

Covid-19 ile Mücadelede Akciğer ve Bağırsak Mikrobiyotalarının Rolü

The Role of Lung and Gut Microbiota in The Combat Against COVID-19

Öz

İlk defa 2019 Aralık ayında Çin'in Wuhan şehrinde görülen ve kısa sürede bir salgına neden olan COVID-19 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından küresel salgın olarak ilan edilmiştir. Hastalık özellikle bağışıklık sistemi problemleri başta olmak üzere diyabet, kalp hastalıkları gibi diğer kronik hastalıkları olan kişilerde ciddi bir klinik seyir göstermektedir. Virüslere karşı savunmada immün sistemin fonksiyonları ve modülasyonu son derece önemlidir. Birçok araştırmanın sonuçlarına göre, doğal immün sistemi güçlendirmenin yollarından biri de bağırsak mikrobiyotasını dengelemektir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar akciğer mikrobiyotası ile bağırsak mikrobiyotasının ilişkili olduğunu ve mikrobiyota dengesinin viral solunum yolu hastalıklarının önlenmesi ve savunmasında önemli olabileceğini göstermektedir. COVID-19'a karşı etkin bir tedavi ve aşı geliştirmek için tüm Dünya'da bilim adamları yoğun olarak çalışmaktadır, ancak henüz kesin tedavisi ya da aşısı bulunmamıştır. Covid-19 hastalığı sürecinde fonksiyonel tıp bakış açısıyla fizyopatolojik mekanizmalara yönelik geliştirilecek yeni profilaktik yaklaşımlar ve tedavi protokollerine ihtiyaç vardır. Bağırsak ve akciğer mikrobiyotaların düzenlenmesinin immün sistemi güçlendirerek korunmada önemli olabileceği, yanı sıra tedavi protokollerinde bir tedavi hedefi olarak yer alabileceğini ileri sürülmektedir. COVID-19 salgını, sağlıklı yaşam, sağlığın korunması, güçlendirme ve bağışıklık sistemi modülasyonu gibi profilaktik yaklaşımların önemini bir kez daha göstermiştir. Mikrobiyota kaynaklarının nasıl elde edilip kullanılacağı, mikrobiyota düzenleyici-destekleyici ürünlerin uygulamasının standardizasyonu ve beslenmenin düzenlenmesinin tedavideki rolü gibi pek çok konuda ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Koronavirüs, COVID-19, akciğer mikrobiyotası, bağırsak mikrobiyotası, immünite

Abstract

COVID-19 initially seen in Wuhan China in December 2019 became an epidemic very rapidly and was declared as a pandemic by the World Health Organization (WHO) on March 11, 2020. The disease presents as a serious clinical course in people with other chronic diseases such as diabetes, heart diseases, especially immune system problems. Functions and modulation of the immune system are extremely important in defense against viruses. According to the results of multiple types of research, one of the methods to boost the innate immune system is to balance gut microbiota. Recent studies have shown that lung microbiota and gut microbiota are interrelated and microbiota balance may be important in the prevention of and defense against viral airway diseases. Scientists make great effort worldwide to develop an effective treatment or vaccine against COVID-19, but no cure or vaccine for COVID-19 has been found yet. For COVID-19 disease innovative prophylactic approaches and treatment protocols based on functional medicine perspective and directed towards pathophysiological mechanisms are needed. It's assumed that regulation of gut and lung microbiota may be important in the prevention of the disease by boosting the immune system and also may be included in treatment protocols as a therapeutic target. COVID-19 pandemic has shown once more the importance of preventive approaches like wellness, maintenance of healthy living, immune system boosting, and modulation. Further advanced researches are needed on subjects such as provision and use of microbiota sources, standardization of administration of microbiota regulating-supplementing products, and role of diet regulation in the treatment.

Keywords: Coronavirus, COVID-19, lung microbiota, gut microbiota, immunity

Tijen Acarkan¹, Demet Erdoğan¹, Mehtap Kaçar^{1,2}

¹ Yeditepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyopatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Gelis/Received : 13.05.2020

Kabul/Accepted : 30.05.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.736831

Yazışma yazarı/Corresponding author

Mehtap Kaçar

Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, 34755, İstanbul, Türkiye
E-posta: mehtap.kacar@yeditepe.edu.tr

ORCID

Tijen Acarkan: 0000-0002-3464-853X
Demet Erdoğan: 0000-0002-6227-5769
Mehtap Kaçar: 0000-0002-1572-4787

GİRİŞ

Sıklıkla insanlarda hastalığa neden olan koronavirüsler Dünya tarihinde zaman zaman pandemilere de yol açmışlardır. Bugünlerde tüm dünyayı etkisi altına alan Yeni Koronavirüs Hastalığı (Covid-19) pandemisi yaşanmaktadır. Covid-19 etkeni olan virüs solunum yoluyla ya da fekal-oral yolla bulaşmaktadır. Hastalık özellikle bağışıklık sistemi problemleri olan ya da diğer kronik hastalıkları olan kişilere daha kolay bulaşabilmekte ve hastalığın ilerlemesi çok daha ciddi klinik problemlere seyretmektedir. Virüslere karşı savunmada immün sistemin fonksiyonları ve modülasyonu son derece önemlidir. İmmün sistemin modülasyonunda beslenme durumu, alışkanlıklar, yaş, egzersiz, vitamin C ve vitamin D gibi vitaminler, çeşitli eser elementler gibi pek çok faktörün yanında mikrobiyota da önemli rol oynamaktadır. Bu derlemede Covid-19 fizyopatolojisi, profilaksisi ve tedavisinde mikrobiyotaların rollerine odaklanılmıştır.

