

SOLUNUM SİSTEMİ VE MİKROBİYOTA



Editörler

Prof. Dr. Arzu Mirici

Doç. Dr. Muzaffer Onur Turan

Uzm. Dr. Pakize Ayşe Turan



TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi

@ 2022 TUSAD | Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği

TUSAD Eğitim Kitapları Serisi – 27

SOLUNUM SİSTEMİ VE MİKROBİYOTA

Editörler: Prof. Dr. Arzu Mirici
Doę. Dr. Muzaffer Onur Turan
Uzm. Dr. Pakize Ayşe Turan

Tüm hakları saklıdır. Telif hakkı sahibinin izni olmaksızın yayının hiçbir kısmı elektronik, mekanik, fotokopi ve benzeri yollarla aktarılamaz, yayımlanamaz ve yeniden kullanımını sağlayan bir sistemde saklanamaz.

Bu kitapta yer alan bilgilerin doğru olması için azami ęaba gösterilmiş olsa da, nihai sorumluluk yazara aittir. Kitaptaki bilgilerin kullanılmasından kaynaklanan hatalardan ya da herhangi bir sonuğtan yayımcılar ve yazarlar sorumlu değildir.

Dizgi: İbrahim Yıkılmaz (iyikilmaz@gmail.com)

Yayınevi: Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği

Yayın Tarihi: 2022

ISBN: 978-605-70455-3-9

EDİTÖRLERİN ÖNSÖZÜ

“Hayvanlar evrimin kreması olabilir ama asıl pasta bakterilerdir.” Andrew Knoll’ün bu cümlesi aslında mikrobiyota kavramının önemini çok güzel özetliyor. Sadece bağırsaklarımızda yaşayan bakterilerin sayısı bile, galakside yer alan yıldızların sayısından fazla! Yani vücudumuzda milyonlarca mikroorganizma bağışıklık sistemimizi şekillendiriyor, bizi hastalıklardan koruyor veya meydana gelen değişiklikler sonucunda daha kolay hasta olmamıza zemin hazırlıyor.

Uzun yıllardır steril olduğuna inanılan akciğerlerde sayı bakımından az, ancak çeşitliliği fazla bakteri türlerinin yaşadığı bilim adamlarınca ortaya konulmuştur. Solunum sistemi mikrobiyotası da, diğer vücut sistemlerinde olduğu gibi, bakteri popülasyonun ve yoğunluğunun varlığı, çeşitliliği ve eliminasyonu arasındaki dengeye bağlı olarak varlığını sürdürmektedir. Pek çok solunum sistemi hastalığı, eliminasyon sistemleri ile mikroorganizma gelişimini sağlayan faktörler arasındaki dengeyi bozarak mikrobiyotayı değiştirmekte, oluşan bu değişiklikler hastalık oluşumu, ilerlemesi ve alevlenmelerin meydana gelmesine sebebiyet verebilmektedir.

Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği’nin (TÜSAD) katkılarıyla hazırlanan bu kitapta, mikrobiyota, konuyla ilgili kavramlar ve solunum sistemi hastalıkları ve mikrobiyota arasında ilişki çeşitli başlıklar halinde irdelenmiş, hazırlanan bölümler, tarafından incelemek, bir kısım düzenlemeler ve sadeleştirmeler sonrası son halini almıştır.

Bu rehberin hazırlanmasında emek ve desteklerinden dolayı, başta değerli yazar kadromuza ve TÜSAD Başkanı Prof. Dr. Ülkü Yılmaz olmak üzere tüm Merkez Yönetim Kurulu üyelerine sonsuz teşekkürlerimizi iletiriz.

Mikrobiyota ve akciğer hastalıkları konularıyla ilgili temel yaklaşımlar ve bilgilerin yer aldığı bu kitap, ülkemizde solunum sistemi mikrobiyotası ile ilgili hazırlanan ilk kitap olma özelliğini taşımaktadır. Bu kitabın, havayolu mikrobiyotasıyla ilgili katacağı temel bilgilerle, okuyucularının akciğer sağlığı ve mikrobiyotası konusunda bilgi birikimlerine katkı sağlayacağını umuyoruz.

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Arzu Mirici
Doç. Dr. Muzaffer Onur Turan
Uzm. Dr. Pakize Ayşe Turan

İÇİNDEKİLER

EDİTÖRLERİN ÖNSÖZÜ.....	iii
YAZARLAR LİSTESİ	ix

BÖLÜM 1

MİKROORGANİZMA İLE İMMÜM SİSTEM ARASINDA FARKLI BİR ETKİLEŞİM; DİSBIYOZİS	1
--	---

Prof. Dr. Arzu Mirici

BÖLÜM 2

ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI VE MİKROBİYOTA	12
--	----

Prof. Dr. Yusuf Aydemir

BÖLÜM 3

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI VE MİKROBİYOTA	17
--	----

Doç. Dr. Muzaffer Onur Turan, Uzm. Dr. Pakize Ayşe Turan

BÖLÜM 4

ASTİM VE MİKROBİYOTA.....	27
---------------------------	----

Doç. Dr. Pınar Mutlu

BÖLÜM 5

İNERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI VE MİKROBİYOTA	37
---	----

Prof. Dr. Funda Coşkun

BÖLÜM 6

AKCİĞER KANSERİ VE MİKROBİYOTA.....	43
-------------------------------------	----

Dr. Öğr. Üyesi Burcu Kılıç, Doç. Dr. H. Volkan Kara

BÖLÜM 7

COVID-19 VE MİKROBİYOTA.....	53
------------------------------	----

Doç. Dr. Ülkü Aka Aktürk

MİKROORGANİZMA İLE İMMÜM SİSTEM ARASINDA FARKLI BİR ETKİLEŞİM; DİSBIYOZİS

Prof. Dr. Arzu Mirici

Çanakkale 18 Mart Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları AD.

Bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar tüm dünyada önemli bir hastalanma ve ölüm nedeni olmaya devam etmekte ve sağlık harcamalarının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Başta Diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi kardiometabolik hastalıklar olmak üzere kronik hava yolu hastalıkları, inflamatuvar eklem ve bağırsak hastalıkları, nörodegeneratif hastalıklar ülkemizde ve dünyada ölümlerin %90'ından ve sağlık harcamalarının en az üçte ikisinden sorumlu tutulmaktadır. Diğer taraftan iş gücü kaybı ve erken ölümler ile de ülke ekonomilerini ve insan sağlığını en büyük tehditlerinden biri olma konumundadır. Hastalığa yol açma, mortaliteye neden olma ve ekonomik etkileri dışında bu hastalıkların en önemli ortak yönü kronik inflamasyon sonucunda gelişmeleridir.

Gerçekten de kronik inflamasyon diabetten hipertansiyona, astımdan psöriasis bütünü bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların ortak noktasıdır. Bu hastalıkların tanım ve patogenetik süreçlerine bakıldığında; “anormal inflamasyon”, ya da “yeterince açıklanamamış” ifadelerine sıklıkla yer verildiği görülmektedir. Kronik inflamasyonun sürüp giden bir tehdide karşı adapte olmakta zorlanan immün sistemin adeta bozuk yanıtından, bir immün disfonksiyondan söz edilmektedir. Kronik inflamatuvar immün yanıtın pek çok hastalığın gelişimindeki bu olağandışı ve belirsiz hali son yıllarda binlerce çalışmanın konusu olmuştur. Kronik inflamasyonun yalnızca doğuştan ve adaptif immün sistemin fonksiyonu olmayıp, fakat aynı zamanda bu süreci etkileyen pek çok faktörün olduğu ortaya konmaktadır. Bu faktörlerin başında mikrobiyota, pro-inflamatuvar beslenme ve yaşam tarzı, farklı nedenlere bağlı (toksik, nütrisyonel ve hormonal) immünmodülasyon gelmektedir (1).

Mikrobiyota, belli bir alanda yaşayan mikroorganizma topluluğu olarak tanımlanabilir. İnsan bedeninden farklı organ ya da bölgeleri farklı mikrobiotaları olduğu bilinmekte ve bu farklılıklarla ilgili bilgiler her geçen gün artmaktadır. Flora/mikrobiota ve mikrobiyom zaman zaman benzer anlamda kullanılsa da mikrobiyom hem mikroorganizmaları, hem de konak hücrelerini ve karşılıklı etkileşimlerini yöneten tüm canlı ve cansız yapıları birlikte tanımlamak amacıyla kullanılmaktadır. Kuşkusuz bu etkileşim sonucu her iki tarafta da yeni özellikler ortaya çıkabilmekte ya da varolan fonksiyonlarda kayıp olabilmektedir. Bu nedenle mikrobiyota bir kentin nüfusunu oluşturan etnik grupların dökümü olarak

tanımlanabilirken, mikrobiyom bu etnik kökenlere mensup bireylerin etkileşim sonucu ortaya koydukları yaşam kültürü olarak tanımlayabiliriz.

İnsan vücudunda mikroorganizmalarla immün sistem ilişkisi farklı şekillerde gelişebilir. Hastalığa yol açmaksızın vücudun herhangi bir bölgesine yerleşmiş olan bakterilerin varlığı uzun yıllardır biliniyordu. Ancak geleneksel kültür yöntemleriyle bu konuda elde edilen bilgiler kısıtlı idi. Son yıllarda gerek PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) amplifikasyonu ve 16S-rRNA gen sekanslama yöntemlerindeki gelişmeler, mikroorganizma topluluklarının büyüklüğü, yaygınlığı ve kompozisyonu hakkındaki bilgilerimizi artırmaya devam etmektedir.

Moleküler biyolojideki özellikle omik teknolojilerindeki gelişmelerle, mikroorganizmaların yalnızca türleri hakkında değil aynı zamanda ürettikleri, üretilmesine katkıda buldukları proteinlerin ve genel olarak metabolitlerin de saptanması mümkün olmaktadır. Böylece mikrobiyal proteinler tarafından kodlanan genleri ve bu genlerin fonksiyonları incelebilmekte ve insan mikrobiyomunun etkileri izlenebilmektedir.

Akciğer Mikrobiyotası

Akciğer mikrobiyotasının oluşumu özel olarak çok fazla çalışılmamış olsa da vücudun diğer kısımlarındaki mikrobiyotaya benzer tarzda oluştuğu düşünülebilir (2). İntrauterin hayatta tamamen akciğerleri dolduran amnion sıvısının, yakın zamana kadar steril olduğu sanılıyordu. Daha sonra amnion sıvısı ve plasenta örneklerinde bakteriyel DNA saptanması bunun doğru olmadığını göstermiştir. Doğumdan hemen sonra vücudun birçok yerinde yapılan incelemede; mikrobiyotanın doğumun şekline de (vaginal ya da sezaryan) bağlı olmak üzere annenin mikrobiyotasına (vaginal ya da deri) benzediği gösterilmiştir. İlk 2-3 yıl içinde giderek, çevresel faktörlere, beslenme şekline, günlük bakım özelliklerine, antibiotik kullanımına ve sürekli birlikte yaşadığı kişilere bağlı olarak değiştiği, erişkin mikrobiyotasına benzemeye başladığı ileri sürülmektedir.

Mikrobiyotayı etkileyen faktörler

Erişkin dönemde yaşa, beslenme şekline ve hastalıkların varlığına bağlı olarak mikrobiyotanın değiştiği bilinmektedir. Herhangi bir bakteri topluluğunun varlığı, bakterinin bölgeye gelmesi, bölgeden uzaklaştırılması ve lokal üreme gibi üç özelliğin dengesine bağlı olarak gelişir. Akciğer mikrobiyotasının en önemli kaynağı orofaringeal aspirasyonlardır. Bu yolla taşınan mikroorganizmalar, uygun PH, oksijen ve besin kaynakları bulurlarsa üreyebilirler. Ortamdaki diğer mikroorganizmalarla kompetisyon ve lokla immün hücrelerin varlığı ve niteliği de üremeye etkili olan faktörlerdendir. Bakterilerin varlığını sürdürdürebilmesindeki dengenin diğer önemli bileşeni ise; eliminasyondur. Akciğerin savunma mekanizmaları olan öksürük, mukosilyer klirens ve immün sistemin diğer fonksiyonları mikroorganizmaların eliminasyonunu sağlar.

Akciğer mikrobiyotası nispeten küçük bir topluluktur. BAL (bronko-alveolar lavaj çalışmalarında ağız boşluğundan 100-1000 kat, gastrik aspiratlardan 10-100 kat daha fa-

MİKROORGANİZMA İLE İMMÜN SİSTEM ARASINDA FARKLI BİR ETKİLEŞİM; DİSBIYOZİS

kir bir bakteri topluluğuna sahip olduğu anlaşılmıştır. Sağlıklı akciğer mikrobiyotasında, özellikle Bacteroidetes, Firmicutes filiaları en baskın olanlarıdır. Onları Proteobacteria, Fusobacteria, Actinobacteria filumları izler. Cins olarak Prevotella, Veillonella, Streptococcus en baskın taksonlardır. Erişkin bireyde mikrobiyota, genetik ve bazı çevresel faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Mikroorganizma, özellikle bakteri ve mantar topluluklarının kompozisyonunun bozulması, bir yandan sağlıklı mikroorganizmanın vücuda yararlı fonksiyonlarında eksikliğe yol açarken, diğer yandan yeni durumun immün sistemle etkileşerek kronik inflamatuvar hastalıkların oluşumuna katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir (3).

Disbiyozis - subklinik enfeksiyon -persistan kolonizasyon

İnsan vücudunda mikroorganizmaların varlığı halinde en bilinen etkileşim biçimlerinin enfeksiyon gelişimi ve kolonizasyon olduğu bilinmektedir. Ancak son yıllarda her iki durumun dışında disbiyozis adı verilen yeni ve farklı bir etkileşim biçiminin varlığı dikkati çekmeye başlamıştır. **Tablo 1**'de disbiyozisin diğer etkileşim biçimlerinden farkları listelenmiştir. Akut olmayan ve çoğu kez olumsuz yönde etkilere sahip olan bu konak-mikroorganizma etkileşimi, kronik inflamasyonun ortaya çıkmasından sorumlu tutulmaktadır. Bu inflamatuvar değişiklikler, Diabetes mellitus da olduğu gibi **metabolik**, astımda ve atopik dermatit de olduğu gibi **alerjik** ya da kronik eklem hastalıklarında olduğu gibi **oto-immün** karakterde olabilmektedir (4).

Tablo 1: Mikroorganizma konak ilişkisinin türleri

Mikroorganizma varlığı	Süre	Lokal doku hasarı	Lokal inflamatuvar yanıt	Sistemik sonuç	Örnek
Kolonizasyon	Uzun	Yok/minimal	Yok/minimal	Yok/hastalığa özgü/opportunistik	Allerjik hastalık ya da vaskulitte <i>Staph. Aureus</i> ile sinüs kolonizasyonu
Disbiyozis	Uzun	Yok Minimal	Yok/minimal	Önemli/baskın	Belirgin gastrointestinal semptomu olmaksızın yorgunluk /kognitif bozukluk
Enfeksiyon	Akut, subakut	Patolojik	Ciddi	İnflamatuvar yanıtla sekonder	Süperatif farengit

Disbiyozis'in lokasyon bazlı subtipleri

İnsan vücudunda; neredeyse her organ ya da dokunun kısmen farklı bir mikrobiyota özelliğine sahip olduğu, hatta bazı dokuların, örneğin derinin farklı bölgelerinin farklı özelliklere sahip olduğu bildirilmektedir. Bu doku ve organların yüzeyleri ve mikroorganizma popülasyonları açısından önemine göre bir sıralama yapmak gerekirse; en yaygın

bilinen ve üzerinde en fazla araştırma yapılmış olan **gastrointestinal** sistem mikrobiyotasıdır. Bunu **orodental, naso-respiratuar, genito-üriner, dermal**, mikrobiyota istasyonları izlemektedir. Bunun dışında çeşitli **organ ya da dokuların** hatta mikrobiyotası, **bireyin çevresindeki** mikrobiyota ve nihayet mikroorganizmaların **mikrobiyal kolonizasyonu** olmak üzere sekiz ayrı lokalizasyondan söz edilmektedir. Bu lokalizasyonlarda mikroorganizmaların kabaca anaerobik olandan aerobik ve fungal organizmalara doğru değişim göstermesi halinde disbiyozisten sözedilmektedir. Zira bakteri çeşitliliğindeki gelişmeler immün sistemi etkileyerek ve çoğu zaman fonksiyonların bozarak kronik ve daha önemlisi mal-adaptif bir inflamasyona neden olmaktadır (5).

Disbiyozis immün sistem ilişkisinde majör moleküller

Disbiyotik floranın immün sistemle etkileşime girmesi neden olan bazı moleküller tanımlanmıştır. Bunlar majör bakteri formlarından; gram negatif bakterilere ait olan lipopolisakkaritler, gram negatif bakterilere ait ürünler ve duvarsız bakteriler başta olmak üzere, bakteri DNAsı, süperantijen ve bazı metabolitlerdir (5).

Gram negatif bakterilerden endotoksinler (lipopolisakkaritler, LPS); gram negatif bakterilerin etrafı lipid ve polisakkaritten oluşan bir tabaka ile çevrilmiştir. Bu tabaka bakteriye karşı geliştirilen patolojik ya da toksik inflamasyonun başlıca mediatörüdür (6). Bakterinin içinde ve endogen olarak üretildiği için endotoksin olarak adlandırılır. Bakterinin yokluğunda bile; örneğin deneysel olarak inflamasyon geliştirmek amacıyla kullanıldığında immün sistemi etkilediği gösterilmiştir. Bu etkiler; sepsisi taklit eden akut inflamatuvar yanıtı başlatma; bağırsak geçirgenliğini arttırma; karaciğerdeki detoksifikasyonu engelleme; ve kan-beyin bariyerini etkileyerek nöroinflamasyona yol açma şeklinde sıralanabilir. Özellikle psöriasis ve reaktif artrit olgularında LPS kökenli semptom artışları çok sayıda araştırmaya konu olmuştur (7).

Gram pozitif bakteri ürünleri; Teikoik asit, peptidoglikanlar ve eksotoksinler; bakterilerin çevrelerine eksotoksin ve inflamasyona neden olabilecek bazı toksik maddeler salgıladıkları ve bakteri ölümü halinde de bu maddelerin serbest kalarak ortama yayıldığı bilinmektedir. Bakterinin yapısında bulunan onun şekline bölünmesine, antibiyotik direncine ve inflamasyon süreçlerinin belirlenmesine katkıda bulunan teikoik asit ve benzeri maddeler de dysbiyotik süreçte rol oynayan önemli mikrobiyal moleküllerden sayılmaktadır (8). Gram pozitif bakterilerin bu süreçte rol oynayan bir başka ürünü de peptidoglikanlardır. Hücre duvarının önemli bir komponenti olan peptidoglikanlar örneğin A grubu streptokokların kırgınlık ateş, tenosinovit ve immünkompleks hastalığı olan kriyoglobulinemi oluşturmalarına neden olmaktadır. Psöriasisde ve romatoid artrit de hem streptokok hem de stafilokoklara ait peptidoglikanlara karşı gelişen antikorların saptanması dikkati çeken çalışmalar olmuştur (7).

L-form, pleomorfik, hücre duvarı yetersizliği olan bakteriler; Dış duvarları olmadığı için boyanma özelliklerine göre tanımlanamayan zor görülen, zor anlaşılan aynı zamanda kültürü ve ortadan kaldırılması da zor olan ama etkileri itibarıyla göz ardı edilmesi

imkansız olan bir gruptur. Psöriazis, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, Sistemik Lupus da bu tür bakteri varlığı ile hastalık gelişimi arasında ilişkiyi ortaya koyan çok sayıda araştırma yapılmıştır (7).

Bakteriyel, viral ya da bakteriofaj DNA'sının; gram negatif bakterilerin endotoksinleriyle oluşan yanıtı benzer bir proinflatuar yanıt geliştirdiği, antikor oluşumuna yol açtığı bilinmektedir (8). Hatta bunun en belirgin örneği, Sistemik Lupus'da hastalığın patolojik belirtisi olan anti-DNA antikorları ile tanımlandığı yaygın olarak kullanılan bir bilgidir. Bu hastalarda kandan bakteri DNA larını temizleme yetenekleri bozulduğu için, bakteri DNA sına maruz kaldıklarında uzun süreli bir pro inflammatuar uyarı ve oto immünite gelişiminden söz edilmektedir.

Süperantijenler; Virüs, bakteri ve fungusların çoğu, düzensiz proinflatuar yanıt geliştirebilen, süperantijen olarak tanımlanan nonspesifik moleküller geliştirebilir. Süperantijenlerin en belirgin özelliği poliklonal T ve B hücre aktivasyonunu sağlayarak, çok sayıda sitokin ve çeşitli inflammatuar mediatörlerin salgılanmasına yol açabilmesidir. Endojen, eksojen ve B-hücre süperantijeni şeklinde olabilirler (9).

Antimetabolitler; birçok bakteri ya da maya hücresi insan hücrelerinde metabolizmayla etkileşime giren moleküller oluşturabilirler. Bu moleküllerin en bilineni D-laktik asittir. İnsandaki Levo-isomeri L-Laktik asit gibi çalışarak birçok metabolik yolağı etkilediği bilinmektedir (10). Bunun dışında **amonyum, triptamin, tiramin, oktopamin, merkaptatlar, aldehitler, alkol, tartarik sit, indolpropionik asit, indolasetik asit, skatol, indol, putreskin, cadaverin** de diğer anti metabolitlerdir.

Yararlı moleküller ve moleküler imzalar; bakterilerin sağlıklı bireyde çok sayıda görevi olduğunu ve bunların yerine yetirilmesinin homeostazide önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bakterilerin oluşturduğu bazı işaret ve maddelerden oluşan bir karışımın inflamasyon başta olmak üzere immün yanıtın pek çok yerinde etkin olduğu bilinmektedir. Bu maddelerin de en bilinen örneği butiratın anti inflammatuar, immünmodülatuar etkileri ve mitokondrileri destekleyici özellikleri ve epigenetik açıdan yararları çalışmalarından gösterilmiştir (11).

Disbiyoziste İmmün sistemde hastalık geliştirici yönde ortaya çıkan değişiklikler

Mikroorganizma popülasyonu çeşitliliğinin disbiyozis yönündeki değişimi immün sistemi çeşitli noktalarda etkileyerek, sistemin bozulmasına ve/veya yeni duruma adapte olamamasına (mal-adaptif) neden olmaktadır. Bu konuda 20'den fazla patogenetik mekanizma üzerinde çalışmalar yapılmıştır.

- 1- *Mukosa geçirgenliğinin artması:* Bu konu yaygın olarak intestinal permeabilite artışı açısından çalışılmıştır. Ancak mikroorganizmaların varlığına göre nazal, bronşiyal, genital mukosanın ya da cilt geçirgenliğinden söz edilebilir. Mikroorganizmalardan kaynaklanan pek çok maddeye bağlı olarak epitel hücrelerin

- aralarında bulunan transmembranal proteinlerin zarar görmesi bu mukosal geçirgenliğin en önemli nedenidir. Epiteldeki bu permeabilite artışı hem alerjik hem de alerjik olmayan antijenin mukosa altına ulaşması açısından çok belirleyici olmaktadır (12).
- 2- *Doğuştan (innate) immünitenin aktivasyonu*; Tool-like reseptörler, NF-KB aktivasyonu, Kalıp tanıma reseptörleri (PRR), PAMP (Patojen ilişkili moleküler kalıp), DAMP (hasar ilişkili moleküler kalıp) gibi sistemlerin mikroorganizma kökenli moleküller tarafından etkilenmesi söz konusu olabilir (13).
 - 3- *Mitokondriyal disfonksiyonu ve mTOR aktivasyonu*; Disbiyozis ve aşırı bakteri üremesi sonucunda mitokondrilerde hiperpolarizasyona ve mTOR aktivasyonuna neden olmak suretiyle inflamasyonun ve oto-immünitenin tetiklenmesine yol açabilir. Mitokondrilerdeki hiperpolarizasyon, serbest oksijen radikallerinin ve dolayısıyla inflamatuvar yükün artmasına neden olmaktadır. mTOR aktivasyonu da antiinflamatuvar etkili Treg hücrelerini baskılayacak olan Th17 inflamatuvar hücrelerinin artışına yol açabilmektedir (14).
 - 4- *Moleküler mimikri, çapraz reaksiyon*; Moleküler mimikri, aminoasit sekanslarının insan ve bakteri arsında paylaşılması halidir. Çapraz reaksiyon ise mikrobiyal ve insan ait sekanslarda beklenen sorumlu immün yanıtıdır. Böylece herhangi bir mikroorganizmaya karşı gelişen antikor yanırımının insan hücrelerine karşıda gelişebilmesi sözkonusudur.
 - 5- *Oto-antijenin sunumunun, işlenmesinin ve üretiminin artması*; İmmün sistem mikroorganizmaların varlığını farkettiğinde, antijen sunumu ve işlenmesi süreçlerini hızlandırarak antijen kaynağını yoketmeyi amaçlar. Bu durum akut enfeksiyonlar için yararlı olsa da kronik, sessiz ve devam eden enfeksiyonlarda otoantijen sunumunu ve işlenmesini de artırdığından oto-immün hastalıklara zemin hazırladığı anlaşılmaktadır (2).
 - 6- *Bystander aktivasyon*; İmmün sistem vücudun kendi hücrelerine saldırıda bulunabilme ve oto-immün hastalık geliştirme kapasitesine sahiptir. Bu potansiyel olarak oto-reaktif hücreler sessiz ya da dormant olarak tanımlanabilir. Bir anlamda stand by pozisyonunda oldukları düşünülebilir. Bu hücrelerin süperantijen varlığı, moleküler mimikri, immün kompleks oluşumu ve xenobiotik immünotoksitenin neden olduğu inflamasyon kaskatı yoluyla deyim yerinde ise uyandırıldığı söylenebilir (9).
 - 7- *Haptenizasyon ve neoantijen oluşumu*; Antijenik özelliği olmayan bir insan hücresi, yine non-antijenik karakterdeki bir mikrobiyal hücreyle bağlanarak hapteneze olabilir ve bir immünolojik reaksiyonu başlatabilir. Haptenizasyon, virüslere bağlı olarak gelişen oto-immün hastalıkta ya da Stafilokokların katıldığı ANCA-ilişkili vaskulit (eski adıyla Wegener Granulomatosisi) tablolarında etkili mekanizma olarak karşımıza çıkmaktadır.

