

## Solunum Sistemi ve Mikrobiyota Respiratory System and Microbiota

**Yusuf AYDEMİR**

Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, Sakarya



Aydemir Y. Solunum Sistemi Ve Mikrobiyota.

J Biotechnol and Strategic Health Res. 2017;1 (Special issue):104-108.

### Özet

Uzun yıllardır, kültür temelli araştırmaların sonuçlarına dayanılarak, akciğerlerin steril olduğuna inanılıyordu. Hatta bu yüzden akciğerler, İnsan Mikrobiyom Projesi'ne dâhil edilmedi. Bununla birlikte, son zamanlarda geliştirilen kültürden bağımsız yöntemler ile sağlıklı insanların akciğerlerinde, sayı bakımından az, ancak çeşitliliği fazla bakteri türlerinin yaşadığı gösterilmiştir. Ancak, günümüzde devam eden araştırmalarda önemli metodolojik ve teknik engeller bulunmaktadır. Akciğer mikrobiyomundaki nicel ve/veya nitel değişiklikler hastalık oluşumu, ilerlemesi ve alevlenmelere katkıda bulunabilir. Akciğer mikrobiyomunun bileşimi ve immünolojik etkileri hakkında bilgi, özellikle kistik fibroz, bronşektazi, astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi hastalıklarda önemli patojenik kazanımlar sağlayacaktır. Gelecekte büyük kohortları içine alan, çok merkezli çalışmaların akciğer mikrobiyomu hakkındaki bilgimize ve anlayışımıza katkıda bulunacağını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler Akciğer, Mikrobiyota, Solunum Sistemi

### Abstract

The lungs of healthy humans were previously believed to be sterile, based on results of classical, culture-based studies. Therefore, the lungs were not included in the National Institutes of Health's initial Human Microbiome Project. However, recent culture-independent methods demonstrate that the lungs of healthy humans are inhabited by communities of bacteria that are very few in number but composed of diverse types of bacteria. On the other hand, at the present time, there are significant methodologic and technical hurdles that must be addressed in ongoing investigations. Quantitative and/or qualitative changes in the lung microbiome may be contributed to disease occurrence, progression and exacerbations in a number of pulmonary diseases. Knowledge of the composition and immunological effects of the lung microbiome will likely provide important pathogenic insights in diseases such as especially cystic fibrosis, bronchiectasis, asthma and chronic obstructive pulmonary disease. We anticipate that multicenter studies involving large cohorts in the future will contribute to our knowledge and understanding of the lung microbiome.

Keywords Lungs, Microbiota, Respiratory System

Geliş Tarihi / Received : 04.09.2017

Kabul Tarihi / Accepted : 10.09.2017

\*Corresponding Author:

**Doç. Dr. Yusuf AYDEMİR**  
Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları AD, Sakarya

E-mail: dryaydemir@yahoo.com

## Giriş

İnsan vücudunda kommensal olarak yaşayan mikroorganizmaların varlığı çok uzun zamandır bilinmektedir. Bu mikroorganizmaların çok büyük kısmı, geniş yüzey alanı ve zengin beslenme ortamı nedeniyle intestinal sistemde bulunur<sup>1</sup>. Tarihsel olarak kültüre bağımlı araştırmalar, insanla birlikte yaşayan bu binlerce türün ortaya çıkarılmasını kısıtlamıştır. Halen, mikrobik türlerin çoğu konvansiyonel bakteri identifikasyon yöntemleri ile tanımlanamamaktadır. Son yıllarda bu durum değişmiş, teknolojik ilerlemelere paralel olarak geliştirilen moleküler teknikler ile bakteri kültürüne gereksinim duyulmaksızın, mikroorganizma DNA fragmanlarının tesbitine dayalı yöntemler geliştirilmiş ve bu sayede "İnsan Mikrobiyom Projesi" başlatılmıştır<sup>2,3</sup>.

Tanım olarak mikrobiyota; belirli bir bölgede veya yaşama ortamında bulunan tüm mikroorganizmaları tanımlar. Teknik nedenlerle bu alanda yapılan çalışmaların çoğu bakterilerle yapılmış olsa da, mikrobiyota, bakteri virüs ve mantar dahil insan vücudundaki tüm mikro organizmaları kapsar. İnsan vücudunda yaşayan mikroorganizma sayısının, insan hücre sayısından 10 kat fazla olduğu hesaplanmıştır. Böylelikle mikrobiyotanın genel sağlık/iyilik halinin sürdürülmesinde ve hastalıklarda önemli rollere sahip olduğu anlaşılmıştır<sup>4</sup>.

