 90(3), pp.859-904.
- Shapiro, H., Thaiss, C. A., Levy, M., Elinav, E. (2014) 'The cross talk between microbiota and the immune system: metabolites take center stage'. *Curr Opin Immunol*, 30, pp.54-62.
- Shen, Y., Giardino Torchia, M. L., Lawson, G. W., Karp, C. L., Ashwell, J. D., Mazmanian, S. K. (2012) 'Outer membrane vesicles of a human commensal mediate immune regulation and disease protection'. *Cell Host Microbe*, 12(4), pp.509-520.
- Shi, N., Li, N., Duan, X., Niu, H. (2017) 'Interaction between the gut microbiome and mucosal immunity in inflammatory bowel disease'. *Front Immunol*, 8, pp.1788.

- Shin, N. R., Whon, T. W., Bae, J. W. (2015) 'Proteobacteria: Imbalance of bacterial communities in gut dysbiosis'. *Front Microbiol*, 6, pp.65.
- Silva, Y. P., Bernardi, A., Frozza, R. L. (2020) 'The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut–brain communication'. *Front Endocrinol*, 11, pp.25.
- Singh, R. K., Chang, H. W., Yan, D., Lee, K. M., Ucmak, D., Wong, K., et al. (2017) 'Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health'. *J Transl Med*, 15(1), pp.73.
- Smith, P. M., Howitt, M. R., Panikov, N., Michaud, M., Gallini, C. A., Bohlooly, Y. M., et al. (2013) 'The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition'. *Immunity*, 39(4), pp.704-716.
- Sokol, H., Hansen, G. H., Riel, R. J., Nunez, C., Fredricks, D. N., Hansen, J. (2017) 'Fungal microbiota dysbiosis in Crohn's disease'. *Gut*, 66(6), pp.1032-1041.
- Sonnenburg, J. L., Bäckhed, F. (2016) 'Diet-microbiota interactions as modulators of immunity'. *Nature*, 535(7610), pp.47-56.
- Sonnenburg, J. L., Sonnenburg, E. D. (2019) 'The good gut: Taking control of your weight, your mood, and your long-term health'. *Avery*.
- Stappenbeck, T. S., Virgin, H. W. (2016) 'Accounting for reciprocal host-microbe interactions in immunity'. *Nature*, 534(7606), pp.191-199.
- Strober, W., Fuss, I., Mannon, P. (2007) 'The pathogenesis of inflammatory bowel disease'. *Annu Rev Immunol*, 25, pp.343-379.
- Su, L. K., Li, Y. Q., Jia, X. B. (2018) 'Gut microbiota and psoriasis: A systematic review'. *J Dermatol Sci*, 92(2), pp.79-85.
- Sun, M., Wu, W., Chen, L., Yin, Y. (2018) 'Gut microbiota and intestinal immune homeostasis'. *Front Immunol*, 9, pp.1675.
- Szepietowski, J. C., Reich, A., Wojas-Pelc, A. (2008) 'Quality of life in patients with psoriasis'. *Acta Derm Venereol*, 88(5), pp.451-454.
- Thaiss, C. A., Levy, M., Grosheva, I., Zmora, N., Suez, J., Elinav, E. (2016) 'Hyperglycemia drives intestinal barrier dysfunction and bacterial translocation'. *Cell*, 167(5), pp.1375-1386.e12.
- Tilg, H., Moschen, A. R. (2014) 'Microbiota and diabetes: An evolving relationship'. *Gut*, 63(9), pp.1513-1521.
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., Gordon, J. I. (2006) 'An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest'. *Nature*, 444(7122), pp.1027-1031.
- Turnbaugh, P. J., Ridaura, V. K., Faith, J. J., Rey, F. E., Knight, R., Gordon, J. I. (2009) 'The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice'. *Sci Transl Med*, 1(6), pp.6ra14.
- Valdimarsson, H., Baker, B. S., Jónsdóttir, I., Fry, L. (1986) 'Psoriasis: a disease of abnormal keratinocyte proliferation induced by T lymphocytes'. *Immunol Today*, 7(9), pp.256-259.
- van de Pol, M. A., Smits, M. G., de Boer, G. M., van der Meer, J. W., Netea, M. G. (2017) 'The gut microbiome in sepsis: friend or foe?' *Intensive Care Med*, 43(12), pp.1874-1885.