Koronavirüsler (CoV)

Koronavirüsler tek sarmallı RNA virüsleri olup; insanlarda genellikle üst solunum yolu hastalıklarına yol açarlar. Bugüne kadar 7 farklı tipi tanımlanmış olan koronavirüsler, zaman zaman önemli salgınlara yol açmışlardır. Koronavirüsler, alfa/beta/gama/delta olmak üzere dört tipe ayrılır. Tüm Dünya'da yaygın olarak enfeksiyon yapan gruplar; 229E (alfa), NL63(alfa), OC43 (beta), HKU1 (beta) koronavirüslerdir. Alfa ve beta koronavirüsler memelileri enfekte edebilirken, gama ve delta koronavirüsler kuşları enfekte etme eğilimindedir. Zaman zaman hayvanları enfekte eden koronavirüsler mutasyona uğrayarak insanları enfekte edebilen bir koronavirüs haline gelirler. MERS koronavirüsü (MERS-CoV; Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus), SARS koronavirüsü (SARS-CoV; Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus) ve yeni tip koronavirüs (2019-nCoV ya da SARS-CoV-2) de bu gruptandır (1,2). (Tablo 1)

2003 yılında, şiddetli akut solunum sendromu (SARS) nedeniyle dünya çapında 8000'den fazla vaka ve yaklaşık 800 ölüm bildirilmiştir. Vakaların yaklaşık % 10'u ölümlerle sonuçlanmıştır. Etken virüs-

sün salgına sebep olması, birçok hayvanın rezervuar olabilmesi, yüksek genetik değişkenlik kabiliyeti olan bir RNA virüs olması ve hızlı bulaşma özelliklerine sahip olması ile ilişkilendirilmiştir. 2011 yılında yapılan bir çalışmada virüsün çok şiddetli akut solunum sendromuna yol açtığı için adına SARS-CoV ismi verilmiş ve benzeri bir virüsün yeniden ortaya çıkma potansiyelinin yüksek olduğu bildirilmiştir (3). Gerçekten de yaklaşık 9 yıl sonra 2020 yılında Dünya yeni bir koronavirüs salgını ile karşı karşıya kaldı. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Şubat 2020'de SARS-CoV-2 adı verilen bu koronavirüsün etken olduğu hastalığın bir pandemi halini aldığını ilan etti. H1N1 (2009), çocuk felci (2014), Ebola (2014) pandemilerinin ardından gelen bu küresel sağlık tehdidi, WHO tarafından Koronavirüs Hastalığı 2019 (kısaca Covid-19) olarak isimlendirildi. Covid-19, ilk olarak Aralık 2019'da tanımlandı ve hastalığın ciddi akut solunum sendromuna (SARS) neden olan virüsle yapısal olarak ilişkili yeni bir tip koronavirüs olduğu gösterildi. Son 18 yılda ortaya çıkan diğer iki koronavirüs hastalığında olduğu gibi (SARS 2002 ve 2003, MERS 2012) Covid-19 salgını da toplumlar için toplumlar için önemli derecede sağlık sorunlarına yol açmış ve bir pandemi haline gelmiştir (4,5).

SARS-CoV-2, ya da diğer deyişle Covid-19; sarbecovirus genusuna ait orthocoronavirinae familyasından zarflı, pozitif tek sarmallı bir RNA virüstür. SARS-CoV-2'nin genom dizisinin bir yarasa ile % 96.2, SARS-CoV ile % 79.5 benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir. Virüs genom çalışmalarına dayanarak, yarasanın virüse doğal konakçı olduğu, insana geçişinde ara konak olabileceği ve SARS-CoV-2'nin insanları enfekte etmek için SARS-CoV gibi davranarak anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörünü kullandığı gösterilmiştir (1,2) (Şekil 1).

Esas olarak damlacık yoluyla yayılan virüs, vakaların çoğunda ateş (% 80), kuru öksürük (% 56), yorgunluk (% 22) ve kas ağrısı (% 7) gibi hafif semptomlara neden olurken, bazı vakalarda boğaz ağrısı, baş ağrısı, burun akıntısı, solunum güçlüğü, diyare, hemoptizi gibi belirtilerle kendini göstermektedir. Hastalığın progresyonunda, bazı vakalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu akut respiratuar distress sendromu (ARDS), sepsis, ve septik şok tablolarına yol

Tablo 1. İnsanlarda Hastalıklara Neden Olan Koronavirüsler

Genel Koronavirüsler	Salgınlara Neden Olan Koronavirüsler
229E (alfa koronavirüs)	MERS-CoV
NL63 (alfa koronavirüs)	SARS-CoV
OC43 (beta koronavirüs)	SARS-CoV-2 (Covid-19)
HKU1 (beta koronavirüs)	

açmaktadır. Bunların bir kısmında da multiorgan yetmezliği sonucu ölüm gerçekleşmektedir. Klinik bulguların şiddeti ve hastalığın seyri vakalar arasında farklılıklar göstermektedir. Tüm Dünya'da sürdürülen pandemi mücadelesi sırasında bilim adamları bir yandan da hızla gözlem ve deneyimlerini paylaşmaktadırlar. Wenzhong Liu ve Hualan Li çalışmalarında (Nisan 2020) farklı bir perspektifle COVID 19'un belki de tipik veya atipik pnömoni ya da ARDS yaratmadığını, yanlış mekanizmalara odaklanıldığı ileri sürmektedir. Bu çalışmada araştırmacılar SARS-Cov-2'nin Hemogloblin'in 1β zincirine bağlanıp demiri porfirin yapısından ayırdığını, böylece Hb'nin oksijen afinitesinin azaldığını ve hızla seyreden hipoksik doku hasarına bağlı sistemik bulguların akciğerlerin hasarından daha çok kanın oksijen taşıma kapasitesindeki azalmayla ilişkili olabileceğini ortaya koymuşlardır (6). Covid-19 hastalığının fizyopatolojisinin tam olarak açıklanması, fizyopatolojik değişiklikleri hedefleyen tedavilerin geliştirilmesi ve hastalığa karşı korunmada etkin bir aşının bulunması mutlaka zaman alacaktır. Bu süreçte bireylerin bağışıklık sistemlerinin desteklenmesi hem hastalığa karşı korunmada hem de hastalığın klinik seyrinde olumlu yönde önemli katkılar sağlayacaktır. Bağışıklık sisteminin stabilitesinin sağlanmasında ve immun modülasyonda bireyin genel sağlık durumu, beslenme, yaşam tarzı, eser elementler, vitaminler, kronik hastalıkların varlığı gibi pek çok etkenin yanı sıra mikrobiyotanın da önemli rolü vardır.

