



J Immunology
J Clinical Microbiology
ISSN (online): 2528-9470

Journal of Immunology and Clinical Microbiology

**2023;
Volume 8, Issue 2**

Citation Abbreviation:
J Immunol Clin Microbiol



Published by QMEL®.org
(Quality in Medicine,
Education & Library)



www.Jtacm.com

Yayın Etiği / Publication Ethics

İmmünoloji ve klinik mikrobiyoloji Dergisi (JICM) uluslararası hakemli bir dergidir (metin ve video) ve yayınlar. Dergide yayımlanmak üzere gönderilen tüm araştırmalar Helsinki Bildirgesi, Laboratuar Hayvanlarının Bakım Rehberi, COPE ve ICMJE ilkelerine uygun olmalıdır.

Journal Of Immunology And Clinical Microbiology

Cilt/Volume:8, Sayı/Issue:2, 2023

Sahibi/Owner: QMEL adına Erkan YULA'dır .

Yayımlayan/Publisher:Erkan YULA

E-Posta/E-mail:erkanyula@gmail.com

Yayın Tarihi/Release Date: 30 Haziran 2023

e-ISSN: 2528-9470

Journal Of Immunology And Clinical Microbiology yılda 4 kez yayınlanır.

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.

Makale gönderim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/jicm>

Yayımcı/Publisher:Cetus Publishing

İletişim/Contact:+90 850 380 08 02

Eposta/Email:info@cetuspub.com

İnternet Adresi/Website :www.cetuspub.com



DERGİ KURULLARI / JOURNAL BOARDS

**Journal of Immunology and Clinical
Microbiology Adına Sahibi**
Doç. Dr. Erkan YULA

Baş Editör / Editor in Chief
Doç. Dr. Erkan YULA

Dergi Kurulları / Editorial Board

Prof. Dr. Vedat BULUT
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

PhD. Luca CASSETTA
Edinburg Üniversitesi, Queen's Tıbbi Araştırma
Enstitüsü, MRC Üreme Sağlığı Merkezi, İskoçya,
Birleşik Krallık.

Doç. Dr. Esin AKTAŞ ÇETİN
İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Enstitüsü,
İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Prof. Dr. Salih ÇETİNER
Çukurova Üniversitesi, Abdi Sütçü Sağlık
Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler
ve Teknikler Bölümü, Adana, Türkiye.

Prof. Dr. Günnur DENİZ
İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Enstitüsü,
İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Doç. Dr. Filiz Kibar
Çukurova Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.

Prof. Dr. H. Barbaros ORAL
Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji
Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.

Doç. Dr. Aslı Gamze ŞENER
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, İzmir Atatürk ve
Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, İzmir,
Türkiye.

Prof. Dr. Akgün YAMAN
Çukurova Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.

Doç. Dr. Ng Peter YIN YUK
İstanbul Bilgi Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa
Bilimleri Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik
Bölümü, İstanbul, Türkiye.

Prof. Dr. Meral GÜNALDI
İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili
Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Onkoloji Kliniği,
İstanbul, Türkiye.

Prof. Dr. Semra PAYDAŞ
Çukurova Üniversitesi, Dahiliye Anabilim Dalı,
Adana, Türkiye.

Prof. Dr. Mustafa YILMAZ
Çukurova Üniversitesi, Pediatrik Alerji ve
İmmünoloji, Adana, Türkiye.

Prof. Dr. Murat GÜNDÜZ
Çukurova Üniversitesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Bölümü, Adana, Türkiye.

Prof. Dr. Osman DEMİRHAN
Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp
Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,
Adana, Türkiye.

Doç. Dr. Murat ÇELİK
Mustafa Kemal Üniversitesi, Dahiliye Anabilim
Dalı, Hatay, Türkiye.

Doç. Dr. Mustafa ÖZMEN
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Dahiliye Anabilim
Dalı, İzmir, Türkiye.

Prof. Dr. Eren ERKEN
Çukurova Üniversitesi, Dahiliye Anabilim Dalı,
Adana, Türkiye

Doç. Dr. Özlem Öztürk GÖRÜROĞLU
Çukurova Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim
Dalı, Adana, Türkiye.

Prof. Dr. Hüseyin BASKIN
Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Dr. Lale YEPREM

Bezmialem Üniversitesi, Rejeneratif Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Prof. Dr. Fatih KÖKSAL

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.

Doç. Dr. Ali BAHADORİ

Sarap Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sarap, İran.

Doç. Dr. Orhan BEDİR

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

Dr. Öğr. Üyesi Toğrul NAĞIYEV

Çukurova Üniversitesi, Abdi Sütçü Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.

Prof. Dr. Burçin ÖZER

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye.

Prof. Dr. Mustafa ALTINDİŞ

Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye.

Prof. Dr. Selçuk KAYA

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Prof. Dr. Fügen YARKIN

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.

Prof. Dr. Jamal S. HAŞİMİ

Tahran Tıp Bilimleri Üniversitesi, Parazitoloji ve Mikoloji Anabilim Dalı, Tahran, İran.

Prof. Dr. Mustafa DEMİRCİ

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Prof. Dr. Nuri KİRAZ

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

Prof. Dr. M.Adil ALLAHVERDİYEV

Yıldız Teknik Üniversitesi, Biyomühendislik Bölümü, İstanbul, Türkiye.

Prof. Dr. Funda DOĞRUMAN AL

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

Doç. Dr. Özlem Aycan KAYA

Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye.

Prof. Dr. Tuna DEMİRDAL

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Seza İNAL

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.

Prof. Dr. Tamer Cevat İNAL

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.

Doç. Dr. Kemaş Türker ULUTAŞ

Antakya Devlet Hastahaneleri, Hastahane Müdürü, Hatay, Türkiye.

Prof. Dr. Mustafa EMRE

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyofizik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.

Doç Dr. Yusuf Cem KAPLAN

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Prof. Dr. Barış KARATAŞ

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Prof. Dr. Mehmet Ata SEÇİLMİŞ

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Farmakoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.

Doç. Dr. Melih Kaan SÖZMEN

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Halk Sağlığı
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Prof. Dr. Pınar YURDAKUL MESUTOĞLU

İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp
Bilimleri Bölümü, Mikrobiyoloji ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Esra KOÇOĞLU

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Doç. Dr. Müge ÖZGÜLER

Sağlık Bölümleri Üniversitesi, Elazığ Fethi Sekin
Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Dahili
Tıp Bilimleri Bölümü, Enfeksiyon Hastalıkları
Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Dr. Berrin UZUN

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Doç. Dr. Serdar GÜNGÖR

Uşak Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp
Bilimleri Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, Uşak, Türkiye

Dr. Recep BALIK

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, İzmir Atatürk
Eğitim ve Araştırma Hastahanesi, İzmir, Türkiye.

PhD. Berna GÜMÜŞ

Özel Vetlab Laboratuvarı, Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, İstanbul, Türkiye.

Doç. Dr. İmran SAĞLIK

Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp
Bilimleri Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, Bursa, Türkiye.

Dr. Öğr. Üyesi Pınar ETİZ

Çukurova Üniversitesi, Abdi Sütçü Sağlık Hizmetleri
Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, Adana, Türkiye.

PhD Student Asiye KARAKULLUKÇU

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul,
Türkiye.

İletişim Adresi / Institutional Contact Editör

E-Posta / E-mail: erkanyula@gmail.com

Telefon / Phone: +90 (505) 973 60 97

Teknik İletişim / Technical Contact

E-Posta / E-mail: erkanyula@gmail.com

Telefon / Phone: +90 (505) 973 60 97

DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD

Uzm. Dr. Müge ASLAN, Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye.

Doç. Dr. İlhan AVŞAR, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastahanesi, İzmir, Türkiye.

PhD. Ali BAHADORİ, Rab e Rashid Üniversitesi Koloji, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Teriz, İran

Uzm. Dr. Nurten Gülvardar BARAN, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastahanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü, İzmir, Türkiye.

PhD. Vahide BAYRAKAL, Dokuz Eylül Üniversitesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Uzm. Dr. Alev DURAN ÇETİN, Çukurova Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Doç. Dr. Gözde YILDIRIM ÇETİN, Sütçü İmam Üniversitesi, Dahiliye Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye.

Uzm. Dr. Gülçin DAĞLIOĞLU, Çukurova Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Balcalı Hastahanesi, Merkez Laboratuvarı, Adana, Türkiye.

Doç. Dr. Şahin DİREKEL, Giresun Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Giresun, Türkiye.

Dr. Öğr. Üyesi Pınar ETİZ, Çukurova Üniversitesi, Abdi Sütçü Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.

Uzm. Dr. Ayşegül GÖKMEN, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Doç Dr. Tülin GÜVEN GÖKMEN, Çukurova Üniversitesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana , Türkiye

Doç Dr. Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye.

PhD. Berna GÜMÜŞ, Özel Vetlab Laboratuvarı, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Doç. Dr. Hayati Güneş, Namık Kemal Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye.

Uzm. Dr. Serdar GÜNGÖR, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastahanesi, İzmir, Türkiye.

Doç. Dr. Melek İNCİ, Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye.

Doç. Dr. Ali KARAKUŞ, Mustafa Kemal Üniversitesi, Acil Tıp Bölümü, Hatay, Türkiye

Doç. Dr. Murat KARAMEŞE, Kafkas Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye.

PhD Student Asiye KARAKULLUKÇU, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

PhD Begüm Kayar, Çukurova Üniversitesi, Tropikal Hastalıklar Araştırma Uygulama Merkezi, Adana, Türkiye.

Uzm. Dr. Esmâ KEPENEK, Seydişehir Devlet Hastahanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Konya, Türkiye.