- 8- *İmmünkompleks oluşumu ve depolanması*; Humoral immün sistemin herhangi bir mikroorganizma ya da gıda allerjini ile savaşmak için antijen ile antikoruna bir araya getirdiği polimerik bileşim immün kompleks olarak tanımlanabilir. Patogen mikroorganizmanın vücuttan temizlenmesi ve yokedilmesi için önemli bir mekanizmadır. Ancak immün kompleksler iki önemli soruna yol açarlar Bunlar kandan temizlenmelerinin zorluğu diğeri fazla olunca deri ve immün sisteme çökerek birikmeleridir.
- 9- *Yetersiz disbiyozis-faydalı bakteri eksikliği*; Yararlı bakterilerin mutlak ya da görece yetersiz olması, immün disregülasyon, sistemik inflamasyon ve inflamatuvar disbiyozisi artırabilir. Burada yararlı bakterilerin bazı fonksiyonlarının yeterince yerine getirilmediğini düşünmek gerekir. BU fonksiyonlar; mukosa bütünlüğünün sağlanması, epitel hücreleri için yakıt niteliğinde olan butirat eksikliği, hafif asidik bir PH sağlanması, özellikle bağırsakta mikrobese emiliminin sağlanması, bazı probiyotik bakterilerin ortak çalışarak karbonhidratların laktat asetat ve daha sonra da bütirata çevrilmesinin sağlanmasıdır.
- 10- *Mikrobiyal hipersensitivite*; Bazı mikroorganizmalar immün sistemi sıradan bir anti-mikrobiyal immün yanıtta çok tipik bir allerjik yanıt verecek şekilde uyabilirler. Örneğin Mycobacterium tüberkülozisin özellikle plevral hastalıkta bu şekilde hareket ettiğine dair bilgiler vardır.
- 11- *Detoksifikasyonun engellenmesi*; Klinikte kimyasal toksik maddelerin birikmesi suretiyle immün sistemi etkileyebilecekleri kabul edilir. Genel olarak pestisitler ve özelde de vinil klorit, civanın sistemik lupus ve skleroderma gibi oto-immün olabilecek hastalıklardaki ilişkileri ortaya konulmuştur. Esas olarak toksik maddelerin etkisi dört başlıkta ele alınabilir. Bunlar Sitokrom P450 yani detoksifikasyonun birinci fazının inhibisyonu, detoksifikasyonun ikinci fazında dekonjugasyonun ve enterohepatik resirkülasyonun bozulması, İntestinal permeabilite artışı ve konstipasyondur. Özellikle toksik yük ile konstipasyon arasında çift yönlü bir ilişki olduğu bilinmektedir. Bağırsak içeriğinin daha uzun süre kalması toksik emilimin artmasına yol açarken; aşırı disbiyotik bakteri üremesi hidrojen sülfid gelişimine neden olarak bağırsak motilitesini azaltmakta ve elektron transportunu durdurmaktadır.
- 12- *Bakterial proteazlara bağlı zararlar*; Mukosal yüzeyde bulunan bakteriyel ya da fungal kaynaklı proteazlar sekretuar IgA kaybına yol açarak suretiyle lokal immünitenin bozulmasına yol açabilirler. Örneğin genito-üriner sistemde tekrarlayan mikotik enfeksiyonların sadece sekretuar IgA'nın değil aynı zamanda Keratin ve kollagen kaybına da yol açtığı gösterilmiştir.
- 13- *Glitoksinlerle immün supresyon*; Candida albicans ve Aspergillus fumigatusun mikotoksin oluşturarak immüniteyi özellikle fagositozu baskıladığı bilinmektedir. Astım ve kistik fibrozis olgularında kolonize mikroorganizmaların bu şekilde inflamasyon sürecine katkıda buldukları düşünülmektedir.

- 14- *Gıdalardan, çevreden ve endojen kaynaklı mikotoksinler*; Maya mantarları ve fungusların oluşturduğu metabolik artıklar, toksik ve metabolik etkilere yol açan mikotoksinler olarak adlandırılır (1). Gıdalar özellikle de tahıllarında mikotoksin içerdiği ve bu yolla akut klinik tablolar yanında mikotoksin ilişkili hastalıklar olarak adlandırılan bir dizi hastalığa yol açtığı bildirilmektedir. Bunlar özellikle gastrointestinal sistem maligniteleri, çocuklarda büyüme gelişme geriliği, nöral tüp defektleri ve renal hastalıklardır. Dünyanın her yerinde sinüslerde fungal kolonizasyonun kronik sinüzit varlığına bakılmaksızın çok yüksek olduğu, bunun da immünsupresif, proinflatuar, endokrinolojik, nörotoksik etkileri yanında mitokondri ve metabolizma açısından zararlı olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır.
- 15- *Biofilm ve quorum sensing*; Biofilm oluşumu, bakterilerin polimerik jel kıvamında bir madde salgılayarak çevreden kendilerini korumaya çalışmasıdır. Bu tabakanın antimikrobiyal ve dezenfeksiyon direnci açısından önemli olduğu düşünülmektedir. Quorum sensing -Çevreyi algılama- ise bakterilerin bir takım sinyal molekülleri üreterek birbirleriyle haberleşme halidir. Bazı bakterilerin bu yolla kendi sayılarının bile farkına varabildiği bildirilmiştir.
- 16- *İnflamasyon ve mikrobiyal proteazlara bağlı olarak sindirim enzimlerinin yetersiz salgılanması*; *Daha çok gastrointestinal sistem mikrobiyotası için geçerli bir etkileşim biçimidir. Ancak en geniş mikroorganizma popülasyonuna sahip alan olması nedeniyle bu etki önemlidir.*
- 17- *Ağrı ve depresyona santral duyarlılığın artması*; *Bu etki de daha çok gastrointestinal mukosadaki mikroorganizmalar için immün sistem arasında gelişen ilişkiye bağlı olarak gelişir.* Ancak sonuçları itibarıyla özellikle fibromyalji, osteoartrit, başağrısı, temporomandibüler eklem hastalıkları, diş ağrısı ve visseral ağrı gibi pek çok klinik tabloda rol oynar. Özellikle lipopolisakkaritlerin mikrogliya hücrelerinden ekstrasellüler ATP salınımını artırarak, astrositlerin glutaminerjik nörotransmisyonunu tetiklediği ve böylece nörokortikal uyarılma kapasitesini artırdığı bildirilmiştir. Bu durum ağrıya, depresyona, yorgunluk, migren ve ataklara zemin hazırlamaktadır.
- 18- *Disbiyozise bağlı endokrin disfonksiyon*; Hormon sistemlerinin immün sisteme etkileri uzun yıllardır araştırılmaktadır. Kortizon, Testesteron, DHEA (dehidroepiandrosteron) gibi hormonlar inflammatuar immün yanıtı baskılayarak; prolaktin, östrojen ve insülin ise pro-inflatuar etkili hormonlar olarak kabul edilir. BU ilişki farklı şekillerde gelişebilir. Ya Endokrin bir bozukluk immün sistemi, özellikle oto-immünite yönünde etkilenebilir ya da sistemik inflamasyon endokrin bozukluğu belirgin bir hale dönüştürebilir. Bazı durumlarda ise kronik disbiotik flora, subklinik inflamasyon ve bakteriyel toksinler, hem endokrin bir disfonksiyona hem de inflamasyona zemin hazırlayabilir.

- 19- *Epigenetik disbiyozis*; Disbiyozisin etkilerini epigenetik değişikliklere yol açmak surtiyle gösterdiği durumdur. Burada farklı mekanizmalar devreye girmektedir. Çiftsarmallı virüs DNAsının doğrudan insan DNAsına integrasyonu; retroviral integrasyon; DNA metilasyonu ve histon asetilasyonu gibi epigenetik mekanizmalara mikroorganizmaların etki etmesi; periferik immün hücrelerde epigenetik değişiklik oluşması başlıca mekanizmalardır.
- 20- *Vit D yetersizliği*; D3 vitamini, reseptörleri aracılığı ile hem doğuştan hem de adaptif immün sistemi desteklemektedir. Etki mekanizmaları arasında NF-KB yi baskılamak suretiyle inflamasyonu azaltmak, antimikrobiyal peptidlerin serbestleştirilmesini sağlayarak viral replikasyonu azaltmak ve kansere ve pek çok mikroorganizmaya karşı immünite geliştirmek sayılabilir.

Akciğerde Mikroorganizma immün sistem ilişkisi

Bütün bu etkileşim yollarının akciğer hastalıklarında etkilerinin ortaya konulması, mikrobiyotanın patogenezdaki rolünün anlaşılmasına ve hatta tedavi hedefi olarak araştırılmasına yol açmıştır. Pek çok mikrobiyota istasyonunda olduğu gibi trakebronşial alanda da bakteri popülasyonunun varlığı ve çeşitliliği mikrobiyotanın oluşu ile eliminasyonu arasındaki dengeye bağlıdır. Akciğer mikrobiyomunun başlıca kaynağı, üst solunum yolundan subklinik mikroaspirasyonlardır. Diğer kaynaklar ise solunum havası ve üst gastrointestinal sistemden gastrik içeriğin minimal aspirasyonlarıdır. Mikroorganizmaların yaşamlarını sürdürmeleri ve sistemden elemine edilmeleri bazı koşullara bağlıdır. Eliminasyon için öksürük ve mukosilier temizleme gibi mekanizmalar yanında doğuştan immün sistem adını verdiğimiz nonspesifik mekanizmalar devreye girerler. Ancak mikroorganizma popülasyonunun büyüklük ve çeşitliliğini belirleyecek olan faktörler daha çok gelişmelerini sağlayan faktörlerdir. Bunlar arasında oksijen, PH, ısı, gerekli besinlere ulaşma, diğer mikroorganizmalarla kompetisyon, konak epitel hücreleriyle etkileşim, ortamdaki immün hücrelerin aktivasyonu önemli rol oynamaktadır. Eliminasyon sistemleri ile mikroorganizmaların gelişimini sağlayan faktörler arasındaki denge hastalık oluşumunu belirlemektedir.

Artan patogen mikroorganizmalar immün sistem hücrelerini etkileyerek bir dizi değişikliğe yol açarlar. Özellikle gram negatif bakterilerin LPS yapıları hem doğrudan hem de dolaylı olarak inflamasyonların aktive olmasına, bazı proinflamatuvar medyatörlerin IL-18, IL-1B salgılanmasına yol açarlar. Böylece patojen-ilişkili moleküler pattern (PAMP) reseptörleri tarafından mikroorganizmaların tanınmasını sağlarlar. Lipopolisakkarit yapılar kalıp tanıma reseptörleri (PRR) için önemli bir bağlantı oluşturmaktadır. Bu reseptörlerin uyarılmasıyla, akciğerdeki immün yanıtı başlatacak hücresel değişiklikler tetiklenebilir. Bu etki bakterinin türüne özgü olduğu düşünülmekte ve farklılıklar göstermektedir. Örneğin sağlıklı akciğerde en sık rastladığımız *Bacteroidetes prevotella*, PRR'lerden Tool-like reseptör-2 (TLR-2) bağımlı düşük dereceli bir inflamasyona yol açarken; KOAH ve astımda sık rastladığımız *Proteobacteria-Hemophilus influenza/Moraxella catarrhalis* türlerinin, benzer reseptör ailesinin katılımı ile ciddi inflamasyona neden olduğu

saptanmıştır (2). *Pseudomonas aeruginosa* ve *Burkholderia* türleri gibi kamçıları olan bazı bakterilerin içerdikleri flagellin sayesinde TLR-5 ile uyarılmasına ve pro-inflamatuar mediatör salınımına yol açtığı gösterilmiştir. Öte yandan bakteri DNA'sının immün hücreleri etkilemesi açısından bakıldığında da akciğerde bulunan her dört türün de (*Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*) NOD2 reseptörlerin aktive ettiği ve bu etkininde bakteri duvarındaki peptidoglikanlarla yönetildiği in vitro olarak gösterilmiştir. Bu mikroorganizma kaynaklı ürünler yanında mikrobiyal kaynaklı bazı metabolizma ürünleri de konak-mikroorganizma ilişkisinde önemli rol oynamaktadır. Bütirat, asetat ve propionat gibi kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) ve bazı aminoasit metabolizması ürünleri bu konuda en çok çalışılan maddeler arasındadır. Kısa zincirli yağ asitleri daha çok gastrointestinal sistemde diet kaynaklı lif varlığında bakteriler tarafından oluşturulsa da bronşial fırçalama örneklerin bu özelliğe sahip bakteri genlerinin ekspresyonuna ait bulgular saptanmıştır. Böylece gastrointestinal sistemde gelişen bir özelliğin diğer mikrobiyota istasyonları ile de paylaşılabildiğine dair tartışmalar oluşmuştur.

Sonuç olarak mikroorganizmalar her zaman insan vücudunda kolonizasyon gibi sessiz ya da enfeksiyon oluşumu gibi belirgin bir etkileşime yol açmamakta, disbiyozis gibi kronik, subklinik ve sistemik inflammatuar immün yanıtla sonuçlanan tablolarında nedeni olabilmektedir. Bu klinik tablolar başlangıçta subklinik, silik ve kolay saptanamayan durumda iken süreç ilerlediğinde bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar olarak karşımıza çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Vasquez A. Textbook of nutrition and functional medicine. 4th ed. 2016
2. Loverdos K, Bellos G, Kokolatou L, Vasileiadi I, Giamarellos E, Pecchiari M, et al. Lung microbiome in asthma: Current perspectives. *J Clin Med* 2019; 8, 1967
3. Wang J, Li F, Tian Z. Role of microbiota on lung homeostasis and diseases. *Sci China Life Sci* 2017; 60.1407-1415
4. Samarkos M, Vaiopoulos G. The role of infection in the pathogenesis of auto-immune diseases. *Current drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 2, 4(1)99-110
5. Bengmark S. Processed foods, dysbiosis, systemic inflammation, unhealth. *Current Nutrition & Food Science* 2013; 9;1-23
6. Manni M, Maestroni GJ. Sympatetic nervous modulation of the skin innate and adaptive immune response to peptidoglycan but not lipopolysaccharide; *Brain Behave Immun* 2008, 22(1);80-88
7. Gyurcsovics K, Bertok L. Pathophysiology of psoriasis. *Pathophysiology* 2003 10(1):57-61
8. Ginsburg I. Role of lipoteicoic acid in infection and inflammation. *Lanxet infect dis* 2002, 2(3):171-179
9. Solanki LS, Srivastata N, Singh S. Superantigens; a brief review with special emphasis on diseases. *Dermatology online journal* 2008; 28(14-2);3
10. Shetty JR et al. Increased D-lactic acid intestinal bacteria in patients with chronic fatigue syndrome. *In vivo* 2009; 23(4);621-628
11. Pisetsky DS, Vrabie IA. Antibodies to DNA; infection or genetic? *Lupus* 2009; 18(13);1176-1180

12. Valenta R, Mittermann I, Werfel T, Garn H, Renz H. Linking allergy to autoimmune disease. *Trends Immunol.* 2009 Mar;30(3):109-16.
13. Zhang Q, Raoof M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W, Brohi K, Itagaki K, Hauser CJ. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature.* 2010 Mar 4;464(7285):104-7.
14. Nagy G, Koncz A, Perl A. T cell activation-induced mitochondrial hyperpolarization is mediated by Ca²⁺- and redox-dependent production of nitric oxide. *J Immunol.* 2003 Nov 15;171(10):5188-97.

BÖLÜM 2

ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI VE MİKROBİYOTA

Prof. Dr. Yusuf Aydemir

Sakarya Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları AD.

SOLUNUM SİSTEMİ VE MİKROBİYOTA:

Bakteriler, arkeler, virüsler ve mantarlar gibi mikroorganizmalar genomları ve metabolitleri ile birlikte üst solunum yolu ve alt solunum yolu boyunca, farklı bölgelerde farklı popülasyonlar ve farklı yüklerde yer alır. Bu mikroorganizmalar, patojenik (hastalığın gelişmesine veya ilerlemesine neden olan veya katkıda bulunan) veya komensal (hastalığa neden olmayan, nötr etkileşimli veya faydalı) olarak sınıflandırılabilir. Solunum yolu hakkında en fazla mikrobiyolojik bilgi bakteriler ile ilgilidir; Bununla birlikte, virüs ve mantarların rollerini gösteren çalışmalar gittikçe artmaktadır (1).

Üst solunum yolundaki bakteri yükü, alt solunum yolundan yaklaşık 100-10000 kat daha fazladır. Burun boşluğunda *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus* ve *Moraxella* cinsinin hakim olduğu, oral kavitenin öncelikle *Prevotella*, *Veillonella*, *Streptococcus* içerdiği, alt solunum yollarında ise *Haemophilus*, *Fusobacterium*, *Neisseria* ve *Corynebacterium*'un hakim olduğu bilinmektedir. Sağlıklı bireylerde bile, üst solunum yolunda bulunan bakteriler (özellikle ağız boşluğu) ve dış ortam mikroorganizmaları alt solunum yollarına mikrobiyal geç, solunum ve mikroaspirasyon yoluyla girebilmektedir. Sağlıklı bireylerde *Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Pseudomonas*, *Haemophilus* ve *Fusobacterium*'un hâkim olduğu bir çekirdek mikrobiyom bildirilmiştir. Bununla birlikte, örnekleme yerine göre alt solunum yolu mikrobiyomlarında önemli farklılıklar vardır (1).

Solunum yolları mikrobiyom çalışmaları halen daha, tekniksel güçlükler içermektedir. Bu sorunlardan birincisi kontaminasyon sorunudur. Çünkü alt solunum yollarını örnekleme için kullanılan teknikler, üst solunum yollarına da maruz kalmayı gerektirmektedir. Üst solunum yolları ile temas, bir "kirlilik" oluşturmakta ve sonuçların yorumlanmasını güçleştirmektedir. Balgam, bronşioalveolar lavaj (BAL) ve akciğer doku örnekleri ile yapılan çalışmalarda, balgam örneklerinin diğer örnek türlerinden anlamlı olarak daha düşük çeşitlilik gösterdiği belirlenmiş ve üst ve alt solunum yollarında ayrı bir mikrobiyota olduğu anlaşılmıştır. İlaveten BAL örneklerinin doku örnekleriyle paralel olduğu ortaya konmuştur. Distal hava yollarında açılan özel kapalı sistemler ve "korunmuş bronkoal-

veolar lavaj ve fırça” yöntemleri akciğer mikrobiyotaya çalışmaları için geçerli ve güvenilir yöntemler olarak doğrulanmıştır (2).

Alt solunum yollarına mikroorganizma yerleşmesinin mikroaspirasyonlara bağlı olduğu düşünülmektedir. Normal kişilerde, akciğer mikrobiyomu değerlendirildiğinde, bazı spesifik bakterilerin göreceli olarak bol miktarda bulunmasına karşın, bunun üst havayollarından kaynaklanıp kaynaklanmadığı bilinmemektedir. Çünkü sağlıklı bireylerde de mikroaspirasyonlar görülmektedir. Bu ikinci önemli sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunun ötesinde, normal bireylerde görülen mikroaspirasyonların, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), Astım, Uyku Apne Sendromu, Kistik Fibrozis (KF) ve kronik akciğer enfeksiyonu olan hastalarda daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu durum hastalıklı bireylerdeki mikrobiyotaya çalışmalarında bir sorun olmaya devam etmektedir. Ayrıca çeşitli çevresel maruziyetler ve sık antibiyotik kullanımı da alt solunum yolu mikrobiyomu üzerine bir etki oluşturmaktadır.

Diğer bir sorun “canlılık” sorunudur. Özel tekniklerle alınan örneklerde, 16 S rDNA PCR teknikleri ile yapılan bu çalışmalar, DNA fragmanlarını yansıtır, ancak yaşayan mikroorganizma olduğunu göstermez. Canlılık sorununu çözmeye daha fazla bilgiye ihtiyaç olsa da, diğer epitelyal yüzeylerde olduğu gibi, akciğerlerde de havayolu mikrobiyotasının immünolojik denge üzerine etkili olduğu kabul edilmektedir (2).

Havayolu mikrobiyotasının solunumsal hastalık gelişimindeki rolü:

Mikroplar havayolu mukozasının bağışıklık cevabını şekillendirmede önemli bir fizyolojik işlev görürler. Çalışmalarda çocukluk döneminde çeşitli mikroorganizmalara maruz kalmanın astım ve allerjiye karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. “Hijyen hipotezi” ile adlandırılan bu görüşe göre kısıtlı mikrobiyal maruziyet Th1/Th2 dengesizliği oluşturmaktadır (3). Fare modelinde zararsız bir *E. coli* suşunun allerjiye karşı koruma yanıtını geliştirdiği gösterilmiştir (4). Çocukluk çağı astımında yaşamın erken döneminde çiftlikte yaşama, evcil hayvan besleme gibi mikrobiyal çeşitliliğe maruz kalmanın, astım riskini azaltan koruyucu bir faktör olduğu gösterilmiştir (5, 6).

Bunun tersine *S. pneumonia*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae* gibi patojenik mikroorganizmalara maruz kalma, astıma yatkınlığı artırmaktadır. Halen sağlıklı bir mikrobiyal maruziyet ile ilgili çok az bilgi vardır. Başka bir deyişle hijyen hipotezinden sorumlu olan risk azaltıcı bakteriler net olarak tanımlanamamıştır.

Sık alevlenme geçiren, KOAH’lı hastalarda, alt solunum yollarında çeşitli patojen bakterilere ait kolonizasyon gösterilmiş, ancak alevlenmelerin bu kolonize bakterilerin çoğalmasına mı bağlı olduğu, yoksa yeni suşlarla mı olduğu kesinlik kazanmamıştır. Daha iyi bilinen ise; KOAH’lı hastalarda artmış patojen bakteri kolonizasyonunun, artmış alevlenme riski ve hızlı fonksiyon kaybı ile ilişkili olduğudur. Mevcut kolonizasyonun doğru alevlenme etkisinin yanında, doğal mikrobiyotada yer alan birçok yararlı mikroorganizmayı baskıladığı düşünülmektedir. Mikrobiyal çeşitliliğin azalması, patojenik mikrobik

yükün arttığı anlamına gelmektedir ve bu durum alevlenmelerle ilişkili bulunmuştur (7, 8).

Havayolu mikrobiyota içeriği:

Oral, nazal, bronşial ve periferik akciğerden elde edilen örnekler karşılaştırıldığında, yukarıda geçen sırayla bakteriyel yükün gittikçe azaldığı, buna karşın çeşitliliğin ise gittikçe arttığı, en fazla türün periferik akciğer dokusunda bulunduğu gösterilmiştir (9). Normal bireylerde mikroorganizma sayısal yükü en fazla üst solunum yollarında ve alta inildikçe azalmakta, mikroorganizma çeşitliliğinin ise, üst solunum yollarına kıyasla en fazla akciğer dokusunda olduğu bilinmektedir.

ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARINDA MİKROBİYOTA

Alt solunum yolu enfeksiyonu olan bir hastada rutin yöntemler bize tüm duruma genel bir bakış sağlayamıyor gibi görünmektedir, çünkü bu yöntemler sınırlı, spesifik ve tipik patojenleri bulmayı ve tanımlamayı amaçlarken, normal flora veya enfeksiyonlara da katkıda bulunan atipik mikroorganizmalar ihmal edilir. Bu düşünceyle pnömoni gibi yüksek mortalite ile seyreden alt solunum yolu enfeksiyonlarında mikrobiyota çalışmaları önem kazanmıştır. Alt solunum yolu örneklerinde bakteri tespitinin; mikro-aspirasyon ile üst solunum mikrobiyotasının sürekli inokülasyonu ile, öksürük ve silier sistemin klirensi arasındaki dengeye bağlı olduğu kabul edilmektedir. Yetişkinlerde sağlıklı akciğerin mikrobiyal bileşiminin üst solunum yolu boşluklarından, özellikle ağız boşluğundan bakteri yayılımı ile oluştuğu bildirilmiştir (10). Çalışmalar, sağlıklı yetişkinlerde alt solunum yollarının mikrobiyom bileşiminin, üst solunum yolları, özellikle de orofarenks ile korele olduğunu, ancak sayıca çok daha düşük olduğunu göstermiştir.

Tıbbi mikrobiyolojinin temel bilgilerinden, ağızda yerleşik floranın önde gelen üyesinin *Streptokok* olduğu, geri kalanını ise bazı gram negatif diplokokların (*Neisseria*, *Moraxella*) oluşturduğu bilinmektedir. Farinks ve trakeada flora ağızda ki benzer, normal bronşlarda ise az sayıda bakteri bulunur. Küçük bronşlar ve alveoller normalde sterildir. Sağlıklı akciğerlerde bronşiyoller ve alveoller, yüzey aktif madde ile kaplıdır ve düşük besin içeriği bakteri üremesini bozar (11). Enfeksiyon durumunda, inflamatuvar yanıtta kaynaklanan yüksek protein içerikli eksüda, bakteriyel aşırı çoğalma için substrat görevi görür.

Çalışmalar, 'kolonizasyon direnci' olarak bilinen kommensal bakteriler tarafından oluşturulan koruma mekanizmalarının kaybının, tek bakteri taksonlarının zenginleşmesini kolaylaştırdığını ve sonuçta solunum yolu enfeksiyonlarına yol açtığını göstermiştir (12). Çalışma popülasyonları ve numunelerdeki farklılıklara rağmen, pnömoni hastalarda bir taksonun hakim olduğu benzer paternler gözlenmiştir. Genel olarak bu hastalar daha az bir çeşitlilik ile, daha yüksek bir *Streptococcus*, *Haemophilus* veya *Moraxella* bolluğu göstermektedir. Zhou ve ark., hastane kökenli pnömonisi olan 101 hastanın balgam örneğinde mikrobiyota analizi yapmışlar, en sık *Streptococcus*, *Rothia*, *Pseudomonas*, *Prevotella*, *Staphylococcus* türlerini tesbit etmişlerdir (13). Toplum kökenli pnömonisi

olan yetişkinlerde ve sağlıklı kontrollerde yapılan bir çalışmada, *Lactobacillales* ağırlıklı olarak *Streptococcus spp.*'nin baskın olduğu orofaringeal mikrobiyota, pnömoni ile ilişkilendirilmiştir (14).

Üst solunum yolu mikrobiyotasını araştıran yakın tarihli bir kesitsel çalışmada, artan yaşın ortak nazofaringeal kommensaller *Corynebacterium*, *Dolosigranum*, *Staphylococcus* ve *Cutibacterium*'un kaybıyla ve *Actinomyces* gibi oral floranın göreceli zenginleşmesi ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum kolonizasyon direncinin azalmasına ve enfeksiyon riskinin artmasına zemin hazırlayabilir (15).

SONUÇ:

Akciğerlerin "steril" olduğu anlayışının, geç ve zor da olsa yıkılması, havayolu mikrobiyota çalışmalarını hızlandırmıştır. Mevcut çalışmalar alt solunum yollarındaki kommensal çeşitliliğin, enfeksiyonlara karşı koruyucu bir kolonizasyon direnci oluşturduğunu, patolojik durumlarda ise bu çeşitliliğin azalarak, baskın patolojik türün hâkim olduğu bir mikrobiyotanın yerleştiğini göstermiştir. Teknik zorluklara rağmen sağlıklı havayolu mikrobiyotasının belirlenmesi, gelecekte; hem akciğer sağlığının sürdürülmesinde, hem de havayolu hastalıklarının yönetiminde yarar sağlayabilir.

KAYNAKLAR:

1. Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol* 1977;31:107–133.
2. Qin J, Li R, Raes J, Meta HIT Consortium. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464:59–65.
3. <https://hmpdacc.org/> erişim:30/08/2017
4. Segal LN, Rom WN, Weiden MD. Lung microbiome for clinicians. New discoveries about bugs in healthy and diseased lungs. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(1):108-16. doi: 10.1513/AnnalsATS.201310-339FR.
5. Wang L, Hao K, Yang T, Wang C. Role of the Lung Microbiome in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chin Med J (Engl)*. 2017 Sep 5;130(17):2107-2111.
6. <https://biolincc.nhlbi.nih.gov/studies/lhmp/> erişim:30/09/2019
7. Budden KF, Shukla SD, Rehman SF, Bowerman KL, Keely S, Hugenholtz P et al. Functional effects of the microbiota in chronic respiratory disease. *Lancet Respir Med*. 2019;7(10):907-920.
8. Segal LN, Alekseyenko AV, Clemente JC, Kulkarni R, Wu B, Gao Z et al. Enrichment of lung microbiome with supraglottic taxa is associated with increased pulmonary inflammation. *Microbiome* 2013;1:19.
9. Brooks C, Pearce N, Douwes J. The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(1):70-7.
10. Nembrini C, Sichelstiel A, Kisielow J, Kurrer M, Kopf M, Marsland BJ. Bacterial-induced protection against allergic inflammation through a multicomponent immunoregulatory mechanism. *Thorax* 2011;66:755–763.
11. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrlander C et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med* 2011;364:701–709.