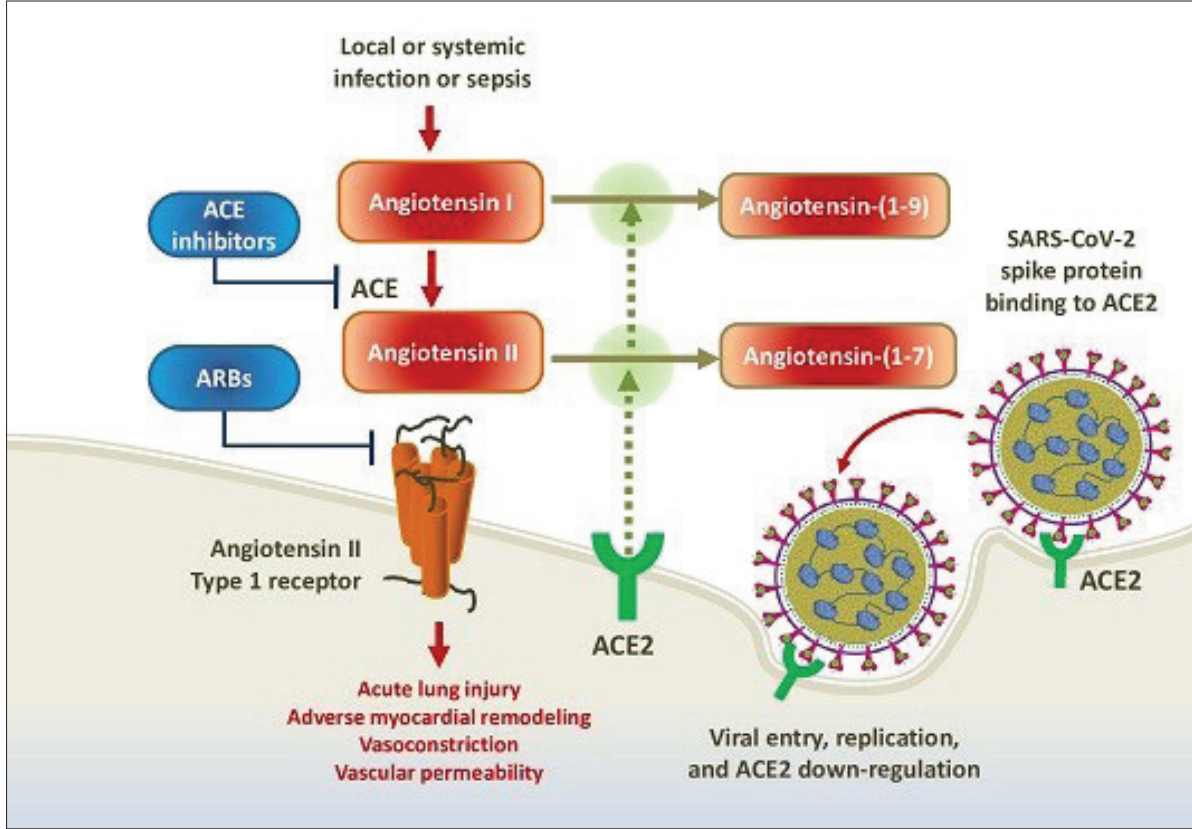
Mikrobiyotalar

İnsan vücudunda çeşitli bölgelerde bulunan ve organizmayla simbiyotik ilişki içinde yaşayan bakteri, virüs, mantar gibi mikroorganizmalara genel olarak mikrobiyota adı verilmektedir. İnsan mikrobiyotasında bulunan tüm mikroorganizmaların sayısının,

insan konak hücrelerinin yaklaşık 10 katı kadar olduğu tahmin edilmektedir. Vücudumuzda komensal olarak yaşayan mikroorganizmaların varlığı çok uzun süreden beri bilinmektedir. Ancak bu mikroorganizmaların birçoğu konvansiyonel bakteri identifikasyon yöntemleri ya da diğer rutin yöntemler ile tanımlanamamaktadır, bu yüzden insanla birlikte yaşayan bu binlerce türün ortaya çıkarılması uzun yıllar almıştır.

Sayıları trilyonları bulan ve binlerce farklı çeşidi bulunan mikrobiyotayı oluşturan mikroorganizmaların genomuna "mikrobiyom" adı verilmektedir. Bu mikrobiyomu tanımlamak için İnsan Mikrobiyom Projesi (İMP) 2007 yılında NIH (National Institute of Health) tarafından başlatılmış ve 300 gönüllünün 5 vücut bölgesinden değişik zamanlarda, toplam 11.700 örnek toplanmıştır. Silli silindirik epitelden oluşan mekanik bariyeri ve gelişmiş makrofaj fago-sitoz gücü, mukus tabakası ile güçlü bir savunma sistemi olan alt solunum yolları uzun yıllar boyunca steril olarak kabul edilmiştir ve steril olduğu düşünüldüğü için akciğerlerin mikrobiyom projesi kapsamına alınmamasına karar verilmiştir (7).

Sağlıklı kişilerde konvansiyonel kültür teknikleri ile elde edilen bakteriler üst solunum yolları florasına aitti ve bunların dışında alt solunum yollarında bakterilerin bulunması patolojik olarak kabul ediliyordu (7). Daha sonra Amerikan Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsünün, HIV ile infekte olan ve olmayan kişilerde akciğer mikrobiyom projesini başlatması, akciğer mikrobiyomuna olan ilgiyi arttırmıştır. Bugün biliyoruz ki, insan mikrobiyotasının büyük kısmı başta sindirim sistemi olmak üzere, deri, genitoüriner sistem ve solunum sisteminde kolonize olmuştur. Son yıllarda teknolojik ilerlemelere paralel olarak geliştirilen moleküler teknikler ile bakteri kültürüne gereksinim duyulmaksızın, mikroorganizma DNA fragmanlarının tespitine dayalı yöntemler geliştirilmiş ve bu sayede insan mikrobiyomlarının tanımlanması geliştirilerek sürdürülmektedir (8). Mikrobiyotanın rolü genel olarak iyilik halinin sürdürülmesi ve hastalıkların oluşmasının engellenmesi olarak tanımlanabilir. Dolayısıyla mikrobiyotalar ve immun sistem arasında oldukça önemli ilişkiler vardır. Diğer yandan vücutta farklı lokasyonlarda bulunan mikrobiyota topluluk-



Şekil 1. SARS-CoV-2 Virüsünün İnsan Hücrelerine ACE2 Reseptör Aracılı Giriş Mekanizması. Virüs ACE2 reseptörüne bağlanması ile ACE2 reseptörleri sayıca azalma gösterir. (7'den değiştirilerek alınmıştır).