Prof. Dr. Esra KOÇOĞLU, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Dr. Öğr. Üyesi Sümeyra ALKİS KOÇTÜRK, Sütçü İmam Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye.

PhD Roma LEVYTSKY, Nebraska- Lincoln Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, ABD.

Uzm. Dr. Selim MERDAN, Çukurova Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.

Dr. Öğr. Üyesi Salih Atakan NEMLİ, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Uzm. Dr. Duygu ÖÇAL, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastahanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

Uzm. Dr. Rahim ÖZDEMİR, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastahanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü, İzmir, Türkiye.

Uzm. Dr. Müge ÖZGÜLER, Elazığ Kamu Hastaneler Birliği Genel Sekreteri, İl Enfeksiyon Kontrol Birimi, Elazığ, Türkiye.

Uzm. Dr. Bayram PEKTAŞ, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastahanesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Uzm. Dr. İmran SAĞLIK, Akdeniz Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye.

Uzm. Dr. Mehmet Burak SELEK, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastahanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Uzm. Dr. Volkan SUBAŞI, Özel Dermancan Tıp Merkezi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Fizik Tedavi Uzmanı, Adana, Türkiye.

Doç. Dr. Hüseyin TAŞLI, Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Dr. Öğr. Üyesi Türkan ÖZER TOKA, Mevlana Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye.

Dr. Berrin UZUN, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Doç Dr. Şule YILDIZ, Çukurova Üniversitesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.

Doç. Dr. Pınar YURDAKUL, TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Uzm. Dr. Süreyya Gül YURTSEVER, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Aims and Scope

Journal of Immunology and Clinical Microbiology;

- Increasing scientific research and publication literacy,
- Ensuring the sharing of qualified and original research results in accordance with scientific norms and scientific ethics,
- In addition, it aims to improve health-related issues globally, to protect and develop public health, to strengthen the medical profession, to increase awareness of holistic treatments and microbiota, nutrition among health professionals.
- The journal gives priority to publication of studies on immunology and clinical microbiology.
- The primary target audience of the journal is physicians in all branches.
- Continues its publication life with the aim of developing and strengthening communication on the scientific platform.
- It is Turkey's first text and video magazine.
- JICM aims to serve as a free scientific journal in all fields related to immunology, microbiology, rheumatology and pathogenesis, diagnosis, treatment of infectious diseases and general medicine.

Open Access Policy

Journal of Immunology and Clinical Microbiology is an open access journal, which means that all content is freely accessible to the user or institution.

Users are permitted to read, download, copy, print, search or link the full text of the articles, or use them for any other lawful purpose, without prior permission from the publisher or author.

This is in line with the Budapest Open Access Initiative (BOAI).

(<https://budapestopenaccessinitiative.org/>)

Peer-Review Policy

Double-blind refereeing system is applied in JICM Journal, and studies are sent to at least three referees unaware of each other.

In the process, none of the authors and referees can have information about the others. Descriptive information about the author(s) in the work file sent by the author is removed and uploaded to the system only by including it on the cover page. If this information is forgotten in the full text, this information is removed by the editors and then sent to the referees.

The studies sent to the journal are evaluated within 15 days at the latest and the author is informed. At the point of publication of the study, the article may be rejected with the opinion of the journal editor and assistant editors at the article submission stage.

The time given to the referees for evaluation is 30 days. Referee evaluations are shared with the author in accordance with the blindness system. Authors are given 4 weeks for minor and major referee suggestions. If the responsible author of the article is informed three times about the technical correction and spelling rules, if the requested correction is not made, the article is removed from the evaluation process and this issue is conveyed to the author. becomes the referee to evaluate.

In all articles that have undergone peer-review, the referee's opinions are conveyed to the author in accordance with the double-blind system, whether the article is accepted or rejected. For an article to be accepted for publication, it is sufficient to receive an "accept" answer from at least two (2) referees. If two of the three referees decide to reject and one to accept, major or minor revision, the article is rejected. If a referee decides to reject, both major, minor or accept, the article is sent back to the referees. While responding to the referees on the Dergipark page, the authors are requested to upload the article revision response letters to the system by specifying these referees in a different color for each referee and in the relevant correction text.

Instructions for Authors

Writing rules of the journal, announcements about the journal, publication policy, etc. It is available on our journal's page and is available at <https://dergipark.org.tr/tr/pub/jicm>

Amaç Kapsam

İmmünoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi;

- Bilimsel araştırma ve yayın okur yazarlığını arttırma,
- Bilimsel normlara ve bilim etiğine uygun, nitelikli ve özgün araştırma sonuçlarının paylaşılmasını sağlama,
- Ayrıca, küresel anlamda sağlıkla ilgili konuların iyileştirilmesi, toplum sağlığın korunması ve geliştirilmesi ve hekimlik mesleğinin güçlenmesini, bütüncül tedaviler ve mikrobiyota, beslenme konularının sağlık profesyonelleri arasında bilinirliğinin artırılması amaçlamaktadır.
- Dergide immünoloji ve klinik mikrobiyoloji ile ilgili çalışmaların yayımlanmasına öncelik verilmektedir.
- Derginin öncelikli hedef kitlesi tüm branşlarda hekimlerdir.
- Bilimsel platformda iletişimi geliştirme ve güçlendirme amacı ile yayın hayatını sürdürmektedir.
- Türkiye'nin ilk metin ve video dergisi'dir.
- JICM, immünoloji, mikrobiyoloji, romatoloji ve patogenezi, tanı, bulaşıcı hastalıkların tedavisi ve genel tıpla ilgili tüm alanlarda ücretsiz bilimsel dergi olarak hizmet sunmayı amaçlamaktadır.

Açık Erişim Politikası

İmmünoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi, tüm içeriği ücretsiz olarak kullanıcıya veya kurumuna ücretsiz olarak erişilebildiği anlamına gelen açık erişimli bir dergidir.

Kullanıcıların, yayıncıdan veya yazardan önceden izin almaksızın makalelerin tam metinlerini okumasına, indirmesine, kopyalamasına, yazdırmasına, aramasına veya bağlantı vermesine veya başka herhangi bir yasal amaç için kullanmasına izin verilmektedir.

Bu, Budapeşte Açık Erişim Girişimi'ne (BOAI) uygundur.

(<https://budapestopenaccessinitiative.org/>)

Hakem Değerlendirme Politikası

JICM Dergisinde çift kör hakemlik sistemi uygulanmakta olup çalışmalar birbirinden habersiz en az üç hakeme gönderilir.

Süreçte yazar ve hakemlerden hiçbirisi diğerleri ile ilgili bilgi sahibi olamaz.Yazar tarafından gönderilen çalışma dosyasındaki yazar(lar) ile ilgili tanımlayıcı bilgiler çıkarılıp yalnızca kapak sayfasında yer verilerek sisteme yüklenir. Bu bilgiler tam metin içerisinde unutulmuş ise editörler tarafından bu bilgiler çıkarılır ve ardından hakemlere gönderilir. Dergiye gönderilen çalışmalar en geç 15 gün içerisinde ön değerlendirmeye alınarak yazara bilgilendirme yapılır. Çalışmanın yayınlanabilirliği noktasında makale gönderim aşamasında dergi editör ve editör yardımcılarının görüşü ile makale red edilebilir.

Değerlendirme için hakemlere verilen süre 30 gündür. Hakem değerlendirmeleri körlük sistemine uygun biçimde yazar ile paylaşılır. Minör ve majör hakem önerileri için yazarlara 4 hafta süre verilir. Makalenin sorumlu yazarına teknik düzeltme ve yazım kuralları ile ilgili üç kere bilgi verildiği halde istenilen düzeltme yapılmazsa makalesi değerlendirme sürecinden çıkarılır ve bu konu yazara iletilir.Yayın sürecine kabul edilen makale için belirlenen hakemlerde iki kez değişiklik yapıldıysa bölüm editörü üçüncü kez başka bir hakeme göndermeden ilgili makaleyi değerlendirmek için hakem olur.

Hakem değerlendirmesine girmiş tüm makalelerde hakem görüşleri makale kabul edilse de reddedilse de çift kör sisteme uygun biçimde yazara iletilir. Bir makalenin yayına kabul edilmesi için en az iki (2) hakemden "kabul" cevabı alınması yeterlidir. Üç hakemden ikisi red biri kabul, majör ya da minör revizyon kararı verirse, makale red edilir. Bir hakem red, ikisi majör, minör ya da kabul kararı verirse, makale tekrar hakemlere gönderilir. Yazarlardan Dergipark sayfasında hakemlere yanıt verirken her bir hakem için ayrı renkte ve ilgili düzeltme metninde bu hakemleri belirterek makale revizyon cevap mektuplarını sisteme yüklemeleri istenmektedir.

Yazarlar İçin Talimatlar

Derginin yazım kuralları, dergi ile ilgili duyurular, yayın politikası vb.

dergimizin sayfasında <https://dergipark.org.tr/pub/jicm> adresinde mevcuttur.