## Solunum Sistemi Ve Mikrobiyota:

Akciğerler insan vücudunun tamamen dışarıya açık en büyük organı olmasına rağmen, uzun yıllar boyunca, mukus katmanı ile silli silindirik epitelden oluşan mekanik bariyer ve gelişmiş makrofaj fagositoz gücü sayesinde, alt solunum yolları steril olarak kabul edildi. Sağlıklı kişilerde kültür teknikleri ile elde edilen bakteriler üst solunum yolları florasına aitti ve bunların dışında alt solunum yollarında bakterilerin bulunması patolojik olarak değerlendiriliyordu. İşte bu nedenlerle akciğerler, İnsan Mikrobiyom Projesi'ne dâhil edilmedi. Ancak Amerikan Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan enstitüsünün; HIV enfekte olan ve olmayan kişilerde akciğer mikrobiyom projesini başlatması, akciğer mikrobiyomuna olan ilgiyi artırdı<sup>5</sup>.

## Örneklerin Elde Edilmesi ve Sonuçların

### Yorumlanmasında Güçlükler:

Solunum yolları mikrobiyom çalışmaları halen daha, tekniksel güçlükler içermektedir. Çünkü alt solunum yollarını örneklemek için

kullanılan teknikler, üst solunum yollarına da maruz kalmayı gerektirmektedir. Üst solunum yolları ile temas, bir "kirlilik" oluşturmakta ve sonuçların yorumlanmasını güçleştirmektedir. Bu sorunu aşmak için, distal hava yollarında açılan özel kapalı sistemler tasarlanmış ve "korunmuş bronkoalveolar lavaj ve fırça" yöntemleri geliştirilmiştir.

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. Bunun ötesinde, normal bireylerde görülen mikroaspirasyonların, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), Astım, Uyku Apne Sendromu, Kistik Fibrozis (KF) ve kronik akciğer enfeksiyonu olan hastalarda daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu durum hastalıklı bireylerdeki mikrobiyota 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 immünojenik denge üzerine etkili olduğu kabul edilmektedir<sup>6</sup>.

Tüm bu güçlüklerle rağmen, kültür bağımlı olmayan, mikrobiyal nükleik asit ve antijen tesbitine dayalı tanı yöntemlerinin geliştirilmesi sonrası, akciğerlerin "steril" olduğu inancı artık yıkılmıştır. Havayolu mikrobiyotasının solunumsal hastalık gelişimindeki rolü: Mikroorganizmalar havayolu mukozasının bağışıklık cevabını şekillendirmede önemli bir fizyolojik işlev görürler. Çalışmalarda çocukluk döneminde çeşitli mikroorganizmalara maruz kalmanın astım ve allerjiye karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar barsak mikrobiyota çalışmalarında elde edilen verilerle uyumludur. "Hijyen hipotezi" ile adlandırılan bu görüşe göre kısıtlı mikrobiyal maruziyet Th1/Th2 dengesizliği oluşturmaktadır<sup>7</sup>. Fare modelinde zararsız bir E. coli suşunun allerjiye karşı koruma yanıtını geliştirdiği

gösterilmiştir<sup>8</sup>. Çocukluk çağı astımında yaşamın erken döneminde çiftlikte yaşama, evcil hayvan besleme gibimikrobiyal çeşitliliğe maruz kalmanın,astım riskini azaltan koruyucu bir faktör olduğu gösterilmiştir<sup>9,10</sup>.

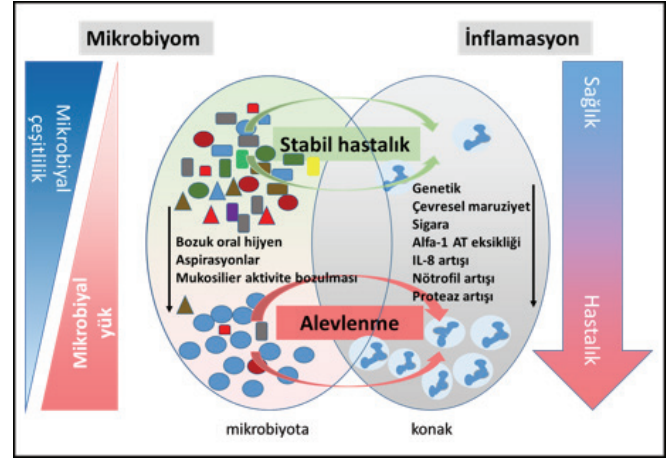
Bunun tersine *Streptococcus pneumoniae*, *Moraksella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* gibi patojenik mikroorganizmalara maruz kalma, astıma yatkınlığı artırmaktadır. Halen sağlıklı bir mikrobiyal maruziyet ile ilgili çok az bilgi vardır. Başka bir deyişle hijyen hipotezinden sorumlu olan risk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