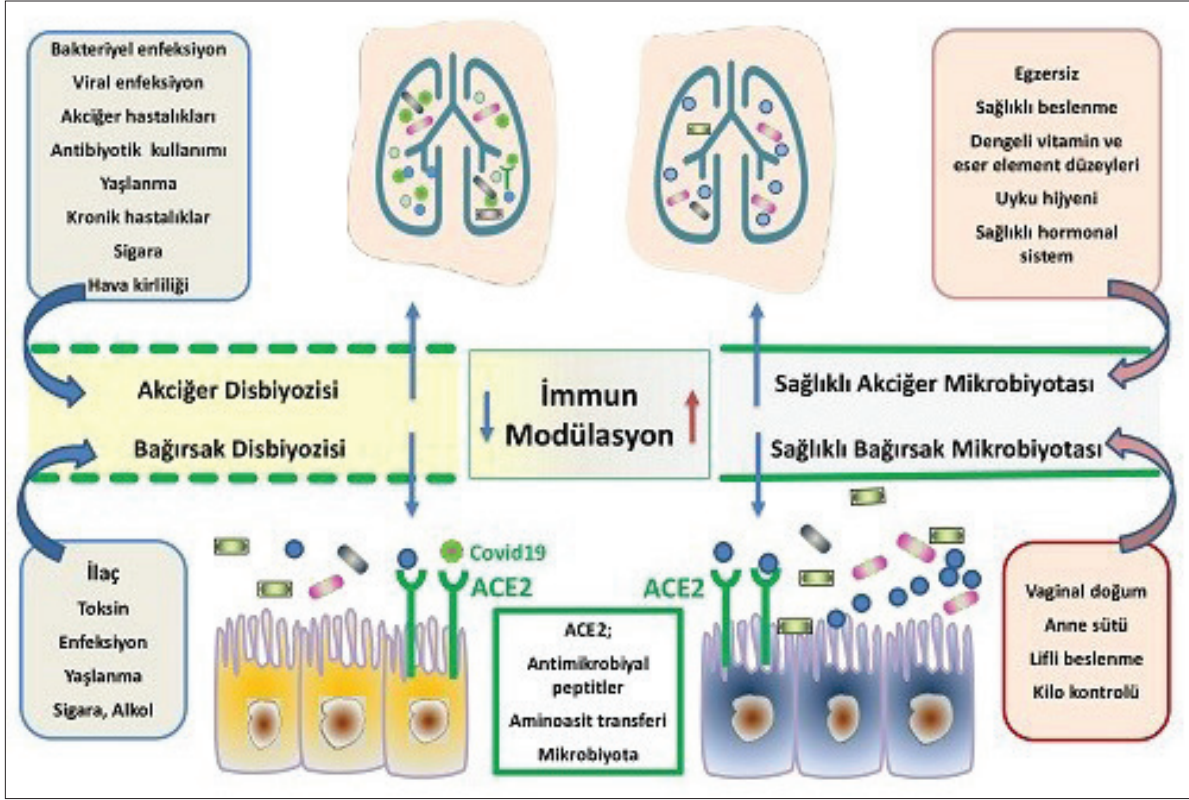
ların yapıları ve içerikleri birbirinden farklı olsa da bir yandan da birbirleriyle etkileşim içindedirler. Bu ilişkiler bağırsak-beyin eksenini, bağırsak-akciğer eksenini gibi tanımlarla ifade edilmektedir. Bu derlemede özellikle bağırsak-akciğer ekseninin, viral enfeksiyonların özellikle Covid 19'un fizyopatolojisi, profilaksisi ve tedavisindeki rollerine odaklanılmaktadır.

Bağırsak Mikrobiyotası ve İmmün Sistem

Mikrobiyotanın çok büyük kısmı, geniş yüzey alanı ve zengin beslenme ortamı nedeniyle intestinal sistemde bulunur. Bağırsaklar, vücudun temel bariyer sistemlerinden biridir. Bağırsak epiteli, mukozası ve mikrobiyota, fiziksel, kimyasal, immünolojik ve mikrobiyolojik olmak üzere 4 fonksiyonel bileşenden oluşan kompleks bir yapıdır. Burada mikrobiyotanın zenginliği ve çeşitliliği, immünolojik ve gastrointestinal fonksiyonlar için olduğu kadar patojenleri önlemek için de çok önemlidir. Bu nedenle

bağırsak mikrobiyotası immün sistemin bir organı olarak düşünülebilir (9). Son yıllarda bağırsak mikrobiyotasının zenginliği, konakçı bağışıklık sistemi ile yakın ilişkisi ve dengeli bir ekosistemin gerekliliği gibi konular çok sayıda çalışmanın ilgi odağı olmuştur.

Bağırsak mikrobiyotasının sindirim sisteminde koruyucu, metabolik, trofik ve immünolojik fonksiyonları vardır. Sindirim sisteminde; sindirim enzimleri, münin yapımı, peristaltik hareketler, sıkı bağlantılı epitelyal bariyerin yanında mikrobiyota da mukozal bağışıklığı sağlayan sistemin önemli bir parçasıdır. Bağışıklık sistemimiz gelişirken sadece patojenlere karşı savunma oluşturmak için değil, aynı zamanda mikrobiyotaya karşı da tolerans geliştirebilmek için bağırsak florası ile birlikte gelişmiştir. Bağışıklık sistemi ve bağırsak mikrobiyotası arasında birbirini düzenleyen ve destekleyen, işbirliği yapan karşılıklı bir ilişki vardır (10). Doğuma kadar steril olan insan bedeni doğum kanalından



Şekil 2. Akciğer ve Bağırsak Mikrobiyotası Etkileşiminin Hastalıkların Patogenezindeki Rolü.

Akciğer mikrobiyotası ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki transfer ve etkileşim mezenterik ve akciğer lenf nodları aracılığı ile gerçekleşir. Akciğer ve bağırsak mikrobiyotasının dinamiğini etkileyen faktörlerle beraber ACE2 reseptörü mikrobiyotaya ile antimikrobiyal peptidlerin salınması, aminoasit transferi ile etkileşimde olduğu ileri sürülmektedir.

geçerken bakterilerle kolonize olmaya başlar ve mikrobiyotanın yerleşimi yaşamın ilk günlerinden itibaren gerçekleşir (11). Yaşam ilerledikçe, mikrobiyota bağışıklık sisteminin gelişimini ve bağışıklık sistemi de mikrobiyotanın kompozisyonunu şekillendirir. Bu iki sistem arasındaki iletişim ve karşılıklı düzenleme yaşam boyunca korunur, dolayısıyla mikrobiyota ile bağışıklık sistemi arasında güçlü bir bağ vardır. Vücudun bağışıklık sistemi hücrelerinin % 70-80'inin bağırsakta bulunduğu düşünülürse bu iki sistem arasındaki etkileşimin önemi bir kez daha anlaşılacaktır (10). Bağırsak mikrobiyotasının özellikleri ve çeşitliliği diyet, gıda takviyeleri, ilaçlar, hormonal değişiklikler, cinsiyet, yaş gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. Fizyolojik koşullarda, mikrobiyota ve patojenler arasında mükemmel bir denge vardır ve bu denge bağırsak homeostazını korur. Herhangi bir dengesizlik "bağırsak disbiyozu" olarak bilinen patolojik duruma neden olur. Hormonal sistem özellikle cinsiyet hormonları bu ho-

meostazın korunmasında önemli roller oynar. İki yönlü olan bu etkileşimde bir yandan bağırsak mikrobiyotası inflamasyona yol açan hormonal değişiklikleri indüklerken diğer yandan hormon seviyeleri mikrobiyota kompozisyonunu şekillendirir. Kadın ve erkek mikrobiyota yapısındaki değişikliklerin de buna bağlı olduğu düşünülmektedir. Bağırsak mikrobiyota bileşimindeki değişiklikler hem insan hormonal eksenini etkiler hem de immunomodülasyonunda rol oynar. Yine erişkin dönemindeki mikrobiyota stabil ve dengeli bir yapıdayken yaşlanma ile birlikte disbiyozis olmaktadır. Obezite, metabolik sendrom, diyabet gibi hastalıkların etiyopatogenezinde önemli bir risk faktörü olan yüksek yağlı diyetin disbiyozise yol açtığı bilinmektedir (11).

