



Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi
Journal of Ankara Health Sciences
 e-ISSN: 2618-5989



Bağırsak ve Akciğer Mikrobiyotaları Arasındaki İlişki
 The Relationship between the Intestinal and Lung Microbiota

Çiğdem Balcı^{1*} , Başak Öney¹ 

¹Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

Makale Bilgisi	ÖZ
<i>Geliş Tarihi:</i> 13.08.2021	Mikrobiyota, insan vücudundaki çeşitli bölgelerde yaşayan ve organizmayla simbiyotik ilişki içinde olan bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitler gibi karmaşık mikroorganizma topluluklarını temsil etmektedir. Mikrobiyotanın bileşimi ve çeşitliliği her insana özel farklılık göstermekte; genetik, yaş, doğum şekli, coğrafi köken, beslenme, geçirilen hastalıklar ve antibiyotik kullanımı gibi koşullardan etkilenmektedir. İnsan vücudunda bulunan mikrobiyotanın büyük bir bölümü öncelikle sindirim sisteminde olmak üzere deri, ürogenital sistem ve solunum sisteminde yer almaktadır. Son on yılda mikrobiyota araştırmaları hız kazanmış ve insan vücudunda var olan mikrobiyal türlerin işlevleri hakkında önemli bilgiler kazanılmıştır. Mikrobiyota, hastalıkların oluşmasının engellenmesi ve bağışıklığın desteklenmesi konusunda önemli rol oynamaktadır. Bağırsak mikrobiyotası, organizma için temel savunma sistemlerinden biridir. Akciğerler de vücudun savunma sisteminin önemli bileşenidir. Solunum sisteminde bulunan mukus, hava yollarını nemli tutar ve solunan havadaki partikül ve mikroorganizmaları hapseder. Bağırsak ile akciğer mikrobiyotaları birbirlerine göre farklılık gösterebilirler de lenfatik sistem aracılığıyla çift yönlü etkileşim halindedirler. Bağırsak mikrobiyotasının, akciğer bağışıklığını olumlu yönde etkilediğine dair bilgiler bulunmaktadır. Viral solunum yolu hastalıklarının önüne geçilmesinde ve bu hastalıklarla savaşılmasında vücut mikrobiyota dengesine dikkat edilmelidir. Birey, bağışıklık sistemini güçlendirmek için devamlı aktif bir ilişki içerisinde olan bağırsak ve akciğer florasını desteklemelidir. Akciğer mikrobiyotasının sağlığının korunmasına katkıda bulunmalı, kirli havadan ve sigaradan uzak durmalıdır. Bağırsak mikrobiyotasını destekleyecek şekilde sağlıklı bir beslenme planına uymalı, bunun yanında probiyotik ve prebiyotik takviyeleri ile destek sağlamalıdır. Bu derleme; organizma için son derece önemli olan mikrobiyotayı, bunu şekillendiren faktörleri, akciğer ve bağırsak mikrobiyotalarının ilişkisini, solunum sağlığı ve hastalıklarında bağırsak mikrobiyotasının rolünü konu almaktadır. Derlemenin amacı, bu alanda yapılan çalışmalarını ortaya koyarak mikrobiyotanın önemi vurgulamak ve bağırsak- akciğer eksenini detaylı olarak işlemektir.
<i>Kabul Tarihi:</i> 28.12.2021	

Anahtar Kelimeler: Akciğer mikrobiyotası, bağırsak mikrobiyotası, bağışıklık sistemi, mikrobiyota

Article Information	ABSTRACT
<i>Received:</i> 18.08.2021	Microbiota represents a complex community of microorganisms such as bacteria, viruses, fungi and parasites that live in various parts of the human body and are in symbiotic relationship with the organism. The composition and diversity of the microbiota is different for each person. It is affected by conditions such as genetics, age, mode of birth, geographical origin, diet, past diseases and antibiotic use. A large part of the microbiota in the human body is located primarily in the digestive system, but also in the skin, urogenital system and respiratory system. Research on microbiota has increased in the last decade. Important information has been gained about the functions of microbial species existing in the human body. Microbiota plays an important role in preventing the development of diseases and supporting immunity. The gut microbiota is one of the basic defence systems for the organism. Lungs are also an important component of the body's defence system. Mucus in the respiratory system keeps the airways moist and traps particles and microorganisms in the inhaled air. Intestinal and lung microbiota differ from each other and interact in two ways through the lymphatic system. Although gut and lung microbiota differ from each other, they are in bidirectional interaction through the lymphatic system. There is information that intestinal microbiota positively affects lung immunity. Close attention should be paid to the body microbiota balance in the prevention of viral respiratory diseases and in the fight against these diseases. In order to strengthen the immune system, the individual should support the intestinal and lung flora, which are in an active relationship. To maintain the preservation of the health of the lung microbiota, they should stay away from polluted air and smoking. We must eat a healthy diet to support the gut microbiota. In addition, we must support our intestines with probiotic and prebiotic supplements. This review focuses on microbiota, which is extremely important for the organism, and the factors that shape it, the relationship between lung and intestinal microbiotics, and the role of intestinal microbiota in respiratory health and diseases. The purpose of this review is to emphasize the importance of microbiota by revealing the studies conducted in this field and to elaborate the intestinal-lung axis.
<i>Accepted:</i> 28.12.2021	

Keywords: Lung microbiota, intestinal microbiota, immune system, microbiota

doi:10.46971/ausbid.982585

Derleme (Review)

*Sorumlu yazar/Corresponding author: Çiğdem Balcı, cigdembaalci@gmail.com

e-ISSN: 2618-5989

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/ausbid>

Giriş

Son on yılda mikrobiyota araştırmaları hız kazanmış ve insan vücudunda var olan mikrobiyal türlerin işlevleri hakkında önemli bilgiler elde edilmiştir. Topluca "mikrobiyota" olarak adlandırılan bu mikroorganizmalar hem buldukları memelilere hem de kendilerine fayda sağlamaktadır (Wypych ve ark., 2019).