12. Ege MJ, Bieli C, Frei R, an Strien RT, Riedler J, Ublagger E, et al. Parsifal Study Team. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:817–823.
13. Garcia-Nuñez M, Millares L, Pomares X, Ferrari R, Pérez-Brocal V, Gallego M et al. Severity-related changes of bronchial microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol.* 2014;52(12):4217-23. doi: 10.1128/JCM.01967-14.
14. Aydemir Y, Aydemir Ö, Kalem F. Relationship between the GOLD combined COPD assessment staging system and bacterial isolation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:1045-51.
15. Pragman AA, Lyu T, Baller JA, Gould TJ, Gould TJ, Kelly RF, Reilly CS et al. The lung tissue microbiota of mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Microbiome.* 2018;6(1):7.
16. Venkataraman A, Bassis CM, Beck JM, Young VB, Curtis JL, Huffnagle GB, et al. Application of a neutral community model to assess structuring of the human lung microbiome. *mBio.* 2015;6(1):e02284-14.. doi:10.1128/mBio.02284-14
17. Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med.* 2010;363(23):2233-2247. doi:10.1056/NEJMra0910061
18. Haak BW, Brands X, Davids M, Peters-Sengers H, Kullberg RFJ, van Houdt R et al. Bacterial and viral respiratory tract microbiota and host characteristics in adults with lower respiratory tract infections: a case-control study. *Clin Infect Dis.* 2021;ciab568. doi:10.1093/cid/ciab568
19. Zhou Y, Lin P, Li Q, Han L, Zheng H, Wei Y et al. Analysis of the microbiota of sputum samples from patients with lower respiratory tract infections. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2010;42(10):754-761. doi:10.1093/abbs/gmq081
20. de Steenhuijsen Piters WA, Huijskens EG, Wyllie AL, Biesbroek G, van den Bergh MR, Veenhoven RH, et al. Dysbiosis of upper respiratory tract microbiota in elderly pneumonia patients. *ISME J.* 2016;10(1):97-108. doi:10.1038/ismej.2015.99

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI VE MİKROBİYOTA

*Doç. Dr. Muzaffer Onur Turan
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları AD.*

*Uzm. Dr. Pakize Ayşe Turan
Menemen Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü*

Giriş

Solunum Sistemi ve Mikrobiyota:

Alt solunum yolları uzun yıllar boyunca, sahip olduğu mekanik bariyeri ve lokal bağışıklık sistemi nedeniyle steril olarak kabul edilse de, yapılan araştırmalarda kendine ait bir florası ve mikrobiyotası olduğu tespit edilmiştir. Akciğer mikrobiyotası, üst solunum yolları mikrobiyotasına büyük oranda benzerlik gösterse de bazı farklılıklar da içermektedir. Alt solunum yollarında bakteri yükü ve çeşitliliği daha düşük olmakla birlikte, bu bölgedeki mikroorganizmaların varlığı çoğunlukla mikroaspirasyonlara bağlanmaktadır (1). Akciğerde gelişen bazı patolojik durumlar, normal bireylerde de görülen bu mikroaspirasyonların artmasında ve fizyolojik akciğer mikrobiyomunda değişikliklere ve çeşitliliğin kaybına yol açmaktadır. Bu değişikliklere sekonder gelişebilecek olan patolojik durumlardan birisi de kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ)'dir.

Kronik inflamasyon ve kalıcı havayolu obstrüksiyonu ile seyreden KOAİ gelişiminde rolü olan sigara veya çevresel bir maruziyet, akciğer mikrobiyotasında değişikliklere yol açabilmektedir. Ayrıca kronik maruziyetler dışında sık antibiyotik kullanımı da alt solunum yolu mikrobiyomu üzerine bir etki oluşturmaktadır. Değişen kolonizasyon, patojenik bakteri veya disbakteriyozun neden olduğu inflamatuvar yanıtın, KOAİ'nin ortaya çıkmasında ve gelişmesinde kilit rol oynayabileceği düşünülmektedir. Akciğer mikrobiyotasında meydana gelen bu tarz değişiklikler inflamasyon sürecini etkileyerek KOAİ'ye yatkınlık oluşturabilir (2). Bu mekanizma henüz tam olarak aydınlanmamış olsa da, akciğerdeki disbiyozisinin lokal bağışıklık sistemini etkileyerek inflamasyonun dengesini değiştirip KOAİ gelişim sürecine etki edebileceği düşünülmektedir. Bu süreç içerisinde, sağlıklı kişilere göre bakteri çeşitliliğinde azalma ve patojenik mikroorganizmalarda artış gözlenmektedir (3). Bu durum, ileri KOAİ'lilerde, hafif KOAİ'lilere göre, KOAİ alevlenmelerinde de stabil KOAİ'lilere göre daha belirgin olarak meydana gelebilmektedir.

KOAH gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda alt bronşiyal numuneler (bronş lavajı, fırçalama, bronkoalveoler lavaj (BAL) ve bronş biyopsileri gibi) alt solunum yollarının örneklenmesinde uygun bir yöntem olsa da, düşük yüklü kolonizasyon oluşturan potansiyel olarak patojenik mikroorganizmalar sadece enfeksiyon gibi hastalıklar ve alevlenmeler sırasında bulunabilir. Kültürden bağımsız olarak, akciğer mikrobiyomunun yeni moleküler biyoloji ve sekanslama teknikleri aracılığıyla (16S rRNA geninin dizilenmesi, metagenom-metatranskriptom sekanslanması gibi) incelenmesi KOAH oluşumu ve gelişimi açısından mikrobiyal kolonizasyonun önemini daha iyi irdelemektedir (4). Olası patojenik mikroorganizmaların stabil KOAH'lılarda yaklaşık üçte biri, akut alevlenmelerde de yarısından fazlasında izole edilebileceği belirtilmektedir (4).

KOAH hastaları ve sağlıklı deneklerin akciğer mikrobiyotası arasında çeşitlilik ve bolluk açısından önemli bir fark vardır. Sigaranın mikrobiyomu etkilediği kanıtlanmış olup, sigarayı bıraktıktan sonra geri dönüşümlü bir şekilde mikrobiyotada önemli değişiklikler rapor edilmiştir (5). Sağlıklı bireylerde Proteobacteria, Firmicutes ve Bacteroidetes akciğerlerde öncelikle yer alan bakterilerdir (6). Sigara içenlerin mikrobiyotaları içmeyenler ile karşılaştırıldığında, Firmicutes ve Actinobacteria mikroorganizmasında belirgin artış, Bacteroidetes ve Proteobacteria oranında ise düşüş olduğu gözlenmiştir (7). Sigara içmek ayrıca üst solunum yolu mikrobiyomunu değiştirerek Veillonella'nın daha sık görünmesine neden olabilmektedir (8). Stabil KOAH hastalarında mikrobiyotayı oluşturan majör bakteriler Streptococcus, Corynebacterium, Prevotella, Rothia, Haemophilus ve Neisseria olarak sıralanabilir (9, 10). KOAH'lı hastalardan alınan bronşiyal yıkama örneklerinde Proteobacteria'nın prevalansı (Haemophilus), sigara içen ve içmeyenlerle karşılaştırıldığında daha yüksek olarak bulunmuştur (11). Haldar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, KOAH'lı hastalarda Proteobacteria (Haemophilus ve Moraxella) sağlıklı kontrollere kıyasla en sık ve baskın olan takson olarak görülmüş olup, Firmicutes, Bacteroidetes ise sağlıklı bireylerde baskın mikroorganizmalar olarak gösterilmiştir (12). Bir başka çalışmada ise, Haemophilus ve Moraxella KOAH olmayan kontrollere kıyasla stabil KOAH'ta zenginleşirken, Campylobacter ve Prevotella gibi cinslerin sayısında azalma gözlenmiştir (13). Bu önemli mikrobiyota değişikliklerinin palmitat, homosistein ve ürat gibi metabolitlerin biyosenteziyle ilişkili olabileceği, özellikle palmitatın inflamasyon ve oksidatif stres ile olan bağlantısı nedeniyle bu değişikliğin meydana gelebileceği öne sürülmüştür.

KOAH olmayan sigara içenler ve hafif KOAH'lı hasta grubu arasında bakteri topluluğunun genel kompozisyonu olarak önemli bir fark gözlenmese de, daha ağır KOAH evrelerinde bakteri çeşitliliğinde azalma olabilir. Bu durumun, hastalık ciddiyeti nedeniyle meydana gelen değişiklikler ya da tekrarlanan antibiyotik kullanımına bağlı olduğu düşünülmektedir. KOAH hastalarında hastalığın şiddetine göre *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Moraxella Catarrhalis* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi mikroorganizmalar tarafından kolonize edilir (14, 15). Mikrobiyom bileşimi değişiklikleri (esas olarak Streptococcus, Prevotella, Veillonella, Staphylococcus ve Pseudomonas oranlarında) çeşitli klinik özellikler (bronkodilatör yanıtı, tepe ekspiratuar akımı gibi), semptom yükünün ve fonksiyonel bozulmanın derecesi ile ilişkili bulunmuştur. KOAH'da

Proteobacteria baskınlığının eşlik ettiği daha düşük mikrobiyom çeşitliliği (ağırlıklı olarak *Haemophilus*), KOAH evresinin ileri olması, kan eozinofil seviyesinin düşüklüğü (<100/L) ve artan ölüm oranı ile ilişkili bulunmuştur (16).

KOAH Alevlenme & mikrobiyota

Alevlenme ile giden kronik havayolu hastalıklarında, bakterilerin ve virüslerin rolü kesin olarak belirlenmiştir. KOAH'da da alevlenmelerin büyük çoğunluğundan mikroorganizmalar sorumludur. KOAH'lılarda alt solunum yollarında kolonizasyon gösterilmiş, alevlenmelerin bu kolonize bakterilerin artışına mı, yoksa yeni suşlarla mı bağlı olduğu kesinlik kazanmamıştır (2). KOAH'lı hastalarda artmış bakteri kolonizasyonu, artmış alevlenme riski ve hızlı fonksiyon kaybı ile ilişkilidir; yaşanan her alevlenme gelecekteki yeni bir alevlenmenin risk faktörü olduğu gibi, mortalite ihtimalini de arttıran bir durumdur.

KOAH alevlenme sırasında, stabil KOAH'daki pulmoner mikrobiyal bileşimden farklı olup, mikrobiyal bileşimde *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Moraxella catarrhalis* dominant olarak yer almaktadır (17, 18). Balgam kültürü analizi yapılan bir çalışmada, KOAH alevlenme sırasında ağırlıkta olarak *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ve *H. influenzae* mikroorganizmalarının varlığı gözlenmiştir (19). Sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında, *Moraxella*, *Pseudomonas* ve *Haemophilus*'un KOAH ve akut alevlenmede arttığı gösterilmişken, sağlıklı bireylerde ise *Bacteroides* ve *Prevotella* spp. seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Özellikle *Pseudomonas*'ın alt hava yollarında varlığının ortaya konması, akut alevlenme ile ilişkili olarak bulunmuştur. Alevlenme döneminde mikrobiyota içeriği ile ilgili farklı çalışmalarda farklı sonuçlar da gözlenmiştir. KOAH alevlenme mevcut deneklerde, Firmicutes ve Actinomycete düzeylerinde bir düşüşten bahsedilirken (20), başka bir çalışmada ise, *Proteobacteria* ve Firmicutes seviyelerinde akut dönemde artış gösterilmiştir (21). Alevlenmelerde, Streptokok oranında bir azalma ve *Haemophilus* oranında bir artış bulunması da dikkat çekmektedir.

Alevlenmeler sırasındaki pulmoner mikrobiyal dengesizlik, mikrobiyal kompozisyon dışında, mikroorganizmal yoğunlukta ve çeşitlilikte oluşan değişiklikleri de içerir. Bazı araştırmalarda alevlenmelerin esas sebebinin bakteriyel yükteki artış olmadığı belirtilerek, *H. Influenzae* seviyesinde stabil dönem ve alevlenme döneminde bir değişiklik bulunmaması örnek olarak gösterilmiştir (22). Diğer yandan, KOAH alevlenmenin sık görüldüğü hastalarda *Moraxella* ve *Haemophilus* yoğunluğu seyrek alevlenme ile seyreden hastalardan daha yüksek olarak bulunmuştur (23). Sonuç olarak, alevlenmeler sırasında akciğer mikrobiyomunun stabilitesi özellikle alevlenme sıklığı daha yüksek olan kişilerde daha hızlı bir şekilde bozulmaktadır görüşü hakimdir (24). KOAH akut alevlenmede pulmoner mikrobiyal çeşitlilik de azalmakta olup (25), bu durumun amfizemin derecesi ve CD4+ T hücre infiltrasyonu ile negatif ilişkili olabileceği belirtilmiştir (1).

Alevlenmeler, mikrobiyom bileşimi ve klinik özelliklerdeki farklılıklar açısından bakteriyel, eozinofilik ve viral/diğer endotipler olarak alt gruplara ayrılabilir. Alevlenmelerde *Proteobacteria* ve özellikle *Moraxella* oranlarındaki artışın, artan kan nötrofil sayısı ile ilişkili olduğu görülmüştür (26). Alevlenme olduğu sırada incelenen endotipte, bakteri-

yel alevlenmenin (nötrofilik inflamasyon hakim), eozinofilik alevlenmeye kıyasla (balgam eozinofilleri >%3), Firmicutes oranında önemli bir azalma ve Proteobacteria oranında bir artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13). Bu durum, eozinofilik alevlenmeler sırasındaki diğer tüm alevlenme tiplerine kıyasla, Proteobacteria : Firmicutes oranında da kayda değer bir düşüş olmasına yol açmaktadır.

KOAH alevlenmede veya KOAH açısından profilaksidede kullanılan antibiyotik tedavileri de akciğer mikrobiyotasını etkileyebilir. Ağır KOAH'lı hastalarda uzun süreli azitromisin tedavisinin alevlenmeleri azaltıcı etkisi de mikrobiyota üzerine yaptığı değişikliklerle ilişkili olabilir (2).

Filho ve arkadaşları, alevlenmelerin pulmoner mikrobiyomda değişiklik yapması ile, hastaneye yatış ve 1 yıllık mortalite ile ilgili anlamlı ilişki gösterilmiştir (27). KOAH alevlenmelerde artan ölüm oranı, daha düşük mikrobiyom çeşitliliği ve akut alevlenmelerde artan göreceli Staphylococcus bolluğu ile de ilişkili bulunmuştur (28).

H.influenzae, yüzey antijenini mutasyona uğratarak gen ekspresyonunu değiştirerek KOAH alevlenmesine yol açmaktadır (29). Ayrıca kodladığı IgA proteazın immünoglobulinin işlevindeki koruyuculuğunu engelleyebilir; sonuç olarak epitel bütünlüğü ve bariyer fonksiyon kaybında azalma ile birlikte hava yolunun yeniden şekillenmesine yol açar.

Moraxella catarrhalis KOAH'ın akut alevlenmesine neden olan başka bir önemli patojendir. Moraxella enfeksiyonu amfizem ile yakından ilişkilidir. Artırılmış MMP-9, MMP-12 ve endotelial monosit aktive edici protein-II (EMAPII) ile Moraxella tarafından amfizem gelişimi gerçekleşebilir (30).

Fırsatçı enfeksiyonlardan mantar, stabil dönemde veya alevlenmelerde KOAH'lı hastaların akciğerlerinde kolonize olabilir. KOAH hastalarında özellikle yüksek doz kortikosteroid tedavisi öyküsü olması *Aspergillus fumigatus* kolonizasyonu için bir risk gibi görünmektedir (31). Ayrıca, *A. fumigatus*'a karşı IgE duyarlılığı KOAH hastalarında düşük akciğer fonksiyonu ile ilişkili olarak bulunmuştur (32). Yani özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış, ağır KOAH hastalarında *Aspergillus* ile kolonizasyon riski yüksek olup, bu hastalarda invaziv akciğer hastalığının gelişmesi beklenebilir.

Pneumocystis jirovecii ile kolonizasyonun KOAH ile bağlantısı incelenmiş olup, özellikle HIV ile enfekte kişilerde hava yolu obstrüksiyonu ile *P. jirovecii* varlığı arasında, sigara öyküsünden bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir (33).

Stabil KOAH'ta da saptanabilen virüsler, yarısı KOAH alevlenme vakalarının da yaklaşık yarısının gelişmesinden sorumlu bulunmuştur (34). İnsan rinovirüsü, koronavirüs, grip virüsü ve solunum sinsityal virüsü KOAH alevlenmesine neden olan birincil virüslerdir. Bir çalışmada Rhinovirus enfeksiyonunun KOAH'lı hastalarda mikrobiyota kompozisyonunda değişikliğe yol açtığı, Haemophilus ve Neisseriaceae suşlarını artırdığı, Streptococcaceae, Veillonellaceae ve Prevotellaceae suşlarında ise azalmaya yol açtığı, bu durumun da alevlenme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (35).

Mikrobiyomlar ve havayolu inflamasyonu

Pulmoner mikrobiyom ve hava yolu inflamasyonu arasında karşılıklı bir “tavuk ve yumurta” etkileşimi bulunmaktadır (26).

Orta-şiddetli KOAH'lı hastaların alevlenmeleri üç biyolojik alt gruba ayrılabilir. İlk grupta artmış kan ve balgam nötrofilleri ve artmış Proteobakter, 2. Grupta artan kan ve balgam eozinofilleri ve artan Bacteroidetes (dengeli), 3. Grupta ise artmış Firmicutes ve Actinobacteria oranları bu sınıflandırmaya göre yer almaktadır. Bu veriler proinflamatuar araçlar ve mikrobiyom profilleri arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (36). Mikrobiyom profilleri, önceden tanımlanmış üç farklı balgam içeriği ile (dengeli, Proteobakterilerin baskın olduğu ve Firmicutes'in baskın olduğu) KOAH patofizyolojisini etkiler (37). Firmicutes'in baskın grupta upregüle proteinler (örn., sistatin B, sistein-S, 1-antitripsin) peptidaz aktivite yolağını negatif yönde etkilerken, Proteobakterilerin baskın olduğu hastalarda, miyeloperoksidaz, katalaz, MMP-9, MMP-8 ve nötrofil elastaz gibi nötrofilik inflamasyonu temsil eden hücrelerde nispi artış vardı. Proteobakterilerin hakim olduğu grup, Firmicutes domine veya dengeli gruba göre mortalite ile daha yakın ilişkili bulunmuştur, ki bu durum mikrobiyomların klinik fenotipler ve uzun vadeli sonuçlarla olan bağlantısını kuvvetlendirmektedir.

Nötrofil ekstraselüler tuzak (NET) nötrofil kaynaklı DNA aracılığıyla kronik bronşitli hastalarda kalın balgam üretimini, nötrofil elastaz gibi NET ile ilişkili proteazlar ile de goblet hücre hiperplazisi ve müsin salgılanmasını indükleyen bir kavramdır. Dicker ve arkadaşları, NET varlığının ağır KOAH hastalarında daha fazla gözüktüğünü, daha sık alevlenmeler ve en önemlisi, mikrobiyom çeşitliliğinde azalma ve Haemophilus türlerinde artış ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.-

Artan kan eozinofil sayıları Firmicutes ve Streptococcus yüzdesi ile pozitif, Proteobacteria ve Haemophilus ile negatif ilişkili olarak gösterilmiştir (37). Kolsun ve meslektaşları ise, KOAH hastalarında düşük balgam eozinofil düzeylerinin, potansiyel olarak patojenik bakteri enfeksiyonu olan *H. influenzae*, *M. catarrhalis* ve *S. pneumoniae* varlığıyla ilişkili olabileceğini göstermiş olup, bakteri yükü ve eozinofil sayısının ters orantılı bulmuşlardır (38). Alevlenmeler sırasında ise, bu ters yönlü ilişki enfeksiyon pozitif hastalarda kan eozinofilleri ile de gözlenirken, enfeksiyon negatif hastalarda varlığı gösterilemedi.

Nötrofilik KOAH hastalarında mikrobiyom yapısı Haemophilus baskın bir alt grup ve dengeli bir mikrobiyom alt grubu olarak heterojen bir görünüm vermektedir. Dengeli bir mikrobiyomu olan hastalar, alevlenmeler sırasında geçici olarak değişerek hem nötrofilik-Haemophilus-baskın hem de eozinofilik durumlara dönüşebilir.

KOAH Tedavisi & Mikrobiyota İlişkisi

KOAH tedavisi, non-farmakolojik (aşılama, sigaranın bırakılması gibi) ve farmakolojik (bronkodilatörler ve glukokortikoidler gibi) tedavi yaklaşımlarını içerir. KOAH tedavisinde kullanılan inhaler steroidler ve bronkodilatörlerin akciğer mikrobiyomundaki farklılıklar üzerine etkisi belirsiz olup son yıllarda bu konularda çalışmalar yapılmaktadır.

İnhale kortikosteroidlerin (İKS) mikrobiyotaya etkisi pek çok çalışmada araştırılmıştır. Konak üzerindeki dolaylı etkilerine rağmen, Flutikason Propiyonat (FP) ve budesonid *H. influenzae*'nin hücre içi kalıcılığı inhibe etmektedir (39). Budesonidin *P. aeruginosa* tarafından hücrelerin epitel invazyonunu arttırdığı da gösterilmiştir (40). Bu çalışmalar, İKS'nin mikrobiyotadaki bazı organizmaların kalıcılığını arttırırken, bazı bakterilerde ise ters etkide bulunduğunu göstermektedir.

Contoli ve meslektaşları, stabil KOAH'lı hastalarda uzun etkili beta-2 agoniste (LABA) eklenen İKS ile uzun süreli tedavinin balgam bakteri yükü üzerindeki etkisini araştırmışlar, 12 ay boyunca stabil orta şiddette KOAH'lı hastalarda salmeterol/FP veya tek başına salmeterol tedavisini kıyaslamışlardır. Tek başına salmeterol ile karşılaştırıldığında İKS/LABA kullanımı ile balgam bakteri yükünde, mikrobiyal bileşiminin modifikasyonunda ve hava yolunda patojenik bakteri varlığında önemli bir artış ortaya çıkmıştır (41). Daha da önemlisi, bu değişiklikler Daha da önemlisi, bu durum sadece balgam veya kan eozinofilleri daha düşük (% 2) olan hastalarda gözlenmiş, yüksek eozinofil yüzdeleri olan hastalarda saptanmamıştır. 1 yıllık tedavi sonunda başlangıçtaki mikrobiyom kompozisyonu açısından her iki tedavi seçeneği arasında fark görülmemiş, ancak 1 yıl sonunda mikroorganizma çeşitliliğinde önemli bir artış olmuştur. Buna göre, Firmicutes ve Candida türlerinde önemli bir oranda artış, Proteobakterilerde azalma mevcut olup, *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* oranlarında ise göreceli bir artış gözlenmiştir.

Budesonid/formoterol, FP/salmeterol ve formoterol tedavileri 12 haftalık tedaviden sonra hava yolu mikrobiyomundaki değişiklikler açısından karşılaştırılmış, FP/salmeterol ile formoterol grubuna kıyasla hava yolu mikrobiyom çeşitliliğinde önemli azalma, formoterol hem de budesonid/formoterol gruplarına göre de başlangıç mikrobiyomuna göre daha fazla sayıda değişiklik olduğu ortaya konulmuştur (42). FP/salmeterol ile ise, Haemophilus'un nispi bolluğunda ve Proteobacteria: Firmicutes oranında önemli bir azalma bulunmuştur. Bir başka çalışmada da, FP alan stabil KOAH'lı hastalarının, İKS almayanlara kıyasla artan genel bakteri yükü ve çeşitliliği ile, önemli ölçüde daha yüksek Streptococcus oranına sahip olduğu gösterilmiştir (43).

Probiyotikler de etkili akciğer hastalıklarının önlenmesi ve tedavisi için üzerine çalışılan bir konudur. arasında bağırsak koordinasyonu vardır. Bağırsak florası bozuklukları, akciğer-bağırsak eksenini aracılığıyla kronik akciğer hastalıklarının oluşumu ve gelişimini etkiler (44). Akciğer-bağırsak eksenini teorisi, akciğer hastalıklarının tedavisi için temel bağırsak florasının incelenmesi gerektiğini ortaya çıkarmıştır. Daha önceki araştırmalar oral probiyotiklerin astımlı hastalarda inflamatuvar yanıtı iyileştirebildiği, ve kistik fibrozis hastalarında akciğeri koruyucu özellik gösterebileceğini ortaya koymuşlardır (45). Aynı şekilde probiyotiklerin kullanımı, KOAH hastalarında pulmoner mikroorganizmaları düzenleyen ve hastalığı tedavisine katkıda bulunabilir. Probiyotikler inflamatuvar süreçte önemli bir yeri olan Natural Killer (NK) hücreleri üzerinden bu sürece olumlu etki yapabilir. NK, KOAH alevlenmeleri sırasında mediyatör salınımı ile birlikte ortaya çıkan inflamatuvar yanıtı düzenleyen önemli hücrelerden birisi olarak kabul edilir. Sigara içimi insan NK hücrelerini azaltır; sitotoksik aktivitesini ve sitokin salınımını bozar. Sigara içenlerde

içmeyenlere kıyasla NK hücre aktivitesi daha düşüktür, ancak günlük *Lactobacillus casei Shirota* (LcS) alımı sigara içenlerde doğal öldürücü hücre aktivitesini arttırabilmektedir (46). Bu, probiyotiklerin KOAH hastalarında, özellikle sık viral enfeksiyonlara sekonder alevlenme geçirenlerde yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, KOAH'da hastalığın farklı evrelerinde akciğerdeki bakteriyel floranın değişimi ve pulmoner mikrobiyotanın disbiyozu KOAH hastalığının patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. KOAH'ın neden olduğu akciğer değişiklikleri mi mikrobiyal bileşimi etkiliyor, yoksa mikrobiyal bileşimdeki değişiklik mi hastalığın oluşumunu ve gelişimini etkiliyor sorusunun cevaplanması için, pulmoner disbiyoz ile ilgili daha fazla genomik ve epigenomik analizler yapılmalıdır. Pulmoner mikrobiyotanın belirlenmesi, hem akciğer sağlığının sürdürülmesinde, hem de KOAH alevlenmelerin azaltılarak, hastalığın progresyonunun ve fonksiyon kaybının yavaşlatılmasında yarar sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M, McDonough JE, Campbell JD, Brothers JF, et al. Host Response to the Lung Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Aug 15;192(4):438-45. doi: 10.1164/rccm.201502-0223OC.
2. Aydemir Y. Solunum Sistemi Ve Mikrobiyota. *J Biotechnol and Strategic Health Res*. 2017;1 (Special issue):104-10
3. Sethi S, Evans N, Grant BJB, Murphy TF. New Strains of Bacteria and Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*, 2002;347(7):465-71
4. Huang YJ, Charlson ES, Collman RG, Colombini-Hatch S, Martinez FD, Senior RM. The role of the lung microbiome in health and disease. A National Heart, Lung, and Blood Institute workshop report. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:1382-7
5. Morris A, Beck JM, Schloss PD, Campbell TB, Crothers K, Curtis JL, et al; Lung HIV Microbiome Project. Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 May 15;187(10):1067-75. doi: 10.1164/rccm.201210-1913OC
6. Bassis CM, Erb-Downward JR, Dickson RP, Freeman CM, Schmidt TM, Young VB, et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *mBio*. 2015; 6:e00037
7. Biedermann L, Zeitz J, Mwinyi J, Sutter-Minder E, Rehman A, Ott SJ, et al. Smoking cessation induces profound changes in the composition of the intestinal microbiota in humans. *PLoS One*. 2013;8(3):e59260. doi: 10.1371/journal.pone.0059260
8. Charlson ES, Chen J, Custers-Allen R, Bittinger K, Li H, Sinha R, et al. Disordered microbial communities in the upper respiratory tract of cigarette smokers. *PLoS One*. 2010 Dec 20;5(12):e15216. doi: 10.1371/journal.pone.0015216
9. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, Davies J, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One*. 2010; 5:e8578
10. Pragman AA, Knutson KA, Gould TJ, Isaacson RE, Reilly CS, Wendt CH. Chronic obstructive pulmonary disease upper airway microbiota alpha diversity is associated with exacerbation phenotype: a case-control observational study. *Respir Res*. 2019; 20:114.
11. Einarsson GG, Comer DM, Mcilreavey L, Parkhill J, Ennis M, Tunney MM, et al. Community dynamics and the lower airway microbiota in stable chronic obstructive pulmonary disease, smokers and healthy non-smokers. *Thorax*. 2016; 71:795-803.