Bağırsak mikrobiyotası, doğumdan hemen sonra ve tüm yaşam boyunca doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemi bileşenlerinin gelişimini indükler. Bu muhteşem mikrobiyota ordusu adeta bir antimikrobiyal bariyerdir; patojenlerin hücrelere tutunmasını

ve kolonizasyonunu engeller ve ürettiği bakteriyosinler ve diğer toksik metabolitler ile patojenleri yok eder. Gastrointestinal sistem mikrobiyotasının nötrofil göçünü ve fonksiyonunu modüle ettiği, T hücrelerinin farklılaşmasını etkilediği, solübl IgA üretimini regüle ettiği gösterilmiştir. Bağırsak mikrobiyotası bir yandan da sentez ve degradasyon yaparak metabolizmaya katkıda bulunmaktadır. Bir grup mikrobiyota (*Escherichia coli* ve *Bacteroides fragilis*), B1, B2, B5, B6, B12, K, folik asit ve biyotin gibi vitaminlerin sentezinde yer alır. Ayrıca, *B. fragilis* ve *Fusobacterium spp.* gibi mikroorganizmalar ksenobiyotikleri, sterollerini parçalar ve safra asitlerinin dekonjugasyonunu sağlarlar (12).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, bağırsak mikrobiyotası bozukluklarının sistemik hastalıkların patogenezinde rol oynadığı, bakteriyel ya da viral hastalıklara karşı bağışıklık yanıtını etkileyebileceği gösterilmiştir. Bağırsak florasında özellikle *Bacteroidetes/Firmicutes* oranı düşüklüğü disbiyozis işaretidir. Konak bağışıklığının düzenlenmesi için bağırsak mikrobiyotasının dengeli olması gerekmektedir. Hayvan çalışmalarında herhangi bir bağırsak hastalığı semptomu olmadan düşük *Bacteroidetes/Firmicutes* oranı yani disbiyozis olan durumlarda koronavirüs (CoV) pozitifliği gösterilmiştir. Herhangi bir bağırsak hastalığı olmadan yalnızca disbiyozis varlığında koronavirüs pozitifliği dengeli mikrobiyotanın virüs ile mücadelede ne kadar önemli olduğunu göstermektedir (13).

Akciğer Mikrobiyotası ve İmmün Sistem

Akciğer kolonizasyonu doğumdan hemen sonra başlarken bağırsak mikrobiyotası yaşamın ilk yılları boyunca kolonize olur. Orofaringeal sekresyonların aspirasyonu, mikro aspirasyon veya akciğere yakın anatomik lokasyonlarda bulunan mukozalardan akciğere doğrudan yayılma akciğer mikrobiyotasını oluşturur. Daha sonra, yaşam boyunca bu başlangıç kompozisyonu korunmaya çalışılır (14–16). Kültürden bağımsız teknikler kullanılarak *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* ve *Firmicutes*’lerin ribozomal DNA’sının varlığı sağlıklı insanların akciğerlerinde gösterilmiştir. Pulmoner mikrobiyota elemanlarının büyük çoğunluğu anaerobik ve kültürü çok güç olan bakteriler olduğu için analiz

yöntemi olarak öncelikle “16S rRNA genleri” hedeflenmiştir. Akciğer mikrobiyotasının yaklaşık 2000 bakteriyel genom/cm²’den oluştuğu gösterilmiş ve mikrobiyotalar tanımlanmıştır (17).

Akciğer solunum fonksiyonunu yerine getirirken her an pek çok mikroorganizma, ya da zararlı partiküllerle karşılaşabilmektedir. Solunum sistemi epitelinin yapısı, mukosilyer aktivite, mukus üretimi, mast hücreleri, pulmoner ve alveolar makrofajlar gibi yapılar akciğerlerin savunma sistemini oluşturmaktadır (18). Buradaki antijen sunan hücreler (Alveolar makrofajlar, dendritik hücreler gibi), mast hücreleri ve hava yolu epitel hücreleri, konakçı ve mikrobiyal orijinli molekülleri ayırt edebilen patern tanıyan reseptörlere (pattern recognition receptors, PRRs) sahiptir (18,19). Yapılan çalışmalar epitelyal bariyer bütünlüğünü korumak için mikrobiyota kaynaklı sinyaller tarafından uyarılan stabil bir PRR aktivasyonunun akciğerlerin savunma sisteminin güçlendirilmesinde gerekli olduğunu göstermektedir (19). Son çalışmalar, akciğer mikrobiyotasının immünojenik homeostaza katkıda bulunduğunu ve potansiyel olarak viral enfeksiyona duyarlılığı değiştirdiğini göstermiştir. Sağlıklı bir mikrobiyota paterninin varlığı ve mikrobiyotaların ürettiği çeşitli maddeler patojenin doğrudan eliminasyonuna ve de baskılanmasına yol açarak enfeksiyonlara karşı korunmada kilit bir rol oynarlar (20–22). Örneğin; insan burun boşluğu mikrobiyotalarından *Staphylococcus epidermidis* tarafından üretilen hücre dışı matris bağlayıcı protein, influenza virüsüne stabil bir şekilde bağlanarak virüsü inaktive eder ve viral enfeksiyonu önler. Diğer yandan virüsler sağlıklı mikrobiyota paternini değiştirmeyi başardıklarında daha şiddetli enfeksiyonlara neden olmaktadır (20). Pnömonide mikrobiyota çeşitliliği, sağlıklı kontrollerden önemli ölçüde düşük olmasına rağmen; toplumsal kazanılmış pnömoni (CAP) ve SARS-CoV-2 hastaları arasında ortak bir spesifik mikrobiyota paterni henüz tespit edilmemiştir (23). Ancak SARS-CoV-2’nin hızlı mutasyona uğrama nedenlerinden biri güçlü bir immünojenik yanıtı maruz kalmasıdır. Patojenin yanı sıra, akciğer mikrobiyotasındaki değişiklikler, viral ve sekonder bakteriyel enfeksiyona karşı immün sistemin tepkisini değiştirebilir (24). Makrofajlar, lenfoid hücreler,

doğal öldürücü hücreler (NK) plazma hücreleri, mast hücreleri, dendritik hücreler solunum sistemi viral enfeksiyonlarına cevap solunum sistemi viral enfeksiyonlarına cevap veren hücrelerdir, bu hücrelerin doğal immun sistemin elemanları olması tüm enfeksiyon hastalıklarında doğal immun sistemin önemini tekrar göstermektedir. Dolayısıyla bu bulgular immün sistemin önemli bir organı olan akciğer ve bağırsak mikrobiyotasının karşılıklı etkileşimli dengesinin önemini vurgulamaktadır (25).