Yapılan son çalışmalar, akciğer mikrobiyotası ile bağırsak mikrobiyotası arasında bir ilişkinin bulunduğunu belirtmekte, viral solunum yolu hastalıklarının önüne geçilmesinde ve bu hastalıklarla savaşılmasında vücut mikrobiyota dengesine dikkat edilmesi gerektiğini savunmaktadır (Kurtaran, 2021; Wypych ve ark., 2019).

Bağırsak ve akciğer mikrobiyotaları arasındaki ilişki, immün sistemi etkileyen önemli faktörlerden biridir. Bu ilişkiyi düzenlemede ve mikrobiyotaların sağlığını korumada önemli olan; mikroorganizma kaynaklarına hangi yoldan ulaşılacağı ve kaynakların nasıl kullanılacağıdır. Mikrobiyota güçlendirici ürünlerin kullanımının standardizasyonu, beslenmenin tedavideki rolü ve planlanması gibi birçok konu ileri araştırmalara ihtiyaç duymaktadır. (Acarkan ve ark., 2020).

Bu derleme, akciğer ve bağırsak mikrobiyotalarının ilişkisini değerlendirerek bağırsak-akciğer eksenini konu almış, solunum sağlığı ve hastalıklarında bağırsak mikrobiyotasının rolünü değerlendirmiştir.

Mikrobiyotanın Tanımı

Mikrobiyota, insan vücudundaki çeşitli bölgelerde yaşayan ve organizmayla simbiyotik ilişki içinde olan bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitler gibi karmaşık mikroorganizma topluluklarını temsil etmektedir. İnsanlarla birlikte yaşayan bu mikroorganizmaların tamamı mikrobiyota kavramıyla ifade edilirken, bu mikroorganizmaların taşıdıkları genler mikrobiyom olarak adlandırılmaktadır (Çakmak & İnkaya, 2021). İnsan vücudunda bulunan mikrobiyotanın geniş bir kısmının öncelikle sindirim sisteminde, sonrasında ise deri, ürogenital sistem ve solunum sisteminde bulunduğu bilinmektedir (Kamo ve ark., 2017).

Mikrobiyota, bağışıklık sisteminin gelişimi ve işlevi için önemli sinyaller sağlamaktadır. Mikroorganizma toplulukları, bunların metabolitleri ve bileşenleri hem immün homeostaz için hem de konağın birçok immün aracılı hastalık ve bozukluğa olan duyarlılığı için önemlidir. Mikrobiyotanın bileşimi ve çeşitliliği; konakçı genetiği, çevresel faktörler ve konakçı bağışıklığı dahil olmak üzere pek çok faktör tarafından belirlenmektedir (Rooks & Garrett, 2016).

Mikrobiyota Bileşimini Şekillendiren Faktörler

Doğumdan hemen sonra oluşmaya başlayan mikrobiyotanın bileşimi ve çeşitliliği her insana özel farklılık göstermektedir. Genetik, yaş, doğum şekli, coğrafi köken, yaşam tarzı, beslenme, geçirilen hastalıklar ve antibiyotik kullanımı gibi koşullar, mikrobiyotayı etkileyen önemli endojen ve ekzojen faktörlerdir (Altuntaş, 2017; Varım ve ark., 2017).

İnsan bedeni doğum gerçekleşene kadar sterildir, doğum anında bebek kanalda sürtünürken bakterilerle buluşur ve böylece vücuttaki mikrobiyotanın varlığı bebek için ilk günden başlamış olur. Bebeğin vücudundaki bakteri florasını etkileyen diğer etmenler anne sütü tüketimi, formül mama tüketimi, antibiyotik kullanma alışkanlığı ve doğum şeklidir (sezaryen veya normal doğum). Anne sütü burada önemli bir rol üstlenmektedir. Hem canlı bakteri hem de bebekler tarafından

sindirilemeyen çeşitli kompleks karbonhidratlar (oligosakkaritler) bulundurmaktadır ve bu karbonhidratlar bebeğin bağırsağındaki bakterilerin kompozisyonunu etkileyerek prebiyotik görevi görmektedir. Anne sütüyle beslenen bebeklerin bağırsak mikrobiyotasında çoğunlukla *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* bulunurken formül mama ile beslenen bebekler, daha geniş bakteri çeşitliliğine sahip ve yetişkinlerinkine benzeyen bir mikrobiyota geliştirmektedir (Ekibi, 2021). Ayrıca anne sütünden sonraki süreçte seçilecek olan ek gıdalar da mikrobiyota bileşimini etkileyecek olan faktörlerden biridir. Tüm bunlar bağırsak florasındaki mikroorganizma türünü çoğaltmakta ve bakteri kompozisyonu farklılaştırmaktadır (Çakmak & İnkaya, 2021). Bebeklerin bağırsak mikrobiyotası iki, üç yaşlarında genç insan mikrobiyotasına benzemekte ve kompozisyon olarak benzerlik göstermektedir (Laursen ve ark., 2017).

Mikrobiyotayı şekillendiren etmenlerden biri olan beslenme, dikkat edilmesi gereken önemli konulardan biridir. Besin öğelerinin insan florasına olan etkileri farklılık göstermektedir. Karbonhidratlar, mikrobiyota için öncelikli olarak önemli olan besin ögesidir (Singh ve ark., 2017). Karbonhidratlar sindirilebilir ve sindirilemeyen olarak iki gruba ayrılır. Selülozun bol bulunduğu posalı besinler, ince bağırsakta sindirilemeyen karbonhidratlara örnektir ve bunlar kalın bağırsakta fermantasyona uğrayarak butirat, asetat, propionat gibi kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) meydana getirir. Fermantasyon ile meydana gelen KZYA, organizmada farklı metabolik olayları başlatır ve lipit-glukoz sentezinde rol alır (Altuntaş, 2017). Besin gruplarından bir diğeri olan yağlara baktığımızda ise, yüksek yağlı bir diyetin mukozal ortamı kötü etkilediği ve bağırsak duvar geçirgenliğini artırdığı görülmüştür. Ayrıca doymuş yağ asitlerinin diyetinde yüksek oranda bulunması, karaciğer yağlanması ve obezite oluşumunu hızlandırdığı gibi bağırsak disbiyosizine de yol açmaktadır (Wit ve ark., 2012). Diğer bir besin ögesi olan proteinlerin çoğu ince bağırsakta sindirilmekte ve emilmektedir. Kolona ulaşan ve emilmeyen diğer proteinler buradaki bakteriler tarafından fermantasyona uğramakta ve farklı metabolik öğeler oluşmaktadır. Hidrojen sülfat (H₂S) amonyak, KZYA, organik asitler, hidrojen ve karbondioksit gazları gibi metabolik öğelerin vücut için olumsuz etkileri bulunmaktadır. Yüksek protein içeren bir beslenme programı ile oluşan bu öğelerin kolorektal kanser, irritabl bağırsak sendromu (İBS) damar tıkanıklığı gibi hastalıklara neden olduğu düşünülmektedir (Windey ve ark., 2012).