ARAŞTIRMA MAKALESİ/ ORIGINAL ARTICLE

- 46-54** **The Relationship Between COVID-19 and Secondary Chronic Musculoskeletal Pain**
COVID-19 ve Sekonder Kronik Kas-iskelet Ağrısı İlişki
İbrahim BASHAN, Gülşah YAŞA ÖZTÜRK

DERLEME/REVIEW

- 55-64** **İnsan Sağlığını İyileştirmede Terapötik Bir Hedef Olarak Mikrobiyotanın Potansiyelini Keşfetmek: Mevcut Durum ve Gelecek Perspektifleri**
Exploring The Potential of Microbiota as a Therapeutic Target for Improving Human Health: Current Status and Future Perspectives
Selma SEZGİN

ARAŞTIRMA MAKALESİ / ORIGINAL ARTICLE

The Relationship Between COVID-19 and Secondary Chronic Musculoskeletal Pain

COVID-19 ve Sekonder Kronik Kas-iskelet Ağrısı İlişkisi

 İbrahim Bashan¹  Gülşah Yaşa Öztürk²

¹Mersin University, Medical Faculty, Department of Medical Education, Mersin, Türkiye

²Physical Medicine and Rehabilitation Department, Ministry of Health, Adana City Training and Research Hospital, Adana, Türkiye

Received: 08.04.2023 **Accepted:** 26.06.2023

Abstract

Objective: To evaluate the development of secondary chronic musculoskeletal pain in patients with COVID-19 with and without pulmonary involvement and to determine the areas of pain.

Methods: The cross-sectional study included a total of 150 patients aged 18 years and over, who presented to the emergency department with COVID-19 symptoms and were diagnosed with COVID-19 within 2020. Eighty-four of these patients had pulmonary involvement and 66 had no pulmonary involvement. Data were obtained through communication with the patients face-to-face during the diagnosis process and in the three months period afterwards, or via video calls over the Skype application on smartphones by contacting them through the information given in their files. The participants were asked to mark the areas of pain on the "Collaborative Health Outcomes Information Registry" body map and rate their pain intensity on a scale of 1-10 using the Visual Analog Scale.

Results: It was observed that the maximum degree of acute musculoskeletal pain indicated on the Visual Analog Scale was statistically significantly lower in patients with lung involvement compared to those without lung involvement. The patients with pulmonary involvement also had lower rates of acute pain and chronic pain, except for the abdomen area, compared to those without pulmonary involvement.

Conclusion: In patients with COVID-19 with pulmonary involvement, the degree of chronic pain of the musculoskeletal system may be lower due to the development of stress analgesia secondary to stress and inflammatory response. Further extensive studies are needed on this subject.

Keywords: COVID-19, Chronic Musculoskeletal Pain, Visual Analog Scale

Corresponding Author: İbrahim BASHAN, Mersin University, Medical Faculty, Department of Medical Education, Mersin, Türkiye **E-mail:** ibashan@yahoo.com

How to Cite: Bashan İ, Öztürk GY. The Relationship Between COVID-19 and Secondary Chronic Musculoskeletal Pain. Journal of Immunology and Clinical Microbiology 2023;8(2):46-54

©Copyright 2022 by the "International medical Education Library" The QMEL.org
Journal of Immunology and Clinical Microbiology published by Cetus Publishing.



Journal of Immunology and Clinical Microbiology 2022 Open Access (<https://dergipark.org.tr/tr/pub/jicm>)

Creative Commons Attribution Non-Commercial License: The articles in the Journal of Immunology and Clinical Microbiology are open access articles licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non-commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, akciğer tutulumu olan ve olmayan COVID-19 hastalarında sekonder kronik kas-iskelet ağrısı gelişimini değerlendirmek ve ağrı alanlarını belirlemektir.

Yöntem: Kesitsel olarak dizayn edilen bu çalışmaya 2020 yılı içerisinde, acil servise COVID-19 semptomları ile başvuran ve COVID-19 tanısı konan 18 yaş ve üzeri toplam 150 hasta dahil edildi. Bu hastaların 84'ünde akciğer tutulumu varken, 66'sında akciğer tutulumu yoktu. Tam sürecinde ve sonrasında üç aylık süreçte hastalarla yüz yüze iletişim kurularak ya da akıllı telefonlardan Skype uygulaması üzerinden görüntülü görüşme yoluyla dosyalarına kaydedilen verilere ulaşıldı. Katılımcılardan, "İşbirlikçi Sağlık Sonuçları Bilgi Kaydı" vücut haritasında ağrı alanlarını işaretlemeleri ve Vizüel Analog Skala kullanarak ağrı yoğunluklarını 1-10 arasında derecelendirmeleri istendi.

Bulgular: Vizüel Analog Skala 'da belirtilen maksimum akut kas-iskelet ağrısı derecesinin akciğer tutulumu olan hastalarda akciğer tutulumu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü. Akciğer tutulumu olan hastalarda karın bölgesi dışında akut ağrı ve kronik ağrı oranları da akciğer tutulumu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü.

Sonuç: Akciğer tutulumu olan COVID-19 hastalarında, stres ve inflammatuar yanıtta sekonder stres analjezi gelişmesi nedeniyle kronik kas-iskelet sistemi ağrı derecesi daha düşük olabilir. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Kronik Kas-iskelet Ağrısı, Vizüel Analog Skala

INTRODUCTION

Chronic musculoskeletal pain refers to persistent or recurrent pain in one or more musculoskeletal regions for at least three months, and many patients present to hospitals due to chronic musculoskeletal pain (1,2). For better pain management, the World Health Organization (WHO) recommends classifying chronic musculoskeletal pain as primary and secondary. It has been accepted that primary chronic musculoskeletal pain is associated with conditions affecting the musculoskeletal system, including muscles, bones and joints (3). The basis of chronic secondary musculoskeletal pain is considered to be permanent inflammation (4,5).

It is known that the infection caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which has increasing prevalence across the world, causes chronic musculoskeletal pain, especially through inflammation (6). Respiratory system infection caused by SARS-CoV-2 induces

systemic inflammation, which can affect the musculoskeletal system. Although it is known that the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2) and transmembrane protease, serine 2 (TMPRSS2) genes, which cause direct viral infection, affect different types of muscle cells, it is not yet known whether the virus has direct mechanical effects on the musculoskeletal system (7,8). The proteolytic cleavage of the viral S protein by TMPRSS2 leads to the stimulation of peptides in cell membranes of the viral RNA in the cytoplasm (9). In addition, the infection induced by cytokines and proinflammatory signaling molecules can lead to pathological changes in skeletal muscles. IFN-g, IL-1b, IL-6, IL-17 and TNF-a can directly induce muscle fiber proteolysis and decrease protein synthesis (10). IL-1b and IL-6 induce muscle fibroblast activity and cause fibrosis, leading to the disruption of skeletal muscle regeneration and increased sensitivity to pain (11). In an article by Shanthanna et al. presenting the recommendations of an international panel on COVID-19, it was

noted that COVID-19 infection suppressed the immune system and increased chronic musculoskeletal pain and if the treatment of patients with pain due to the pandemic process continued to be delayed, major problems could occur in future, especially in emergency services (12).

The Visual Analog Scale (VAS), developed by Fredy in 1923, is one of the important measurement tools used in the subjective evaluation of patients' pain and can be applied easily (13,14).

The aim of this study was to assess the musculoskeletal areas of pain and pain severity described at baseline and three months later in patients aged 18 years and older, who were laboratory or radiologically confirmed to have COVID-19 according to the WHO guideline (15,16), and to compare the findings between the patients with and without pulmonary involvement.

METHODS

Study design and participants

This study cross-sectional was conducted between April 2020 and February 2021 with a total of 150 patients aged over 18 years and over, who presented to the emergency service with COVID-19 symptoms. Based on laboratory and radiological results, 84 of these patients were confirmed to have COVID-19 with pulmonary involvement (35 female, 49 male), and 66 had COVID-19 without pulmonary involvement (48 female, 18 male). Two groups with and without pulmonary involvement were randomized to assess the development of secondary chronic musculoskeletal pain and to identify areas of pain.

For this study, permission from the Ministry of Health and local ethics committee approval were obtained (date: May 20, 2021/number: 81-1417).

Data Collection

The patients were contacted through their information in their files, and they were invited to the physical therapy and rehabilitation polyclinic of a training and research hospital affiliated with a university to conduct face-to-face interviews. Those that were not able to visit the hospital were interviewed through video calls made over the Skype application on their smartphones. The participants were asked to mark their pain areas on the Collaborative Health Outcomes Information Registry (CHOIR)

body map (17) and score their pain intensity using VAS.

Inclusion criteria

- 1) Being diagnosed with COVID-19 with or without pulmonary involvement based on laboratory and imaging methods.
- 2) Having no previous diagnosis of chronic musculoskeletal pain .

Exclusion criteria

- 1) Age under 18 years
- 2) Pregnancy

Statistical Analysis

The pain areas marked on the CHOIR body map and the data obtained through the VAS pain scoring made on this image were analyzed using SPSS v. 21. Results on continuous data were presented as mean \pm standard deviation. The Kolmogorov-Smirnov test was applied to confirm whether continuous variables showed a normal distribution. The t-test was used for continuous variables with a normal distribution in dependent samples and the Mann-Whitney U test for continuous variables with a non-normal distribution. The difference between the baseline and third-month values within the groups was tested with the Wilcoxon signed-rank test. P values of <0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Gender, age, weight, height, and body mass index (BMI) averages differed between the patients with and without pulmonary involvement ($p < 0.05$).