Akciğer Bağırsak Mikrobiyota Eksen

Sağlıklı bireylerde akciğer ve bağırsak mikrobiyotaları birbirinden farklıdır. Akciğerin mikrobiyomu orofarenkse çok benzemektedir. Sepsis, ağır travma ve ARDS'si olan hastalarda, akciğer mikrobiyomu bağırsak mikrobiyomundan etkilenmektedir. Daha önceleri potansiyel patojenlerin akciğere aspirasyon yoluyla ve muhtemelen bağırsaklardan translokasyon ile ulaştığı düşünülürken günümüzde artık bu transferde lenfatik sistemin rolü olduğu bilinmektedir (26). Bağırsak-akciğer eksen, bağırsak ve akciğerler arasındaki çift yönlü bir etkileşimdir. Akciğerdeki hastalık bağırsakları etkiler ve bunun tersi de geçerlidir. Bağırsak mikrobiyomu, fermentasyon yoluyla bir dizi metabolit ve ligandlar üretir, bunlar bağışıklık sistemini ve enflamasyonu düzenlerken aynı zamanda sindirim fonksiyonlarına da yardımcı olurlar. Mikrobiyotada bulunan bakteri ürünlerinin dolaşım içine girmesi ile bağırsak mikrobiyomunun konakçı üzerindeki sistemik etkileri ortaya çıkar. En yaygın olarak bilinenler kısa zincirli yağ asitleri (SCFA)'dir. SCFA, antienflamatuar sitokinlerin salınımını arttıran ve apoptozu indükleyen, immün hücrelerde kemotaksisi ve yapışmayı azaltan güçlü moleküllerdir (27). Beslenmenin, özellikle diyet bileşiminin akciğer bağışıklığı üzerindeki etkisi incelenmiş ve lif bakımından zengin bir diyetin bağırsakta lif fermentasyonu ile üretilen dolaşımdaki SCFA seviyelerinde bir artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu fermentasyon süreci, alt hava yolunun alerjisini ve enflamasyonunu önler (28).

Akciğer SCFA'ları bağırsak bakterileri tarafından üretilir ve bunlar anaerobik bakteri fermentasyonunun ana metabolik ürünleridir. SCFA'lar, enflamatuar süreç içinde lökositlerin alımını ve aktivas-

yonunu ve bağışıklık regülasyonunu teşvik eder ve B hücresi farklılaşması, antikor üretimini destekleyen düzenlenmiş gen ekspresyonu yoluyla gerçekleşir. Bu durum bize akciğer hastalıklarında bağırsak mikrobiyotasının önemini gösterir (29–31).

Diğer yandan antijenler tarafından indüklenen immun sistem hücreleri, her iki organ arasında mezenterik ve akciğer lenf nodları yoluyla hareket ederler. Bağırsak mikrobiyotası tarafından oluşturulan uyarı akciğerde oluşan bir enflamatuar yanıtla ve akciğer mikrobiyotasındaki bir ürün de bağırsağın kronik enflamasyonu ve disbiyozisi ile ilişkilidir (32). Sağlıklı olmayan bağırsak mikrobiyotasının neden olduğu sistemik inflamasyon ve immün baskılanmanın sepsis fizyopatolojisinde kilit bir rol oynadığı kabul edilmektedir. Son çalışmalar değişen akciğer mikrobiyomunun ARDS'de görülen inflamasyon ve parankim hasarını kolaylaştırdığını göstermektedir ki, bu da SARS CoV-2'nin sebep olduğu pnömoni ve ARDS tablosunda bağırsak mikrobiyotasının önemini düşündürmektedir (26).

Bağırsak mikrobiyotasının, akciğer bağışıklığına katkısına ilişkin açık kanıtlar vardır. Akciğer pnömokokal pnömonide, lökosit migrasyonunu, aktivasyonunu ve immun regülasyonunu uyaran kısa zincirli yağ asitleri bağırsak mikrobiyotasındaki anaerobik bakteri fermentasyonunun ürünleridir. Bu durum bize akciğer hastalıklarında bağırsak mikrobiyotasının önemini gösterir (29).

Akciğerde yoğun enflamatuar reaksiyona neden olan SARS-CoV-2, yarasalardan veya bilinmeyen ara konakçılardan kaynaklanabilir ve insan koruyucu bariyerini geçebilir. Virüs-konakçı etkileşimleri viral girişi ve replikasyonu etkiler. *Viral faktörler*; Spike (S) glikoprotein, küçük zarf (E) proteini, matris (M) proteini ve nükleokapsid (N) proteini ve ayrıca birkaç yardımcı protein de dahil olmak üzere dört temel yapısal proteini kodlar. SARS-CoV-2'nin S glikoproteinini, virüs girişi için kritik bir adım olan konak hücre ACE2 reseptörlerine bağlanır. SARS-CoV-2 endositozu için membran invajinasyonunu kolaylaştıran olası moleküller hala belirsizdir. Diğer virüs proteinleri patogeneze katkıda bulunabilir. *Konakçı faktörler*, enfeksiyon şiddeti ve prognozu etkileyebilir. Yaşlılar ve altta yatan hastalığı olan

kişiler SARS-CoV-2'ye duyarlıdır ve kritik koşullara dönüşme eğilimindedir. Virüsü ortadan kaldırmak için kesin önleme yolu doğal bağışıklık sistemidir. Özet olarak, virüs parçacıkları öncelikle solunum mukozasını istila eder ve diğer hücreleri enfekte eder, bir dizi immün reaksiyon ve durumun ağırlaşmasına neden olan sitokin fırtınası oluşumunu tetikler (33). Bu fizyopatolojik mekanizmalar göz önüne alındığında bireyin doğal bağışıklık sistemi ve virüsün tutunduğu reseptöre müdahale edebileceğimiz yerdeki ortak nokta yine mikrobiyotadır. Hem bağırsak hem akciğer mikrobiyotasının doğal immün sistem açısından önemini değerlendirmemiz Covid-19 pandemisinin kontrolüne katkı sağlayacak gibi görünmektedir.