KOAH gelişiminde büyük oranda sigara maruziyeti sorumludur. KOAH'lı hastaların %90'ı sigara içtiği halde, sigara içenlerin ancak %15-20 kadarı KOAH olmaktadır. Bunun nedeni bilinmemekle birlikte, genetik yatkınlık, oksidan/ antioksidan dengesizliğini içine alan multifaktöriyel durumlar öne sürülmektedir. Son yıllarda sigara içen ve içmeyen sağlıklı bireylerde mikrobiyota farklılığı ortaya konmuştur. Bu farklı mikrobiyota kompozisyonu inflamasyonu etkileyerek KOAH'a yatkınlık oluşturabilir.

### Kronik akciğer hastalıklarında mikrobiyota:

Mikrobiyota çalışmalarının büyük çoğunluğu intestinal sistem ile ilgili olsa da, özellikle alevlenme ile giden kronik havayolu hastalıklarında, bakterilerin ve virüslerin rolü kesin olarak belirlenmiştir. KOAH, bronşiektazi ve KF da alevlenmelerin büyük çoğunluğundan mikroorganizmalar sorumludur. Her alevlenme hastalığın progresyonunu daha da artırarak son dönem solunum yetmezliğine gidış sürecini hızlandırmaktadır. Alevlenmelerin önlenmesi bu açıdan büyük önem taşır. Ancak bu, profilaktik antibiyotik kullanımı ile dahi mümkün olmamaktadır. Bu hastalarda alt solunum yollarında kolonizasyon gösterilmiş, alevlenmelerin bu kolonize bakterilerin çoğalmasına mı bağlı olduğu, yoksa yeni suşlarla mı olduğu kesinlik kazanmamıştır.KOAH'lı hastalarda artmış bakteri kolonizasyonu, artmış alevlenme riski ve hızlı fonksiyon kaybı ile ilişkilidir. İleri KOAH'lılarda, hafif KOAH'lı ve sağlıklı kişilere göre bakteri çeşitliliği azalmıştır. Mikrobiyal çeşitliliğin azalması buna karşın patojenik mikrobik yükün artması alevlenmelerle ilişkili bulunmuştur<sup>11,12</sup>. (Şekil 1) Bir çalışmada Rhinovirus enfeksiyonunun KOAH'lı hastalarda, mikrobiyota kompozisyonunu değiştirdiği, Strepto-

cocaceae, Veillonellaceae ve Prevotellaceae suşlarını azalttığı, buna karşın Haemophilus ve Neisseriaceae suşlarını artırdığı ortaya konmuştur. Bu durumun alevlenme ile ilişkisi gösterilmiştir<sup>13</sup>. Ağır KOAH'lı ve bronşiektazili hastalarda uzun süreli azitromisin tedavisinin alevlenmeleri azaltıcı etkisi de mikrobiyota üzerine yaptığı değişikliklerle ilişkili olabilir.



Şekil 1: Mikrobiyota ve kronik havayolu hastalığı ilişkisi (4 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır)

Astımlı erişkinlerde çalışmalarda havayolu mikrobiyotasının artmış bakteri yüküne sahip olduğu gösterilmiştir<sup>14</sup>.Astımlı 11 hasta, 5 KOAH hastası ve 8 kontrol hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, burun sürüntüleri, orofaringeal sürüntüler ve bronkoskopik olarak elde edilen sitoloji fırça örnekleri karşılaştırılmıştır. Patojen Proteobakteri'ler, özellikle Haemophilus türleri astımlı ve KOAH'lı hastalarının bronşlarında, kontrol grubuna göre daha sık görülürken, Bacteroidetes, özellikle Prevotella suşlarının kontrol grubunda daha fazla olduğu tesbit edilmiştir<sup>15</sup>. Kötü hastalık kontrolü olan 65 şiddetli astım hastasının,10 sağlıklı kontrolile karşılaştırıldığı bir çalışmada, bronkoskopi altında korunmuş fırça ile elde edilen örnekler incelendiğinde, astımlılarda hem bakteri konsantrasyonları, hem de bakteri çeşitliliğinin kontrol deneklerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Artan bronş aşırı duyarlılığı ile ilişkili yaklaşık 100 takson arasından en çok Proteobakteri'ler tesbit edilmiştir<sup>14</sup>. Bu veriler mikrobiyotadaki değişikliğin astımın klinik fenotipini doğrudan veya dolaylı etkileyebileceğini göstermektedir.

KOAH ve astımda akciğer mikrobiyomundaki bu farklılıklar üzerine inhaler steroidler ve bronkodilatörlerin etkisi belirsizdir. Bunu açıklığa kavuşturmak için KOAH'ın erken döneminde antienflamatuar ve antibiyotiklerin mikrobiyota üzerine etkisini inceleyen çalışmalar gereklidir.