12. Haldar K, George L, Wang Z, Mistry V, Ramsheh MY, Free RC, et al. The sputum microbiome is distinct between COPD and health, independent of smoking history. *Respir Res.* 2020 Jul 14;21(1):183. doi: 10.1186/s12931-020-01448-3.
13. Wang Z, Bafadhel M, Haldar K, Spivak A, Mayhew D, Miller BE, et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. *Eur Respir J.* 2016 Apr;47(4):1082-92. doi: 10.1183/13993003.01406-2015.
14. Garcia-Núñez M, Millares L, Pomares X, Ferrari R, Pérez-Brocal V, Gallego M, et al. Severity-related changes of bronchial microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol.* 2014 Dec; 52(12):4217-23. doi: 10.1128/JCM.01967-14.
15. Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest.* 1999 Jul;116(1):40-6. doi: 10.1378/chest.116.1.40.
16. Cabrera-Rubio R, Garcia-Núñez M, Setó L, Antó JM, Moya A, Monsó E, et al. Microbiome diversity in the bronchial tracts of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol.* 2012 Nov;50(11):3562-8. doi: 10.1128/JCM.00767-12.
17. Erb-Downward JR, Thompson DL, Han MK, Freeman CM, McCloskey L, Schmidt LA, et al. Analysis of the lung microbiome in the “healthy” smoker and in COPD. *PLoS One.* 2011; 6:e16384
18. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008; 359:2355–2365
19. Feng YE, Li-Xian HE, Cai BQ, Wen FQ, Chen BY, Hadiarto M, et al. Spectrum and antimicrobial resistance of common pathogenic bacteria isolated from patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in mainland of China. *Chin Med J.* 2013; 126:2207–2214
20. Huang YJ, Boushey HA. The Sputum microbiome in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Ann Am Thorac Soc.* 2015; 12:S176–S180.
21. Sinha R, Weissenburger-Moser LA, Clarke JL, Smith LM, Heires AJ, Romberger DJ, et al. Short term dynamics of the sputum microbiome among COPD patients. *PLoS One.* 2018; 13:e0191499
22. Sethi S, Sethi R, Eschberger K, Lobbins P, Cai X, Grant BJ, et al. Airway bacterial concentrations and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176:356–361
23. Wang Z, Singh R, Miller BE, Tal-Singer R, Horn SV, Tomsho L, et al. Sputum microbiome temporal variability and dysbiosis in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: an analysis of the COPDMAP study. *Thorax.* 2017; 0:1–8.
24. Mayhew D, Devos N, Lambert C, Brown JR, Clarke SC, Kim VL, et al; AERIS Study Group. Longitudinal profiling of the lung microbiome in the AERIS study demonstrates repeatability of bacterial and eosinophilic COPD exacerbations. *Thorax.* 2018 May;73(5):422-430. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210408.
25. Cameron SJ, Lewis KE, Huws SA, Lin W, Hegarty MJ, Lewis PD, et al.. Metagenomic sequencing of the chronic obstructive pulmonary disease upper bronchial tract microbiome reveals functional changes associated with disease severity. *PLoS One.* 2016; 11:e0149095
26. Keir HR, Contoli M, Chalmers JD. Inhaled Corticosteroids and the Lung Microbiome in COPD. *Biomedicines.* 2021 Sep 24;9(10):1312. doi: 10.3390/biomedicines9101312
27. Leitao Filho, FS, Alotaibi, NM, Ngan, D, Tam, S, Yang, J, Hollander, Z et al. Sputum Microbiome Is Associated with 1-Year Mortality after Chronic Obstructive Pulmonary Disease Hospitalizations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199, 1205–1213

28. Wang Z, Locantore N, Haldar K, Ramsheh MY, Beech AS, Ma W, et al. Inflammatory Endotype-associated Airway Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Clinical Stability and Exacerbations: A Multicohort Longitudinal Analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jun 15;203(12):1488-1502. doi: 10.1164/rccm.202009-3448OC.
29. Ahearn CP, Gallo MC, Murphy TF. Insights on persistent airway infection by non-typeable *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease. *Pathog Dis*. 2017; 75: ftx042
30. Fischer K, Doehn JM, Herr C, Lachner C, Heinrich A, Kershaw O, et al. Acute *Moraxella catarrhalis* Airway Infection of Chronically Smoke-Exposed Mice Increases Mechanisms of Emphysema Development: A Pilot Study. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*. 2018 Dec 11;8(4):128-134. doi: 10.1556/1886.2018.00019.
31. Tong X, Cheng A, Xu H, Jin J, Yang Y, Zhu S, et al. *Aspergillus fumigatus* during COPD exacerbation: a pairmatched retrospective study. *BMC Pulm Med*. 2018; 18 (1):55.
32. Bafadhel M, Mckenna S, Agbetile J, Fairs A, Desai D, Mistry V, et al. *Aspergillus fumigatus* during stable state and exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2014; 43:64–71.
33. Morris A, Alexander T, Radhi S, Lucht L, Sciurba FC, Kolls JK, et al. Airway obstruction is increased in *Pneumocystis*-colonized human immunodeficiency virus-infected outpatients. *J Clin Microbiol* 2009; 47:3773–3776
34. Bouquet J, Tabor DE, Silver JS, Nair V, Tovchigrechko A, Griffin MP, et al. Microbial burden and viral exacerbations in a longitudinal multicenter COPD cohort. *Respir Res*. 2020; 21:77
35. Molyneaux PL, Mallia P, Cox MJ, Footitt J, Willis-Owen SA, Homola D, et al. Growth of the bacterial airway microbiome after rhinovirus exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:1224– 1231.
36. Ghebre MA, Pang PH, Diver S, Desai D, Bafadhel M, Haldar K, et al. Biological exacerbation clusters demonstrate asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap with distinct mediator and microbiome profiles. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jun;141(6):2027-2036. e12. doi: 10.1016/j.jaci.2018.04.013
37. Dicker AJ, Huang JTJ, Lonergan M, Keir HR, Fong CJ, Tan B, et al. The sputum microbiome, airway inflammation, and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Jan;147(1):158-167. doi: 10.1016/j.jaci.2020.02.040.
38. Kolsum U, Donaldson GC, Singh R, Barker BL, Gupta V, George L, et al. Blood and sputum eosinophils in COPD; relationship with bacterial load. *Respir Res*. 2017 May 8;18(1):88. doi: 10.1186/s12931-017-0570-5.
39. Wagner C, Goldmann T, Rohmann K, Rupp J, Marwitz S, Rotta Detto Loria J, et al. Budesonide Inhibits Intracellular Infection with Non-Typeable *Haemophilus influenzae* Despite Its Anti-Inflammatory Effects in Respiratory Cells and Human Lung Tissue: A Role for p38 MAP Kinase. *Respiration*. 2015;90(5):416-25. doi: 10.1159/000439226.
40. Wang P, Wang X, Yang X, Liu Z, Wu M, Li G. Budesonide suppresses pulmonary antibacterial host defense by down-regulating cathelicidin-related antimicrobial peptide in allergic inflammation mice and in lung epithelial cells. *BMC Immunol*. 2013 Feb 6;14:7. doi: 10.1186/1471-2172-14-7.
41. Contoli M, Pauletti A, Rossi MR, Spanevello A, Casolari P, Marcellini A, Forini G, Gnesini G, Marku B, Barnes N, Rizzi A, Curradi G, Caramori G, Morelli P, Papi A. Long-term effects of inhaled corticosteroids on sputum bacterial and viral loads in COPD. *Eur Respir J*. 2017 Oct 5;50(4):1700451. doi: 10.1183/13993003.00451-2017.
42. Leitao Filho FS, Takiguchi H, Akata K, Ra SW, Moon JY, Kim HK, et al. Effects of Inhaled Corticosteroid/Long-Acting β 2-Agonist Combination on the Airway Microbiome of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial (DISARM).

- Am J Respir Crit Care Med. 2021 Nov 15;204(10):1143-1152. doi: 10.1164/rccm.202102-0289OC.
43. Singanayagam A, Glanville N, Cuthbertson L, Bartlett NW, Finney LJ, Turek E, et al. Inhaled corticosteroid suppression of cathelicidin drives dysbiosis and bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Sci Transl Med*. 2019 Aug 28;11(507):eaav3879. doi: 10.1126/scitranslmed.aav3879.
 44. He Y, Wen Q, Yao F, Xu D, Huang Y, Wang J. Gut-lung axis: the microbial contributions and clinical implications. *Crit Rev Microbiol*. 2017; 43:81–95.
 45. Chen YS, Jan RL, Lin YL, Chen HH, Wang JY. Randomized placebo-controlled trial of lactobacillus on asthmatic children with allergic rhinitis. *Pediatr Pulmonol*. 2010; 45:1111–20.
 46. Reale M, Boscolo P, Bellante V, Tarantelli C, Di Nicola M, Forcella et al. Daily intake of *Lactobacillus casei* Shirota increases natural killer cell activity in smokers. *Br J Nutr*. 2012 Jul;108(2):308-14.

ASTIM VE MİKROBİYOTA

*Doç. Dr. Pınar Mutlu
Çanakkale 18 Mart Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları AD.*

GİRİŞ

Astım, dünya çapında her yaşta 300 milyondan fazla insanı etkileyen ve 2025 yılında 400 milyon insanı etkileyeceği tahmin edilen en yaygın kronik solunum yolu hastalığıdır (1).

Her yıl yaklaşık 250.000 astım ilişkili ölüm bildirilmekte, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde önemli bir sosyoekonomik risk oluşturmaktadır. Astım, klinik olarak gözlemlenen geniş bir fenotip spektrumu ve endotipler olarak adlandırılan daha geniş altta yatan moleküler ve immünolojik mekanizmalar yelpazesi ile karakterize heterojen bir hastalıktır (2-4).

Günümüzde, T helper (Th) 2 aracılı endotipli ağır astımlılar için oldukça etkili biyolojik ajanlar mevcut olsa da, Th2 dışı endotipli ağır astımlılar için yeni tedavi stratejilerinin keşfedilmesi gerekmektedir (5).

Artan kanıtlar, insan mikrobiyomunun, özellikle solunum yollarında, astımda çözülmemiş sorunların altında yatan patogeneze etkili olabileceğini göstermektedir (6, 7). Daha önceki inançların aksine, akciğer mikrobiyotası olarak adlandırılan iyi gelişmiş metabolik olarak aktif bir mikrobiyal topluluk, sağlıklı insanların alt solunum yollarında bulunur. Mikroorganizmalar (bakteriler, arkeler, ökaryotlar ve virüsler), genomları ve çevreleyen çevresel koşullar dahil olmak üzere tüm habitat akciğer mikrobiyomu olarak tanımlanır (8).

Normal koşullar altında; mikrobiyota ve konak arasındaki etkileşim, her ikisi için de karşılıklı faydalar sağlar (simbiyozis). Bununla birlikte, akciğer mikrobiyota bileşiminin ve çeşitliliğinin hastalıkta (astım dahil) etkilendiği ve bu değişikliklerin, astım duyarlılığını, fenotipini, alevlenme paternini ve tedaviye yanıtı etkileyen immün yanıtlara çevrilebileceğini giderek daha fazla farkına varıyoruz (disbiyozis).

ASTIM PATOGENEZİNDE AKCİĞER MİKROBİYOMU

Bağırsak mikrobiyotası, bakteriyel yapısal bileşenler ve salgılanan metabolitler aracılığıyla konakçı bağışıklık sistemi ile aktif olarak etkileşime girer ve bu etkileşimler,

bağışıklık sistemini düzenleme yeteneğine sahiptir. “Bağırsak-akciğer aksı” terimi, bağırsak mikrobiyotasının hem sağlıkta hem de hastalıkta akciğer bağışıklığı üzerindeki bu etkilerini açıklamak için kullanılmıştır (9). Diyetteki değişikliklerin bağırsak mikrobiyotasını etkilediği ve bağırsak-akciğer aksında çift yönlü bir iletişimle alerji, astım ve kistik fibroz gibi çeşitli solunum yolu hastalıklarında rol oynadığı ortaya konmuştur (10).

Ayrıca, çözünür lif takviyesinin astım hastalarında balgam eozinofilisini ve balgam histon deasetilaz 9 gen ekspresyonunu azalttığı bulunmuştur (11). Farelerde, kısa zincirli yağ asitlerinin histon deasetilasyonunun inhibisyonu yoluyla FOXP3 transkripsiyon faktörü ekspresyonunu arttırdığı, böylece T düzenleyici hücrelerin (Treg) artmasını desteklediği gösterilmiştir (12). Bununla beraber, kısa zincirli yağ asitlerinin hamilelik ve süttten kesme sırasında farelere oral yoldan verilmesi, yavruları alerjik pulmoner enflamasyondan korumuş ve özellikle butirat yavruların akciğerlerinde Treg’leri güçlü bir şekilde uyarmıştır (13).

Bir yaşında dışkıda yüksek miktarda bütirat ve propiyonat bulunan çocukların atopik duyarılılaşması önemli ölçüde daha azdır ve 3 ila 6 yaş arasında astım olma olasılıkları daha düşüktür (13).

Son zamanlarda ilgi çeken, insanlarda bağırsak bakterilerinin, biyogenik aminler (histamin dahil) (14) ve 12, 13- di-HOME (15) gibi oksilipinler gibi pro- ve anti-enflamatuar potansiyele sahip diğer metabolitleri üretebildiğini gösteren çalışmalardır. Astım hastalarının dışkı örneklerinde histamin salgılayan bakteri sayısı, astımlı olmayan gönüllülere kıyasla önemli ölçüde daha yüksektir (16).

Hem gebelikte annenin antibiyotik kullanımı hem de çocuğun erken yaşta antibiyotik kullanımı, bebekte bağırsak mikrobiyota çeşitliliği ve bileşiminde değişikliklere neden olarak, çocuklukta tekrarlayan hırıltı ve astım gelişimi için bir risk oluşturmaktadır (17, 18).

Gene bebek bağırsak mikrobiyotasında yaptığı değişiklikler nedeniyle; anne sütüyle beslenmeye karşı mamayla beslenme (19, 20) ve vajinal doğuma karşı sezaryenle doğum (21, 22) çocukluk çağı astımıyla ilişkili bulunmuştur. Yaşamın ilk yılında, evcil hayvan olarak köpeklerle veya kedilerle yaşamak, 6-7 yaşlarında düşük atopi prevalansı ile ilişkilendirilmiştir (23). Zengin bakteriyel ortamda büyüyen kırsal kesim çocuklarında daha düşük atopik astım oranları gösterilmiştir (24).

Bu karşılıklı etkileşimin bir sonucu olarak, akciğer mikrobiyal bileşimlerindeki değişiklikler de bağırsak mikrobiyotasını değiştirebilir. Örneğin, influenza virüsü ile solunum yolu enfekte farelerde, bağırsak mikrobiyotasında eş zamanlı olarak, *Enterobacteriaceae*’de bir artışa ve *Lactobacilli*’de bir azalmaya neden olmuştur (25).

Astımda akciğer mikrobiyomu çalışmaları, son yıllarda çok artmış fakat solunum örneklerinin seçiminde ve işlenmesinde standardizasyon eksikliği, karşılaştırmaların güvenle yapılabileceği, açıkça tanımlanmış bir “normal” akciğer mikrobiyomunun yokluğu, astımlı hastalarda akciğer mikrobiyomunun tam olarak tanımlanması ve yo-

rumlanması için sınırlamalar getirmiştir. Bütün bu sınırlamalara rağmen, astımda akciğer mikrobiyomu çalışmalarının en sabit bulgusu, Proteobacteria filumunun relatif artışıdır (26-32).

Cins düzeyinde, bu artış en sık *Haemophilus* ve/veya *Neisseria* (27-30, 33) ile ortaya çıkmakta, ancak potansiyel olarak patojenik diğer cinsler *Moraxella*, *Pseudomonas* gibi Proteobacteria filumuna ait olan ve *Enterobacteriaceae* familyasının üyeleri de dahil olabilmektedir (29, 34, 35). Ayrıca, *Haemophilus*, *Streptococcus* ve *Moraxella* gibi spesifik bakteriler, astım alevlenmesi ve astımın kötüleşmesi ile ilişkilendirilmiştir (36, 37).

Arrieta ve arkadaşları, astım riski taşıyan çocuklarda bağırsak mikrobiyotasını araştırmışlar ve *Lachnospira*, *Veillonella*, *Faecalibacterium* ve *Rothia*'nın miktarlarında azalma tespit etmişlerdir (38). Ağır olmayan astımlılarla ağır astımlıları karşılaştıran çalışmalarda ağır olmayan astımlıların akciğer mikrobiyomunda Proteobakteriler baskınken, diğer filumlar, Actinobacteria (31) veya Firmicutes (esas olarak *Streptococci*) (29), şiddetli astımda daha yaygındır. Bununla birlikte, ağır astım hastalarında *Pseudomonadaceae* ve *Enterobacteriaceae* (özellikle *Klebsiella* spp) gibi belirli Proteobakterilerin relatif miktarında artış da bildirilmiştir (31, 39).

Hafif astımlı hastalarda yapılan daha önceki çalışmalar, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında indüklenmiş balgam ve endobronşial fırçalama örneklerinde bakteri yükünün ve çeşitliliğinin arttığını bildirmiştir (40, 41). Hem ağır hem de ağır olmayan astımlıları içeren başka bir çalışmada, *Actinomycataceae* familyası üyeleri, eozinofilik olmayan astımlılara kıyasla eozinofilik astımlılarda daha fazla bulunmuş ve bunların relatif miktarındaki artış balgamdaki eozinofil sayısı ile pozitif korelasyon göstermiştir (31). Ayrıca, eozinofilik enflamatuar fenotipli ağır astımlı hastalarda, *Tropheryma whipplei*, akciğer bakteri topluluğunun yaygın bir üyesi olarak tanımlanmıştır (33).

Genel olarak, hem eozinofilik astım fenotipi, hem de Th2 ağırlıklı endotipi, nispeten daha düşük bakteri çeşitliliği ve sayısına sahip akciğer mikrobiyal yapısına karşılık gelmektedir. Astımın bu fenotip ve endotipinde, Actinobacteria'nın (belki de en önemlisi *Actinomyces* cinsinin) artması ve Proteobacteria'nın (potansiyel olarak *Moraxella* dahil) azalması izlenmektedir (42). Nötrofilik astımda ise, *Haemophilus* ve *Moraxella* cinslerinin arttığı, *Streptococcus* cinsinin azaldığı bulunmuştur (42).

Peki astım tedavisinin akciğer mikrobiyomu üzerine etkisi nasıl olmaktadır? Hem hafif hem de daha ağır astımlıların alındığı bir çalışmada kortikosteroid kullanımına (inhale ve oral) göre akciğer mikrobiyomu değerlendirilmiştir (34). Sadece inhale kortikosteroid (İK) kullananlar, hem İK hem de oral kortikosteroid (OK) kullananlar ve kortikosteroid kullanmayan astımlı hastalar karşılaştırıldığında, kortikosteroid kullanan tüm hastalarda bronkoskopik örneklerde, Proteobacteria zenginleşmesi ile Bacteroidetes (özellikle *Prevotella*) ve Fusobacteria'da tükenme saptanmıştır. Birçok açıdan sınırlı bir çalışma olsa da, bize astım tedavisinin, akciğer mikrobiyomu üzerine potansiyel etkilerinin olabileceğini göstermektedir.

Astımda, doğrudan veya dolaylı uyaranlara karşı bronş hiperreaktivitesi (BHR), hava yolu enflamasyonuna eşlik etmektedir (43). BHR, en sık metakolin provakasyon testiyle gösterilir ve başlangıç Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüme (FEV1) göre FEV1'de > %20 düşme gözlenen konsantrasyona PC₂₀ denir ve logaritmik formüllerle hesaplanır. PC₂₀, BHR şiddetini ifade eder. Astımda, daha fazla akciğer mikrobiyota çeşitliliği ile daha düşük metakolin PC20 konsantrasyonlarının ilişkili olduğu gösterilmiştir (40). Aynı çalışmada, Proteobacteria, daha büyük BHR ile ilişkili yerleşik taksonların çoğunluğunu oluşturmuştur. Benzer şekilde, klaritromisin tedavisini takiben BHR'de daha büyük azalmalar sergileyen astımlı hastalarda akciğer mikrobiyota çeşitliliği daha fazla bulunmuştur (40).

İnsan mikrobiyotasının bakteriler dışındaki biyosferini, mantarlar ve diğer mikro-ökaryotlar oluşturur (44, 45). Mantarların sağlıklı insanda, kolonize olup olmadığı veya o anda oral veya gıda kaynaklı olarak tespit edilip edilmediği belirsizliğini korumaktadır (46).

Son yıllarda yapılan iki çalışmada, (47, 48), astımda, mantar disbiyozu bakteriyel disbiyoz ile ilişkili fakat ondan çok daha dikkate değer bulunmuştur. Bu sonuçlar, mantar disbiyozunun astım riskinin kolaylıkla saptanabilen bir biyobelirteci olabileceğini düşündürmektedir.

Endotrakeal fırçalama ve BAL sıvısının mikrobiyotasını inceleyen bir çalışmada (49), *Fusarium*, *Cladosporium* ve *Alternaria* türleri, astımlı ve Th2 aracılı endotipli astımlı hastalarda, sağlıklı kontrollere ve Th2 dışı endotipli astımlı hastalara göre daha fazla miktarda tespit edilmiş ve *Alternaria* ile *Cladosporium*'un BAL sıvısındaki nispi bolluğu, hastalığın biyobelirteçleri olarak kullanım potansiyellerini göstererek, akciğer fonksiyonunun klinik bir ölçümü olan FEV1 ile de negatif ilişkili bulunmuştur. Yetişkinde, mantar disbiyozunun astım paradigmasındaki rolünü açıklayabilmek için, fungal-konak etkileşimlerini ve fungal-bakteriyel etkileşimlerini ortaya koyacak daha fazla çalışmaya ihtiyacımız vardır.

Hakkında yeterince bilginin olmadığı diğer bir konuda insan mikrobiyotasındaki arkelerdir (50). *Methanobrevibacter smithii* ve *Methanosphaera stadtmanae* (*M. stadtmanae*) dahil olmak üzere Methanoarchaea, en fazla üstünde durulan üyelerdir (51). Ebeveyn astım durumundan bağımsız olarak, 6-10 yaşındaki çocuklardan alınan dışkı örneklerinin %8, 3'ünde *M. stadtmanae* tespit edilmiş ve *M. stadtmanae* varlığı, astım tanısı konma riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (52).

ASTIM ALEVLENMELERİNDE AKCİĞER MİKROBİYOMU

Astım alevlenmelerini tetikleyen en yaygın faktör, özellikle rinovirüslerden kaynaklanan viral solunum yolu enfeksiyonlarıdır (53). Viral enfeksiyonlar, artan mukus üretimi ve siliyer diskinezi ile mukosilyer klirensi bozabilir (54, 55). Solunum virüsleri, nazofaringeal mikrobiyomu değiştirerek konakçı bağışıklık sistemi bütünlüğünü ve işlevini bozabilir, sonuç olarak bakteriyel kolonizasyon ve enfeksiyona duyarlılığı artırabilir. Astımlı

çocuklarda yapılan bir çalışmada, *Campylobacter*, *Capnocytophaga*, *Haemophilus* ve *Porphyromonas* gibi gram negatif bakterilerin akut alevlenmelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (56).

ASTIM TEDAVİSİNDE MİKROBİYOM MANİPÜLASYONU

Mikrobiyomun ekzojen manipülasyonu, hem astımın önlenmesinde hem de tedavisi için potansiyel terapötik bir strateji olarak değerlendirilebilir. İnsan mikrobiyom bileşenlerine müdahalenin astımda kullanılabilir yönleri; alerjenlere karşı bağışıklık toleransını arttırmak ve hayatın erken döneminde atopinin ortaya çıkmasının önüne geçebilmek, astım fenotiplerine müdahale edebilmek ve kortikosteroid direncinin ortaya çıkmasına engel olmak şeklinde sayılabilir. Fakat ne yazık ki, elimizdeki bilgiler henüz, bu müdahalelerin astım hastalarında klinik olarak anlamlı sonuçlar elde etmesi için yeterli değildir. Oral yoldan uygulanan çok sayıda probiyotiklerin farelerde alerjik hava yolu enflamasyonunu azalttığı gösterilmiştir (57-60).

Astımlı okul çocuklarına probiyotik *Lactobacillus gasseri* A5 veya *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* ve *Lactobacillus delbrueckii*'nin bir karışımı ile iki ila üç ay boyunca günlük takviyenin astım semptomlarını ve akciğer fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir (61-65). Benzer şekilde, kısa zincirli galakto-oligosakkaritler, uzun zincirli frukto-oligosakkaritler ve *Bifidobacterium breve*'den oluşan simbiyotik bir müstahzar, yetişkin bir alerjik astım kohortunda PEF'i artırdığı ve serum IL-5'i azalttığı gösterilmiştir (65).

Oral olarak uygulanan probiyotiklerin/prebiyotiklerin astım üzerindeki olası olumlu etkilerinin bağırsak mikrobiyotasındaki ve bağırsak-akciğer aksında olumlu değişikliklerden kaynaklandığı düşünülürken, bu tür ajanların inhalasyon yoluyla verilmesi yoluyla akciğer mikrobiyomuna doğrudan müdahaleleri içeren daha hedefli bir yaklaşım henüz keşfedilmemiştir. Astım için, inhale probiyotikler ile ilgili insan verileri mevcut değildir. Klinik uygulamada akciğer mikrobiyotasının tanımlanması için kültüre dayalı olmayan yöntemlerin geliştirilmesi, gelecekte disbiyotik akciğer bakterilerinin antibiyotik hedeflemesinde daha kişiselleştirilmiş yaklaşımlara izin verebilir.

Astımda makrolidler, iyi bilinen antimikrobiyal aktiviteyle nötrofil kemotaksisinin zayıflamasını, biyofilm oluşum inhibisyonunu, aşırı mukus salgısının azaltılmasını ve hatta viral enfeksiyon kaynaklı interferon üretiminin amplifikasyonu ile viral giriş reseptörlerinin up-regülasyonunu sağlar (66-68).

AZISAST, çok merkezli randomize plasebo kontrollü çalışmada, alt grup analizinde, şiddetli astımı ve sık alevlenmesi olan hastalarda haftada üç kez 250 mg dozunda verilen altı aylık azitromisin kürü, antibiyotik gerektiren şiddetli alevlenmeler ve alt solunum yolu enfeksiyonlarını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (69).