ACE2 Reseptörü ve Mikrobiyota

ACE2, bir anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) homologu olarak keşfedildi. ACE2 geni insanlarda, sıçanlarda ve farelerde X kromozomunda yer almaktadır. ACE2 reseptörünün renin-anjiyotensin-aldosteron sistemindeki rolü en iyi tanımlanmış, klasik etkisidir. ACE2 başlıca akciğerlerde eksprese olurken, böbrek, kalp, testis, ince bağırsaklar ve karaciğer gibi diğer birçok dokuda da bulunur (34). ACE2 ince bağırsakta yaygın olarak bulunur ve amino asit taşınmasını düzenler (35). ACE2'nin yokluğunda, antimikrobiyal peptitlerin anormal sekresyonuyla birlikte kalın bağırsakta kronik inflamasyon ve disbiyozis ortaya çıkar (31).

ACE2 reseptörleri, renin anjiotensin sistemindeki (RAS) işlevinden bağımsız olarak bazı virüsler için bir bağlanma bölgesi oluşturur. SARS-CoV-2 virüsü de hücrelere girebilmek için bağırsaklarda da yaygın olarak bulunan bu reseptörleri kullanmaktadır. Bu reseptörler nötral aminoasitlerin, antimikrobiyal proteinlerin taşınmasını sağlarlar ve bağırsak mikrobiyotalarının dengesinin korunmasında rolleri vardır (36).

Yapılan çalışmalarda bağırsak disbiyozisinin intrarenal Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi, ACE ve ACE2 eksenleri arasındaki dengeyi bozduğunu, ACE2 reseptörlerin ifadesindeki artmanın diyabetik nefropati gelişimini hızlandırdığı ve böbrek hasarının hızla arttığı gösterilmiştir (37). Benzer bir durumun bağırsak-akciğer mikrobiyota

ekseninde de olması muhtemeldir ve viral bağlantı bölgeleri olan ACE2 reseptörü ifadesinin disbiyozise bağlı olarak artmasının ve reseptörlerin aminoasit ve antimikrobiyal maddelerin transportu yerine viral geçiş bölgeleri olarak kullanılması Covid19 enfeksiyonunun progresyonunda rol oynayabilir. Bu konuların açıklığa kavuşturulması için SARS-CoV-2, ACE2 reseptörü ile mikrobiyata ilişkisi hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyacımız vardır. Bağırsak mikrobiyotasının konakçı fizyolojisini ve obeziteden otoimmün hastalıklara kadar birçok durumu etkilediği gösterilmiştir (10,11). Konakçı faktörler ve mikrobiyota arasındaki karmaşık etkileşim ağını çözmek, yeni terapötik yaklaşımları ortaya çıkarma potansiyeline sahiptir. Dünya çapında yüz milyonlarca insan yetersiz beslenmeden etkilenmektedir. Kıtliklar sırasında akut diyare ve bağırsak enfeksiyonu sıklıkla gerçek ölüm nedeni olmuştur. Bu bakış açısı sağlıklı bir immün sistem için beslenmenin ve bağırsak mikrobiyotasının önemini göstermektedir (35).

Şubat 2020 Çinde, Covid-19'lu bazı hastalarda bağırsak mikrobiyotasında az sayıda probiyotik bakteri özellikle *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* sayısında azalma tespit edilmiştir (38). Bağırsak mikrobiyotasının dengesini düzenlemek ve bakteriyel translokasyon nedeniyle sekonder enfeksiyon riskini azaltmak için beslenme desteği ile birlikte prebiyotiklerin ve probiyotiklerin uygulanması önerilmiştir (38). Bu tespitten kısa bir süre sonra SARS-CoV-2'nin bulaşma yollarının başlangıçta sadece damlacık yolu ile olduğu sanılırken fekal oral yolla da bulaştığı kabul edilmiştir. Bağırsak mukozasında ACE2 reseptörüne tutunabilen virüsün gaita yoluyla transmisyonuna beklenen bir durum iken virüsün bağırsak mukozasına transmisyonunu engellemek için dengeli bakteri mikrobiyotası hedeflemek de profilaksi ve tedavinin bir parçası olabilir (39).

SONUÇ

Yaklaşık 6 aydır tüm Dünya'nın birlikte mücadele ettiği, bilgilerin son derece dinamik olduğu Covid-19 hastalığı sürecinde fonksiyonel tıp bakış açısıyla fizyopatolojik mekanizmalara yönelik geliştirilecek yeni profilaktik yaklaşımlar ve tedavi protokollerine

ihtiyaç vardır. Planlanacak araştırmalarda Covid-19 hastalığına yakalanmış hastaların ve sağlıklı bireylerin bağırsak ve/veya pulmoner mikrobiyomlarının karşılaştırılması hedeflerden biri olmalıdır. Pandeminin başından beri ortak söylem, bu hastalıkla mücadelede kişinin immun sisteminin güçlendirilmesinin hastalığın progresyonunda ve tedavinin başarısında oldukça önemli olduğudur. Buradan hareketle bireyin bağışıklık sistemini desteklemek için sürekli dinamik bir ilişki içerisinde olan bağırsak ve akciğer florasının desteklenmesi önemli noktalardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Akciğer mikrobiyotasının düzenlenmesine yardımcı olmak onları irritan gazlardan yani hava kirliliğinden, sigara dumanından ve oksidatif stresden korumak şeklinde olabilir. Sağlıklı ve doğal beslenmenin yanı sıra gıda desteği olarak alınabilecek pro- ve prebiyotik mikroorganizmalar doğal immun bağırsak bariyerinin güçlendirilmesinde önemli katkılar sağlayabilir. Ancak mikrobiyota kaynaklarının nasıl elde edilip, kullanılacağı, pre ve probiyotik desteklerinin uygulama süresi ve dozunun standardizasyonu, diğer yandan beslenmenin ne şekilde düzenlenmesi gerektiği, fonksiyonel gıdaların etkinliği gibi pek çok konuda ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Finansal Kaynak: Bu makale ile ilgili herhangi bir finansal kaynaktan yararlanılmamıştır.