Diyet çeşitleri ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada fazla kilolu, obez ve zayıf kişiler beslenme şekillerine göre gruplandırılmıştır. Çalışmanın sonucuna göre en sağlıklı yemek yeme davranışında bulunan, daha az şeker tüketen ve daha fazla meyve, yoğurt tüketen grubun bağırsak florasındaki çeşitlilik; en sağlıksız yemek yeme davranışında bulunan, daha fazla şeker tüketen ve daha az meyve, yoğurt tüketen grubun bağırsak florasına göre çok daha zengindir (Kong ve ark., 2014).

Filippo ve ark. (2010)'nın yaptığı çalışmada, iki farklı bölgede yaşayan çocukların (Avrupa ve Afrika'da yaşayan çocuklar) mikrobiyotaları kıyaslanmıştır. Çalışmadan elde edilen verilere göre posalı besinler, bitkisel protein oranı yüksek beslenme planı tüketen Afrikalı çocukların bağırsaklarındaki mikroorganizma türündeki çeşitliliğin, hayvansal protein ile yağ oranı yüksek bir beslenme programı tüketen İtalyan çocuklarinkine kıyasla daha fazla geliştiği bulunmuştur.

Bağırsak homeostazı, mikrobiyota ve patojenler arasındaki mükemmel denge ile korunmaktadır. Bu homeostazın bozulması sonucunda ise “bağırsak disbiyozu” diye adlandırılan patolojik durum meydana gelir. Hormonal sistem, bu homeostazın sağlanmasında ve yönetilmesinde önemli bir rol alır ve bu etkileşim, çift yönlü olarak düzenlenir. Bir taraftan bağırsak mikrobiyotası inflamasyona sebep olan hormonal değişiklikleri başlatır, diğer taraftan vücut hormon düzeyi mikrobiyotanın

bileşenlerini etkiler. Hormonal sistemde yer alan cinsiyet hormonları mikrobiyotanın düzenlenmesinde bizim için özellikle önemlidir. Bu nedenle kadın ve erkek mikrobiyotasındaki değişimler dikkat çekmektedir. Yine erişkin dönemdeki mikrobiyota stabil ve dengeli bir yapıda iken, yaşlanmayla beraber disbiyozis meydana gelmektedir. Bebeklik döneminden yaşlılık dönemine doğru *Firmicutes* bakterisi artarken, *Bacteroidetes* azalır. Obezite, diyabet, metabolik sendrom ve buna benzer sağlık problemlerinin patofizyolojisinde ciddi tehlike yaratabilecek olan yüksek yağlı beslenmenin disbiyozise neden olabileceği gösterilmiştir (Acarkan ve ark., 2020).

Bağırsak Mikrobiyotası

Mikrobiyotanın büyük bir bölümünün bağırsak sisteminde yer almasının nedeni, bağırsak sisteminin büyük yüzey alanına sahip olması ve bu ortamdaki besin çeşitliliğinin oldukça yüksek olmasıdır. Bağırsaklar, vücut için önemli bir savunma alanı yaratmaktadır. Bağırsak yüzeyi, mukozası ile buradaki mikrobiyota; kimyasal, fiziksel, mikrobiyolojik, immünolojik olarak adlandırılan dört işlevsel bileşenden meydana gelen karmaşık bir yapıdır. Bu ortamdaki mikrobiyotanın zenginliği hem immünolojik ve gastrointestinal fonksiyonların işlevi için hem de patojenleri önlemek için oldukça önemlidir (Sirisinha, 2016).

Bağırsak mikrobiyotası üzerine yapılan bit çalışmada, sağlıklı mikrobiyotanın mukozal yapıyı ve işlevini iyileştirdiği, doğuştan gelen ve sonradan kazanılan bağışıklık sistemlerini düzenlediği ve bakteriyel-viral hastalıklara karşı veya zararlı patojen enfeksiyonlarına karşı koruma sağlayarak konağa faydalı olduğu ortaya konmuştur (Wang ve ark., 2017).

Sağlıklı yetişkin bir bireyin intestinal çeşitliliğinde; *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Verrucomicrobia* ve *Fusobacteria* olmak üzere kümelenen altı çeşit bakteri florası yer almaktadır (Varım ve ark., 2017; Hansen ve ark., 2015). *Bacteroides fragilis* bakterilerinin oluşturduğu mikrobiyota; B Vitaminleri (Tiamin, Riboflavin, Pantotenik Asit, Pridoksin, Biyotin, Folik Asit, Kobalamin) ve K vitamini oluşumunda rol oynar (Acarkan ve ark., 2020). Oligosakkaritler, fermente olabilen posa ve dirençli nişasta gibi prebiyotik besinlerin düzenli olarak tüketilmesi, bağırsak mikrobiyotasını yararlı bir şekilde etkileyebilir. *Lactobacillus* ve *Bifidobacteria* prebiyotikler ile beslenerek mikrobiyotayı destekler, patojen ve fırsatçı organizmaların baskılanmasını sağlar (Rooks & Garrett, 2016).