AMAZES, randomize kontrollü çalışmada da, orta ila yüksek dozlarda IK ve uzun etkili beta-2 agonistler (LABA) tedavisine rağmen kontrolsüz astımı olan hastalarda, 12 ay

boyunca kullanılan azitromisin (haftada üç kez 500 mg) astımla ilişkili yaşam kalitesinin artmasıyla birlikte alevlenme oranlarını önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (70). İlginç bir şekilde, bu çalışmada, azitromisin, hem eozinofilik hem de eozinofilik olmayan astımda eşit derecede etkili bulunmuştur. Azitromisin (ve belki de diğer makrolidlerin) astım alevlenmeleri üzerindeki bu yararlı etkileri, immünomodülatör anti-enflamatuar etkilerine ve azitromisin ile tedaviyi takiben mikrobiyota bileşimindeki değişikliklere atfedilebilir. Fakat uzun süreli antibiyotik kullanımının antimikrobiyal direncin ortaya çıkması, bakterilerin eliminasyonundaki özgülüğün olmaması ve normal biyo çeşitliliğin tükenmesi gibi önemli yan etkileri bulunmaktadır. Bu yüzden mikrobiyomu değiştiren tedavilere yönelik yeni yaklaşımlar, bağırsak mikrobiyotası tarafından üretildiği veya işlendiği ve konak üzerinde etkili olduğu bilinen metabolitlerin manipülasyonuna odaklanmıştır (71, 72). Metaboliti hedefleyen moleküller geliştirilme aşamasındadır. Fekal transplantasyon, çeşitli bağırsak bozukluklarında bağırsak mikrobiyota manipülasyonunun bir aracı olarak başarıyla kullanılmıştır (73). Alerjik ve solunum yolu hastalıklarındaki potansiyel rolü henüz keşfedilmemiştir.

Sonuç olarak; akciğerin steril bir organ olmaktan uzak olduğu artık evrensel olarak kabul edilmektedir. Astımda, akciğer mikrobiyomunun çeşitlilik ve bileşim açısından önemli değişikliklere uğradığı, bazı türlerin diğerlerinden daha fazla sayısının arttığı ve fonksiyonel olarak solunumsal disbiyozu yol açtığı inandırıcı bir şekilde gösterilmiştir. Hem deneysel hem de epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen oldukça büyük miktarda kanıt, bağırsak mikrobiyom yapısını etkileyen erken yaşam çevresel maruziyetlerin, yaşamın daha sonraki dönemlerinde astım gelişmesine neden olabileceğini göstermektedir.

Hem sağlıkta hem de astımda akciğer mikrobiyotasının yapısal ve işlevsel özelliklerinin daha doğru bir şekilde tanımlanması, mikrobiyom araştırmalarında karşılanmamış bir ihtiyaç olmaya devam etmektedir. Kuşkusuz, yeni “-omik” teknolojilerinin yaygın bir şekilde kullanılmasının, akciğer mikrobiyomunun işlevsel etkilerine ve bunların astım yatkınlığını ve fenotiplerini şekillendirmedeki olası rolüne ilişkin paha biçilmez bilgiler sağlaması beklenebilir. İnsan mikrobiyomu ve astım arasındaki mekanik bağlantılar konusundaki anlayışımızı ilerletmek, solunum disbiyozunun belirli yönlerini hedef alan yeni terapötik müdahalelerin keşfedilmesiyle sonuçlanacaktır.

KAYNAKLAR:

1. Croisant S. Epidemiology of asthma: Prevalence and burden of disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014; 795:17–29.
2. Wenzel SE. Asthma phenotypes: The evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med.* 2012; 18:716–725.
3. Desai M, Oppenheimer J. Elucidating asthma phenotypes and endotypes: Progress towards personalized medicine. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2016;116: 394–401.
4. Chung KF. Asthma phenotyping: A necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *J. Intern. Med.* 2016;279:192–204.

5. Diver S, Russell RJ, Brightling CE. New and emerging drug treatments for severe asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2018; 48:241–252.
6. Chung KF. Potential Role of the Lung Microbiome in Shaping Asthma Phenotypes. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017;14: 326–31.
7. Ver Heul A, Planer J, Kau AL. The Human Microbiota and Asthma. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2018.
8. Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: A proposal. *Microbiome* 2015;3: 31.
9. Budden KF, Gellatly SL, Wood DL, Cooper MA, Morrison M, Hugenholtz P, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat. Rev. Microbiol.* 2017; 15: 55–63.
10. Anand S, Mande SS. Diet, microbiota and gut-lung connection. *Front Microbiol.* 2018; 9: 2147.
11. McLoughlin R, Berthon BS, Rogers GB, Baines KJ, Leong LEX, Gibson PG, et al. Soluble fibre supplementation with and without a probiotic in adults with asthma: A 7-day randomised, double blind, three way cross-over trial. *EBioMedicine* 2019; 46: 473–485.
12. Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veeken J, deRoos P, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* 2013;504: 451–455.
13. Roduit C, Frei R, Ferstl R, Loeliger S, Westermann P, Rhyner C, et al; PASTURE/EFRAIM study group. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy* 2019;74: 799–809.
14. Pugin B, Barcik W, Westermann P, Heider A, Wawrzyniak M, Hellings P, et al. A wide diversity of bacteria from the human gut produces and degrades biogenic amines. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2017;28: 1353881.
15. Levan SR, Stamnes KA, Lin DL, Panzer AR, Fukui E, McCauley K, et al. Elevated faecal 12, 13-diHOME concentration in neonates at high risk for asthma is produced by gut bacteria and impedes immune tolerance. *Nat. Microbiol.* 2019;4: 1851–1861.
16. Barcik W, Pugin B, Bresco MS, Westermann P, Rinaldi A, Groeger D, et al. Bacterial secretion of histamine within the gut influences immune responses within the lung. *Allergy* 2019; 74: 899–909.
17. Dom S, Droste JH, Sariachvili MA, Hagendorens MM, Oostveen E, Bridts CH, et al. Pre- and post-natal exposure to antibiotics and the development of eczema, recurrent wheezing and atopic sensitization in children up to the age of 4 years. *Clin. Exp. Allergy* 2010; 40: 1378–1387.
18. Stensballe LG, Simonsen J, Jensen SM, Bonnelykke K, Bisgaard H. Use of antibiotics during pregnancy increases the risk of asthma in early childhood. *J. Pediatr.* 2013; 162: 832–838 e833.
19. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J. Pediatric Gastroenterol. Nutr.* 2000; 30: 61–67.
20. Scholtens S, Wijga AH, Brunekreef B, Kerkhof M, Hoekstra MO, Gerritsen J, et al. Breast feeding, parental allergy and asthma in children followed for 8 years. The PIAMA birth cohort study. *Thorax* 2009; 64: 604–609.
21. Francino MP. Birth Mode-Related Differences in Gut Microbiota Colonization and Immune System Development. *Ann. Nutr. Metab.* 2018; 73: 12–16.

22. Kolokotroni O, Middleton N, Gavatha M, Lamnisis D, Priftis KN, Yiallourous PK. Asthma and atopy in children born by caesarean section: Effect modification by family history of allergies—A population based cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2012; 12: 179.
23. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA* 2002; 288: 963–972.
24. Von Mutius E. The microbial environment and its influence on asthma prevention in early life. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137: 680–689.
25. Looft T, Allen HK. Collateral effects of antibiotics on mammalian gut microbiomes. *Gut Microbes.* 2012; 3: 463–467.
26. Chung KF. Potential Role of the Lung Microbiome in Shaping Asthma Phenotypes. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14: 326–31.
27. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS ONE* 2010; 5: e8578.
28. Durack J, Lynch SV, Nariya S, Bhakta NR, Beigelman A, Castro M, et al. Features of the bronchial bacterial microbiome associated with atopy, asthma, and responsiveness to inhaled corticosteroid treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140: 63–75.
29. Zhang Q, Cox M, Liang Z, Brinkmann F, Cardenas PA, Du R, et al. Airway Microbiota in Severe Asthma and Relationship to Asthma Severity and Phenotypes. *PLoS ONE* 2016; 11: e0152724.
30. Sverrild A, Kiilerich P, Brejnrod A, Pedersen R, Porsbjerg C, Bergqvist A, et al. Eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients is associated with an altered airway microbiome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140: 407–17.
31. Li N, Qiu R, Yang Z, Li J, Chung KF, Zhong N, et al. Sputum microbiota in severe asthma patients: Relationship to eosinophilic inflammation. *Respir. Med.* 2017; 131: 192–98.
32. Thomson NC. Novel approaches to the management of noneosinophilic asthma. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2016; 10: 211–234.
33. Simpson JL, Daly J, Baines KJ, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, et al. Airway dysbiosis: *Haemophilus influenzae* and *Tropheryma* in poorly controlled asthma. *Eur. Respir. J.* 2016; 47: 792–800.
34. Denner DR, Sangwan N, Becker JB, Hogarth DK, Oldham J, Castillo J, et al. Corticosteroid therapy and airflow obstruction influence the bronchial microbiome, which is distinct from that of bronchoalveolar lavage in asthmatic airways. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137: 1398–1405.
35. Green BJ, Wiriyaichaiorn S, Grainge C, Rogers GB, Kehagia V, Lau L, et al. Potentially pathogenic airway bacteria and neutrophilic inflammation in treatment resistant severe asthma. *PLoS ONE* 2014; 9: e100645.
36. Bisgaard H, Hermansen MN, Bønnelykke K, Stokholm J, Baty F, Skjott NL, et al. Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: Prospective birth cohort study. *BMJ.* 2010; 341: c4978.
37. Depner M, Ege MJ, Cox MJ, Dwyer S, Walker AW, Birzele LT, et al. Bacterial microbiota of the upper respiratory tract and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139: 826–834. e13.
38. Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med.* 2015; 7: 307ra152.
39. Huang YJ, Nariya S, Harris JM, Lynch SV, Choy DF, Arron JR, et al. The airway microbiome in patients with severe asthma: Associations with disease features and severity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136: 874–84.

40. Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, Desantis TZ, Baek MS, Liu J, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 372–81.
41. Marri PR, Stern DA, Wright AL, Billheimer D, Martinez FD. Asthma-associated differences in microbial composition of induced sputum. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131: 346–52.
42. Taylor SL, Leong LEX, Choo JM, Wesselingh S, Yang IA, Upham JW, et al. Inflammatory phenotypes in patients with severe asthma are associated with distinct airway microbiology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141: 94–103 e115.
43. Chapman DG, Irvin CG. Mechanisms of airway hyper-responsiveness in asthma: The past, present and yet to come. *Clin. Exp. Allergy* 2015; 45: 706–19.
44. Lynch MDJ, Neufeld JD. Ecology and exploration of the rare biosphere. *Nat. Rev. Microbiol.* 2015;13: 217–29.
45. Jousset A, Bienhold C, Chatzinotas A, Gallien L, Gobet A, Kurm V, et al. Where less may be more: how the rare biosphere pulls ecosystems strings. *ISME J.* 2014;11: 853–62.
46. Auchtung TA, Fofanova TY, Stewart CJ, Nash AK, Wong MC, Gesell JR, et al. Investigating Colonization of the Healthy Adult Gastrointestinal Tract by Fungi. *MSphere* 2018;3:1–16.
47. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, Lin DL, Levan S, Fadrosch D, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat. Med.* 2016;22: 1187–91.
48. Arrieta MC, Arévalo A, Stiemsma L, Dimitriu P, Chico ME, Loor S, et al. Associations between infant fungal and bacterial dysbiosis and childhood atopic wheeze in a nonindustrialized setting. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 142: 424–34.
49. Sharma A, Laxman B, Naureckas ET, Hogarth DK, Sperling AI, Solway J, et al. Associations between fungal and bacterial microbiota of airways and asthma endotypes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2019; 144:1214-27.
50. Koskinen K, Pausan MR, Perras AK, Beck M, Bang C, Mora M, et al. First insights into the diverse human archaeome: Specific detection of Archaea in the gastrointestinal tract, lung, and nose and on skin. *MBio* 2017; 8:1–17.
51. Blais Lecours P, Duchaine C, Taillefer M, Tremblay C, Veillette M, Cormier Y, et al. Immunogenic properties of archaeal species found in bioaerosols. *PLoS ONE* 2011;6: e23326.
52. Barnett DJM, Mommers M, Penders J, Arts ICW, Thijs C. Intestinal archaea inversely associated with childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019;143: 2305–307.
53. Singh AM, Busse WW. Asthma exacerbations. 2: Aetiology. *Thorax* 2006; 61: 809–16.
54. Vareille M, Kieninger E, Edwards MR, Regamey N. The airway epithelium: Soldier in the fight against respiratory viruses. *Clin. Microbiol. Rev.* 2011; 24: 210–29.
55. Smith CM, Kulkarni H, Radhakrishnan P, Rutman A, Bankart MJ, Williams G, et al. Ciliary dyskinesia is an early feature of respiratory syncytial virus infection. *Eur. Respir. J.* 2014; 43: 485–96.
56. Kim YH, Jang H, Kim SY, Jung JH, Kim GE, Park MR, et al. Gram-negative microbiota is related to acute exacerbation in children with asthma. *Clin Transl Allergy.* 2021;11:e12069.
57. Karimi K, Inman MD, Bienenstock J, Forsythe P. *Lactobacillus reuteri*-induced regulatory T cells protect against an allergic airway response in mice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: 186–93.
58. Sagar S, Morgan ME, Chen S, Vos AP, Garssen J, van Bergenhenegouwen J, et al. *Bifidobacterium breve* and *Lactobacillus rhamnosus* treatment is as effective as budesonide at reducing inflammation in a murine model for chronic asthma. *Respir. Res.* 2014; 15: 46.

59. Wang X, Hui Y, Zhao L, Hao Y, Guo H, Ren F. Oral administration of *Lactobacillus paracasei* L9 attenuates PM2.5-induced enhancement of airway hyperresponsiveness and allergic airway response in murine model of asthma. *PLoS ONE* 2017; 12: e0171721.
60. Raftis EJ, Delday MI, Cowie P, McCluskey SM, Singh MD, Ettorre A, et al. *Bifidobacterium breve* MRx0004 protects against airway inflammation in a severe asthma model by suppressing both neutrophil and eosinophil lung infiltration. *Sci. Rep.* 2018; 8: 12024.
61. Chen YS, Jan RL, Lin YL, Chen HH, Wang JY. Randomized placebo-controlled trial of *Lactobacillus* on asthmatic children with allergic rhinitis. *Pediatric Pulmonol.* 2010; 45: 1111–20.
62. Gutkowski PM, Madalinski K, Grek M, Dmenska H, Syczewska M, Michalkiewicz J. Effect of orally administered probiotic strains *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in children with atopic asthma. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2010; 35: 233–38.
63. Van de Pol MA, Lutter R, Smids BS, Weersink EJ, van der Zee JS. Symbiotics reduce allergen-induced T-helper 2 response and improve peak expiratory flow in allergic asthmatics. *Allergy* 2011; 66: 39–47.
64. Azad MB, Coneys JG, Kozyrskyj AL, Field CJ, Ramsey CD, Becker AB, et al. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f6471.
65. Elazab N, Mendy A, Gasana J, Vieira ER, Quizon A, Forno E. Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: A meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics* 2013; 132: 666–76.
66. Friedlander AL, Albert RK. Chronic macrolide therapy in inflammatory airways diseases. *Chest* 2010; 138: 1202–212.
67. Spagnolo P, Fabbri LM, Bush A. Long-term macrolide treatment for chronic respiratory disease. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 239–51.
68. Wong EH, Porter JD, Edwards MR, Johnston SL. The role of macrolides in asthma: Current evidence and future directions. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2: 657–70.
69. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): Amulticentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013; 68: 322–29.
70. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 390: 659–68.
71. Suez J, Elinav E. The path towards microbiome-based metabolite treatment. *Nat. Microbiol.* 2017; 2: 17075.
72. Wong AC, Levy M. New Approaches to Microbiome-Based Therapies. *mSystems* 2019; 4: e00122-19.
73. Ooijsaar RE, Terveer EM, Verspaget HW, Kuijper EJ, Keller JJ. Clinical Application and Potential of Fecal Microbiota Transplantation. *Annu. Rev. Med.* 2019; 70: 335–51.

İNERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI VE MİKROBİYOTA

*Prof. Dr. Funda Coşkun
Bursa Uludağ Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları AD.*

Jared Diamond'un 1997 yılında yazmış olduğu "Tüfek, Mikrop ve Çelik: İnsan Topluluklarının Yazgıları" kitabının başlığına da yer aldığı gibi mikroplar da insanlık tarihinde istila etme, sömürme olaylarında önemli yer tutmaktadır. İklim sayesinde gelişen kültür, onunla birlikte dolaylı yoldan demirin kullanılması ve silahların üretimiyle tüfeğe sahip olan toplumlar üstün konuma geçmişlerdir. Evcilleştirmeyle salgın hastalıkların yayılmasına karşı zamanla bağışıklık kazanan bu toplumlar (Avrupalılar); çeşitli bulaşıcı hastalıkları yerli Amerikalılara bulaştırarak kitleler halinde ölümlere yol açmış ve kıtanın alınmasında da en önemli rol oynamıştır. Ta ki insanoğlu mikroplarla birlikte yaşamayı öğrenene kadar...

İnsan mikrobiyotası bakteriler, mantarlar, arkeler ve virüslerden oluşur. İnsan mikrobiyomu, mikrobiyotaya dahil olan mikroorganizmaların genomlarını ifade eder. "Mikrobiyom" terimi ilk olarak 2001 yılında Joshua Lederberg tarafından "vücut alanımızı tam anlamıyla paylaşan ortak, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmaların ekolojik topluluğu"nu ifade etmek için kullanılmıştır (1). Mikrobiyom, mikrobiyal ve konakçı hücrelerin yanı sıra bu hücrelerin etkileşimlerini modüle eden biyotik ve abiyotik faktörleri içerir. Virüslerin, fajların ve mantarların akciğer mikrobiyomuna katkısı hakkında nispeten az şey bilinmektedir; bu nedenle tartışmamızı büyük ölçüde bakterilerle sınırlandırıyoruz. Bu teoremin başlangıcından beri akciğerlerin solunan havadan ve üst solunum yollarından sürekli olarak mikrobiyotaya maruz kaldığını biliyoruz. Son zamanlarda gelişen kültürden bağımsız mikrobiyal tanımlama tekniklerinin kullanılması sonucunda akciğerlerin hem sağlıkta hem de hastalık durumunda çeşitli mikrobiyota topluluklarını barındırdığını söyleyebiliriz. Solunum yolunun dinamik bir ekosistem olduğunun kabul edilmesi, akciğer mikrobiyolojisi alanını yeni hipotezler ve hastalık patogenezinin yeni kavramsal modelleri ile beslemiştir.

Hastalık özelliklerine göre mikrobiyotayı tartıştığımız bu kitapta İdiyopatik Pulmoner Fibrozis ve mikrobiyata ilişkisini irdelleyeceğiz.

Bakteriler, kronik, düşük seviyeli bir antijenik uyarıyı takiben bir konakçı immün yanıtının indüklenmesi aktive ederek dolaylı olarak hava yollarında doğrudan veya dolaylı olarak epitel hücre yaralanmalarına neden olabilir (1). Bakteriler kalıcı bir konak

yanıtını aktive edebilir ve fibroblast yanıtını etkileyebilir, bu da akciğer mikrobiyatasının İPF’de tekrarlayan alveolar hasarda rol oynayabileceğini düşündürür (2, 3). Mitokondri ve mikrobiyota arasındaki merak uyandıran ilişki, mitokondrinin muhtemel prokaryotik orijini tarafından güçlendirilir ve bazı çalışmalar, mikrobiyotanın reaktif oksijen radikalleri (ROS) üretimini ve mitokondriyal aktiviteyi bağırsak mikrobiyotası tarafından salınan toksinler, proteinler veya diğer metabolitlerle etkileşimler yoluyla modüle ederek mitokondriyi hedeflediğini göstermiştir (4). Ek olarak, bağırsak ve akciğer mikrobiyotası (bağırsak-akciğer eksenini) ve mitokondri arasındaki çapraz konuşma, akciğerler gibi hedef organlarda kök hücrelerin çoğalmasına yol açan artan sistemik ROS seviyesini modüle edebilir ve bunu hücre farklılaşması izler (4-6).

O’Dwyer ve ark., akciğer bakteriyel yükünün İPF hastalarında hastalık ilerlemesini öngördüğü bulgusunu doğrularken, farklı akciğer mikrobiyotası suşları, akciğer iltihabına katkıda bulunan artmış alveolar profibrotik sitokinlerle koreledir (7). Knippenberg ve ark., iki fare modelinde, *Streptococcus pneumoniae*’nin alveolar epitelde hasarlama yoluyla fibrotik ilerlemeye aracılık eden bir toksin olan pnömölizin ürettiğini göstermiştir (8).

İPF hastalarının bronkoalveolar lavaj (BAL) numunelerinde, sıklıkla orofarenkste bulunan bakterilerin yanı sıra *Neisseria*, *Streptococcus* ve *Actinobacterium sp.* saptanmıştır (9). Takahashi ve ark. otuz dört İPF hastasının BAL numunelerinde İPF’nin ilerlemesi ile ilişkili akciğer mikrobiyota çeşitliliği kaybı olduğunu saptamıştır. *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* filumlarındaki artış ve filum *Proteobacteria*’daki azalma ve çeşitliliğin azalmasında ve bunun sonucunda akciğer disbiyozunda rol oynamıştır. Akciğer mikrobiyotasındaki bu bozulma azalmış 6 dakikalık yürüme testi (6MWT), düşük zorlu akciğer kapasitesi (FVC), yüksek serum surfaktan D ve LDH düzeyi de dahil olmak üzere İPF’nin negatif prognostik faktörleri ile ilişkisi saptanmıştır (10). Artan *Streptococcaceae*’nin 6MWT’deki azalma ile korele olduğunun bu çalışmada gözlenmesi akciğer mikrobiyatasının ve akciğer fibrozisinin ilerlemesinin yakından ilişkili olabileceğini ve potansiyel olarak İPF patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür (10). COMET-İPF çalışması, *Prevotella*, *Veillonella* ve *Cronobacter spp* İPF hastalarında en yaygın ve bol bulunan bakteriler olduğunu ortaya koymuştur. Yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, GÖR, temel pulmoner fonksiyon ve 6MWT desatürasyon durumu için düzeltme yapıldıktan sonra, *Streptococcus* veya *Staphylococcus* ile zenginleştirilmiş numuneler progresyonsuz sağkalım süresinde klinik olarak anlamlı bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (11). Bu veriler, en azından mikroorganizmaların hastalık progresyonunun potansiyel biyobelirteçleri olabileceği ve hastalık patogenezinde rol oynayabileceği hipotezine ek destek sağlamaktadır (11). Akciğer mikrobiyotasındaki disbiyozis hastalığın ilerlemesini yönlendirebilirse, gelecekteki araştırmaları hak eden bir hipotezdir. Molyneaux ve ark. tarafından İPF hastalarındaki BAL örneklerinde tanı anında artmış bakteri yükünün saptandığı hastaların daha hızlı ilerleyen ve daha yüksek mortalite riski olan hastalar olduğu gösterilmiş fakat herhangi bir bakteri türü ile ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmanın ilginç bir sonucu da yazarların sağlıklı denekler ile KOAH ve İPF hastalarındaki mikrobiyotayı karşılaştırmış olmalarıdır. İPF hastalarında

KOAH ve sağlıklı kontrollere oranla önemli ölçüde daha yüksek bakteri yükünün varlığı gösterilmiştir (12).

Spesifik virüsler hayvan modellerinde fibrozu arttırdığı için bazı çalışmalarda hepatit C virüsünün İPF gelişiminde etiyolojik ajan veya kofaktör olarak rolü araştırılmıştır (13). Bağımsız çalışmalarda yüksek prevalans bulunmasına rağmen HCV ile İPF ilişkisi sürekli gözlenmemiştir (14). Diğer İPF çalışmaları, herpes simpleks virüsü, sito-megalovirüs, Epstein-Barr virüsü ve insan herpes virüsü-7 ve -8 dahil olmak üzere insan herpes virüsleri üzerinde yapılmıştır (15, 16). İPF hastalarının büyük bir bölümünde akciğer dokusunda herpes virüsleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tanımlanmıştır (16). Araştırmacılar hava yollarında viral aracılı bir akut alevlenme patogenezi ile bağlantılı olabilecek bir epitel hasarı oluşturan İPF akut alevlenmelerinde insan herpes virüsü enfeksiyonunu değerlendirmiştir. Virüslerin epitelyal ve mezenkimal hücreleri yeniden programlayabilmesi ve zaman içinde fibrotik süreçleri tetikleyebilmesi mümkün görünmektedir (15). Bununla birlikte, insan viromu ile İPF arasındaki ilişki hakkında çok az çalışma bulunmaktadır.

Molyneaux ve ark., küçük bir hasta kohortunda, sağlıklı deneklerden ziyade İPF hastalarında daha fazla bulunan *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Malassezia* ve *Exophiala* türleri gibi diğer solunum yolu patojenlerinin varlığına rağmen, İPF'deki mikrobiyomun *Candida* türlerinin baskın olduğunu bulmuşlardır (17). Ayrıca, belirli mantarların varlığı bakteri havuzu ile etkileşime girebilir. İlginç bir şekilde, *Pneumocystis jirovecii* ile kolonize olan hastaların çoğunda bakteriyel DNA tespit edilmemiştir, bu mantarın akciğerlerde bakteri kolonizasyonunu bozabileceğini düşündürmektedir(9). Farklı yazarlar değişmiş bir akciğer mikrobiyotasının normal akciğer yapısının yıkımının nedeni mi yoksa sonucu mu olduğunu ve fibrozise neden olup olmadığını daha iyi anlamakla ilgilenmektedir.

İPF'nin ilerlemesi alevlenmelerin sıklığı ve şiddeti ile ilişkilidir. İPF'nin akut alevlenmesi (AE-İPF) Kondo ve arkadaşları tarafından "altta yatan İPF'si olan bir hastada tanımlanamayan nedene bağlı akut, klinik olarak anlamlı solunum kötüleşmesi" olarak tanımlanmıştır (17). AE-İPF yılda hastaların yaklaşık %10'unda görülür ve özellikle kötü prognozla ilişkilidir (18). Akut alevlenmeli hastalar arasında, CRP değeri yüksek olanlarda mortalite daha fazla görülmüş, bu durum enfeksiyon ve/veya inflamasyonun AE-İPF'ye katkıda bulunan patojenik mekanizmalar olabileceğini düşündürmüştür (18, 19).