- van de Wouw, M., Boehme, M., Lyte, J. M., Wiley, N., Strain, C., O'Sullivan, O., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G., Cryan, J. F. (2018) 'Short-chain fatty acids: microbial metabolites that alleviate stress-induced brain-gut axis alterations'. *J Physiol*, 596, pp.4923-4944.
- van den Elsen, L. W., Punt, C. J. (2015) 'The microbiome and cancer: what is the real relationship?' *Ther Adv Med Oncol*, 7(6), pp.349-364.
- van der Meulen, T. A., Harmsen, H. J., Boots, A. M., Joosten, L. A. (2017) 'The intestinal microbiota as a modulator of autoimmunity in rheumatoid arthritis'. *Curr Opin Rheumatol*, 29(2), pp.184-191.
- Vaughn, A. R., Covington, J., Sivamani, R. K., Davis, D. A. (2017) 'Effects of diet on psoriasis and atopic dermatitis: A systematic review'. *J Am Acad Dermatol*, 77(3), pp.565-572.e1.
- Vindigni, S. M., Frick, J. S. (2018) 'The intestinal microbiome, barrier function, and the influence of nutrition'. *Nutrients*, 10(12), pp.1930.
- Vlamakis, H., Kolodziejczyk, A. A., Zhao, J., Iber, D., Xavier, R. J. (2019) 'Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis'. *Gastroenterology*, 156(3), pp.755-768.e4.
- Vogt, J. A., Finlay, B. B. (2012) 'Gut microbiota-host interactions in inflammatory bowel disease: what is driving the fire?' *Gut Microbes*, 3(5), pp.415-425.
- Volz, T., Biedermann, T., Schanz, O., Röcken, M., Biedermann, T. (2018) 'The skin microbiome, barrier function, and immune regulation'. *J Invest Dermatol*, 138(5), pp.965-974.
- Walker, A. W., Ince, J., Duncan, S. H., Webster, L. M., Holtrop, G., Newbold, C. J., et al. (2011) 'Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota'. *ISME J*, 5(2), pp.220-230.
- Wang, A., Wang, Y., Lyu, M., Xue, Y., Guo, X. (2020) 'Gut microbiota and psoriasis: A systematic review'. *J Gen Intern Med*, 35(1), pp.287-294.
- Wang, J., Thingholm, L. B., Skieceviciene, J., Rausch, P., Kummen, M., Haldorsen, I. S., et al. (2016) 'Genome-wide association analysis identifies variation in vitamin D receptor and other host factors influencing the gut microbiota'. *Nat Genet*, 48(11), pp.1396-1405.
- Wang, L., Huffnagle, G. B., Curtis, J. L. (2017) 'The gut microbiota and the development of allergic disease'. *J Allergy Clin Immunol*, 139(4), pp.1147-1154.
- Wang, T., Hooper, L. V. (2019) 'Mucus barrier, microbiota, and host interactions'. *Mucosal Immunol*, 12(2), pp.209-221.
- Wang, X., Sun, G., Feng, T., Zhang, J., Huang, X., Wang, T., Xie, Z., Chu, X., Yang, J., Wang, H., et al. (2019) 'Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression'. *Cell Res*, 29, pp.787-803.
- Weingarden, A. R., Vaughn, A. R. (2017) 'Role of diet in modulating gut microbiota and its impact on atopic dermatitis'. *J Allergy Clin Immunol*, 139(3), pp.725-734.
- Weis, S. N., Landis, R. C. (2019) 'The gut microbiome in systemic lupus erythematosus'. *Curr Opin Rheumatol*, 31(5), pp.493-500.
- West, C. E., Jenmalm, M. C., Prescott, S. L., Ben-Amor, K. (2015) 'The gut microbiota and its role in the development of allergic disease: a clinical perspective'. *Clin Exp Allergy*, 45(2), pp.245-253.