Bağırsak florasındaki bakteriler belirli oranlarda faydalı ve zararlı bakterileri içermektedir. Faydalı bakteriler; vitaminlerin oluşumu, KZYA ve konjuge linoleik asit (KLA) sentezi, safra asitlerinin metabolizması, sindirilemeyen gıdaların fermantasyonu, bağışıklığın gelişimi, amonyak üretimi ve toksinlerin atılması gibi biyolojik ve kimyasal oluşumlarda görevlidirler. *Bacteroidetes/Firmicutes* (faydalı bakteri/zararlı bakteri) oranı düşüklüğü sonucunda “mikrobiyal disbiyozis” durumu meydana gelir ve bu durum organizmanın bağışıklığının düzenlenmesini bozmaktadır. Bu durumun; astım, alerji, İBS, Parkinson hastalığı, kanser, obezite, diyabet, kalp ve damar hastalıkları gibi pek çok sağlık problemine neden olabileceği görülmüştür. Bu nedenle *Bacteroidetes/Firmicutes* oranını dengede tutmak bizler için önemlidir (Altuntaş, 2017).

Akciğer Mikrobiyotası

Solunum sistemi üst ve alt solunum yolu olarak iki ana bölümden oluşmaktadır. Üst solunum yolunda burun, farenks, epiglot, larenks bulunurken alt solunum yolunda trakea, bronşlar, bronşiyoller, alveol kanalları, alveoller bulunmaktadır.

Destekleyici yapı olarak ise iskelet ve bazı kaslar (ör. interkostal, abdominal, diyafram kasları) bulunmaktadır (Wang ve ark., 2017).

Solunum sisteminin birincil fonksiyonu gaz değişimidir, sistemin anatomi ve fizyolojisi bu fonksiyonu yerine getirmek için ayarlanmıştır. Akciğerler, hücrel metabolik olaylar için gerekli olan oksijenin vücuda sağlanmasını ve üretilen karbondioksitin taşınarak vücuttan atılmasını sağlar. Oksijen ve besin öğelerinin dokulara ulaşması için sağlıklı sinir, kan ve lenfe ihtiyaç vardır (Mahan & Raymond, 2019).

Bir gaz değişim yeri olan akciğerler; alerjenler, mikroplar ve kirleticiler gibi çevresel uyaranlara sürekli olarak maruz kalır. Önceden steril olduğu düşünülen akciğerlerin artık benzersiz bir mikrobiyota barındırdığı ve bağırsak gibi uzak vücut bölgelerinden gelen mikrobiyal sinyallerden etkilendiği bilinmektedir (Wypych ve ark., 2019). 16S-rRNA'nın doğrudan amplifikasyonuna ve analizine dayanan kültürden bağımsız birkaç teknik geliştirilmiştir. Kültürden bağımsız tekniklerin uygulanması, akciğerlerin steril bir yapıda olmadığını ve üst solunum yolu dışında, akciğerler dahil alt solunum yolunun da çeşitli mikrobiyota toplulukları tarafından kolonize edildiğini ortaya koymuştur (Su ve ark., 2012).

Artık biliyoruz ki akciğer mikrobiyotası doğumla beraber şekillenmeye başlamakta ve bu süreç yaşamın ilk yılları boyunca sürmektedir. Akciğerler çevreye karşı açık olarak solunum fonksiyonunu gerçekleştirirken birçok mikroorganizmalar ile etkileşime girmektedir (Aydın & Bağrıaçık, 2021). Akciğerlerin mikroorganizmalardan olumsuz etkilenmemesi için epitel duvarlar, mukus salgısı, mast hücreleri, pulmoner ve alveollerdeki doku makrofajları rol oynamaktadır (Schuijt ve ark., 2016).

Akciğer Hastalıklarında Mikrobiyota

Akciğerlerdeki mikrobiyal göç ile mikrobiyal eliminasyon arasındaki dengesizlik, solunum hastalıklarında sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Örneğin, kistik fibroz, idiyopatik pulmoner fibroz veya bronşektazisi olan hastalar, alt solunum yollarında artmış bir bakteri yüküne sahiptir. Mikrobiyal yükteki değişikliklerin yanı sıra, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia spp* gibi spesifik bakteriler, hastalıklı hava yollarında sıklıkla tespit edilmektedir (Wypych ve ark., 2019).

Son zamanlarda kabul edilen görüş, akciğer mikrobiyotasının da akciğer hastalığına katkıda bulunduğu yönündedir ve akciğer mikrobiyotasındaki değişikliklerin hastalık riskini, ilaçlara verilen yanıtı ve klinik sonuçları etkilediğine inanılmaktadır. Akciğer mikrobiyotasını bozabilecek ve kronik akciğer hastalıklarına neden olabilecek birçok faktör vardır. Bu faktörler anatomik yaralanmalar, patolojik etkiler, fizyolojik değişiklikler ve bağışıklık sistemi kusurlarıdır (Wang ve ark., 2017).

Astım

Astım, kronik ve çok faktörlü bir hastalıktır. Hava kirliliği ve alerjenler dahil olmak üzere genetik ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonundan meydana geldiği düşünülmektedir. Astımın gelişmiş ülkelerde daha popüler olması, yaşam ortamının ve çevresel faktörlerin akciğerlerdeki mikrobiyotanın çeşitliliğini ve bileşimini değiştirerek astım etiyojisi üzerinde büyük bir etkiye sahip olduğu anlamına gelmektedir (Wang ve ark., 2017).

Çocuklukta mikroplara maruz kalma, gastrointestinal ve faringeal mikrobiyotadaki değişiklikler, ileri dönemdeki astım gelişimi açısından açık ve tutarlı bir fark yaratmıştır. Sonuç olarak genellikle daha fazla bakteri maruziyeti yükü ve artan bakteri çeşitliliği, astım gelişimine karşı koruyucudur. Fakat çocukların solunum mikrobiyotasında spesifik potansiyel olarak patojenik bakteri türlerinin varlığı astım ile pozitif olarak ilişkilendirilmiştir. 234 çocuktan oluşan prospektif bir kohortta, yaşamın kritik ilk yılında nazofarenks mikrobiyomu incelenmiştir. Hem viral hem de bakteriyel toplulukları yakalanmış ve tüm akut solunum yolu olayları belgelenmiştir. Veriler, nazofarenks mikrobiyomunun alt solunum yollarına yayılan enfeksiyon, eşlik eden inflamatuvar semptomların şiddeti ve gelecekteki astım gelişimi riski için bir belirleyici olarak tanımlamaktadır (Dickson ve ark., 2016; Teo ve ark., 2015).