İPF hastalarında bakteriyel enfeksiyonun rolüne ilişkin çok az veri olmasına rağmen, son çalışmalar AE-İPF'nin gelişiminde enfeksiyonların önemini ortaya koymaktadır (12). Anti-mikrobiyal tedavi, bakteri yükünü azaltmak veya patojenik tanımlanmış organizmaları hedeflemek için antibiyotikleri, spesifik patojenlerle enfeksiyon riskini azaltmak için aşılamaı veya hava yollarına bakteri göçünü azaltmaya yönelik müdahaleleri (yani orofarenksten aspirasyonu azaltmak) içerir (20). Fastres ve ark., İPF teşhisi sırasında yüksek bir bakteri yükünün, artmış mortalite riski ile daha hızlı ilerleyen bir hastalık için bir biyobelirteç gibi görüldüğünü göstermiştir (21). Oda ve ark., kotrimoksazol ve makrolidlerle tedavi edilen AE-İPF'li ve hızlı solunum yetmezliği gelişen İPF hastalarının, özellikle yüksek doz kortikosteroidlerle birlikte uygulandıklarında iyi bir prognoz ile önemli ölçüde ilişkili

olduğunu öne sürmüşlerdir (22). Öte yandan Sulgina ve ark. tarafından randomize kontrollü bir çalışma. Günde iki kez 960 mg kotrimoksazol veya plasebo alan interstisyel pnömonili 181 hastada, standart tedaviye kotrimoksazol tedavisinin eklenmesinin akciğer fonksiyonu üzerinde hiçbir etkisi olmadığını, ancak yaşam kalitesini iyileştirdiğini ve mortaliteyi azalttığını gösterdi (23). Akciğer disbiyozu ve sonuçta ortaya çıkan düzensiz yerel ve sistemik bağışıklık tepkisi, yeni ve umut verici araştırma alanları gibi görünmektedir; Yakın zamanda, yaklaşık 500 IPF katılımcısının randomize edileceği bir klinik çalışma olan CleanUP-IPF projesi yayınlandı. Hastaların antimikrobiyal tedavi stratejisi ile tedavi edilerek (günde iki kez trimetoprim 160 mg/sülfametoksazol 800 mg artı günlük 5 mg folik asit veya vücut ağırlığı < 50 kg ise günde bir kez 100 mg doksisisiklin veya ≥50 kg ise günde iki kez 100 mg) ve DNA dizilemesi ve genom çapında transkriptomikler için kan, ağızdan ve dışkı örnekleri toplanması planlanmıştır (24). Çalışma sonuçları yayımlandığında bu konuda ciddi bir veri elde edilmiş olacaktır.

Uzun süredir İPF'nin etyolojisinde gastroözafajial reflünün varlığı dile getirilmektedir. Üst sindirim sisteminin bakteri florası ile hava yolları arasındaki yakın ilişki de İPF'de gösterilmiştir. Molyneaux ve ark.'ları yirmi AE-IPF hastasını ve 15 stabil İPF hastasını kontrol olarak kaydetmiş ve mikrobiyal kompozisyonu karşılaştırarak BAL gerçekleştirilmiştir (25). AE-IPF hastalarında, iki potansiyel patojenik Proteobacterial'de bir artışla birlikte *Campylobacter sp* ve *Stenotrophomonas sp.* artışı ve *Veillonella sp.*'de önemli bir azalma ile birlikte kayda değer bir mikrobiyota değişikliği gösterdi. Genellikle gastrointestinal sistemle sınırlı olan bakterilerin belirgin translokasyonu, İPF akut alevlenmelerinin gelişiminde aspirasyonun bir rolü olduğunu düşündürür. Bu kanıtla göre, sindirim bakteri florasını modüle etmenin akciğer mikrobiyotasını etkilemesi mümkün görünmektedir.

Sonuç olarak, artan ilişki kanıtlarına rağmen, akciğer disbiyozisi ile İPF evrimi arasındaki neden-sonuç ilişkisi belirsizliğini korumaktadır ve daha fazla ve ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR:

1. Molyneaux PL, Maher TM. Respiratory microbiome in IPF: cause, effect, or biomarker? *Lancet Respir Med.* 2014;2(7):511-3.
2. Huang Y, Ma SF, Espindola MS, Vij R, Oldham JM, Huffnagle GB, et al. Microbes Are Associated with Host Innate Immune Response in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(2):208-19.
3. Fabbri A, Nannini G, Lavorini F, Tomassetti S, Amedei A. Microbiota and IPF: hidden and detected relationships. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2021;38(3):e2021028.
4. Saint-Georges-Chaumet Y, Attaf D, Pelletier E, Edeas M. Targeting microbiota-mitochondria inter-talk: Microbiota control mitochondria metabolism. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2015;61(4):121-4.
5. He Y, Wen Q, Yao F, Xu D, Huang Y, Wang J. Gut-lung axis: The microbial contributions and clinical implications. *Crit Rev Microbiol.* 2017;43(1):81-95.
6. Marsland BJ, Trompette A, Gollwitzer ES. The Gut-Lung Axis in Respiratory Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12 Suppl 2:S150-6.

7. O'Dwyer DN, Ashley SL, Gurczynski SJ, Xia M, Wilke C, Falkowski NR, et al. Lung Microbiota Contribute to Pulmonary Inflammation and Disease Progression in Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(9):1127-38.
8. Knippenberg S, Ueberberg B, Maus R, Bohling J, Ding N, Tort Tarres M, et al. Streptococcus pneumoniae triggers progression of pulmonary fibrosis through pneumolysin. *Thorax*. 2015;70(7):636-46.
9. Friaza V, la Horra C, Rodríguez-Domínguez MJ, Martín-Juan J, Cantón R, Calderón EJ, et al. Metagenomic analysis of bronchoalveolar lavage samples from patients with idiopathic interstitial pneumonia and its antagonistic relation with Pneumocystis jirovecii colonization. *J Microbiol Methods*. 2010;82(1):98-101.
10. Takahashi Y, Saito A, Chiba H, Kuronuma K, Ikeda K, Kobayashi T, et al. Impaired diversity of the lung microbiome predicts progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2018;19(1):34.
11. Han MK, Zhou Y, Murray S, Tayob N, Noth I, Lama VN, et al. Lung microbiome and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of the COMET study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(7):548-56.
12. Molyneaux PL, Maher TM. The role of infection in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013;22(129):376-81.
13. Ueda T, Ohta K, Suzuki N, Yamaguchi M, Hirai K, Horiuchi T, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and high prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(1):266-8.
14. Irving WL, Day S, Johnston ID. Idiopathic pulmonary fibrosis and hepatitis C virus infection. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(6 Pt 1):1683-4.
15. Moore BB, Moore TA. Viruses in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Etiology and Exacerbation. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12 Suppl 2(Suppl 2):S186-92.
16. Tang YW, Johnson JE, Browning PJ, Cruz-Gervis RA, Davis A, Graham BS, et al. Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Microbiol*. 2003;41(6):2633-40.
17. Kondoh Y, Cottin V, Brown KK. Recent lessons learned in the management of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2017;26(145).
18. Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J*. 2011;37(2):356-63.
19. Juarez MM, Chan AL, Norris AG, Morrissey BM, Albertson TE. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis-a review of current and novel pharmacotherapies. *J Thorac Dis*. 2015;7(3):499-519.
20. Salisbury ML, Han MK, Dickson RP, Molyneaux PL. Microbiome in interstitial lung disease: from pathogenesis to treatment target. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(5):404-10.
21. Fastrès A, Felice F, Roels E, Moermans C, Corhay JL, Bureau F, et al. The Lung Microbiome in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Promising Approach for Targeted Therapies. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12).
22. Oda K, Yatera K, Fujino Y, Ishimoto H, Nakao H, Hanaka T, et al. Efficacy of concurrent treatments in idiopathic pulmonary fibrosis patients with a rapid progression of respiratory failure: an analysis of a national administrative database in Japan. *BMC Pulm Med*. 2016;16(1):91.
23. Shulgina L, Cahn AP, Chilvers ER, Parfrey H, Clark AB, Wilson EC, et al. Treating idiopathic pulmonary fibrosis with the addition of co-trimoxazole: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2013;68(2):155-62.
24. Anstrom KJ, Noth I, Flaherty KR, Edwards RH, Albright J, Baucom A, et al. Design and rationale of a multi-center, pragmatic, open-label randomized trial of antimicrobial therapy - the study

of clinical efficacy of antimicrobial therapy strategy using pragmatic design in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (CleanUP-IPF) clinical trial. *Respir Res.* 2020;21(1):68.

25. Molyneaux PL, Cox MJ, Wells AU, Kim HC, Ji W, Cookson WO, et al. Changes in the respiratory microbiome during acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2017;18(1):29.

AKCİĞER KANSERİ VE MİKROBİYOTA

*Dr. Öğr. Üyesi Burcu Kılıç, Doç. Dr. H. Volkan Kara
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi AD.*

Mikrobiyom ve Kanser

Mikrobiyom, vücut alanımızı paylaşan ortak, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmaların ekolojik topluluğudur. Bu mikroorganizmalar protozoa, mantar, bakteri ve virüslerden oluşur ve organa özgü mikrobiyal topluluklar oluşturmaktadır. Mikrobiyomun boyutu ve bileşimi vücudun bir bölümünden diğerine değişir, konakçı ve çevresel faktörlerden etkilenir ve hem hastalığa hem de vücudun buna tepkisine katkıda bulunabilir. Güncel tahminlere göre mikrobiyal hücre sayısı konak hücre sayısına eşittir ve toplam mikrobiyom ağırlığı 0, 2 kg'dır (1). Mikrobiyal organizmaların bireylerde bulaşıcı hastalıklar, kanserler gibi hastalıkların ortaya çıkması, akış süreçlerindeki ciddiyete ve morbiditeye etki ettiği bilinmektedir.

Mikrobiyom ile kanser üzerine yapılan hayvan çalışmaları

Mikrobiyom ve kanser ile ilgili hayvan çalışmaları halen gelişmekte ve büyük ölçüde yüksek verimli DNA dizilimi gibi son teknolojik gelişmeler sayesinde mümkün olmaktadır. Hayvan modellerini kullanan önceki çalışmalar, bakteriyel mikrobiyotanın bağırsak, karaciğer, böbrek, meme ve akciğer tümörleri ile ilişkisine dair kanıtlar göstermiştir (2). Öncül hayvan çalışmalarından bazılarında, mikroorganizmaların karsinogenez ile herhangi bir ilişkisi olup olmadığını test etmek için mikropsuz fare ve mikropsuz sıçan modellerini kullanmıştır. Mikropsuz sıçan modeliyle ilgili bir çalışmada, spontan tümörlerin oluşmasına ve geleneksel olarak yetiştirilen sıçanlardakine benzer olmasına rağmen, solid tümörlerin oluşumunun önemli ölçüde daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (2).

Bir diğer çalışmada, metilazoksümetanol- β -D-glukosiduronik asidin kanserojenliği, geleneksel ve mikropsuz sıçanlarda test edilmiştir (3). Konvansiyonel sıçanlar kolon, böbrek ve karaciğerde tümör geliştirirken, mikropsuz sıçanlarda kanserojen oral veya intraperitoneal yoldan verilse de herhangi bir tümör gelişmemiştir (3). Benzer şekilde, başka bir çalışma, mikropsuz sıçanların sadece %20'sinin 1, 2-dimetilhidrazin ile indüklenen kolon tümörleri geliştirdiğini, oysa geleneksel sıçanların %93'ünün çoklu kolon tümörleri geliştirdiğini göstermiştir (4). Diğer daha yeni çalışmalar bakterilerin mekanik rolünü ve bakteri kaynaklı kolon kanserlerindeki iltihaplanmayı araştırmaktadır. Çalışmalardan biri konakçı bağırsak mikrobiyotasının ve MYD88 sinyalinin bir ölçüsü olarak in-

flamatuvar yanıtın kolit ile ilişkili kanser gelişimine katkısı olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada geleneksel farelerde ülseratif koliti takiben kolon karsinomu gelişirken mikropsuz fareler tümör gelişmemiştir. (5).

Genel olarak mikropsuz sıçan/fare modelleri varsayılan bir patojenik mikrobiyomun ve kansere yol açan inflamasyonun rolünü göstermektedir. Ancak, kanserde tek bir mikroorganizmanın rolü söz konusu olduğunda, başlıca örnek mide kanserinde *H. pylori*'dir. *H. pylori* mide kanserinin başlıca nedeni olarak kabul edilmektedir ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından grup I kanserojen olarak sınıflandırılmıştır (6).

Karaciğer kanseri veya hepatosellüler karsinom dan önce kronik inflamasyon ve fibrozis gelişir (7). Kronik karaciğer hastalıkları, bağırsak bakterilerinin artan translokasyonu ve hastalarda bakteriyel enfeksiyon insidansı ile ilişkilidir (7). Bu bulgularla eş zamanlı olarak, asitli sirotik sıçanların %40'ı ve spontan bakteriyel peritonitli sirotik sıçanların %80'i mezenterik lenf düğümlerine bakteriyel translokasyon göstermektedir. Ek olarak, *Helicobacter hepaticus* ile enfekte farelerde kronik hepatit ve ilişkili karaciğer kanseri gelişmektedir (8). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, kronik karaciğer hasarı sırasında karaciğer fibrozisi gelişmesinde gerekli portal lipopolisakkarit (LPS) in ana kaynağı bağırsak mikroflorası olarak bulunmuştur (9, 10). Ek olarak, mikropsuz fareler geleneksel farelere kıyasla hepatosellüler tümör oluşumunu azaltmıştır (9). Mide kanseri çalışmalarına benzer şekilde, karaciğer fare modellerinde antibiyotik tedavisi önemli ölçüde azalmış karaciğer tümörleri ile sonuçlanmıştır (9, 11, 12).

Mikrobiyom ile kanser üzerine yapılan insan çalışmaları

Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansına göre bakteri, virüs ve parazitler dahil olmak üzere kanserin etyopatogenezinde en az 10 spesifik biyolojik ajan vardır. (13). *H. pylori* dünya nüfusunun yarısını enfekte eder, ancak nüfusun %1-3'ünde mide kanser hastalığına neden olur. (14, 15). Oral bakteri *Fusobacterium nucleatum* ve kolorektal kanser arasındaki ilişki insan çalışmalarında gözlemlenmiştir. Vaka kontrollü insan kohort çalışmaları kontrol grubuna kıyasla kolorektal adenomlarda daha yüksek miktarda *Fusobacterium spp.* bulmuştur (16, 17). *H. Pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Borellia burgdorferi* veya *Chlamydia psittaci* ile kronik enfeksiyonu olan hastalarda kontrolsüz adaptif bağışıklık yanıtı epidemiyolojik çalışmalar tarafından da belirtildiği gibi özofagus kanseri, mide MALT lenfoması, deri MALT lenfoması ve oküler adneksiyal lenfoma gelişimine katkıda bulunabilir, (18-25). *Bacteroides fragilis* tarafından üretilen Enterotoksijenik toksinler insanda akut inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBH) ile kolorektal neoplazi ve özellikle geç evre kolorektal kanser ile ilişkilendirilmiştir (26-27). Yakın tarihli bir Barrett's özofagus kohort Çalışması, *Streptokok Prevotella* taksonları oranı ve Barrett's özofagusunda bilinen iki risk faktörü olan abdominal obezite ile hiatal fıtık uzunluğu arasında bir ilişki bulmuştur. (28). Tüm insan çalışmaları, çeşitli kanser türlerinde mikrobiyal etyopatogenezini destekleyen bol miktarda kanıt sağlar (**Tablo 1**). Biyolojik nedenler açısından birçok insan kanseri tek bir organizma ile bağlantılı iken kolon kanseri gibi bazıları ilişkili değildir. Orta-ya çıkan bir biyolojik neden hipotezi '*Alfa Böceği*' (29) ismi ile tanımlanmıştır. Bu hipotez,

spesifik mikropların, karsinojenezden tek başına sorumlu olmasalar da, karsinojeneze yol açan epitel hücrelerinin bulunduğu ortamın mikrobiyal kompozisyonu değiştirebileceğini öne sürer. Bu hipotez, aslında, tek bir mikrop ve mikrobiyal toplulukların hastalık nedenselliğine ilişkin bakış açılarını bütünleştirir. Yukarıda özetlenen araştırmaların çoğunda, araştırmacılar güçlü bir ilişki ya da nedensellik ile bağlantı kurmak için tek bir mikrobiyal türle çalıştı. Bununla beraber artık insanın her bölgesindeki mikrobiyomların çok daha karmaşık olduğunu biliyoruz. Bu nedenle, mikrobiyomun mevcut değerlendirmeleri, özellikle 16S ribozomal profillemeye ile daha modern tanımlama yöntemlerine dayanır. Bu çalışmaları yorumlamak için, bu deneylerde kullanılan teknoloji ve yöntemlerin temel düzeyde anlaşılması yardımcı olmaktadır. Mikrobiyal profillemedeki ilk adım, bir numuneden DNA'nın izole edilmesidir, böylece içindeki 16S genlerinin DNA'sı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile çoğaltılabilir ve köken aldıkları mikropları tanımlamak için dizilemeye tabi tutulabilir. Mikrobiyal kayba neden olabilecek kalıntıları gidermek için sıvı numunelerinin santrifüjlenmesi ve DNA'yı bozan dokuların formalin fiksasyonu gibi DNA'dan ekstrakte edilmeden önce bir numunenin işlenmesinin mikrobiyal profil oluşturma üzerinde önemli bir etkiye sahip olabileceğine dikkat edilmelidir. Numunelerden DNA elde etme yöntemi de mikrobiyal analizi etkileyebilir (30) Bir numuneden izole edilen DNA, hem konakçı (insan) hem de mikrobiyal DNA'ya sahiptir. İkinci bahsedilen de genel DNA içeriğinin büyük bir kısmı tükürük ve bronkoalveolar lavaj sıvısı gibi mikrop açısından zengin örneklerde veya akciğer parankiması gibi küçük ve minimal mikrop açısından fakir örneklerde mevcuttur.

Tablo 1: Mikrobiyota ve kanser ilişkisinin insan çalışmaları

Kanser	Mikroflora	Özet bulgular
Mide kanseri	<i>Helicobacter pylori</i>	12 vaka kontrollü analizde H. pylori enfeksiyonu ile ilişkili kalp dışı kanser için 5, 9'luk göreceli bir risk gözlemlendi
Kolorektal karsinom	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Örneklerin 16s rDNA dizilimi ve FISH analizi, F. nucleatum'un kolorektal kanser ile ilişkisini gösterir
Kolorektal adenom	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	16s rRNA'nın PCR analizi yapıldı. Fusobacterium bolluğu yüksek olan deneklerde adenom olma olasılığı önemli ölçüde daha yüksekti. (OR 3.66)
Kolorektal kanser	<i>ETBF (Enterotoxigenic Bacteroides fragilis)</i>	Bakteri toksini doku analizi yapıldı. Toksin geni, özellikle geç evre kolorektal karsinomda, kolorektal neoplazi ile ilişkili.
Hepatobiliyer kanser	<i>Salmonella typhi</i>	Kronik tifo taşıyıcıları, hepatobiliyer kanser nedeniyle ölüm riskini kat kat arttırdı.
Akciğer kanseri	<i>Capnocytophaga and Veillonella</i>	Akciğer kanseri hastalarının tükürüğünde Capnocytophaga ve Veillonella önemli ölçüde daha yüksekti.

Yeni nesil dizilemenin geliştirilmesi insan mikrobiyomunun tüm spektrumu ve bunun neoplastik süreçler üzerindeki etkisi araştırılmaktadır (31).

Üst gastrointestinal sistemde bulunan bir proteobakteri olan *helicobacter pylori*-nin gastrit ve peptik ülser için etken olmasının yanında mide kanseri için de önemli risk faktörü olarak belirtilmesi ile ortaya çıkmıştır (32). Benzer şekilde *Citrobacter rodentium* enfeksiyonunun ise kolon tümörlerinin gelişimini desteklediği gösterilmiştir (31).

Akciğer mikrobiyomu ve kanser

Sağlıklı bir kişinin akciğerleri steril olarak kabul edilebilir buna rağmen yapılan güncel çalışmalar ile akciğer mikrobiyomu ile akciğer kanseri ve hastalıkları arasında ilişkiler gösterilmiştir. Diğer sistemlerde olduğu üzere çalışmalar akciğer mikrobiyomunun akciğer kanseri patogeneğinde prokarsinogenez rolünü araştırmakta ve bağlantıları tanımlamaktadır (33, 34). Akciğer mikrobiyomunu temelde bulunan çevre etkiler pH seviyesi, oksijen gerilimi, bağışıklık koşulları gibi faktörler ile akciğer mikrobiyotasının değiştiği gösterildi (35, 36, 37). Akciğer mikrobiyotasının çeşitliliklerini topografya, fizyoloji ve immünoloji oluşturur (36, 37). Akciğer kanserinde mikrobiyotanın etkin olduğunun gösterildiği bir çalışmada coğrafi değişikliklerin akciğer kanseri prevalansına etkisi olmadığı gösterildi, ancak çalışmanın mevcut sınırlılıkları nedeni ile akciğer mikrobiyomu ve coğrafi değişiklikler ile akciğer kanseri prevalansı arasındaki ilişkinin ifadesi için daha çeşitli çalışmalara ihtiyaç olduğu da gözden kaçırılmamalıdır (38, 39). Bronkoalveolar lavaj, balgam da teyid edildiği üzere bronş sistemi ve akciğer dokularında mikrobiyal bir ekosistem mevcuttur (40, 41). Sağlıklı bir bireyin akciğer mikrobiyotası orofarenks mikrobiyotasına benzemektedir, bu yapı temelde *Firmicutes*, *Proacteria* ve *Bacteroidetes* türlerini içerir (38, 42, 43).

Yu ve ark. akciğer kanserli 165 hastadan akciğerin kanserli olmayan kısmından elde edilen DNA üzerinde 16S dizilemesi gerçekleştirdi. Sadece diğer vücut bölgelerinden farklı bir mikrobiyom bulmakla kalmadılar, aynı zamanda belirli mikrobiyal çeşitlilik modelleri ile epidemiyolojik maruziyetler arasındaki ilişkileri de tanımladılar. Ayrıca, mikrobiyal bileşim ile hastalığın evreleri arasında ilginç mekanik hipotezler ortaya çıkaran ilişkiler buldular (44). Benzer şekilde, Lee ve ark. 20'si akciğer kanserli, 8'i akciğer kanseri olmayan 28 hastaya bronkoskopi ile bronkoalveolar lavaj yaptı. ve akciğer kanserli olgularda mikrobiyotada değişiklikler olduğunu ortaya koydular (45). Greathouse ve ark. (46) akciğer kanseri olmayan 33 hastada ve akciğer kanserli 142 hastada akciğer dokusu mikrobiyomunun varlığını inceledi ve akciğer kanserli hastalarda belirgin bir akciğer mikrobiyomu buldu. Akciğer kanseri mikrobiyomunun bu özellikleri, özel bir veri analizi hattı kullanılarak TCGA (The Cancer Genome Atlas) verilerinde de görülmektedir. Bu nedenle, hem normal akciğerlerde hem de akciğer kanserinde bir mikrobiyom olduğuna dair çok az şüphe var gibi görünüyor.

Mikrobiyom ve Karsinogenez:

1. **Mikrobiyom Disbiyozu:** Konak ve mikrobiyom arasında simbiyotik bir ilişki vardır, bu ilişki çok çeşitli bariyer ve bağışıklık sistemi adımlarına dayanmaktadır (47, 48). Bariyerlerde ya da bağışıklık sistemlerindeki bir bozulma ile translokasyon olur ve patolojik etkileşimler başlar. Sonuç olarak disbiyoz ve zincirleme reaksiyonlar olur (inflamatuar sinyalizasyon, enfeksiyonlar, NOD-2 eksikliği gibi) ve karsinogeneze yol açar (49). Kommensal mikroplar azalırken inflamasyonu indükleyen bakteriler artar, bu durum karsinogenezi indükleyebilir.
2. **Genotoksisite ve Virülans Etkisi:** Reaktif oksijen türleri aracılığıyla gerçekleşen karsinogenez sürecini ifade eder, bakteriyel toksinler aracılı DNA hasarı görülür ve karsinogenez gelişir, *Bacteroides fragilis* toksinlerinden; sitoletal genişleyen toksin (CDT), sitotoksik nekrotizan faktör 1 gibi (50, 51). Ayrıca toksinlerin içerdiği hidrojen sülfür ve süperoksit radikalleri de genomik instabiliteden sorumludurlar (52). *Fusobacterium. nucleatumdan* salınan. Fad A toksini E-cadherin ile bağlanarak katenin sinyal yolunu aktive eder. Kolorektal kanserlerde *Fusobacterium* ve *Providencia*'nın mikroçevrede virülansı artırıcı genomik faktörler gösterildi (53).
3. **Metabolizma:** Mikrobiyom detoksifikasyon, hormon üretimi, safra üretimi, vitamin seviyelerinin düzenlemelerine katılır (54). Önemli bir karsinojen olan asetaldehit üretimine de bakteriyel mikrobiyom katkıda bulunur. Obezite kliniğinde bağırsak mikrobiyotasında bulunan deoksikolik asitin (DCA) obezite ile ilişkili hepatosellüler karsinomla ilişkisi belirtildi (55). Diyet lifi, bağırsak mikrobiyomu tarafından kısa zincirli yağ asitlerinin (SCFA'lar) fermantasyonunu kolaylaştırır, SCFA'ların anti-inflamatuar etkileri mevcuttur, kolon ve meme karsinomu insidansını azaltırlar (56).
4. **İnflamasyon:** TLR'lerin aktivasyonu kolon, mide, karaciğer ve pankreas kanserlerinde karsinogeneze aracılık eder (57, 58). TLR4'ün farelerde devre dışı bırakılması ile kanserin baskılandığı gösterildi. TLR'nin kanserojen etkisi malign hücrelerin hayatta kalmasını sağlamaktır, bunu NF-kB ve STAT3 yolları aracılı yapar (59, 60). Mikrobiyota myeloid hücrelerde MYD88, IL-23 yanıtını artırarak tümöral gidişi artırır (61). IL-17C eksikliğinde akciğer kanser modelinde büyüme ve metastazın arttığı gösterildi (62). Farelerde NOD2'nin devre dışı kaldığı durumlarda aşırı bakteri yükü ve iltihaplanmada artış olur (63).
5. **Bağışıklık Cevabı:** Mikrobiyom adaptif bağışıklığın şekillenmesinde önemli bir rol oynar. Mikrobiyotanın TLR sinyalini uyarması ile aktif T hücrelerinden kalsinörin ve nükleer faktör ekspresyonu olması ile kanser kök hücreleri çoğalır (64).

Akciğer mikrobiyomu ile akciğer kanseri arasındaki ilişkiyi açıklayan mekanizmalarla ilgili çalışmalar henüz başlangıç aşamasındadır. Son çalışmalar, akciğer mikrobiyomundaki varyasyonların akciğer kanser gelişim ve ilerlemesine aracılık ettiği göstermektedir. Kommensal bakteriler bağışıklık sistemini korumak için çok önemlidirler.

Konak akciğer patojenlere 3 ana yol ile karşılık verir; ilk adım alveol epitel hücrelerinin yüzeyindeki bariyer doğal bağışıklık elemanıdır. İkinci adım olarak epitel hücre tabakası yer alır ve patojenlerin translokasyonunu önler, üçüncü adım olarak toll-like reseptör (TLR), model tanıma reseptörleri (PRR'ler), nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı benzeri reseptörler (NOD benzeri yeniden reseptörler) epitel hücrelerinin, dentritik hücre ve makrofajların yüzeyinde yer alarak patojenle ile aşırı yüklenmeyi önler.

Akciğer kanseri kansere bağlı mortalite ve morbiditenin önde gelen sebeplerindedir. Bu yüzden akciğer kanserinin nedeni hakkındaki çalışmalara mikrobiyota arasındaki ilişkiyi göstermek için birçok epidemiyolojik çalışmada eklenmiştir. Bu konudaki ilk ipucu ve teyidli ilişki *Mycobacterium tuberculosis* ile akciğer kanseri arasında ilişki idi. Mevcut önceki çalışmalarda *Mycobacterium tuberculosis* ardından gelişen kronik inflamasyon ile karsinogenez arasında bağlantı kurulmuştur. Verinin güncel haliyle *Mycobacterium tuberculosis* TNF üretimini artırır, pulmoner inflamasyona yol açar. Ardından ekstrasellüler matriks aracılı fibrozis oluşur, bu fibrozis oluşmasına kadar giden süreç karsinogenezde etken olarak ifade edilmektedir. Aynı zamanda akciğer kanseri tedavisinde kemotörpotik ajanlar ve radyoterapi ajanları granülom mikroçevresine etki eder, degranülasyon olur ve tüberkülozis enfeksiyon riski artar. Literatürde tüberküloz ajanının akciğer kanseri için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (65).