- Wiertsema, S. P., van Bergenhenegouwen, J., Garssen, J., Knippels, L. M. (2021) 'The intestinal barrier: regulation by the microbiota and its possible role in the pathogenesis of immune disorders'. *Autoimmun Rev*, 20(2), pp.102720.
- Wu, H. J., Wu, E., Winkelstein, J. A., Yolken, R. H. (2010) 'Association of human herpesvirus 6 variant A and human herpesvirus 7 infections with roseola infantum'. *J Infect Dis*, 201(10), pp.1484-1492.
- Wu, X., Zhou, L., Xu, X., Li, Y., Ning, G. (2017) 'Impact of the gut microbiota on human metabolism'. *Sci China Life Sci*, 60(11), pp.1235-1242.
- Xiao, X., Hu, X., Yao, J., Cao, W., Zou, Z., Wang, L., et al. (2023). 'The role of short-chain fatty acids in inflammatory skin diseases'. *Frontiers in microbiology*, 13, pp.1083432.
- Xu, M. Q., Cao, H. L., Yan, Y. Q., Qin, L. P., Han, S. F. (2019) 'The role of gut microbiota in the pathogenesis of psoriasis'. *Int J Dermatol*, 58(1), pp.1-8.
- Xu, Z., Knight, R., Caporaso, J. G. (2015) 'Community-level comparisons of microbial marker gene surveys'. *Bioinformatics*, 31(14), pp.2327-2333.
- Yang, B., Li, H., Zhou, L., Li, H. (2017) 'Gut microbiota and psoriasis: A systematic review'. *Arch Dermatol Res*, 309(1), pp.1-11.
- Yang, J., Gill, J. B. (2013) 'The human gut microbiota and type 2 diabetes: a complex relationship'. *Gut Microbes*, 4(1), pp.1-10.
- Yao, C. K., Muir, J. G., Gibson, P. R. (2014) 'Review article: insights into colonic fermentation, its modulation and relevance to health'. *Aliment Pharmacol Ther*, 39(10), pp.1079-1093.
- Yao, Q., Eliseev, B. C., Dong, Y. (2017) 'Dietary arginine and gut health'. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 20(1), pp.1-6.
- Yazdi, M. H., Ghasemi, R., Teimouri, A. (2019) 'The effect of probiotics on psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials'. *Complement Ther Med*, 43, pp.1-7.
- Yılmaz, B., Li, H., Fan, R., Karlsson, R., Nielsen, J., Nookaew, I. (2019) 'Gut microbiota-dependent trimethylamine-N-oxide is associated with nonalcoholic fatty liver disease in obese children'. *Am J Clin Nutr*, 110(3), pp.647-656.
- Yılmaz, S., Çelik, H. A. (2017) 'Sedef hastalığında beslenme önerileri'. *Beslenme ve Diyet Kliniği*, 25(1), pp.34-41.
- Yu, L. C., Li, Y. Q., Jia, X. B. (2018) 'Gut microbiota and psoriasis: A systematic review'. *J Dermatol Sci*, 92(2), pp.79-85.
- Zhang, C., Zhang, M., Pang, X., Zhao, Y., Li, M., Kang, C., et al. (2015) 'Structural modulation of gut microbiota in human subjects by dietary fibers'. *ISME J*, 9(8), pp.1861-1871.
- Zhang, H., Zhou, Y., Li, L., Zhang, D., Li, H. B. (2016) 'Gut microbiota in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis'. *J Immunol Res*, 2016, pp.1-11.
- Zhang, J., Li, H., Zhao, Y., Li, H. (2018) 'Gut microbiota and psoriasis: A systematic review'. *J Dermatol Sci*, 92(2), pp.79-85.
- Zhang, L., Li, Y., Jia, X. B. (2019) 'Gut microbiota and psoriasis: A systematic review'. *J Dermatol Sci*, 92(2), pp.79-85.

- Zhang, X., Shen, D., Fang, Z., Jie, Z., Qiu, X., Zhang, C., et al. (2013) 'Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance'. *ISME J*, 8(8), pp.1861-1871.
- Zhao, L., Zhang, F., Ding, X., Wu, G., Lam, Y. Y., Wang, X., et al. (2012) 'Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate body weight gain and metabolic disturbances in diet-induced obese mice'. *ISME J*, 6(8), pp.1591-1601.
- Zheng, D., Liwinski, T., Elinav, E. (2020) 'Interaction between microbiota and immunity in health and disease'. *Cell Res*, 30(6), pp.492-506.
- Zheng, P., Zeng, B., Liu, M., Chen, J., Pan, J., Han, Y., et al. (2016) 'The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-like behaviours in mice'. *Mol Psychiatry*, 24(4), pp.546-557.
- Zhou, L., Xu, X., Li, Y., Wu, X. (2017) 'Gut microbiota and metabolic disorders'. *Gut Microbes*, 8(6), pp.501-515.
- Zhu, L., Zhang, D., Ghosh, S., Wu, H., Zhu, L., Wu, X., et al. (2018) 'Structural changes of gut microbiota in human non-alcoholic fatty liver disease'. *Sci Rep*, 8(1), pp.1-12.
- Zuo, T., Kumamoto, Y., Kiyohara, H., Ohno, H., Hattori, M., Tang, W. (2015) 'Gut flora analysis depicts high-level dysbiosis in the gut microbiota of patients with atopic dermatitis'. *Allergy*, 70(9), pp.1177-1186.

EKLER

EK-1. İNTİHAL RAPORU

MERVE İÇEN TEZ.docx			
ORJİNALLIK RAPORU			
%25	%24	%7	%8
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
BİRİNCİL KAYNAKLAR			
1	acikerisim.sakarya.edu.tr	%7	
	İnternet Kaynağı		
2	turkdermatoloji.org.tr	%4	
	İnternet Kaynağı		
3	dergipark.org.tr	%3	
	İnternet Kaynağı		
4	acikerisim.uludag.edu.tr	%2	
	İnternet Kaynağı		
5	acikbilim.yok.gov.tr	%1	
	İnternet Kaynağı		
6	dergipark.gov.tr	%1	
	İnternet Kaynağı		
7	acikerisim.erbakan.edu.tr	%1	
	İnternet Kaynağı		
8	Çangara, Sabriye Elif. "Ultra işlenmiş sütlerin bağırsak mikrobiyotasında kısa zincirli yağ asitleri oluşumu üzerine etkisinin in vitro incelenmesi", İstanbul Sabahattin Zaim University (Turkey)	%1	
	Yayın		
9	acikerisim.akdeniz.edu.tr	<%1	
	İnternet Kaynağı		
10	www.isarconference.org	<%1	
	İnternet Kaynağı		
11	www.researchgate.net	<%1	
	İnternet Kaynağı		