Astım hastalarında daha çok *Proteobacteria* ve daha az *Bacteroidetes* türü vardır, bu durum da bu bakterilerin astım hastalığı için kesin bir prediktör olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, akciğer mikrobiyotasının bileşimi ve akciğer mikrobiyotası ile konakçı arasındaki etkileşim, astım etiyojisi ve gelişimi için önemlidir (Wang ve ark., 2017).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA)

KOA, uzun süreli zayıf hava akışı ile karakterize bir obstrüktif akciğer hastalığıdır. Bozuk hava yolu mikrobiyotası ile KOA arasındaki ilişki, bozuk hava yolu mikrobiyotası ve astım arasındaki ilişkiye farklıdır. Astım hastalığı hafif olan kişilerde bile hava yolu mikrobiyotasında bozulmalar saptanabilirken, hafif ve orta derecede KOA'lı hastaların hava yolu mikrobiyotası sağlıklı gönüllülerinkinden ayırt edilemez (Dickson ve ark., 2016). Yalnızca ileri KOA hastalarında akciğer mikrobiyotasındaki değişiklik göze çarpmaktadır. İleri KOA hastalarında, astım hastalarındaki mikrobiyotanın değişmesine benzer bir şekilde daha çok *Proteobacteria* veya *Firmicutes* ve daha az *Bacteroidetes* türleri tespit edilmiştir (Wang ve ark., 2017). Bu bakteri değişikliğinin, şiddetli hastalıkta görülen bronşlardaki yapı değişikliğinden veya tedavi sırasında antibiyotik kullanımından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (Garcia-Nunez ve ark., 2014)

Kistik Fibroz (KF)

Kistik fibroz, esas olarak akciğerleri etkileyen kalıtsal bir hastalıktır. Akciğerlerdeki KF sendromu, ilerleyici bir bronşektazi ve obstrüktif akciğer hastalığı gelişimi gösterir. Akciğer yüzeyinde biriken mukus, akciğer mikrobiyotasının inflamatuvar bileşenleri için ortam sağlamakta, nötrofil ve makrofajların akışına yol açmaktadır. Bununla birlikte akciğer fonksiyonunu ve solunumunu ciddi şekilde sınırlayarak immün aracılı hasara yol açmaktadır. *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi spesifik solunum patojenleri, klinik stabilitede ve alevlenmeler esnasında hemen hemen tüm genç KF hastalarından balgamda artmış olarak tespit edilebilmektedir. Bu tespitlerden dolayı uzun zamandır KF alevlenmelerinin bakteriyel bir enfeksiyondan kaynaklandığı düşünülmektedir (Blainey ve ark., 2012).

Bununla birlikte, yapılan başka bir çalışmada antibiyotik tedavisinin hastalık süreci üzerinde olumlu bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Bu nedenle, KF alevlenmesinin artmış bakteri yoğunluğu veya azalmış çeşitlilik ile ilişkili olmadığı düşünülmektedir. Akciğer mikrobiyotası ile KF patogenezi arasındaki ilişki incelenmesi gereken, çok daha karmaşık bir konudur (Wang ve ark., 2017).

Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu (ÜSYE)

Üst solunum yolu enfeksiyonu özellikle çocukluk döneminde en sık görülen, %70-90 oranında viral etkenlerin neden olduğu enfeksiyonlardır. Birçok hastalıkta olduğu gibi ÜSYE’de de probiyotiklerin faydalarını gösteren çalışmalar yapılmıştır. Bir-altı yaş arasındaki 571 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, çocuklara içinde *Lactobacillus GG* bulunan sütler içirilmiş ve yedi ay süresince takip edilmiştir. Yedi ay sonunda bu gruptaki çocukların üst solunum yolu enfeksiyonlarını plasebo gruba göre istatistiksel olarak anlamlı daha az geçirdiği saptanmıştır (Arıca ve ark., 2012; Kukkonen ve ark., 2008).

Kukkonen ve ark. (2008)’nın yaptığı bir araştırmada, 1223 gebe kadın çalışmaya alınmıştır. Doğumlarına altı hafta kala rastgele 4 probiyotik türü karışımı (*Bifidobacterium breve Bb99* ve *Propionibacterium freudenreichii ssp shermanii*, *Lactobacillus rhamnosus GG* ve *LC705*) veya plasebo verilmeye başlanmıştır. Doğumdan sonra 925 yeni doğana altı ay süresince her gün 0.8 g galaktooligosakkaritler ve aynı probiyotikler (sinbiyotik beslenme) veya plasebo verilmiştir. 3, 6, 12 ve 24 aylık takip ziyaretlerinde yapılan görüşmelerde anketler ebeveynlerle birlikte doldurulmuş ve sonuçlar not edilmiştir. Çalışma sonucuna göre iki yıl süresince sinbiyotik beslenme uygulanan bebeklerin solunum yolu enfeksiyonuna yakalanma riski ve antibiyotik kullanma oranı, probiyotik kullanmayan bebeklere kıyasla anlamlı derecede daha düşüktür ve bu bebeklerin enfeksiyonlara direncinin arttığı belirlenmiştir.

Mikrobiyota ve Bağışıklık Sistemi

Bağışıklık yanıtı, patojenin belirli bir bağışıklık yanıtı eşliğini geçecek kadar tehlikeli olduğunda meydana gelmektedir. Bu eşik çevresel faktörler, diyet, stres, genetik, yaş ve hatta önceki inflamatuvar olaylar dahil olmak üzere birçok faktör tarafından şekillenir. Hayat devam ederken, mikrobiyota ve bağışıklık sistemi karşılıklı olarak birbirini etkilemekte ve şekillendirmektedir. Bu düzen hayatın sonuna kadar devam eder. Bu nedenle, bağışıklık yanıtı eşliği farklı bireylere ve hatta aynı bireyin farklı yerlerine göre değişiklik göstermektedir (Wang ve ark., 2017).