The degree of maximum acute pain was observed to be significantly lower in the patients with pulmonary involvement compared to those without pulmonary involvement ($p < 0.001$). (Table 2)

The degrees of acute headache, acute thigh pain, and acute calf pain were observed to be lower in the patients with pulmonary involvement compared to those without pulmonary involvement ($p = 0.003$, $p = 0.007$, and $p = 0.004$, respectively). The degrees of acute abdominal pain and chronic abdominal pain were higher in the patients with pulmonary involvement compared to those without pulmonary involvement ($p = 0.033$ and $p = 0.010$). (Table 3)

Table 1. Distribution of Sociodemographic Data by Groups

		Pulmonary involvement (+)		Pulmonary involvement (-)		p
		Mean ± SD	Min-Max	Mean ± SD	Min-Max	
Gender n (%)	Female	35	41.7	48	72.7	<0.001
	Male	49	58.3	18	27.3	
Age		52.39 ± 13.83	26-82	40.44 ± 9.97	20-67	<0.001
Weight		80.15 ± 16.21	50-119	70.55 ± 12.39	50-105	<0.001
Height		1.69 ± 0.11	1.5-1.9	1.65 ± 0.08	1.5-1.86	0.038
BMI		28.24 ± 5.55	18.42-46.22	25.91 ± 4.86	19-46.67	0.008

Table 2. Degree of Acute and Chronic Pain by Groups

	Pulmonary involvement (+)			Pulmonary involvement (-)			p
	Mean ± SD	Median [IQR]	Min-Max	Mean ± SD	Median [IQR]	Min-Max	
Maximum acute pain	5.32 ± 2.79	5 [3.25-7.75]	0-10	7.42 ± 2.68	8 [5.75-10]	0-10	<0.001
Maximum chronic pain	1.05 ± 1.62	0 [0-2]	0-7	1.53 ± 1.87	1 [0-3]	0-7	0.066

Table 3. Comparison of Acute and Chronic Pain Values Between the Groups

Pain	Acute					Chronic				
	Pulmonary involvement (+)		Pulmonary involvement (-)		p	Pulmonary involvement (+)		Pulmonary involvement (-)		p
	Mean ± SD	Min-Max	Mean ± SD	Min-Max		Mean ± SD	Min-Max	Mean ± SD	Min-Max	
Localization	Mean ± SD	Min-Max	Mean ± SD	Min-Max	p	Mean ± SD	Min-Max	Mean ± SD	Min-Max	p
Head	1.32 ± 2.71	0-10	3.68 ± 4.49	0-10	0.003	0.15 ± 0.81	0-7	0.39 ± 1.15	0-6	0.103
Throat	0.85 ± 2.48	0-10	1.33 ± 3.2	0-10	0.363	0.05 ± 0.26	0-2	0.11 ± 0.47	0-3	0.465
Neck	1.18 ± 2.83	0-10	1.08 ± 3	0-10	0.425	0.19 ± 0.7	0-5	0.15 ± 0.90	0-7	0.256
Shoulder	0.93 ± 2.7	0-10	1.33 ± 3.12	0-10	0.407	0.30 ± 1.20	0-7	0.24 ± 0.82	0-4	0.695
Shoulder joint	1.07 ± 2.87	0-10	1.23 ± 3.05	0-10	0.720	0.31 ± 1.19	0-7	0.24 ± 0.82	0-4	0.859
Elbow	0.38 ± 1.78	0-10	0.61 ± 2.4	0-10	0.697	0.01 ± 0.11	0-1	0 ± 0	0-0	0.375
Wrist	0.38 ± 1.78	0-10	0.3 ± 1.73	0-10	0.608	0.01 ± 0.11	0-1	0 ± 0	0-0	0.375
Upper arm	0.32 ± 1.7	0-10	0.62 ± 2.4	0-10	0.278	0.01 ± 0.11	0-1	0 ± 0	0-0	0.375
Forearm	0.32 ± 1.7	0-10	0.62 ± 2.4	0-10	0.278	0.01 ± 0.11	0-1	0 ± 0	0-0	0.375
Breast	1.55 ± 3.26	0-10	1.73 ± 3.44	0-10	0.952	0.26 ± 1.02	0-7	0.21 ± 0.67	0-4	0.504
Abdomen	2.23 ± 3.42	0-10	1.41 ± 3.11	0-10	0.033	0.37 ± 1.20	0-7	0.06 ± 0.49	0-4	0.010
Ridge	3.82 ± 3.58	0-10	3.29 ± 4.11	0-10	0.139	0.81 ± 1.56	0-7	0.82 ± 1.52	0-7	0.927
Waist	3.94 ± 3.69	0-10	4.17 ± 4.24	0-10	0.830	0.92 ± 1.6	0-7	0.82 ± 1.56	0-7	0.537
Buttocks (Right)	2.63 ± 3.82	0-10	3.02 ± 4.17	0-10	0.755	0.68 ± 1.53	0-7	0.82 ± 1.63	0-7	0.512
Femur	1.72 ± 3.48	0-10	3.5 ± 4.33	0-10	0.007	0.52 ± 1.44	0-7	0.52 ± 1.18	0-6	0.450
Calf	1.64 ± 3.39	0-10	3.62 ± 4.42	0-10	0.004	0.51 ± 1.44	0-7	0.48 ± 1.11	0-6	0.281
Knee	1.69 ± 3.4	0-10	2.76 ± 4.09	0-10	0.119	0.49 ± 1.43	0-7	0.35 ± 1.06	0-6	0.982
Foot	1.33 ± 3.13	0-10	1.59 ± 3.43	0-10	0.623	0.44 ± 1.37	0-7	0.17 ± 0.69	0-4	0.210
Ankle	1.46 ± 3.22	0-10	1.62 ± 3.43	0-10	0.873	0.49 ± 1.43	0-7	0.17 ± 0.67	0-4	0.239
Buttocks (Left)	1.4 ± 3.16	0-10	0.68 ± 2.43	0-10	0.080	0.45 ± 1.38	0-7	0.12 ± 0.57	0-3	0.103

Table 4. Evaluation of Chronicity of Pain by Groups

	Pulmonary involvement					Total		p
	Pain	(+)		(-)		n	%	
		n	%	n	%			
Head	None	62	73.8	38	57.6	100	66.7	0.091
	Acute	16	19.0	18	27.3	34	22.7	
	Chronic	6	7.1	10	15.2	16	10.7	
Throat	None	74	88.1	55	83.3	129	86.0	0.673
	Acute	7	8.3	7	10.6	14	9.3	
	Chronic	3	3.6	4	6.1	7	4.7	
Neck	None	69	82.1	58	87.9	127	84.7	0.492
	Acute	7	8.3	5	7.6	12	8.0	
	Chronic	8	9.5	3	4.5	11	7.3	
Shoulder	None	74	88.1	55	83.3	129	86.0	0.673
	Acute	3	3.6	4	6.1	7	4.7	
	Chronic	7	8.3	7	10.6	14	9.3	
Shoulder joint	None	73	86.9	56	84.8	129	86.0	0.928
	Acute	3	3.6	3	4.5	6	4.0	
	Chronic	8	9.5	7	10.6	15	10.0	
Elbow	None	80	95.2	62	93.9	142	94.7	0.526
	Acute	3	3.6	4	6.1	7	4.7	
	Chronic	1	1.2	0	0.0	1	0.7	
Wrist	None	80	95.2	64	97.0	144	96.0	0.660
	Acute	3	3.6	2	3.0	5	3.3	
	Chronic	1	1.2	0	0.0	1	0.7	
Upper arm	None	81	96.4	61	92.4	142	94.7	0.225
	Acute	2	2.4	5	7.6	7	4.7	
	Chronic	1	1.2	0	0.0	1	0.7	
Forearm	None	81	96.4	61	92.4	142	94.7	0.225
	Acute	2	2.4	5	7.6	7	4.7	
	Chronic	1	1.2	0	0.0	1	0.7	
Chest	None	65	77.4	51	77.3	116	77.3	0.584
	Acute	11	13.1	6	9.1	17	11.3	
	Chronic	8	9.5	9	13.6	17	11.3	
Abdomen	None	53	63.1	54	81.8*	107	71.3	0.012
	Acute	20	23.8	11	16.7	31	20.7	
	Chronic	11	13.1*	1	1.5	12	8.0	
Ridge	None	27	32.1	38	57.6*	65	43.3	<0.001
	Acute	31	36.9*	7	10.6	38	25.3	
	Chronic	26	31.0	21	31.8	47	31.3	
Waist	None	32	38.1	31	47.0	63	42.0	0.550
	Acute	22	26.2	15	22.7	37	24.7	
	Chronic	30	35.7	20	30.3	50	33.3	
Buttocks (Right)	None	53	63.1	42	63.6	95	63.3	0.561
	Acute	12	14.3	6	9.1	18	12.0	
	Chronic	19	22.6	18	27.3	37	24.7	

Table 4. Evaluation of Chronicity of Pain by Groups

Femur	None	66	78.6*	38	57.6	104	69.3	0.007
	Acute	5	6.0	14	21.2*	19	12.7	
	Chronic	13	15.5	14	21.2	27	18.0	
Calf	None	66	78.6*	38	57.6	104	69.3	0.015
	Acute	6	7.1	13	19.7*	19	12.7	
	Chronic	12	14.3	15	22.7	27	18.0	
Knee	None	65	77.4	44	66.7	109	72.7	0.190
	Acute	8	9.5	13	19.7	21	14.0	
	Chronic	11	13.1	9	13.6	20	13.3	
Foot	None	70	83.3	53	80.3	123	82.0	0.093
	Acute	4	4.8	9	13.6	13	8.7	
	Chronic	10	11.9	4	6.1	14	9.3	
Ankle	None	68	81.0	53	80.3	121	80.7	0.262
	Acute	5	6.0	8	12.1	13	8.7	
	Chronic	11	13.1	5	7.6	16	10.7	
Buttocks (Left)	None	69	82.1	61	92.4	130	86.7	0.179
	Acute	5	6.0	2	3.0	7	4.7	
	Chronic	10	11.9	3	4.5	13	8.7	

*refers to the higher rate ($p < 0.005$)