Çıkar Çatışması: Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19 - Navigating the uncharted. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1268–9.
2. Murphy R. Coronavirus [Internet]. Centre for Homeopathic Education. 2020 [cited 2020 May 30]. Available from: <https://www.cheonline.co.uk/Coronavirus>
3. Barnard DL, Kumaki Y. Recent developments in anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus chemotherapy. *Futur Virol.* 2011;6(5):615–31.
4. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(3).
5. Wujtewicz M, Dylczyk-Sommer A, Aszkielowicz A, Zdanowski S, Piwowarczyk S, Owczuk R. COVID-19 - what should anaesthesiologists and intensivists know about it? *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2020;52(1):34–41.
6. Liu W, Li H. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv.* 2020;(1):31.
7. Moffatt ME, Cookson WOCM. The lung microbiome in health and disease. Vol. 17, *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London.* Royal College of Physicians; 2017. p. 525–9.
8. Şahin K. TÜBA-Mikrobiyota ve insan sağlığı sempozyumu (10 nisan 2017) raporu. TÜBA; 2017.
9. Wu C, Yang Z, Song C, Liang C, Li H, Chen W, et al. Effects of dietary yeast nucleotides supplementation on intestinal barrier function, intestinal microbiota, and humoral immunity in specific pathogen-free chickens. *Poult Sci.* 2018;97(11):3837–46.
10. Purchiaroni F, Tortora A, Gabrielli M, Bertucci F, Gigante G, Ianiro G, et al. The role of intestinal microbiota and the immune system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(3):323–33.
11. Cianci R, Pagliari D, Piccirillo CA, Fritz JH, Gambassi G. The microbiota and immune system crosstalk in health and disease. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:2912539.
12. Lazar V, Ditu LM, Pircalabioru GG, Gheorghe I, Curutiu C, Holban AM, et al. Aspects of gut microbiota and immune system interactions in infectious diseases, immunopathology, and cancer. *Front Immunol.* 2018;9(AUG).
13. Meazzi S, Stranieri A, Lauzi S, Bonsembiante F, Ferro S, Paltrinieri S, et al. Feline gut microbiota composition in association with feline coronavirus infection: A pilot study. *Res Vet Sci.* 2019;125:272–8.
14. Gleeson K, Egli DF, Maxwell SL. Quantitative aspiration during sleep in normal subjects. *Chest.* 1997;111(5):1266–72.
15. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. Vol. 486, *Nature.* 2012. p. 222–7.
16. Dickson RP, Erb-Downward JR, Freeman CM, McCloskey L, Falkowski NR, Huffnagle GB, et al. Bacterial topography of the healthy human lower respiratory tract. *MBio.* 2017;
17. Segal LN, Blaser MJ. A brave new world: The lung microbiota in an era of change. In: *Annals of the American Thoracic Society.* 2014.
18. Kılınç E, Kılınç Y.B. Mast cell stabilizers as a supportive therapy can contribute to alleviate fatal inflammatory responses and severity of pulmonary complications in CO-

- VID-19 infection. *Anadolu Klin Tıp Bilim Derg.* 2020;
19. Sommariva M, Le Noci V, Bianchi F, Camelliti S, Balsari A, Tagliabue E, et al. The lung microbiota: role in maintaining pulmonary immune homeostasis and its implications in cancer development and therapy. *Cell Mol Life Sci.* 2020;
 20. Li N, Ma WT, Pang M, Fan QL, Hua JL. The commensal microbiota and viral infection: A comprehensive review. *Front Immunol.* 2019;10(JULY).
 21. Wypych TP, Wickramasinghe LC, Marsland BJ. The influence of the microbiome on respiratory health. *Nat Immunol.* 2019;20(10):1279–90.
 22. Yaron JR, Ambadapadi S, Zhang L, Chavan RN, Tibbetts SA, Keinan S, et al. Immune protection is dependent on the gut microbiome in a lethal mouse gammaherpesviral infection. *Sci Rep.* 2020;10(1).
 23. Fanos V, Pintus MC, Pintus R, Marcialis MA. Lung microbiota in the acute respiratory disease: from coronavirus to metabolomics. *J Pediatr Neonatal Individ Med [Internet].* 2020;9(1):90139. Available from: www.jpnm.com
 24. Shen Z, Xiao Y, Kang L, Ma W, Shi L, Zhang L, et al. Genomic diversity of SARS-CoV-2 in Coronavirus Disease 2019 patients. *Clin Infect Dis.* 2020;
 25. Han M, Rajput C, Ishikawa T, Jarman CR, Lee J, Hershenson MB. Small animal models of respiratory viral infection related to asthma. Vol. 10, *Viruses.* 2018.
 26. Mukherjee S, Hanidziar D. More of the gut in the lung: How two microbiomes meet in ARDS. *Yale J Biol Med.* 2018;91(2):143–9.
 27. Schuijt TJ, Lankelma JM, Scicluna BP, De Sousa E Melo F, Roelofs JJTH, De Boer JD, et al. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. *Gut.* 2016;65(4):575–83.
 28. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. Vol. 336, *Science.* 2012. p. 1262–7.
 29. Vinolo MAR, Rodrigues HG, Nachbar RT, Curi R. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. Vol. 3, *Nutrients.* 2011. p. 858–76.
 30. Kim M, Qie Y, Park J, Kim CH. Gut Microbial Metabolites Fuel Host Antibody Responses. *Cell Host Microbe.* 2016;20(2):202–14.
 31. Li M, van Esch BCAM, Henricks PAJ, Folkerts G, Garsen J. The anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on lipopolysaccharide- or tumor necrosis factor α -stimulated endothelial cells via activation of GPR41/43 and inhibition of HDACs. *Front Pharmacol.* 2018;9(MAY).
 32. Anand S, Mande SS. Diet, microbiota and gut-lung connection. *Front Microbiol.* 2018;
 33. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak- A n update on the status. *Military Medical Research.* 2020.
 34. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. Vol. 118, *Circulation Research.* Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 1313–26.
 35. Perlot T, Penninger JM. ACE2 - From the renin-angiotensin system to gut microbiota and malnutrition. *Microbes Infect.* 2013;15(13):866–73.
 36. Cole-Jeffrey CT, Liu M, Katovich MJ, Raizada MK, Shenoy V. ACE2 and Microbiota: Emerging Targets for Cardiopulmonary Disease Therapy. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015;66(6):540–50.
 37. Lu CC, Ma KL, Ruan XZ, Liu BC. Intestinal dysbiosis activates renal renin-angiotensin system contributing to incipient diabetic nephropathy. *Int J Med Sci.* 2018;15(8):816–22.
 38. Xu K, Cai H, Shen Y, Ni Q, Chen Y, Hu S, et al. Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020;49(1):0.
 39. Hindson J. COVID-19: faecal–oral transmission? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(5):259.