#### **Mikrobiyota ve Gelecek Beklentileri:**

Sağlıklı bir havayolu mikrobiyomu, doğal bağışıklık sistemini harekete geçirerek, optimal T helper yanıtını sağlamak için gerekli gibi görünmektedir. Ancak bunun ötesinde sağlıklı havayolu mikrobiyomunu "neyin" oluşturduğunu anlamamız gerekiyor. Bu sayede potansiyel terapötik seçenekler (probiyotikler: sağlığa yararlı canlı bakteriler; prebiyotikler: mikrobiyotada yararlı değişiklik yapan gıda maddeleri; ve hedefe yönelik antibiyotik tedavileri) geliştirilebilecektir. Geniş spektrumlu antibiyotikleri agresif reçete etmek yerine, havayolu mikrobiyotasının değerlendirilmesi hedefe yönelik antimikrobiyallerin ve probiyotik tedavilerin uygulanmasını sağlayabilir.

Probiyotikler canlı mikroplar olup yeterli miktarda verildiğinde olumlu etkileri gözlenmiştir. En yaygın olarak incelenen probiyotikler, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*'dur. Birkaç çalışmada, alerjik pulmoner inflamasyonun modüle edilmesinde *Lactobacillus* suşlarının etkisi incelenmiş,*Lactobacillus casei* alerjik hava yolu inflamasyonunu arttırırken, *Lactobacillus reuteri* ve *Lactobacillus plantarum*'un alerjik reaksiyonun azalttığı bildirilmiştir<sup>16,17</sup>.

Oral olarak verilen mikrobik ürünler, deneysel alerjik hava yolu hastalığını modüle edebilir. Örneğin bir çalışmada, her yerde bulunan saprofitik mikrobakteri olan *Mycobacterium vaccae*'nin,ısı ile öldürüldükten sonra subkutan ya da intragastrik uygulandığında alerjik hava yolu hastalığının gelişimini önleyebildiği gösterilmiştir<sup>18</sup>.

Havayolu mikrobiyotasının çeşitliliğindeki azalmalar KOAH ve KF'da olduğu gibi hastalık alevlenmesine yol açan bakterilerin artışı ile ilişkili olduğundan, bir biyobelirteç olarak kullanılabilir.

Her şeye rağmen fekal transplantasyon gibi seçeneklere sahip intestinal mikrobiyota müdahalelerine göre, solunum sistemi olarak

oldukça geride olduğumuz açıktır.

#### **Sonuç:**

Akciğerlerin "steril" olduğu anlayışının, geç ve zor da olsa yıkılması, havayolu mikrobiyota çalışmalarını hızlandırmıştır. Teknik zorluklara rağmen sağlıklı havayolu mikrobiyotasının belirlenmesi, gelecekte; hem akciğer sağlığının sürdürülmesinde, hem de KOAH, astım, Kistik fibrozis, bronşiektazi gibi hastalıklarda alevlenmelerin azaltılarak, hastalığın progresyonunun ve fonksiyon kaybının yavaşlatılmasında 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, MetaHIT 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.
5. <https://biolincc.nhlbi.nih.gov/studies/lhmp/> erişim:30/08/2017
6. Segal LN, Alekseyenko AV, Clemente JC, et al. Enrichment of lung microbiome with supraglottic taxa is associated with increased pulmonary inflammation. *Microbiome* 2013;1:19.
7. 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.
8. Nembrini C, Sichelstiel A, Kisielow J, et al. Bacterial-induced protection against allergic inflammation through a multicomponent immunoregulatory mechanism. *Thorax* 2011;66:755-763.
9. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med* 2011;364:701-709.
10. Ege MJ, Bieli C, Frei R, 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.
11. 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
12. 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.
13. Molyneux PL, Mallia P, Cox MJ, 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.
14. Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:372-381.
15. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, Davies J, Ervine A, Poulter L, Pachter L, Moffatt MF, Cookson WO. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One*. 2010 Jan 5;5(1):e8578.
16. Ezendam J, van Loveren H. Lactobacillus casei Shirota administered during lactation increases the duration of autoimmunity in rats and enhances lung inflammation in mice. *Br J Nutr*. 2008; 99:83-90.
17. Forsythe P, Inman MD, Bienenstock J. Oral treatment with live Lactobacillus reuteri inhibits the allergic airway response in mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175:561-9.
18. Hunt JR, Martinelli R, Adams VC, et al. Intragastric administration of Mycobacterium vaccae inhibits severe pulmonary allergic inflammation in a mouse model. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35:685-90.