The type of pain in the abdomen, back, thigh, and calf significantly differed according to the presence of pulmonary involvement ($p = 0.012$, $p < 0.001$, $p = 0.007$, and $p = 0.015$, respectively). The rates of chronic abdominal and back pain were significantly lower and the rates of chronic thigh and calf pain were significantly higher in the patients with pulmonary involvement compared to those without pulmonary involvement ($p < 0.05$ for all). (Table 4)

Table 5. Distribution of Drug Use by Groups

		Pulmonary Involvement				Total		p
		(+)		(-)		n	%	
		n	%	n	%	n	%	
Drug utilization	Present	84	100.0	62	93.9	146	97.3	0.036
	Not Present	0	0.0	4	6.1	4	2.7	
Favipiravir	Present	84	100.0	59	89.4	143	95.3	0.003
	Not Present	0	0.0	7	10.6	7	4.7	
Hydroxychloroquine sulfate	Present	7	8.3	1	1.5	8	5.3	0.079
	Not Present	77	91.7	65	98.5	142	94.7	
Enoxaparin sodium	Present	83	98.8	41	62.1	124	82.7	<0.001
	Not Present	1	1.2	25	37.9	26	17.3	
Acetylsalicylic acid	Present	12	14.3	19	28.8	31	20.7	0.029
	Not Present	72	85.7	47	71.2	119	79.3	
Methylprednisolone	Present	46	54.8	0	0.0	46	30.7	<0.001
	Not Present	38	45.2	66	100.0	104	69.3	

Table 5. Distribution of Drug Use by Groups

Antibiotic	Present	35	41.7	0	0.0	35	23.3	<0.001
	Not Present	49	58.3	66	100.0	115	76.7	
Multivitamin	Present	81	96.4	28	42.4	109	72.7	<0.001
	Not Present	3	3.6	38	57.6	41	27.3	

Concerning drug use, the rates of favipiravir, enoxaparin sodium, acetylsalicylic acid, methylprednisolone, antibiotic, and multivitamin use significantly differed between the patients with and without pulmonary involvement. While all the patients with pulmonary involvement used favipiravir, 93.9% of those without pulmonary involvement used favipiravir. Enoxaparin sodium was used by 98.8% of the patients with pulmonary involvement and 62.2% of those without pulmonary involvement. Antibiotic use was only present in the group with pulmonary involvement. The use of multivitamins was found to be significantly higher in the group with pulmonary involvement (96.4%). (Table 5)

While 58.3% of the patients with pulmonary involvement were male, 72.2% of those without pulmonary involvement were female.

DISCUSSION

A review of the literature indicates that there are only limited studies on the effect of SARS-CoV-2 the musculoskeletal system (18,19,20). This study differs from other studies in that it compared the development of secondary chronic musculoskeletal system pain status and areas of pain in patients with COVID-19 between those with and without pulmonary involvement.

In a meta-analysis study covering 40 studies including a total of 2,459 severe and critical COVID-19 cases, Zhong et al. determined that 62.3% of the patients were male. In our study, 58.3% of the patients with pulmonary involvement were male, and 72.7% of those without involvement were female. Based on these results, it can be suggested that pulmonary involvement is higher in male patients than in female patients (21).

In a study by Zhou et al. including 191 severely hospitalized COVID-19 cases, it was reported that 62% of the patients were male, and the mean age was 56 years. In our study, the mean age was determined as 52.39 years for the patient with pulmonary involvement

and 40.44 years for those without pulmonary involvement. These results suggest that the severity of the disease increases with age (22).

In a study by Tüzün et al. conducted with 103 patients with severe and non-severe COVID-19 treated in hospital due to pulmonary involvement, muscle involvement was associated with functional deterioration rather than true tissue damage, and it was stated that myalgia was not correlated with disease severity (23). In our study, the degree of pain in all the musculoskeletal areas except the abdomen was found to be statistically significantly lower in the patients with pulmonary involvement compared to those without pulmonary involvement.

In a study by Lechien et al. including 1,420 patients, it was determined that 62.5% of the patients had myalgia and 66.6% had loss of smell, with the latter being an important symptom of mild to moderate COVID-19. In our study, we found that the rate of myalgia was significantly higher in patients who did not have pulmonary involvement and had a mild course of the disease, compared to those with pulmonary involvement, which is consistent with the literature (24).

In COVID-19 patients with lung involvement, the organism is in a state of alarm, with enkephalin secretion increasing, especially from the anterior pituitary and adrenal medulla in response to the increase in the corticotropin-releasing hormone, cytokine, chemokine, and catecholamines as a result of stress. In addition, it is considered that the excitability of sensory nerves and the release of excitatory neuropeptides are inhibited as stress analgesia as a result of the increase in the opioid release from leukocytes in the event of inflammation, thus leading to the activation of peripheral opioid receptors (25).

In COVID-19, ACE-2 receptors, which are used by the virus for cell entry, are expressed in the epithelium of the respiratory tract and gastrointestinal tract (26). It has been

reported that abdominal pain is associated with the severity of the disease (27). In our study, abdominal pain was found to be statistically significantly higher in the patients with pulmonary involvement, which is in agreement with the literature.

In conclusion, it is considered that stress analgesia develops secondary to stress and inflammation response in patients with pulmonary involvement in COVID-19 and abdominal pain can be used in predicting the prognosis of the disease.

Abbreviations

ACE-2: Angiotensin-Converting Enzyme 2

CHOIR: Collaborative Health Outcomes Information Registry

SARS-CoV-2: Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

TMPRSS 2: Transmembrane Protease, Serine 2

VAS: Visual Analog Scale

WHO: World Health Organization

ACKNOWLEDGEMENT

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Support Resources

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-profit domains.

Ethical Declaration

For this study, permission from the Ministry of Health, Adana City Training and Research Hospital and local ethics committee approval were obtained (date: May 20, 2021/number: 81-1417).

Authorship Contributions

Study design: GYO, Data collection and entry: GYO, Statistical analysis: IB, Literature search: GYO, IB, Writing: IB

REFERENCES

1. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, innerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang SJ. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015 Jun;156(6):1003-1007. doi: 10.1097/j.pain.000000000000160. PMID: 25844555; PMCID: PMC4450869.
2. Ushida T. Burdensome problems of chronic musculoskeletal pain and future prospects. *J Orthop Sci*. 2015 Nov;20(6):958-66. doi: 10.1007/s00776-015-0753-1. Epub 2015 Aug 11. PMID: 26260256; PMCID: PMC4664610.
3. Barke A, Korwisi B, Casser HR, Fors EA, Geber C, Schug S, Stubhaug A, Ushida T, Wetterling T, Rief W, Treede RD. Pilot field testing of the chronic pain classification for ICD-11: the results of ecological coding. *BMC Public Health* 2018;18:1239.
4. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang SJ. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015 Jun;156(6):1003-1007. doi: 10.1097/j.pain.000000000000160.
5. Perrot S, Cohen M, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD; IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary musculoskeletal pain. *Pain*. 2019 Jan;160(1):77-82. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001389.
6. Kemp HI, Corner E, Colvin LA. Chronic pain after COVID-19: implications for rehabilitation. *Br J Anaesth*. 2020 Oct;125(4):436-440. doi: 10.1016/j.bja.2020.05.021. Epub 2020 May 31. PMID: 32560913; PMCID: PMC7261464.
7. Disser NP, De Micheli AJ, Schonk MM, Konnaris MA, Piacentini AN, Edon DL, Toresdahl BG, Rodeo SA, Casey EK, Mendias CL. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. *J Bone Joint Surg Am*. 2020 Jul 15;102(14):1197-1204. doi: 10.2106/JBJS.20.00847. PMID: 32675661; PMCID: PMC7508274.
8. Disser NP, De Micheli AJ, Schonk MM, Konnaris MA, Piacentini AN, Edon DL, Toresdahl BG, Rodeo SA, Casey EK, Mendias CL. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. *J Bone Joint Surg Am*. 2020 Jul 15;102(14):1197-1204. doi: 10.2106/JBJS.20.00847. PMID: 32675661; PMCID: PMC7508274.
9. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1-23