Mikrobiyota, iyilik halinin sürdürülmesi ve hastalıkların oluşmasının engellenmesi ve bağışıklığın desteklenmesi konusunda önemli rol oynamaktadır. İnsan vücudunda çeşitli alanlarda yer alan mikrobiyota topluluklarının bileşenleri ve özellikleri farklılık göstermektedir ve bu topluluklar iletişim halinde bulunmaktadır. İletişimin bozulması da bağışıklık sistemini olumsuz olarak etkilemektedir (Acarkan ve ark., 2020).

Bağırsaklar, vücut için önemli bir savunma alanı yaratmaktadır. Buradaki mikrobiyotanın zenginliği hem immünolojik ve gastrointestinal fonksiyonların işlevi için hem de patojenleri önlemek için oldukça önemlidir. Sonuç olarak, bağışıklık sisteminin bir parçası da bağırsak mikrobiyotası olarak ifade edilebilir (Belkaid & Hand, 2014).

Sindirim sistemi için bağırsak mikrobiyotasının birçok önemli fonksiyonu vardır. Bunlar sindirim sistemini koruma, sindirim metabolizması, enzimler ve peristaltik hareketlerin düzenlenmesi immünolojik fonksiyonlar olarak sayılabilir. Bağışıklık sistemimiz güçlenirken, zararlı mikroorganizmalara karşı bariyer meydana getirmek ve mikrobiyotaya karşı da tolerans geliştirebilmek için bağırsak florasıyla birlikte gelişim göstermektedir (Acarkan ve ark., 2020).

Akciğerler vücudun immün savunma sisteminin önemli bileşenidir, çünkü solunan hava partiküller ve mikroorganizmalarla yüklüdür. Mukus hava yollarını nemli tutar ve solunan havadaki partikül ve mikroorganizmaları hapseder. Hava yollarının

on iki çeşit epitel hücresi vardır ve çoğu trakea, bronş ve bronşiollerin çoğunu oluşturan hücrelerin siliyası vardır. Bu siliyalar, bakteri ve diğer yabancı cisimlerin temizlenmesi ile akciğer savunma mekanizmasında önemli rol oynar. Alveollerin epitel yüzeyi makrofaj içerir. Fagositoz ile alveoler makrofajlar solunan etkisiz materyal ve mikroorganizmaları içine alır ve sindirir (Mahan & Raymond, 2019).

Bağırsak mikrobiyotasının mukozal homeostazı ve savunmayı modüle etmekteki rolü geniş çapta incelenirken, akciğer mikrobiyotasının bağışıklık ve homeostazı düzenlemedeki işlevi yeni araştırılmaya başlanmıştır. Artan kanıtlar, mikrobiyotanın akciğer homeostazı ve hastalığıyla olan ilişkisini göstermektedir (Wang ve ark., 2017).

Son araştırmalar, vücut bağışıklık dengesinde akciğer mikrobiyotasının önemini ortaya koymuş ve bunun viral enfeksiyonlara yatkınlığı değiştirdiğini vurgulamıştır. Mikrobiyotanın sağlıklı olması ve mikrobiyotaların oluşturduğu çeşitli öğelerin varlığı, zararlı mikroorganizmaları durdurarak vücudu hastalıklara karşı savunmaktadır. Buna örnek olarak burun boşluğu florasında yer alan *Staphylococcus epidermidisin* meydana getirdiği hücre dışı madde bağlayıcı proteinin, influenza virüsüne sabit olarak yapışarak virüsü etkisiz hale getirmesi gösterilebilir (Acarkan ve ark., 2020; Wang ve ark., 2017).

Bağırsak-Akciğer Ekseni

Mikrobiyota, kolonize olmuş organların veya dokuların homeostazının korunmasında kritik bir rol oynar. Artan çalışmalar, yerel mikrobiyota değişikliklerinin uzak dokulardaki bağışıklığı, özellikle de bağırsak sistemi ve solunum yolu arasındaki etkileşimi etkileyebileceğini göstermektedir (Wang ve ark., 2017; Garcia-Nunez ve ark., 2014).

Vücutta farklı lokasyonlarda bulunan mikrobiyota topluluklarının bileşimleri ve özellikleri farklılık göstermektedir ve bu yapılar birbirlerini etkilemektedir. Astım, KOAH ve KF gibi kronik akciğer bozukluklarına ve viral solunum enfeksiyonlarına genellikle bağırsak semptomları eşlik etmektedir, bu da bağırsak-akciğer ekseni olarak adlandırılan bu ilişkinin önemini ortaya koymaktadır (Acarkan ve ark., 2020; Wang ve ark., 2017).

Bağırsak ile akciğer mikrobiyotaları birbirlerine göre farklılık göstermektedir. Fakat bu mikrobiyotalar, lenfatik sistem sayesinde çift yönlü iletişim halindedirler ve karşılıklı etkilerini sürdürmektedirler (Aydın & Bağrıaçık., 2021).

Bağırsak Mikrobiyotasının Akciğer Bağışıklığına Etkisi

Bağırsak mikrobiyotasının, akciğer bağışıklığını olumlu yönde etkilediğine dair bilgiler bulunmaktadır. Örneğin akciğer pnömokokal pnömoni hastalığında lökosit göçünü, aktivasyonunu ve bağışıklık düzenlemesini uyaran KZYA; posa içeriği yüksek bir besinin bağırsaktaki fermantasyonu sonucu açığa çıkmakta ve kan dolaşımına katılmaktadır. Bu fermantasyon olayının alt hava yolunun alerjisi ile inflamasyonunun oluşmasına engel olduğu ortaya konmuştur. Bu, akciğer hastalıklarında etkili olan bağırsak mikrobiyotasının görevinin önemini göstermektedir (Garcia-Nunez ve ark., 2014).

Bağırsak mikrobiyotasının disbiyozu, astım gibi kronik akciğer hastalıklarının patogenezi ve ilerlemesiyle ilişkilidir. Yaşamın erken döneminde bağırsak mikrobiyotasının bozulması astım gelişme riskini artırabilir ve değişen bağırsak mikrobiyotasını probiyotik tedavi yoluyla eski haline getirmek hastalık riskini azaltabilmektedir (Arrieta ve ark., 2015).