Haemophilus influenza, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli* gibi ajanların akciğer kanserli hastaların bronkoskopilerinde kolonize şekilde yer edindikleri gösterildi. *Capnocytophaga*, *Selenomonas*, *Veillonella*, *Neisseria* skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomlu hastaların tükürük örneklerinde sağlıklı kişilere göre daha yüksek oranda tespit edildi, ayrıca *Capnocytophaga* ve *Veillonella* biyobelirteç kombinasyonu skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom taramasında kullanılabilirliği belirtildi. İki grup olarak *Firmicutes-TM7* ve *Veillonella-Megasphaera* akciğer kanseri dokusundaki bronkoalveoler sıvıda daha fazla idi, ayrıca sigara içen akciğer kanserli hastalarda *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* daha yüksek idi. *Legionella* ajanının metastazlarda yüksek oranda bulunduğu gösterildi (66).

Sağlıklı insan deneklerde akciğer biyopsisi alınması etik olmadığı için, araştırma alanında alternatif numuneler kullanılır; tükürük, balgam, bronkoskopik numuneler gibi, ancak bu örneklerde üst solunum yollarından kontaminasyon olabilmektedir (2).

Sonuç:

İnsan ve oral mikrobiyomlar ve bunların çeşitli mikroorganizma toplulukları, konak fonksiyonlarını düzenlemede önemli roller oynar. Zorlayıcı insan ve hayvan modelleri,

mikrobiyotanın, konağın sürekli değişen iç ve çevresel faktörlerine yanıt olarak kanser gelişimini artırabileceğine dair kanıt sağlar. Akciğerin bir mikrobiyomu vardır ve aynı şekilde akciğer kanserlerinde vardır. Omik devrimi, akciğer kanseri mikrobiyomunu inceleme yeteneğimizi geliştirirken, davranışta ve yorumlamada kirleticilerin mevcudiyetinin yanı sıra nedenselliği kanıtlamanın zorluğundan dolayı dikkatli olunmalıdır. Bununla birlikte, umut verici erken veriler, bu ölümcül hastalığı tedavi etmek, teşhizatı geliştirmek ve terapötik bu bilgiden yararlanma potansiyelini değerlendirmek için akciğer kanseri mikrobiyomunun kapsamlı çalışmasını desteklemektedir.

KAYNAKLAR :

1. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans, *Cell* 2016; 164, 337e340.
2. Sacksteder MR. Occurrence of Spontaneous Tumors in the Germfree F344 Rat. *J Natl Cancer Inst* 1976;57:1371-3.
3. Laqueur GL, Matsumoto H, Yamamoto RS. Comparison of the carcinogenicity of methylazoxymethanol- β -Dglucosiduronic acid in conventional and germfree Sprague-Dawley rats. *J Natl Cancer Inst* 1981;67:1053-5.
4. Reddy BS, Narisawa T, Wright P, Vukusich D, Weisburger JH, Wynder EL. Colon carcinogenesis with azoxymethane and dimethylhydrazine in germ-free rats. *Cancer Res* 1975; 35:287-90.
5. Uronis JM, Mühlbauer M, Herfarth HH, Rubinas TC, Jones GS, Jobin C. Modulation of the Intestinal Microbiota Alters Colitis- Associated Colorectal Cancer Susceptibility. *PLoS ONE* 2009 Jun 24;4(6):e6026
6. Fox JG, Wang TC. *Helicobacter pylori*—not a good bug after all. *N Engl J Med* 2001;345:829-32.
7. Roderburg C, Luedde T. The role of the gut microbiome in the development and progression of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gut Microbes* 2014;5:441-5.
8. Ward JM, Fox JG, Anver MR, Aines DC, George CV, Collins MJ Jr et al. Chronic Active Hepatitis and Associated Liver Tumors in Mice Caused by a Persistent Bacterial Infection With a Novel *Helicobacter* Species. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1222-7.
9. Dapito DH, Mencin A, Gwak GY, Pradere JP, Jang MK, Mederacke I et al. Promotion of Hepatocellular Carcinoma by the Intestinal Microbiota and TLR4. *Cancer Cell* 2012;21:504-16.
10. Seki E, De Minicis S, Österreicher CH, Kluwe J, Osawa Y, Brenner DA et al. TLR4 enhances TGF- β signaling and hepatic fibrosis. *Nat Med* 2007;13:1324.
11. Schreiber H, Nettesheim P, Lijinsky W, Richter CB, Walburg HE Jr. Induction of lung cancer in germfree, specific-pathogen-free, and infected rats by N-nitrosoheptamethyleneimine: enhancement by respiratory infection. *J Natl Cancer Inst* 1972;49:1107-14.
12. Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, Kanda H, Sato S, Oyadomari S, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature* 2013;499:97-101.
13. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012;13:607-15.
14. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006;118:3030-44.
15. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002;347:1175-86.
16. Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, Michaud M, Duke F, Earl AM et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res* 2012; 22:292-8.

17. McCoy AN, Araújo-Pérez F, Azcárate-Peril A, Yeh JJ, Sandler RS, Keku TO. *Fusobacterium* is associated with colorectal adenomas. *PLoS One* 2013;8:e53653.
18. Ma JL, Zhang L, Brown LM, i JY, Shen L, Pan KF, et al. Fifteen-Year Effects of *Helicobacter pylori*, Garlic, and Vitamin Treatments on Gastric Cancer Incidence and Mortality. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:488-92.
19. Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al. *Helicobacter pylori* Eradication to Prevent Gastric Cancer in a High-Risk Region of China. *JAMA* 2004;291:187.
20. Wotherspoon AC, Diss TC, Pan L, Pan L, Moschini A, de Boni M et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:575-7.
21. Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest* 2007;117:60-9.
22. Islami F, Kamangar F. *Helicobacter pylori* and Esophageal Cancer Risk: A Meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2008;1:329-38.
23. Lecuit M, Abachin E, Martin A, Poyart C, Pochart P, Suarez F et al. Immunoproliferative Small Intestinal Disease Associated with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med* 2004;350:239-48.
24. Peek RM, Blaser MJ. *Helicobacter Pylori* And Gastrointestinal Tract Adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer* 2002;2:28-37.
25. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, Bagot M, Berti E, Cerroni L, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008;112:1600-9.
26. Boleij A, Hechenbleikner EM, Goodwin AC, Badani R, Stein EM, Lazarev MG et al. The *Bacteroides fragilis* toxin gene is prevalent in the colon mucosa of colorectal cancer patients. *Clin Infect Dis* 2015;60:208-15.
27. Prindiville TP, Sheikh RA, Cohen SH, Tang YJ, Cantrell MC, Silva J Jr. *Bacteroides fragilis* enterotoxin gene sequences in patients with inflammatory bowel disease. *Emerg Infect Dis* 2000;6:171.
28. Gall A, Fero J, McCoy C, Claywell BC, Sanchez CA, Blount PL, et al. Bacterial composition of the human upper gastrointestinal tract microbiome is dynamic and associated with genomic instability in a Barrett's esophagus cohort. *PLoS One* 2015;10:e0129055
29. Sears CL, Pardoll DM. Perspective: alpha-bugs, their microbial partners, and the link to colon cancer. *J Infect Dis* 2011;203:306-11.
30. Kennedy NA, Walker AW, Berry SH, Duncan SH, Farquarson FM, Louis P et al. The impact of different DNA extraction kits and laboratories upon the assessment of human gut microbiota composition by 16S rRNA gene sequencing. *PLoS One* 2014;9:e88982.
31. Atarashi K, Tanoue T, Ando M, Kamada N, Nagano Y, Narushima S, et al. Th17 Cell Induction by Adhesion of Microbes to Intestinal Epithelial Cells. *Cell*. 2015 Oct 8;163(2):367-80.
32. Tan VP, Wong BC. *Helicobacter pylori* and gastritis: Untangling a complex relationship 27 years on. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jan;26 Suppl 1:42-5.
33. Dickson RP, Huffnagle GB. The Lung Microbiome: New Principles for Respiratory Bacteriology in Health and Disease. *PLoS Pathog*. 2015 Jul 9;11(7):e1004923.
34. Dickson RP, Martinez FJ, Huffnagle GB. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. *Lancet*. 2014 Aug 23;384(9944):691-702.
35. Erb-Downward JR, Thompson DL, Han MK, Freeman CM, McCloskey L, Schmidt LA, et al. Analysis of the lung microbiome in the "healthy" smoker and in COPD. *PLoS One*. 2011 Feb 22;6(2):e16384.
36. Marsland BJ, Gollwitzer ES. Host-microorganism interactions in lung diseases. *Nat Rev Immunol*. 2014 Dec;14(12):827-35

37. Man WH, de Steenhuijsen Piters WA, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol*. 2017 May;15(5):259-270.
38. Morris A, Beck JM, Schloss PD, Campbell TB, Crothers K, Curtis JL, et al; Lung HIV Microbiome Project. Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 May 15;187(10):1067-75.
39. Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The Microbiome and the Respiratory Tract. *Annu Rev Physiol*. 2016;78:481-504.
40. Bassis CM, Erb-Downward JR, Dickson RP, Freeman CM, Schmidt TM, Young VB, et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *mBio*. 2015 Mar 3;6(2):e00037.
41. Marsh RL, Kaestli M, Chang AB, Binks MJ, Pope CE, Hoffman LR, et al. The microbiota in bronchoalveolar lavage from young children with chronic lung disease includes taxa present in both the oropharynx and nasopharynx. *Microbiome*. 2016 Jul 7;4(1):37.
42. Segal LN, Alekseyenko AV, Clemente JC, Kulkarni R, Wu B, Gao Z, et al. Enrichment of lung microbiome with supraglottic taxa is associated with increased pulmonary inflammation. *Microbiome*. 2013 Jul 1;1(1):19
43. Dickson RP, Erb-Downward JR, Freeman CM, McCloskey L, Beck JM, Huffnagle GB, et al. Spatial Variation in the Healthy Human Lung Microbiome and the Adapted Island Model of Lung Biogeography. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Jun;12(6):821-30.
44. Yu ZK, Xie RL, You R, Liu YP, Chen XY, Chen MY, Huang PY. The role of the bacterial microbiome in the treatment of cancer. *BMC Cancer*. 2021 Aug 19;21(1):934.
45. Lee SH, Sung JY, Yong D, Chun J, Kim SY, Song JH, Chung KS, Kim EY, Jung JY, Kang YA, Kim YS, Kim SK, Chang J, Park MS. Characterization of microbiome in bronchoalveolar lavage fluid of patients with lung cancer comparing with benign mass like lesions. *Lung Cancer*. 2016 Dec;102:89-95.
46. Greathouse KL, White JR, Vargas AJ, Bliskovsky VV, Beck JA, von Muhlinen N, et al. Interaction between the microbiome and TP53 in human lung cancer. *Genome Biol*. 2018 Aug 24;19(1):123
47. Belizário JE, Napolitano M. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. *Front Microbiol*. 2015 Oct 6;6:1050.
48. Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol*. 2014 Jul;16(7):1024-33
49. Arthur JC, Perez-Chanona E, Mühlbauer M, Tomkovich S, Uronis JM, Fan TJ, et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science*. 2012 Oct 5;338(6103):120-3.
50. Nesić D, Hsu Y, Stebbins CE. Assembly and function of a bacterial genotoxin. *Nature*. 2004 May 27;429(6990):429-33.
51. Cuevas-Ramos G, Petit CR, Marcq I, Boury M, Oswald E, Nougayrède JP. *Escherichia coli* induces DNA damage in vivo and triggers genomic instability in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jun 22;107(25):11537-42.
52. Nougayrède JP, Homburg S, Taieb F, Boury M, Brzuszkiewicz E, Gottschalk G, et al. *Escherichia coli* induces DNA double-strand breaks in eukaryotic cells. *Science*. 2006 Aug 11;313(5788):848-51.
53. Yaghoobi H, Kazemi B, Bandehpour M. Sensitization of radio-resistant lung cancer cells with a B subunit of bacterial cytolethal distending toxin from *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, Iran. *J. Cancer Prev*. 2017: 10, e5792.
54. Carbonero F, Benefiel AC, Alizadeh-Ghamsari AH, Gaskins HR. Microbial pathways in colonic sulfur metabolism and links with health and disease. *Front Physiol*. 2012 Nov 28;3:448.

55. Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, Kanda H, Sato S, Oyadomari S, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature*. 2013 Jul 4;499(7456):97-101.
56. Kahraman M, Karahan AG. Probiyotiklerin tümör baskılayıcı etkileri. *Turk Hij Den Biyol Derg*, 2018; 75(4): 421-442
57. Adolph TE, Tomczak MF, Niederreiter L, Ko HJ, Böck J, Martinez-Naves E, et al. Paneth cells as a site of origin for intestinal inflammation. *Nature*. 2013 Nov 14;503(7475):272-6.
58. Greten FR, Eckmann L, Greten TF, Park JM, Li ZW, Egan LJ, et al. IKKbeta links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer. *Cell*. 2004 Aug 6;118(3):285-96.
59. Wang K, Wang J, Wei F, Zhao N, Yang F, Ren X. Expression of TLR4 in Non-Small Cell Lung Cancer Is Associated with PD-L1 and Poor Prognosis in Patients Receiving Pulmonectomy. *Front Immunol*. 2017 Apr 21;8:456.
60. Khan AA, Khan Z, Warnakulasuriya S. Cancer-associated toll-like receptor modulation and insinuation in infection susceptibility: association or coincidence? *Ann Oncol*. 2016 Jun;27(6):984-997
61. Grivennikov SI, Wang K, Mucida D, Stewart CA, Schnabl B, Jauch D, et al. Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth. *Nature*. 2012 Nov 8;491(7423):254-8
62. Jungnickel C, Schmidt LH, Bittigkoffer L, Wolf L, Wolf A, Ritzmann F, et al. IL-17C mediates the recruitment of tumor-associated neutrophils and lung tumor growth. *Oncogene*. 2017 Jul 20;36(29):4182-4190
63. Uehara A, Fujimoto Y, Fukase K, Takada H. Various human epithelial cells express functional Toll-like receptors, NOD1 and NOD2 to produce anti-microbial peptides, but not proinflammatory cytokines. *Mol Immunol*. 2007 May;44(12):3100-11
64. Peuker K, Muff S, Wang J, Künzel S, Bosse E, Zeissig Y, et al. Epithelial calcineurin controls microbiota-dependent intestinal tumor development. *Nat Med*. 2016 May;22(5):506-15.
65. Liang HY, Li XL, Yu XS, Guan P, Yin ZH, He QC, et al. Facts and fiction of the relationship between preexisting tuberculosis and lung cancer risk: a systematic review. *Int J Cancer*. 2009;125:2936-44.
66. Yan X, Yang M, Liu J, Gao R, Hu J, Li J, Zhang L, Shi Y, Guo H, Cheng J, Razi M, Pang S, Yu X, Hu S. Discovery and validation of potential bacterial biomarkers for lung cancer. *Am J Cancer Res*. 2015 Sep 15;5(10):3111-22.
67. Kaku N, Yanagihara K, Morinaga Y, Sato T, Nakashima M, Sakai T, et al. Detection of *Legionella pneumophila* serogroup 1 in blood cultures from a patient treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitor. *J Infect Chemother*. 2013 Feb;19(1):166-70

COVID-19 VE MİKROBİYOTA

*Doç. Dr. Ülkü Aka Aktürk
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları AD.*

Coronavirüs Hastalığı 19 (COVID-19) tüm dünyayı etkilen bir pandemidir ve bir halk sağlığı krizidir. Çin'in Hubei eyaletindeki Wuhan kentinde ortaya çıkmış olsa da 2019 yılında kısa sürede dünyada pek çok ülkeye yayılmıştır. Etken virüsün adı SARS-COV 2 olup bu-laşma hızı yüksektir. Yeni bir Corona virüsdür ve şiddetli akut solunum sendromu olarak adlandırılmıştır (SAR-COV-2). Klinik şiddeti hafiften ciddi akut solunum yetmezliğine kadar değişen solunum sistemi dışında nörolojik, kardiyak ve gastrointestinal tutulumlar da gösteren bir virüsdür. SARS-CoV-2'nin mortalitesi Çin'de %2'den İtalya'da belirli bir bölgede %12'ye kadar artış göstermiştir (1, 2).

Post mortem analizlerde akciğer kalp ve karaciğeri inceleyen çalışmalarda, SAR-COV-2 nedeniyle ölen hastalarda akciğer dokusunda ciddi hasar, ödem ve deskuamasyon tespit edildi. Covid 19 hastalarının bazılarında bağırsakta azalan Lactobacillus ve Bifidobacterium gibi probiyotiklere bağlı mikrobiyal disbiozis gözlenmiştir.(1). Bağırsak mikrobiotasının bozulması solunum yolu enfeksiyonlarını da içeren pek çok hastalıkla ilişkilidir (3).

Bağırsak akciğer aksı

Virüslerin neden olduğu solunum yolu enfeksiyonları arasında üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) çok yaygındır. Bağırsak mikrobiyotası solunum sağlığını etkiler ve son araştırmalar, probiyotikler ve prebiyotikler gibi bağırsak sağlığını geliştiren ürünlerin ÜSYE duyarlılığını azaltabileceğini göstermiştir (4). Bağırsak mikrobiyotası ve akciğerler arasındaki karşılıklı etkileşim "bağırsak-akciğer eksenini" olarak adlandırılır ve iki yönlü görünmektedir; bağırsak mikrobiyal metabolitleri akciğeri kan yoluyla ulaştırır ve akciğerde iltihaplanma olduğunda, bu durum bağırsak mikrobiyotasını da etkileyebilir (5, 6). Enfeksiyonlar, iltihaplanma ve metabolik bozukluklar, disbiyotik mikrobiyota ile yapılan transfer deneylerinin gösterdiği gibi solunum yolu gibi uzak organlarda da hastalık sonuçlarını değiştirebilen disbiyozise neden olabilir, böylece bir kısır döngü yaratır (7).

İnsan bağırsak florası bakteri, virüs ve mantarlardan oluşan 10 üzeri 14 mikroorganizma barındırır (8). Öncelikle sağlık bireylerde bağırsaklarda gözlenen dominant florayı Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria, and Bacteroidetes oluşturmaktadır (9).

Bağırsak mikrobiyası koruyucu, tropik ve metabolik etkileri nedeniyle sağlık açısından anahtar rol oynamaktadır.

Solunum yolu enfeksiyonları, bağırsak mikrobiyotasının bileşimindeki bir değişiklikle ilişkilidir ve yeni SARS-Cov2'nin bağırsak mikroorganizmaları üzerinde bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir (10). Covid-19'un ciddi klinik belirtilerinden biri, özellikle yaşlı, bağışıklığı baskılanmış hastalarda bağırsak mikrobiyotasının önemli bir rol oynadığı zatürre ve ARDS'ye gidiş tablosudur (11).

Dış yüzeyde bulunan bir enzim olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2), hücrelerde SARS-CoV-2 girişine ve viral replikasyona aracılık eder (1). ACE2 ekspresyonu özellikle böbrek, kardiyovasküler ve gastrointestinal dokularda yüksektir, bu da COVID-19'un birden fazla organı etkileyebileceğini ve ekstrapulmoner semptomlara neden olabileceğini gösterir (12). ACE2, ince bağırsak enterositlerinde yüksek oranda eksprese edilir (13). COVID-19, esas olarak solunum damlacıkları ve salgılar yoluyla yayılıyor gibi görünmektedir, ancak gastrointestinal sistem, COVID-19 (SARS-CoV-2) vakalarının %10-20'sinde gastrointestinal bozukluklar ilişkili olduğundan, başka bir potansiyel enfeksiyon yolu olabilir. Son zamanlarda, COVID-19 hastalarının dışkıında SARS-CoV-2 tespit edilmiş olup, bu da enfeksiyonda gastrointestinal sistemin dahil olduğu hipotezine yol açmıştır (14). Kopel ve ark. COVID hastalarının yaklaşık %50'sinde, virüsün sürünütüde negatif olmasına rağmen aynı zamanda dışkıda da bulunduğunu bildirmiştir, bu da sadece bir replikasyon ve dolayısıyla bağırsakta bir aktivite olduğu değil, aynı zamanda virüsün daha kalıcı olduğu hipotezine yol açmaktadır (15).

Wuhan'dan erken dönemde gelen raporlarda Covid-19 hastalarının %2-10'unda GIS semptomları mevcut olup diyare sık izlenmekteydi. Yakın tarihte yayınlanan bir metanalizde ise GIS tutulum oranı artmış olarak raporlanmıştır <20> (16-19).

Covid-19 hastalarının yaklaşık % 50'de anal swap örneklerinde SARS-COV-2 saptanmıştır. Bu da sindirim sisteminin Covid- 19 için ekstra pulmoner bir sistem olduğunu düşündürmektedir 20-21. Ayrıca Diyaresi olan Covid -19 hastalarında fekal kalprotektinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (22). SARS-CoV-2 konakçıya tutunabilmek için solunum sisteminde ve sindirim sisteminde yüksek oranda eksprese olan ACE2 reseptörüne bağlanır (23-25).

COVID hastası olup GIS semptomları olan hastalarda yararlı mikroplardan Lactobacillus ve Bfidobacterium'da düşüş olduğu ve gelişen mikrobiyal disbiyoz ile ilişkili olarak daha şiddetli solunum bozuklukları olduğu saptanmıştır.

Han ve ark yaptıkları çalışmada SARS-COV 2 enfeksiyonunun akciğer mikrobiyasına etkilerini incelemişler. Sonuçlar SARS COV 2 enfeksiyonunun akciğer mikrobiyasında ciddi değişiklik yaptığı yönündedir. Disbiyozis ve bağırsak mikrobiyal metabolitleri immün cevabı etkileyerek inflamasyon ve akciğerde hastalık gelişimine yol açar. Ciddi mikrobiyotada disbiyozisi gelişen Covid 19 hastalarında patojen olarak Klebsiella oxytoca, Lactic Acid Bacteria, Faecalibacterium prausnitzii ve Tobacco mosaic virüs sık saptanmaktadır (26).

Firmicutes filumundan üç bakteri üyesi, *Coprobacillus* cinsi, *Clostridium ramosum* ve *C. hathewayi* türleri, COVID-19 hastalık şiddeti ile pozitif olarak ilişkili iyi bakterilerdi. Hem *C. ramosum* hem de *C. hathewayi*, insandaki enfeksiyon ve bakteriyemi ile ilişkilendirilmiştir (27, 28).

Önemli olarak, *Coprobacillus* bakterisinin murin bağırsağında ACE2'nin kolonik ekspresyonunu güçlü bir şekilde yukarı regüle ettiği gösterilmiştir (29). Buna karşılık, 2 faydalı bakteri türü olan, *Alistipes onderdonkii* ve *Faecalibacterium prausnitzii*, COVID-19 şiddeti ile negatif korelasyon gösteren en önemli bakteri türleriydi.

COVID-19 hastalarında yapılan çalışmalarda bağırsak mikrobiyomunun bozulduğu gösterilmiştir. Antibiyotik tedavisi görmemiş COVID-19 hastalarında bile gözlemlenen değişiklikler, fırsatçı patojenlerin zenginleşmesi ve faydalı kommensallerin tükenmesi ile karakterize edildi. SARS-CoV-2 virüsünün temizlenmesine rağmen çoğu COVID-19 tanılı hastada faydalı türlerin kaybı devam etmiştir ve bu da SARS-CoV-2 enfeksiyonuna maruz kalmanın ve/veya hastaneye yatmanın bağırsak üzerinde daha uzun süreli zararlı bir etki ile ilişkili olabileceğini düşündürdü.

Yakın zamanda bir çalışma, SARS-CoV-2'nin konak giriş noktası olarak insan ACE2'sine bağlanabileceğine dair doğrudan kanıt sağladı (30). ACE2, özellikle sağlıklı deneklerin kolonositlerinde ve inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda bağırsakta yüksek oranda eksprese edilir ve bağırsakta aminoasit taşınmasını, mikrobiyal ekolojiyi ve iltihabı düzenleyebilir (24). İlginç bir şekilde, Bacteroidetes türlerinin murin kolonunda ACE2 ekspresyonunu aşağı regüle ettiği, Firmicutes türlerinin ise ACE2 ekspresyonunu modüle etmede değişken etkiler gösterdiği tespit edilmiştir (31, 32).

Covid-19'un YBÜ hastalarında artan ölüm prevalansı artan antibiyotik kullanımı,

bağırsak ilişkili mikrobiyal disbiyozis ve YBÜ ile ilişkili görünmektedir. Bu nedenle bağırsak mikrobiyomu disbiyozuna yönelik yeni terapötik yaklaşımlar araştırılmakta ve bağırsak mikrobiyomu ile ilişkili bağışıklık sistemi güçlendirilmeye çalışılmakta. Bu yaklaşım, ilgili semptomları azaltarak viral enfeksiyonun ilerlemesine engel olur. Bağırsak mikrobiyotasını probiyotiklerle manipüle etmek, kendi savunma mekanizmasını canlandırarak umut verici bir tedavi olabilir. Covid 19'da tedavi için kabul ve onay görebilmesi için kapsamlı araştırmalara gerek vardır (33, 34).

Covid 19 tedavisinde kullanılan ilaçlar ve Mikrobiyata

Hafif COVID-19'u tedavi etmek için yaygın olarak reçete edilen ilaçlar teorik olarak mikrobiyota ile etkileşime girebilir. Örneğin, NSAID'ler mikrobiyota bileşimini etkileyebilir (34). NSAID'lere göre daha güvenli bir alternatif olarak önerilen Parasetamol, COVID-19'da yaygın olarak kullanıldığından özel olarak anılmayı hak ediyor. Parasetamol mikrobiyota bileşimini değiştirmez, ancak disbiyotik hastalarda emilimi ve biyoyararlanımı büyük ölçüde artar (35), bu daha sonra hepatoksisite ve glutatyon tükenmesine daha yatkın olabilir. Heriki durum da potansiyel olarak COVID-19 seyrini şiddetlendirebilir (36).

Yukarıda tartışıldığı gibi, süperenfeksiyonları önlemek/tedavi etmek için antibiyotik reçetesi, özellikle geniş spektrumlu ajanlar olmak üzere COVID-19 hastalarının mikrobiyotasını daha fazla ve derinden etkileyebilir. COVID-19 tedavisi için yaygın olarak reçete edilen bir antibiyotik olan azitromisinden özel olarak bahsedilmelidir. Bu nedenle, azitromisin diğer ajanlardan daha fazla oranda yaşlı, komorbid COVID-19 hastalarının zaten zayıf olan mikrobiyota durumunu hızla kötüleştirme potansiyeline sahiptir.

Glukokortikoidler, özellikle deksametazon, COVID-19'da hiperinflamasyonu kontrol altına almak için etkin bir ilaç olarak reçete edilir. Bu bağlamda, son zamanlarda yapılan iki çalışma, glukokortikoidlerin farelerde bağırsak mikrobiyal değişikliklerini indüklediğini bildirdi (37). İnsanlarda mikrobiyatayı bozduğu ile ilgili veriler saptanmıştır (38).