10. Gallardo E, de Andr es I, Illa I. Cathepsins are upregulated by IFN-gamma/STAT in human muscle culture: a possible active factor in dermatomyositis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2001 Sep;60(9):847-55.
11. Otis JS, Niccoli S, Hawdon N, Sarvas JL, Frye MA, Chicco AJ, Lees SJ. Pro inflammatory mediation of myoblast proliferation. *PLoS One*. 2014 Mar 19;9(3): e92363.
12. Shanthanna H, Cohen S, Strand N, vd. COVID-19 salgını sırasında kronik ağrı uygulaması hakkında öneriler: Amerikan Bölgesel Anestezi ve Ağrı Tıbbı Derneği (ASRA) ve Avrupa Bölgesel Anestezi ve Ağrı Tedavisi Derneği'nin (ESRA) ortak bildirisi. 2020. <https://www.asra.com/page/2903/recommendations-on-chronic-pain-practice-during-the-covid-19-pandemic>
13. Freyd M. (1923). The graphic rating scale. *Journal of Educational Psychology*, 14, 83-102.
14. Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health*. 1990;13(4):227-36. doi: 10.1002/nur.4770130405. PMID: 2197679.
15. Organization WH. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020. World Health Organization; 2020.
16. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425-34.
17. Scherrer KH, Ziadni MS, Kong JT, et al. Development and validation of the Collaborative Health Outcomes Information Registry body map. *Pain Reports*. 2021 Jan-Feb;6(1):e880. doi: 10.1097/pr9.0000000000000880.
18. Gumucio, J. P., Qasawa, A. H., Ferrara, P. J., Malik, A. N., Funai, K., McDonagh, B., & Mendias C. L. Reduced mitochondrial lipid oxidation leads to fat accumulation in myosteatorsis. *The FASEB Journal*, 2019;33(7), 7863-7881.
19. Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Liang Y, Huang TB, Zhang HY, Sun W, Wang Y. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Jun;92(6):577-583. doi: 10.1002/jmv.25757.
20. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Hu B. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology*, 2020;77(6), 683-690.
21. Zhong Z, Li H, Zhu J, Ji P, Li B, Pang J, Zhang J, Liang X. Clinical characteristics of 2,459 severe or critically ill COVID-19 patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(5):e23781. doi: 10.1097/MD.00000000000023781.
22. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 2020; 395(10229), 1054-1062.
23. Tuzun S, Keles A, Okutan D, Yildiran T, Palamar D. Assessment of musculoskeletal pain, fatigue and grip strength in hospitalized patients with COVID-19. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2021;57(4):653-662. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06563-6.
24. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, Van Laethem Y, Cabaraux P, Mat Q, Huet K, Plzak J, Horoi M, Hans S, Rosaria Barillari M, Cammaroto G, Fakhry N, Martiny D, Ayad T, Jouffe L, Hopkins C, Saussez S; COVID-19 Task Force of YO-IFOS. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med*. 2020;288(3):335-344. doi: 10.1111/joim.13089.
25. Machelska H. Targeting of opioid-producing leukocytes for pain control. *Neuropeptides*. 2007;41(6):355-63. doi: 10.1016/j.npep.2007.06.001.
26. Zhang, H., Kang, Z., Gong, H., Xu, D., Wang, J., Li, Z., ... & Xu, H. (2020). The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *BioRxiv*.
27. Xie J, Wang Q, Xu Y, Zhang T, Chen L, Zuo X, Liu J, Huang L, Zhan P, Lv T, Song Y. Clinical characteristics, laboratory abnormalities and CT findings of COVID-19 patients and risk factors of severe disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021 Feb;10(2):1928-1949. doi: 10.21037/apm-20-1863.

DERLEME/REVIEW

İnsan Sağlığını İyileştirmede Terapötik Bir Hedef Olarak Mikrobiyotanın Potansiyelini Keşfetmek: Mevcut Durum ve Gelecek Perspektifleri

Exploring The Potential of Microbiota as a Therapeutic Target for Improving Human Health: Current Status and Future Perspectives

 Selma Sezgin¹

¹ Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

Geliş Tarihi: 26.03.2023 **Kabul Tarihi:** 12.06.2023

Öz

Holobiyont kavramıyla açıklanan binlerce varoluşu içinde barındıran tek bir varoluş olarak insanın sağlık ve hastalık durumlarının şekillenmesinde mikrobiyota oldukça önemli bir rol oynar. Mikrobiyota konak sağlığını doğrudan veya dolaylı mekanizmalarla etkiler. Mikrobiyota patojenlere karşı kolonizasyon direnci oluşturarak doğrudan konak sağlığını destekler. Oluşturduğu metabolitler, salgıladığı nörotransmitter öncülleri veya konağın çeşitli substratlarını biyotransformasyona uğratmak yollarıyla da dolaylı yoldan konak sağlığını destekler. Mikrobiyota, mikrobiyota temelli tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için pek çok terapötik hedef sunar. Konak- mikrobiyota etkileşim mekanizmalarının aydınlatılması şüphesiz ki mikrobiyota temelli yeni ve etkili tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini sağlayabilecektir. Uzun zamandır antibiyotik kullanımının mikrobiyotayı değiştirebildiği ve özellikle uzun süreli kullanımın kommensal mikrobiyota üzerinde tahribat oluşturduğu bilinmekle birlikte; mikrobiyotanın ilaçlar üzerindeki etkisi gündeme gelmemiştir. Yakın zamanda söz edilmeye başlanan farmakomikrobiyomik, ilaçların farmakokinetiği ve toksisitesi üzerinde mikrobiyotanın etkisini inceler. Farmakomikrobiyomik alanındaki çalışmalar ilaç mikrobiyota etkileşiminin çift yönlü olduğunu desteklemekle birlikte bu alanda yapılacak araştırmalar kişiselleştirilmiş ilaç kullanımı ve ilaçların etkinliğinin mikrobiyota yoluyla artırılması için yol gösterici olacaktır. Bu derlemenin amacı mikrobiyotanın konak üzerindeki etki mekanizmalarına vurgu yapmak ve gelecek vaat eden terapötik bir hedef olarak mikrobiyotanın potansiyelini değerlendirmektir.

Anahtar Kelimeler: Mikrobiyota, Kolonizasyon Direnci, Disbiyoz, İnsan Sütü Oligosakkaritleri, Farmakomikrobiyomik

Sorumlu Yazar: Selma SEZGİN, Kurum, Departman, Şehir, Ülke. **E-mail:** selmasezginbio@gmail.com,

Nasıl Atıf Yapılmalı: Sezgin S. İnsan Sağlığını İyileştirmede Terapötik Bir Hedef Olarak Mikrobiyotanın Potansiyelini Keşfetmek: Mevcut Durum ve Gelecek Perspektifleri. Journal of Immunology and Clinical Microbiology 2023;8(2):55-64

©Copyright 2022 by the "International medical Education Library" The QMEL.org
Journal of Immunology and Clinical Microbiology published by Cetus Publishing.



Journal of Immunology and Clinical Microbiology 2022 Open Access (<https://dergipark.org.tr/tr/pub/jicm>)
Creative Commons Attribution Non-Commercial License: The articles in the Journal of Immunology and Clinical Microbiology are open access articles licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non-commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

Abstract

Microbiota plays a crucial role in shaping human health and disease states as a single existence that encompasses thousands of existences explained by the concept of holobiont. Microbiota directly or indirectly affects host health through various mechanisms. It directly supports host health by creating colonization resistance against pathogens. Indirectly, it supports host health through the production of metabolites, the secretion of neurotransmitter precursors, or the biotransformation of various substrates of the host. Microbiota offers numerous therapeutic targets for the development of microbiota-based treatment strategies. Undoubtedly, elucidating host-microbiota interaction mechanisms will enable the development of new and effective microbiota-based treatment approaches. While it is well-known that antibiotic use can alter the microbiota and cause damage, especially with prolonged use, the impact of microbiota on drugs has not been widely discussed. Recently, the field of pharmacomicrobiomics has emerged, which examines the influence of microbiota on the pharmacokinetics and toxicity of drugs. Studies in the field of pharmacomicrobiomics support the bidirectional nature of drug-microbiota interactions, and further research in this area will provide guidance for personalized drug use and enhancing drug efficacy through the microbiota. The aim of this review is to emphasize the mechanisms of microbiota's impact on the host and evaluate the potential of microbiota as a promising therapeutic target.

Keywords: Microbiota, Colonization Resistance, Dysbiosis, Human Milk Oligosaccharides, Pharmacomicrobiomic

GİRİŞ

Mikrobiyota deri, ağız, bağırsak ve diğer organlar dahil olmak üzere insan vücudunun içinde ve üzerinde yaşayan mikroorganizmalar komünitesini ifade eder. Konakçı ve mikrobiyotasının birlikte evrimleştiği ve karşılıklı olarak bağımlı olduğunu açıklayan holobiyont kavramı, konakçı ve mikrobiyotasını entegre bir birim olarak ifade eder. Mikrobiyota konak fizyolojisi ve sağlığında kritik bir rol oynamaktadır. Mikrobiyota gıdaların sindirilmesi bağışıklık sisteminin düzenlenmesi, bazı vitaminlerin sentezlenmesinde rol alır. Ayrıca klonizasyon direnci sağlayarak patojenlerden korunmada esastır. Disbiyoz olarak adlandırılan normal mikrobiyota bileşiminin bozulması durumu antibiyotik kullanımı, diyetteki değişiklikler, çevresel kirlenmelere maruziyet gibi çok çeşitli etmenler sebebiyle oluşabilir. Disbiyoz durumu obezite, tip 2 diyabet, astım, alerji, atopik hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalığı, metabolik sendrom, nekrotizan enterokolit ve ateroskleroz gibi çok sayıda

bulaşıcı olmayan hastalıkla yakından ilişkilendirilmiştir (1). Her insanın nispeten benzersiz bir mikrobiyotası vardır. 16S rRNA ve tüm genom metagenomik verilerine dayanarak, insan mikrobiyotasının beş ana filumdan oluştuğu belirtilmektedir: Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes, Fusobacteria, Proteobacteria. Bu bakteri filumlarına ek olarak arkeler, mantarlar ve virüsler de florada mevcuttur (2).

İnsan Mikrobiyom Projesi

İnsan Mikrobiyom Projesi (HMP), insan vücudundaki mikrobiyal komüniteyi karakterize etmek amacıyla Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından 2008 yılında başlatılan bir araştırma programıdır. Proje sağlıklı insanlardaki mikroorganizmaların tespit edilerek kataloglanmasını, bu mikroorganizmaların insan sağlığı ve hastalıklarındaki rolünün belirlenmesini ve bu alanda daha fazla araştırma yapılmasını sağlayacak araç ve kaynakların geliştirilmesini amaçlamaktadır. HMP,

insan vücudundaki mikroorganizmaların genetik ve metabolik potansiyelini analiz etmek için metagenomik, metabolomik ve diğer omik yaklaşımlar dahil olmak üzere çeşitli teknikler kullanılmaktadır. Proje insan vücudunun farklı bölgelerinde bulunan mikroorganizmaların DNA'larını analiz ederek, bu mikroorganizmaların insan sağlığına ne yönde katkı sağladığını ve/veya hastalıkların oluşumuna ne yönde etki ettiğini araştırmaktadır. Farklı disiplinlerden araştırmacıların işbirlikli çalışmaları sayesinde HMP ile çok değerli veriler elde edilmiştir. Bu projeden elde edilen kaynaklar arasında mikrobiyal genomların referans veri tabanı, mikrobiyom verilerini analiz etmede kullanılacak hesaplama araçları ve insan mikrobiyom örneklerinin biyolojik datası yer almaktadır. HMP, insan mikrobiyomunun sağlık ve hastalığındaki rolünü anlamamızı sağlayıp insan sağlığını iyileştirmeye yönelik tedavilerin araştırılması ve geliştirilmesi için yeni yollar açmıştır (3).