Bağırsak mikrobiyotası, solunum yolu enfeksiyonlarına karşı geniş ölçüde koruyucudur. Bağırsak mikrobiyotasının bozulması, viral ya da bakteriyel solunum enfeksiyonundan sonra bozulmuş bağışıklık yanıtlarına sebep olmaktadır (Wang ve ark., 2017).

Akciğer İltihabının Bağırsak Mikrobiyotasına Etkisi

Mikrobiyota üzerine gelişim gösteren literatür, bağırsak-akciğer ekseninin çift yönlü olduğunu ve iki bölgeden uyarılabilen bir döngüye benzediğini ileri sürmektedir. Akciğer mikrobiyotasının bağırsak mikrobiyotası ve bağırsak bağışıklığı üzerindeki etkisi hakkında çok az şey bilinmesine rağmen yapılan çalışmada, akciğer iltihabının bağırsak mikrobiyotasını etkileyebileceğini ve hastalığa neden olabileceğini göstermiştir (Wang ve ark., 2017).

Yapılan çalışmada solunum gribi enfeksiyonunun hem solunum hem de bağırsak mukozal dokularında immün yaralanmalara neden olduğunu bulunmuştur. İntranasal yolla viral enfeksiyondan sonra bağırsak yolunda hiçbir influenza virüsü bulunmadığını göstermiş, bu da influenza virüsünün enfekte olma ve bağırsak lokalizasyonunda doğrudan bağışıklık hasarına sebep olma ihtimalini yok etmiştir (Wang ve ark., 2014). Başka bir çalışma, lokal tepki yaratan bir pulmoner alerjik yanıtın, bağırsak mikrobiyotasının bileşimini etkileyebileceğini veya tam tersi durumda, değişen bağırsak mikrobiyotasının akciğerlerdeki iltihaplanmayı artırdığı bulmuştur (Vital ve ark., 2015).

Sonuç ve Öneriler

Son yirmi yılda, yerli mikrobiyotaların sağlık ve hastalıkta oynadığı rollere önemli açıklamalar getirmiştir. Akciğer mikrobiyotası arkasındaki mekanizmalar çözümlenmeye başlanmıştır. Bağırsak-akciğer eksenindeki incelemeler gelişmiştir. Birey, bağışıklık sistemini güçlendirmek için devamlı aktif bir ilişki içerisinde olan bağırsak ve akciğer florasını desteklemelidir. Akciğer mikrobiyotasının sağlığının korunmasına katkıda bulunmalıdır. Örneğin akciğerleri zararlı gazlardan, kirli havadan, sigaradan, oksidatif strese korumalıdır. Sağlıklı ve dengeli besin tüketiminin yanında besin takviyesi olarak kullanılan probiyotik ile prebiyotik mikroorganizmalar, bağırsak bariyerine destek sağlamaktadır. Ancak yararlı mikrobiyotalara nasıl ulaşılabileceği, bunların nasıl kullanılacağı, prebiyotik ve probiyotik desteklerin ne kadar süreyle uygulanacağı ve bu desteklerin kullanım miktarlarının standardizasyonu gibi konular ile doğru beslenmenin nasıl ayarlanacağı, fonksiyonel besinlerin işlevleri gibi birçok noktada gelişmiş araştırmalar ve çalışmalar yapılması gereklidir.

Kaynaklar

- Acarcan, T., Erdoğan, D., & Kacar, M. (2020). The Role of lung and gut microbiota in the combat against COVID-19. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*, (COVID 19 Özel Sayısı), 284-293. <https://doi.org/10.21673/anadoluklin.736831>
- Altuntaş, Y. (2017). Microbiota and metabolic syndrome. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology*, 45(3), 286-296. <https://doi.org/10.5543/tkda.2016.72461>
- Arıca, S., Arıca, V., & Özer, C. (2012). Probiotic use in the treatment and prevention of upper respiratory tract infection in children. *Turkish Journal of Family Medicine And Primary Care*, 6(2), 22-29. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/tjfm/issue/45320/567782>
- Arrieta, M. C., Stiemsma, L. T., Dimitriu, P. A., Thorson, L., Russell, S., Yurist-Doutsch, S., Kuzeljevic, B., Gold, M. J., Britton, H. M., Lefebvre, D. L., Subbarao, P., Mandhane, P., Becker, A., McNagny, K. M., Sears, M. R., Kollmann, T., Mohn, W. W., Turvey, S. E., & Finlay, B. B. (2015). Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Science Translational Medicine*, 7(307), p307ra152. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab2271>
- Aydin, N., & Bağrıaçık, E. (2021). COVID-19 tedavisinde mikrobiyotanın önemi. *Selçuk Sağlık Dergisi*, 2(1), 65-75. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ssd/issue/62011/830713>
- Belkaid, Y., & Hand, T. W. (2014). Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, 157(1), 121-141. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>
- Blainey, P. C., Milla, C. E., Cornfield, D. N., & Quake, S. R. (2012). Quantitative analysis of the human airway microbial ecology reveals a pervasive signature for cystic fibrosis. *Science Translational Medicine*, 4(153), 153ra130. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004458>
- Çakmak, B., & İnkaya, B. (2021). The effect of microbiota on diseases. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 45(1) 96-108. <https://doi.org/10.33483/jfpau.808595>
- Dickson, R. P., Erb-Downward, J. R., Martinez, F. J., & Huffnagle, G. B. (2016). The Microbiome and the respiratory tract. *Annual Review of Physiology*, 78(1), 481-504. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105238>
- European Society of Neurogastroenterology and Motility (12.12.2021). *Gut Microbiota for Health*. <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/about-gut-microbiota-info/>
- Filippo, C. D., Cavalieri, D., Paola, M. D., Ramazzotti, M., Poulet, J. B., Massart, S., Collini, S., Pieraccini, G., & Lionetti, P. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(33), 14691-14696. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005963107>
- Garcia-Nunez, M., Millares, L., Pomares, X., Ferrari, R., Perez-Brocal, V., Gallego, M., Espasa, M., Moya, A., & Monso, E. (2014). Severity-Related changes of bronchial microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Clinical Microbiology*, 52(12), 4217-4223. <https://doi.org/10.1128/JCM.01967-14>
- Hansen, T. H., Gøbel, R. J., Hansen, T., & Pedersen, O. (2015). The gut microbiome in cardio-metabolic health. *Genome Medicine*, 7(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s13073-015-0157-z>