Antiviral ilaçlara gelince, remdesivir mikrobiyotayı etkilemezken, hidroksiklorokin (SARS-CoV-2'ye karşı artık tavsiye edilmemesine rağmen) doksisisiklin ile birlikte mikrobiyal topluluk kompozisyonunu değiştirdiği bildirilmiştir (39). Genel olarak, bağırsak bakteri topluluğunun polifarmasi tarafından indüklenen değişiklikleri, multimorbid hastalarda zaten kötü olan mikrobiyom koşullarını kötüleştirmeye katkıda bulunmaktadır.

Probiyotikler, belirli dozlarda uygulandığında antibiyotiklere, ksenobiyotiklere ve patojenite veya toksisite faktörlerine karşı direnç oluşturarak sağlık yararları sağlayabilen, güvenli ve vektör içermeyen canlı mikroorganizmalar veya ölü bakteri bileşenleridir (40). Benzer şekilde, çeşitli mikrobiyotaların suşları, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Saccharomyces boulardii* ve *Escherichia coli* Nissle 1917, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus* ve *Streptococcus*, akut GIS ile ilişkili hastalıkların iyileştirilmesi için probiyotikler olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (41, 42).

Mevcut tedavilerin COVID-19 tedavisinde etkisizliği veya yan etkileri göz önüne alındığında, kanıtlanmış bir inflamasyon iyileştirme etkisine sahip ek takviyeler düşünülebilir. Böyle bir terapi, probiyotiklerin takviyesini içerir, bağışıklığı güçlendirerek influenza gibi önceki viral hastalıklardaki etkinliğinden dolayı yardımcı olabilir (43). Ek olarak, probiyotik, SARS-2 virüsü bağlantılı aracı olan monosit kemoatraktan protein-1'i (MCP-1) modüle ederek ve ardından enflamasyonun iyileşmesini sağlayarak patojeniteyi iyileştirir (44). Benzer şekilde probiyotikler, viral enfeksiyonun neden olduğu disbiyozun modülatörü olarak işlev görebilir, özellikle GIS semptomlarının hafifletilmesinde COVID-19'da da umut verici etkilere sahip görünüyor (45). Probiyotikler, bağırsak-akciğer eksenini iletişimindeki vitamin A düzenlemesindeki rolü nedeniyle değerli sonuçlara sahip olabilen bağırsak mikrobiyomunu dengeleyerek hastalık şiddetinin boyutunu azaltabilir (46-49).

Sonuç olarak, önceki viral enfeksiyonlar dizbiozise neden olduğundan, mikrobiyom analizi bir tanı testi olarak kliniklere dahil edilmelidir (50). Probiyotik kullanımı, özellikle mikrobiyom ile güçlü bir ilişkisi olan GIS, akciğerler ve böbrekler üzerindeki etkisi belgelendiğinden SARS-CoV-2'de yardımcı olabilir (51, 52). COVID-19 bireylerinde bağırsak mikrobiyomu analizi ve değerlendirmesinin yanı sıra hastaların günlük diyetlerindeki

çeşitli gıda maddelerine probiyotiklerin eklenmesi, birden fazla çalışmada kanıtlanmış anti-inflamatuar ve antiviral özellikleri nedeniyle faydalı olabilir (53, 54).

Çalışmalarda, Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) olan hastaların %30'unun ve SARS-Cov-1 hastalarının %10, 6'sının ishalden muzdarip olduğu bulunmuştur (55). Benzer şekilde, SARS-CoV-2'nin de ishale neden olduğu bulunmuştur (56, 57). Başka bir çalışmada, COVID-19 bireylerinin %43.8'inde ishal benzeri semptomlar tespit edildi (58, 59). Bugüne kadar COVID-19 için tek bir tedavi yoktur. Çalışmalar, viral hastalıklarda bağırsak mikrobiyal disbiyozunun COVID-19'da da geçerli olabileceğini göstermiştir (60, 61). Bununla birlikte, COVID-19 enfeksiyonu sırasında bağırsak mikrobiyomunun rolü ve probiyotikler ve prebiyotikler yoluyla iyileştirilmesine çok fazla odaklanılmamıştır (62). Bu nedenle, katkı maddesi ve tamamlayıcı tedavi olarak halihazırda mevcut olan probiyotiklerle bağırsak mikrobiyal çeşitliliğini geliştirmek, SARS-CoV-2 ile ilişkili diyare ile mücadeleye yardımcı olabilir (63).

Daha önce tartışıldığı gibi, viral hastalık sırasında bağırsak mikrobiyom disbiyozu meydana gelebilir ve bu da IBD ve ülseratif kolit insidansını artırır (64). Probiyotikler, bağırsak mikrobiyomunu ve iltihabını modüle ederek IBD ve koliti hafifletme konusunda kanıtlanmış bir geçmişe sahiptir; bu nedenle, COVID-19'da ek tedaviye yardımcı olabilir (65-67). Probiyotikler, organik asitler, bakteriyosinler, peptitler gibi metabolitleri ve inflamasyon dahil çeşitli metabolik yollarda çoklu kritik hedefler aracılığıyla çalışabilir ve IBD'yi hafifletebilir (68).

1978'de, vücudumuzun ağız, solunum, bağırsak ve servikal dahil olmak üzere mukozal bölgelerinin patojenlere karşı korunmak için bir birim ve sistem çapında bir organ olarak işlev gördüğünü öne süren entegre bir mukozal immünolojik sistemin temel bir konsepti geliştirildi. Akciğer-bağırsak eksenine gibi entegre bir mukozal immünolojik sistem fikri, bu iki mukoza bölgesinin aynı embriyonik orijini paylaşması ve yapısal ve işlevsel olarak benzer olması gerçeğiyle desteklenir (69). Yine de, alan emekleme aşamasındadır ve mukozal immünolojiyi anlamada gelecekteki ilerlemeler ve çeşitli kronik ve enflamatuar hastalıkların gelecekteki tedavisi için entegre bir küresel organ olarak mukozal bağırsaklık sisteminin karmaşıklığını ve etkileşimlerini anlamak gerekir (70).

Disbiyoz nedeniyle sızdıran bir bağırsağın akciğer bozukluğu dahil olmak üzere hastalık durumunu kötüleştirebileceği iyi bilindiği gibi ayrıca SARCoV-2'nin bağırsak lümenine ve ardından lenfatik sisteme sızma şansı daha fazla olabilir, bu da ikincil bir bölgede enfeksiyona neden olur ve COVID-19'un şiddetini artırabilir (71, 72). Bağırsak mikrobiyomunu ve akciğer mikrobiyomunu iyileştirmek için probiyotiklerin eklenmesi akciğer ve bağırsak mikrobiyomunun modülasyonu açısından COVID-19'daki hastalık şiddetinin üstesinden gelmek için umut verici görünüyor (70-73).

Probiyotikler, epitel bariyer fonksiyonunu güçlendirerek, anti-inflamatuar olarak bağırsak mikrobiyal çeşitliliğini iyileştirerek çeşitli hastalıklarla mücadelede rol oynarlar (74-77). Kanıtlandığı gibi, COVID-19 hastalarında, probiyotik takviyesi kullanılarak epitel bariyerinin bozulmasını, iltihaplanmayı ve disbiyozu hafifletilebilir. Mevcut bir dizi

probiyotik, COVID-19'da etkili gibi görünen bu inflamatuvar araçları hafifleterek iltihabı azaltmak için çalışır (78-80). Ayrıca, COVID-19 patogenezi sırasında makrofajların hiper inflamasyondaki rolü göz ardı edilemez, bu da probiyotiklerin kullanımı yoluyla bir dereceye kadar azaltılabilir.

Hastanede yatan bireylerin çoğu, sistematik inflamasyon ve buna bağlı akciğer hasarı için kortikosteroid, antibiyotik ve antiviral tedavi alır. Bu tedavilerin yan etkileri içinde bağırsak mikrobiyomunun bozulması ve GIS semptomları gelişir ve göz ardı edilemez. Ayrıca, yoğun bakım ünitesinde ağır hastalığı olan hastalarda, artan disbiyozla ilişkili olarak ölüm oranlarında artış bildirilmiştir. Ayrıca, bağırsak disbiyozunun akciğer mikrobiyomu ile bağlantısı göz ardı edilemez. Öte yandan, bağırsak mikrobiyal disbiyozu, artırmış olabilecek IBD ve kolit insidansı ile de bağlantılıdır. Ek olarak, enfekte bireyde rutin bir test olarak mikrobiyal çeşitlilik taramasının dahil edilmesiyle hastalık yönetimi ve mikrobiyomun iyileştirilmesi için gıda katkı maddeleri olarak probiyotik, diyet lifi, prebiyotikler veya diğer takviyeler yapılabilir. Ayrıca GI semptomlarının hafifletilmesi iltihabın azaltılmasında faydalı olabilir, bağışıklık tepkisini arttırmak, bağırsak bariyer fonksiyonunu iyileştirebilir. Bugüne kadar devam eden klinik çalışmalar olmakla beraber SARS-CoV-2 enfeksiyonunda spesifik probiyotik kullanımının önünü açacak nihai sonuçları olan klinik araştırmalar yok veya sınırlıdır. COVID-19'da probiyotik kullanımı için acil çalışmalara ve denemelere ihtiyaç vardır.

Buraya kadar konuştuğumuz göz önüne alındığında, COVID-19 enfeksiyonunu önlemek veya en azından hastalığın şiddetini azaltmak için spesifik takviye tedaviler önerilebilir. Bağırsak mikrobiyomunun manipülasyonunu hedefleyen yeni terapötik stratejiler arasında probiyotikler, prebiyotikler, doğal ürünler veya diyetler yer alabilir. Probiyotikler, yeterli miktarlarda uygulandığında özellikle gastrointestinal sistemde mikrobiyal denge sağlayan canlı, patojenik olmayan mikroorganizmalardır (81). Probiyotiklerin, ishali sıklığını ve süresini azalttığı ve TLR ekspresyonunu ve karşılık gelen sinyal yollarını inhibe ederek hümmoral ve hüresel bağışıklığı düzenlediği gösterilmiştir (82).

Ağır seyreden Covid-19 hastaları genellikle invaziv mekanik ventilasyona ihtiyaç duyar. İlginç bir şekilde, bazı yazarlar probiyotik uygulamasının kritik hastalarda bu prosedüre olan ihtiyacı azalttığını göstermiştir (83). Ayrıca *Lactobacillus rhamnosus* GG'nin uygulanmasının, seçilmiş, yüksek riskli bir YBÜ popülasyonunda ventilatörle ilişkili pnömoniye önlediğini tespit etmişlerdir (84). Diğer probiyotik suşları, *Bacillus subtilis* ve *Enterococcus faecalis*'in de en ciddi hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (83).

Di Piero tarafından oral ve akciğer mikrobiyotasını iyileştirmek ve SARS-CoV-2'ye karşı savunmayı yükseltmek için olası bir probiyotik yaklaşımı olarak önerilen *Streptococcus salivarius*'tur (85). Diyetteki lif artışı, akciğer bağışıklığını etkileyen akciğer mikrobiyotasını da iyileştirebilir (86). Bu nedenle, prebiyotiklerin ve probiyotiklerin kullanımı, viral enfeksiyonlarla mücadeleye yardımcı olmak için yeni ve basit bir strateji olarak kullanılmalıdır.

Prebiyotikler ve probiyotiklerin yanı sıra, diğer gıda bileşenleri, bağırsak mikrobiyotasının aracılık ettiği dolaylı faydalı etkiler gösterir. *Peynir altı suyu ve bezelye proteini ekstraktlarının Bifidobacterium ve Lactobacillus'u arttırdığı ve peynir altı suyunun patojenik bakterilerden olan Bacteroides fragilis ve Clostridium perfringens'i azaltabildiği bildirilmiştir (87). Ek olarak, yağlar bağırsak mikrobiyota durumunu etkileyebilir: düşük yağlı bir diyet Bifidobacterium'u artırabilirken, yüksek doymuş yağlı bir diyet Faecalibacterium prausnitzii'nin oranını artırır (88).*

Bu nedenle, doğru bir kişiselleştirilmiş diyetin, Covid-19'dan etkilenen hastaların klinik iyileşmesine yardımcı olabileceği açıktır. Ayrıca enfekte olmayan risk altındaki kişiler için de önleyici bir strateji olarak düşünülmelidir.

KAYNAKLAR:

1. Xu K, Cai H, Shen Y, Ni Q, Chen Y, Hu S, et al. Management of COVID-19: the Zhejiang experience. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2020; 49 (1):147–157.
2. Ramiro S, Mostard R, Landewé RB. Response to: 'High dosage of Methylprednisolone as a rescue, second-line treatment in COVID-19 patients who failed to respond to Tocilizumab' by Conticini et al. Ann Rheum Dis. 2020 Aug 19:annrheumdis-2020-218788.
3. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020; 395, 507–513.
4. Donati Zeppa S, Agostini D, Gervasi M, Annibalini G, Amatori S, Ferrini F, et al. Mutual Interactions among Exercise, Sport Supplements and Microbiota. Nutrients 2019; 12, 19.
5. Keely S, Talley NJ, Hansbro PM. Pulmonary-intestinal cross-talk in mucosal inflammatory disease. Mucosal Immunol. 2012 ; 5 : 7–18.
6. Anand S, Mande SS. Diet, Microbiota and Gut-Lung Connection. Front. Microbiol. 2018; 19:2147. 10.3389/fmicb.2018.02147.
7. Sencio V, Barthelemy A, Tavares LP, Machado MG, Soulard D, Cuinat C, et al. Gut Dysbiosis during Influenza Contributes to Pulmonary Pneumococcal Superinfection through Altered Short-Chain Fatty Acid Production. Cell Rep. 2020; 30, 2934–2947.
8. Gill SR. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. Science. 2006;312(5778):1355–1359. doi: 10.1126/science.1124234.
9. Villanueva-Millán MJ, Pérez-Matute P, Oteo JA. Gut microbiota: a key player in health and disease. A review focused on obesity. J. Physiol. Biochem. 2015;71(3):509–525. doi: 10.1007/s13105-015-0390-3.
10. Groves HT, Higham SL, Moffatt MF. Respiratory Viral Infection Alters the Gut Microbiota by Inducing Inappetence. mBio 2020; 11, e03236–e03219.
11. Dickson RP. The Lung Microbiome and ARDS. It Is Time to Broaden the Model. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2018; 197, 549–551.
12. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, Van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J. Pathol. 2004; 203, 631–637.
13. Zhang D, Li S, Wang N, Tan H.-Y, Zhang Z, Feng Y. The Cross-Talk Between Gut Microbiota and Lungs in Common Lung Diseases. Front. Microbiol. 2020; 11, 301.
14. Yuen KS, Ye ZW, Fung SY, Chan CP, Jin DY. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. Cell Biosci. 2020; 10, 40.

15. Kopel J, Perisetti A, Gajendran M, Boregowda U, Goyal H. Clinical Insights into the Gastrointestinal Manifestations of COVID-19. *Dig. Dis. Sci.* 2020; 65, 1932–1939.
16. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506.
17. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507–513.
18. Liang W, Feng Z, Rao S, Xiao C, Xue X, Lin Z, et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut* 2020; 69:1141–1143.
19. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020; 159:81–95.
20. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020;581:465–469.
21. Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nature Medicine* 2020; 26:502–505.
22. Effenberger M, Grabherr F, Mayr L, Schwaerzler J, Nairz M, Seifert M et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut* 2020; 69:1543–1544.
23. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature* 2020; 581:221–224.
24. Wang J, Zhao S, Liu M, Zhao Z, Xu Y, Wang P et al. ACE2 expression by colonic epithelial cells is associated with viral infection, immunity and energy metabolism. *MedRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.05.20020545>.
25. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020;158:1831–1833.e3.
26. Han Y, Jia Z, Shi J, Wang W, He K. The active lung microbiota landscape of COVID-19 patients. *medRxiv* 2020, 2008.2020.20144014. 10.1101/2020.08.20.20144014.
27. Elsayed S., Zhang K. Human infection caused by *Clostridium hathewayi*. *Emerg Infect Dis.* 2004 Nov;10(11):1950-2. doi: 10.3201/eid1011.040006.
28. Forrester JD, *Clostridium ramosum* bacteremia: case report and literature review. *Surg Infect (Larchmt)*. 2014 Jun;15(3):343-6. doi: 10.1089/sur.2012.240.
29. Geva-Zatorsky N, Şefik E, Kua L, Pasman L, Tan TG, Ortiz-Lopez A et al. Mining the Human Gut Microbiota for Immunomodulatory Organisms. *Cell* 2017; 168 :928–943.e11.
30. Shang J, Ye G, Shi K. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;581:221–224.
31. Seibert B, Cáceres CJ, Cardenas-Garcia S, Carnaccini S, Geiger G, Rajao DS, et al. Mild and Severe SARS-CoV-2 Infection Induces Respiratory and Intestinal Microbiome Changes in the K18-hACE2 Transgenic Mouse Model. *Microbiol Spectr.* 2021 Sep 3;9(1):e0053621.
32. Geva-Zatorsky N, Şefik E, Kua L. Human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006; 444:1022–1023.
33. Paknahad Z., Moravejolahkami AR. Probiotics Against Viruses; COVID-19 is a Paper Tiger: A Systematic Review. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2021; 21(7):1252-1260. doi: 10.2174/1871530320666200917114033.
34. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012; 35, 1127–1146.

35. Mukhtar I, Anwar H, Hussain G, Rasul A, Naqvi SAR, Faisal MN, et al. Detection of Paracetamol as substrate of the gut microbiome. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2019; 32, 751–757.
36. Sestili P, Fimognari C. Paracetamol-Induced Glutathione Consumption: Is There a Link With Severe COVID-19 Illness? *Front. Pharmacol.* 2020; 11, 579944.
37. Schepper JD, Collins F, Rios-Arce ND, Kang HJ, Schaefer L, Gardinier JD, et al. Involvement of the Gut Microbiota and Barrier Function in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2020 Apr;35(4):801-820.
38. Qiu D, Xia Z, Deng J, Jiao X, Liu L, Li J. Glucocorticoid-induced obesity individuals have distinct signatures of the gut microbiome. *Biofactors* 2019; 45, 892–901.
39. Angelakis E, Million M, Kankoe S, Lagier JC, Armougom F, Giorgi R, et al. Abnormal weight gain and gut microbiota modifications are side effects of long-term doxycycline and hydroxychloroquine treatment. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; 58, 3342–3347.
40. Wieërs G, Belkhir L, Enaud R, Leclercq S, Philippart de Foy JM, Dequenue I, et al. How Probiotics Affect the Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Jan 15;9:454. doi: 10.3389/fcimb.2019.00454.
41. Fontana L, Bermudez-Brito M, Plaza-Diaz J, Munoz-Quezada S, Gil A. Sources, isolation, characterisation and evaluation of probiotics. *Br. J. Nutr.* 2013; 109 (Ek 2):S35–50.
42. Gibson GR, Probert HM, Loo JV, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Rev* 2004; 17 (2):259–275.
43. Jung YJ, Lee YT, Ngo VL, Cho YH, Ko EJ, Hong SM, et al. Heat-killed *Lactobacillus casei* confers broad protection against influenza A virus primary infection and develops heterosubtypic immunity against future secondary infection *Scientific Reports* 2017 ; 7 (1):17360.
44. Chen MF, Weng KF, Huang SY, Liu YC, Tseng SN, Ojcius DM, et al. Pretreatment with a heat-killed probiotic modulates monocyte chemoattractant protein-1 and reduces the pathogenicity of influenza and enterovirus 71 *Mucosal Immunology* 2017; 10 (1):215–227.
45. Ling Z, Jin C, Xie T, Cheng Y, Li L, Wu N. Alterations in the fecal microbiota of patients with HIV-1 infection: an observational study in a Chinese population. *Sci. Rep.* 2016 ; 6 (1):1–12.
46. Wypych TP, Wickramasinghe LC, Marsland BJ. The influence of the microbiome on respiratory health, *Nat. Immunol.* 2019; 20 (10):1279–1290.
47. Dickson RP, Huffnagle GB. The lung microbiome: new principles for respiratory bacteriology in health and disease, *PLoS Pathog.* 2015; 11 (7).
48. Kanauchi O, Andoh A, AbuBakar S, Yamamoto N. Probiotics and paraprobiotics in viral infection: clinical application and effects on the innate and acquired immune systems, *Curr. Pharm. Des.* 2018; 24 (6), 710–717.
49. Grizotte-Lake M, Zhong G, Duncan K, Kirkwood J, Iyer N, Smolenski I, et al. Commensals suppress intestinal epithelial cell retinoic acid synthesis to regulate Interleukin-22 activity and prevent microbial dysbiosis, *Immunity* 2018; 49 (6), 1103–1115.
50. Huang Z, Liu Y, Qi G, Brand D, Zheng SG. Role of vitamin a in the immune system, *J. Clin. Med.* 2018; 7 (9) () 258.
51. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Mar 17;323(11):1061-1069.
52. T. Yang T, Richards EM, Pepine CJ, Raizada MK. The gut microbiota and the brain-gut-kidney axis in hypertension and chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018 Jul;14(7):442-456.
53. Kechaou N, Chain F, Gratadoux JJ, Blugeon S, Bertho N, Chevalier C, et al. Identification of one novel candidate probiotic *Lactobacillus plantarum* strain active against influenza virus infection in mice by a large-scale screening. *Appl Environ Microbiol.* 2013 Mar;79(5):1491-9.
54. Forsythe P. Probiotics and lung diseases, *Chest* 2011; 139 (4), 901–908.

55. Habib AMG, Ali MAE, Zouaoui BR, Taha MAH, Mohammed BS, Saquib N. Clinical outcomes among hospital patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection. *BMC Infect Dis.* 2019 Oct 22;19(1):870.
56. Song Y, Liu P, Shi XL, Chu YL, Zhang J, Xia J, et al. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut.* 2020 Jun;69(6):1143-1144.
57. D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jul;18(8):1663-1672.
58. Zhang Y. Gastrointestinal tract symptoms in coronavirus disease 2019: analysis of clinical symptoms in adult patients, *BMJ* 2020: 03.23.20040279.
59. Barlow A, Landolf KM, Barlow B, Yeung SYA, Heavner JJ, Claassen CW, et al. Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. *Pharmacotherapy.* 2020 May;40(5):416-437.
60. Flygel TT, Sovershaeva E, Claassen-Weitz S, Hjerde E, Mwaikono KS, Odland JØ, et al; BREATHE Study Team. Composition of Gut Microbiota of Children and Adolescents With Perinatal Human Immunodeficiency Virus Infection Taking Antiretroviral Therapy in Zimbabwe. *J Infect Dis.* 2020 Jan 14;221(3):483-492.
61. Tuddenham SA, Koay WLA, Zhao N, White JR, Ghanem KG, Sears CL; HIV Microbiome Re-analysis Consortium. The Impact of Human Immunodeficiency Virus Infection on Gut Microbiota α -Diversity: An Individual-level Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2020 Feb 3;70(4):615-627.
62. Kalantar-Zadeh K, Ward SA, Kalantar-Zadeh K, El-Omar EM. Considering the Effects of Microbiome and Diet on SARS-CoV-2 Infection: Nanotechnology Roles. *ACS Nano.* 2020 May 26;14(5):5179-5182.
63. Lourens-Hattingh A, Viljoen BC, Yogurt as probiotic carrier food, *Int. Dairy J.* 2001: 11 (1–2), 1–17.
64. Sartor RB, Wu GD. Roles for intestinal Bacteria, viruses, and Fungi in pathogenesis of inflammatory bowel diseases and therapeutic approaches, *Gastroenterology* 2017: 152 (2), 327–339, e4.
65. Rachmilewitz D, Katakura K, Karmeli F, Hayashi T, Reinus C, Rudensky B, et al. Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis. *Gastroenterology.* 2004 Feb;126(2):520-8.
66. De Greef E, Vandenplas Y, Hauser B, Devreker T, Veereman-Wauters G. Probiotics and IBD. *Acta Gastroenterol Belg.* 2013 Mar;76(1):15-9.
67. Din AU, Hassan A, Zhu Y, Zhang K, Wang Y, Li T, et al. Inhibitory effect of *Bifidobacterium bifidum* ATCC 29521 on colitis and its mechanism. *J Nutr Biochem.* 2020 May;79:108353.
68. Kumar M, Nagpal R, Verma V, Kumar A, Kaur N, Hemalatha R, et al. Probiotic metabolites as epigenetic targets in the prevention of colon cancer. *Nutr Rev.* 2013 Jan;71(1):23-34.
69. Keely S, Talley NJ, Hansbro PM. Pulmonary-intestinal cross-talk in mucosal inflammatory disease. *Mucosal Immunol.* 2012 Jan;5(1):7-18.
70. Tulic MK, Piche T, Verhasselt V. Lung-gut cross-talk: evidence, mechanisms and implications for the mucosal inflammatory diseases. *Clin Exp Allergy.* 2016 Apr;46(4):519-28.
71. Anand S, Mande SS. Diet, microbiota and gut-lung connection, *Front. Microbiol.* 2018: 9, 2147.
72. Aktas B, Aslim B. Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19, *Turk. J. Biol.* 2020: 44 (SI-1), 265–272.
73. Fanos V, Pintus MC, Pintus R, Marcialis MA. Lung microbiota in the acute respiratory disease: from coronavirus to metabolomics, *Journal of Pediatric Neonatal Individualized Medicine* 2020: 9 (1), e090139.

74. Ohland CL, Macnaughton WK. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010 Jun;298(6):G807-19.
75. Quigley EM. Therapies aimed at the gut microbiota and inflammation: antibiotics, prebiotics, probiotics, synbiotics, anti-inflammatory therapies, *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2011; 40 (1), 207–222.
76. Uronis JM, Arthur JC, Keku T, Fodor A, Carroll IM, Cruz ML, et al. Gut microbial diversity is reduced by the probiotic VSL#3 and correlates with decreased TNBS-induced colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Jan;17(1):289-97.
77. Wischmeyer PE, McDonald D, Knight R. Role of the microbiome, probiotics, and ‘dysbiosis therapy’ in critical illness, *Curr. Opin. Crit. Care* 2016; 22 (4), 347.
78. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020 May;27(5):1451-1454.
79. Rocha-Ramírez LM, Hernández-Ochoa B, Gómez-Manzo S, Marcial-Quino J, Cárdenas-Rodríguez N, Centeno-Leija S, et al. Evaluation of Immunomodulatory Activities of the Heat-Killed Probiotic Strain *Lactobacillus casei* IMAU60214 on Macrophages In Vitro. *Microorganisms.* 2020 Jan 7;8(1):79.
80. C. Aarti, C. Martina, A. Khusro, Antimycobacterium, anticancer, and antiviral properties of probiotics: an overview, *Microb. Infec. Dis.* 2021; 2(4), 662-671.
81. Williams NT. Probiotics. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2010; 67, 449–458.
82. Mishra V, Shah C, Mokashe N, Chavan R, Yadav H, Prajapati J. Probiotics as potential antioxidants: a systematic review. *J. Agric. Food Chem.* 2015; 63, 3615–3626.
83. Zeng J, Wang CT, Zhang FS, Qi F, Wang S. F, Ma S, et al. Effect of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized controlled multicenter trial. *Intensive Care Med.* 2016; 42, 1018–1028.
84. Morrow LE, Kollef MH, Casale TB. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182, 1058–1064.
85. Di Pierro F. A possible probiotic (*S. salivarius* K12) approach to improve oral and lung microbiotas and raise defenses against SAR S-CoV-2. *Minerva Med.* 2020; 111, 281–283.
86. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat. Med.* 2014; 20, 159–166.
87. Świątecka D, Narbad A, Ridgway KP, Kostyra H. The study on the impact of glycated pea proteins on human intestinal bacteria. *Int. J. Food Microbiol.* 2011; 145, 267–272.
88. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J. Transl. Med.* 2017; 15, 73.