Yenidoğan Mikrobiyotası Nasıl Şekillenir?

Son araştırmalar, fetüsün maternal mikrobiyotayla ilk temasının fetal dönemde başladığını ortaya koymuştur. Bu tespit, bazı bakterilerin amniyotik sıvı, göbek kordonu ve mekonyumdan izole edilmesinin sayesinde ortaya konulmuştur. Elde edilen bulgular maternal mikroorganizmaların plasentadan geçerek fetal bağırsak mikrobiyotasının oluşumunu desteklediğini göstermektedir. Fetal mikrobiyotanın oluşumu doğum öncesi maternal yaşam stili, diyet, antibiyotik kullanımı durumundan etkilenirken; doğum sonrası dönemde ise yenidoğanın doğum şekli, beslenme biçimi, antibiyotik maruziyeti ve çevresel ortam kalitesinden etkilenmektedir (4, 5, 6, 7, 8).

Diyetin Mikrobiyota Üzerindeki Etkisi ve Mikrobiyota Metabolitleri

Diyetimizin mikrobiyomu benzersiz şekilde etkileyebilen iki parçası probiyotikler ve prebiyotiklerdir. Probiyotikler, sağlık yararı sunan canlı mikroorganizmalardır. Prebiyotikler ise konakçı mikrobiyota tarafından kullanılan gıda bileşenleridir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) prebiyotikleri, mikrobiyotanın modülasyonu ile bağlantılı olarak konakçıya sağlık yararı sağlayan canlı olmayan gıda bileşeni olarak tanımlamaktadır. Yüksek lifli gıdalar insan sindirim enzimleri tarafından parçalanmayan ve bağırsak bakterileri

tarafından fermente edilen prebiyotikler içerir (9). Bazı paketlenmiş gıdalardaki inülin ve oligosakkaritler gibi bileşenler de prebiyotiklere örnek verilebilir. Simbiyotikler konakçıya sağlık yararı sağlayan konakçı mikroorganizmalar tarafından seçici olarak kullanılan canlı mikroorganizmalar ve substratlardan oluşan bir karışımdır (10). Sinerjik bir simbiyotik, birlikte uygulanan mikroorganizmalar tarafından substratın seçici olarak kullanılmak üzere tasarlandığı bir simbiyotiktir (11). Probiyotik bakteriler, yoğurt ve kefir gibi fermente süt ürünlerinde ve ayrıca turşu gibi fermente yiyeceklerde bulunur. Bir gıdanın probiyotik olarak kabul edilebilmesi için, gıda işleme sürecinden kurtularak hayatta kalabilen yeterli sayıda probiyotiği içermesi gerekir. Firmicutes grubundaki *Lactobacillus* ve bir Actinobacteria türü olan *Bifidobacterium* probiyotik içeren gıdalarda yaygın olarak bulunur. İdeal bir probiyotik adayını asit ve safra tuzlarına direnç, antagonistik olmama, epitel ve mukozal yüzeylere iyi adezyon gibi özelliklere sahip olmalıdır. Asit ve safra tuzu direnci probiyotiklerin Gastrointestinal Sistem (GIS) asidik koşullarında ve safra tuzu konsantrasyonunda canlı kalabilmeleri için elzemdir. Bu, probiyotik organizmalar için en önemli seçim kriteridir. Probiyotik bakteri kombinasyonu kullanılmadan önce, bakterilerin birbirlerine karşı antagonistik etkileri kontrol edilmelidir. Örneğin probiyotikli yoğurt üretiminde yoğurt bakterilerinin, eklenen probiyotik bakterilere karşı bakteriyosin üretmeleri gerekir.

Disbiyoz ve Simbiyoz Durumunda Mikrobiyota ve Metabolitleri

Bakteriler metabolik ve fizyolojik etkileşimlere bağlı olarak işbirlikçi veya rekabetçi bir ilişki içerisinde olabilir. Bakteriler; besin pH değiştiriciler, kimyasal sensör ligandları, metabolik yollar yoluyla komşu bakterilerin büyümesini / kolonizasyonunu olumlu veya olumsuz yönde etkileyebilir (12). Ortak yaşayan iki organizmadan birisi yarar sağlarken, diğerinin yarar ya da zarar görmemesi olarak tanımlanan kommensalizm konak ve mikrobiyotasının ortak yaşam şeklini açıklar (13). Bu ilişkide mikrobiyota ve ürettiği çok sayıda metaboliti konak için yarar sağlarken; konak ise mikrobiyotasına yarar sağlamaktan ziyade sadece bir yaşam alanı sunar. Mikrobiyotanın ürettiği veya konak

için yararlı hale dönüştürdüğü metabolitler arasında Kısa Zincirli Yağ Asitleri(KZYA), organik asitler, amino asitler, yağ asitleri, fenolik ve indol türevleri, metilaminler, sekonder safra asitleri, vitaminler yer alır. Konak içinde ve üzerindeki yaşam alanı için patojenlerle yarışan mikrobiyota süreklilik arz eden bir varoluş mücadelesi sergiler. İyi olanın değil; güçlü olanın kazandığı bu varoluş mücadelesinde mikrobiyotanın tahribatı ve patojen kolonizasyonu durumu disbiyoz kavramıyla açıklanmaktadır. Mikrobiyotanın sayısız yararı göz önüne alındığında disbiyozun pek çok hastalık için zemin oluşturması şaşırtıcı bir sonuç değildir. Kommensal bakteriler bakteriyosin, antimikrobiyal moleküller, antimikrobiyal peptitler, quorum sensing inhibitörleri gibi kimyasallar salgılayarak, sekonder safra asidi dönüşümünü sağlayarak ve Tip 6 Sekresyon Sistemi ile (T6SS) patojen kolonizasyonunu engellemeye çalışır (14). Kommensal mikrobiyota elemanlarıyla patojenlerin varoluş savaşına ve bu yollarda kullandıkları mekanizmalara bir örnek olarak *Staphylococcus aureus*'un konak nazal epitelinde bulunan sınırlı bağlanma bölgeleri için kommensal türlerle rekabeti verilebilir. Patojen *S. aureus* nazal epitele tutunabilmek için öncelikle kommensal mikrobiyotanın kolonizasyon direncini aşmalı ve sınırlı besin maddelerini alabilmek için rekabet etmelidir. Bu rekabet süresince kommensaller, bakteriyosinler olarak bilinen ve bakteri ölümüne neden olabilen antimikrobiyal moleküllerin salınımı yoluyla patojen *S. aureus* kolonizasyonunu engellemek için mücadele verir. Buna karşılık patojen *S. aureus* ise nazal epitelde konakçı inflamasyonu indükleyerek proinflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açabilir. İnflamasyon durumu son tahlilde patojen *S. aureus*'tan daha duyarlı olan kommensal bakterileri daha kolay öldürebileceğinden patojene yaşaması için bir fırsat sunar (15). Özetlemek gerekirse kommensal mikrobiyota ve patojenler arasındaki varoluş savaşında, kommensaller besinleri tüketerek, bakteriyosin salgılayarak, sekonder safra asidi dönüşümünü sağlayarak ve ürettikleri KZYA ile patojen adezyon ve kolonizasyonunu engellemeye çalışır. Buna karşılık patojenler ise virülans genlerini aktive ederek, alternatif besin ve nişler kullanarak ve spesifik olarak kommensalleri hedefleyen toksinler üreterek mücadele eder (16).

Obezitenin kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet ve belirli kanser türleri dahil olmak üzere bir dizi kronik hastalık ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Faydalı bağırsak mikrobiyotasının ürettiği KZYA, tokluk bağırsak hormonlarının salgılanmasını uyararak obeziteyi önlerken; obezitede düşük dereceli inflamasyona yol açan Lipopolisakkarit (LPS) üretir. Lipopolisakkarit, pro-inflamatuvar sinyal yollarını aktive eden ve böylece insülin duyarlılığını azaltan Toll-like Reseptör 4'e (TLR4) bağlanır. KZYA, G proteinine bağlı GPR41 ve GPR43 reseptörlerine bağlanır. Bu sinyalizasyon bağırsak hücrelerinde, inflamasyonun azalmasını sağlar ve enteroendokrin L-hücrelerinden Glukagon benzeri peptit-1 (GLP1) ve Polipeptit YY (PYY) salgılanması yoluyla insülin metabolizmasını regüle eder. KZYA, GLP-1 ve enteroendokrin hücrelerden PYY üretimini uyararak enerji metabolizmasını modüle edebilir. Bu bağırsak peptitleri, endokrin ve/veya parakrin moda ve iştah bastırmaya, enerji harcamasının düzenlenmesine, glikoz homeostazının düzenlenmesine ve bağırsak hareketliliğinin azalmasına katkıda bulunur. Ayrıca KZYA'lar glukoneogenez ve lipogenez için substrat olarak işlev görür ve karaciğerde insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) üretimini değiştirebilir. İn vivo ve in vitro modeller, KZYA'ları adipogenez ve lipolitik aktivitede azalmayla ilişkilendirmişlerdir. (17).