- Kamo, T., Akazawa, H., Suda, W., Saga-Kamo, A., Shimizu, Y., Yagi, H., Liu, Q., Nomura, S., Naito, A. T., Takeda, N., Harada, M., Toko, H., Kumagai, H., Ikeda, Y., Takimoto, E., Suzuki, J.-I., Honda, K., Morita, H., Hattori, M., & Komuro, I. (2017). Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. *PloS One*, *12*(3), e0174099. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174099>
- Kong, L. C., Holmes, B. A., Cotillard, A., Habi-Rachedi, F., Brazeilles, R., Gougis, S., Gausserès, N., Cani, P. D., Fellahi, S., Bastard, J. P., Kennedy, S. P., Doré, J., Ehrlich, S. D., Zucker, J. D., Rizkalla, S. W., & Clément, K. (2014). Dietary patterns differently associate with inflammation and gut microbiota in overweight and obese subjects. *PLOS ONE*, *9*(10), e109434. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109434>
- Kukkonen, K., Savilahti, E., Haahtela, T., Juntunen-Backman, K., Korpela, R., Poussa, T., Tuure, T., & Kuitunen, M. (2008). Long-term safety and impact on infection rates of postnatal probiotic and prebiotic (synbiotic) treatment: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*, *122*(1), 8-12. <https://doi.org/10.1542/peds.20071192>
- Kurtaran, B. (2021). Mikrobiyom ve mikrobiyota. *Ege Tıp Dergisi*, *60*, 88-93. <https://doi.org/10.19161/etd.863679>
- Laursen, M. F., Bahl, M. I., Michaelsen, K. F., & Licht, T. R. (2017). First foods and gut microbes. *Frontiers in Microbiology*, *8*, 1-8. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00356>
- Mahan, K. L., & Raymond, J. L. (2019). *Krause Besin & Beslenme Bakım Süreci* (G. Akbulut Çev.), Nobel Tıp Kitabevi
- Rooks, M. G., & Garrett, W. S. (2016). Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nature Reviews Immunology*, *16*(6), 341-352. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.42>
- Schuijt, T. J., Lankelma, J. M., Scicluna, B. P., Melo, F. de S. e, Roelofs, J. J. T. H., Boer, J. D. de, Hoogendijk, A. J., Beer, R. de, Vos, A. de, Belzer, C., Vos, W. M. de, van der Poll, T., & Wiersinga, W. J. (2016). The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. *Gut*, *65*(4), 575-583. <https://doi.org/10.1136/gutjnl2015-309728>
- Singh, R. K., Chang, H. W., Yan, D., Lee, K. M., Ucmak, D., Wong, K., Abrouk, M., Farahnik, B., Nakamura, M., Zhu, T. H., Bhutani, T., & Liao, W. (2017). Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of Translational Medicine*, *15*(1), 73. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y>
- Sirisinha, S. (2016). The potential impact of gut microbiota on your health: Current status and future challenges. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, *34*(4), 249-264. <https://doi.org/10.12932/AP0803>
- Su, C., Lei, L., Duan, Y., Zhang, K. Q., & Yang, J. (2012). Culture-independent methods for studying environmental microorganisms: Methods, application, and perspective. *Applied Microbiology and Biotechnology*, *93*(3), 993-1003. <https://doi.org/10.1007/s00253-011-3800-7>
- Teo, S. M., Mok, D., Pham, K., Kusel, M., Serralha, M., Troy, N., Holt, B. J., Hales, B. J., Walker, M. L., Hollams, E., Bochkov, Y. A., Grindle, K., Johnston, S. L., Gern, J. E., Sly, P. D., Holt, P. G., Holt, K. E., & Inouye, M. (2015). The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe*, *17*(5), 704-715. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.03.008>
- Varım, P., Vatan, M. B., & Varım, C. (2017). Kardiyovasküler hastalıklar ve mikrobiyota. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, *1*, 141-147. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/378373>

- Vital, M., Harkema, J. R., Rizzo, M., Tiedje, J., & Brandenberger, C. (2015). Alterations of the murine gut microbiome with age and allergic airway disease. *Journal of Immunology Research*, 892568. <https://doi.org/10.1155/2015/892568>
- Wang, J., Li, F., & Tian, Z. (2017). Role of microbiota on lung homeostasis and diseases. *Science China Life Sciences*, 60(12), 1407- 1415. <https://doi.org/10.1007/s11427-017-9151-1>
- Wang, J., Li, F., Wei, H., Lian, Z. X., Sun, R., & Tian, Z., (2014). Respiratory influenza virus infection induces intestinal immune injury via microbiota-mediated th17 cell–dependent inflammation. *Journal of Experimental Medicine*, 211(12), 2397–2410. <https://doi.org/10.1084/jem.20140625>.
- Windey K., Preter V., & Verbeke, K. (2012). Relevance of protein fermentation to gut health. *Molecular Nutrition & Food Research*, 56(1), 184-196. <http://doi.org/10.1002/mnfr.201100542>
- Wit, N., Derrien, M., Bosch, H., Oosterink, E., & Keshtkar, S. (2012). Saturated fat stimulates obesity and hepatic steatosis and affects gut microbiota composition by an enhanced overflow of dietary fat to the distal intestine, *AJP Gastrointestinal and Liver Physiology*, 303, G589-G599. <http://doi.org/10.1152/ajpgi.00488.2011>.
- Wypych, T. P., Wickramasinghe, L. C., & Marsland, B. J. (2019). The influence of the microbiome on respiratory health. *Nature Immunology*, 20(10), 1279-1290. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0451-9>