Primer safra asitleri karaciğer tarafından üretilir ve bağırsaktan karaciğere geri gönderilir. Bağırsak mikrobiyotası, primer safra asitlerini dekonjuge ederek bu sirkülasyonu önleyebilir. Ayrıca primer dekonjuge safra asitleri bağırsak bakterileri tarafından sekonder safra asitlerine metabolize edilir. Karaciğerde primer safra asidi olarak sentezlenen ve bağırsak mikrobiyotası tarafından aktif metabolitlere dönüştürülen safra asitleri, Farnesoid X Reseptörü (FXR) için ligand görevi görür ve iskelet kası fizyolojisini etkiler. Bağırsak mikrobiyotasının probiyotikler tarafından manipüle edilmesi, yaşa bağlı sarkopeniyi tedavi etmede umut verici bir stratejiyi olarak araştırılması gereken bir alandır (18). Sekonder safra asitleri, G proteinine bağlı reseptör TGR5'e bağlanır, bu da kaslarda artan enerji harcamasına ve enteroendokrin L hücrelerinde GLP-1 salgılanmasına neden olur. KZYA sinyalizasyonu ile düzenlediği

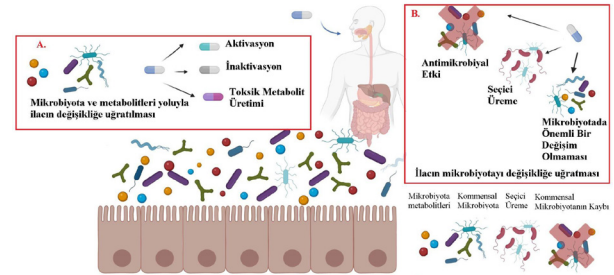
enerji metabolizmasına ek olarak mikrobiyotaya, safra asitlerindeki bu dönüşüm yoluyla da konak enerji metabolizması üzerinde etki gösterir.

İlaç Metabolizması ve Mikrobiyotaya

Bağırsak mikrobiyotası, çeşitli ilaçları ve ksenobiyotik bileşikleri biyotransforme etme/metabolize etme ve ayrıca bu maddelerin aktivitesini ve toksisitesini değiştirme yeteneğine sahiptir. Mikrobiyotaya, antimikrobiyal ilaç etkinliğini ve toksisitesini etkiler (19). Ksenobiyotikler canlı organizmanın ekosistemine yabancı olan kimyasal maddeler, sentetik maddeler veya toksinler olarak tanımlanmaktadır. İnsanların yuttuğu veya soluduğu kirleticiler, diyet bileşikleri ve çevresel kimyasallar, ksenobiyotik olarak kabul edilir. Farmakomikrobiyotik, konak mikrobiyotasının ilaçlar ve ksenobiyotiklerle etkileşimini inceleyen bir alan olarak ortaya çıkmıştır. Farmakomikrobiyotik çalışmalar, insan mikrobiyotası ve bunların enzimatik ürünlerinin ilaçların biyoyararlanımını ve toksisitesini etkileyebileceğini göstermiştir. Bağırsak mikrobiyotası, hidrolitik, demetilasyon, deaminasyon ve reaktif reaksiyonlar dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla ilaçların metabolizmasını etkileme yeteneğine sahiptir. Bu işlemler, ilaçların bağırsak mikrobiyal enzimleri tarafından biyotransformasyona uğramasıyla gerçekleşmektedir. Bağırsak mikrobiyotası ilaçların ve ksenobiyotiklerin toksisitesini aktive edebilir, etkisizleştirebilir veya artırabilir. Bağırsak mikrobiyotası aynı zamanda konakçının metabolizmasını modüle ederek ve ilaç reseptörü için rekabetçi bir ortam yaratarak çeşitli ilaçların etkinliğini kontrol etme yeteneğine de sahiptir.

Bağırsak mikrobiyotası ile konakçının sistemindeki ilaçlar veya ksenobiyotikler arasındaki etkileşimler çift yönlüdür. İlaçlar ve ksenobiyotikler bağırsak ortamını değiştirebilir, mikrobiyal çeşitliliği bozabilir ve bağırsak fonksiyonunu etkileyebilir. Öte yandan bağırsak mikrobiyotası enzimatik aktivite yoluyla ilaçları biyotransforme edebilir, ilacın biyoaktivitesinde ve toksisitesinde değişikliklere yol açarak konağın tedaviye yanıtını etkileyebilir. Bu çift yönlü etkileşimler, bağırsak mikrobiyotasını terapötik müdahaleler için potansiyel bir hedef olarak görmeyi önemini

vurgulamaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının modüle edilebilirliği yeteneği, kişiselleştirilmiş tıp ve ilaç geliştirme için bir biyobelirteç olma potansiyelini vurgulamaktadır (20). Farmakomikrobiyotik çalışmalar Şekil 1'de sunulmuştur. Bir ilacı uygulamadan önceki en önemli endişe, ilacın konağın bağırsak mikrobiyotaya durumunu değiştirme kabiliyeti olmalıdır. Antibiyotiklerin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiştir ve antibiyotiklerin neden olduğu bağırsak mikrobiyotaya disbiyozisinin, konağın bağışıklık homeostazını olumsuz yönde etkilediği ve bireyin çeşitli bakteriyel veya mantar enfeksiyonlarına yakalanma riskini artırdığı kabul edilmektedir (21). Mikrobiyal bileşimdeki değişiklikler ve bozulmuş bağırsak bariyeri, karaciğer hastalıklarında patojenik faktörler olarak kabul edilmiştir. Sağlıklı bir karaciğerden, karaciğer kanserine değişen patolojik evrelerde mikrobiyotaya değişikliklerine dikkat çekilmiş ve karaciğer mikrobiyotasının tanıda potansiyel bir hedef olabileceği söz konusu olmuştur (22).



Şekil 1. Farmakomikrobiyotik, konak mikrobiyotası & ilaç etkileşimini inceleyen

Çevresel Kirleticiler ve Mikrobiyotaya

Çevresel kirleticilerin bağırsak mikrobiyomunun bileşimini bozarak mikrobiyotaya metabolitlerinin profillerinde değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir. Bu değişiklikler, kirletici maddelere doğrudan maruz kalma yoluyla veya bunların diyet alımı ve besin emilimi üzerindeki dolaylı etkileri yoluyla meydana gelebilir. Çevresel kirleticilere maruziyet bağırsak mikrobiyal ekosisteminde bir dengesizliğe yol açar (23). Partiküler Madde (PM) olarak da bilinen küçük partiküller, hava kirleticilerin doğrudan yutulması yoluyla GIS'e veya solunması yoluyla orofarenkse girebilir. Çalışmalar, partikül maddeye maruz kalmanın mitokondriyal reaktif oksijen radikallerinin üretimini ve bağırsak geçirgenliğinin artmasına yol açabilen enflamatuar sitokinlerin

salınımını uyarabileceğini göstermiştir. Son araştırmalar, konsantre ortam partiküler maddenin yüksek seviyelerine uzun süreli maruziyetin, kolonun koruyucu mukoza tabakasına zarar vererek bağırsak bariyer fonksiyonunu sürdürmek için gerekli olan sıkı bağlantının mRNA ifadesini önemli ölçüde değiştirdiğini tespit etmiştir (24). Diyetle alınan PM, bağırsak epiteli içindeki toksik bileşiklere metabolize edilebilir ve bu bileşikler, Reaktif Oksijen Türleri (ROS) üretimi yoluyla epitelyal sıkı bağlantılarda değişikliklere neden olarak bağırsak geçirgenliğinde bir artışa yol açar. Bağırsak geçirgenliğindeki artış, mikrobiyal ürünlerin ve partiküler maddenin, bağırsak hücreleriyle etkileşime girebilecekleri ve proinflatuar bir tepkiye neden olabilecekleri lamina propriaya akışına izin verir. Oluşan enflamatuar yanıt, lümen ortamında değişikliklere yol açarak enflamatuvar bir ortamda hayatta kalmak için daha uygun olan belirli mikrobiyal türlerin büyümesini destekleyen koşullar yaratır (25).

Anne Sütü Oligosakkaritleri ve Mikrobiyota

Anne sütü oligosakkaritleri (ASO), insan sütünde bol miktarda bulunan karbonhidratlardır. ASO'lar, bebekler tarafından sindirilemeyen ancak bebeğin mikrobiyotasında yararlı bifidobakterilerin büyümesini uyaran prebiyotik bileşenlerdir. ASO besin olarak emilmez ve sindirilmemiş formda bağırsaklara geçer. ASO'ların, bebeğin bağırsağında yararlı bakterilerin büyümesini destekleyen prebiyotik aktivite, patojenik bakterilerin büyümesini önleyebilen antimikrobiyal aktivite ve bebeğin bağırsaklık sistemini modüle edebilen immün modülatör etkiler dahil olmak üzere çok sayıda sağlığı destekleyici etkisi mevcuttur. Anne sütünde bulunan oligosakkaritler sağlıklı bağırsak florasının oluşmasına yardımcı olur, bağırsaklığı artırır ve beyni geliştirir. Anne sütü su, laktoz, lipitler, ASO ve protein gibi bileşenlerden oluşur. Anne sütündeki oligosakkarit konsantrasyonu tüketilen hayvansal kaynaklı normal inek sütünden büyük oranda yüksektir. Anne sütü, bebeklerin büyümesi ve gelişmesi için gerekli olan besinlerin ve biyoaktif bileşiklerin karmaşık bir karışımını içerir. Süt oligosakkaritleri, kompleks yüksek moleküler ağırlıklı glikanlar ya da kısa zincirli trisakkaritler

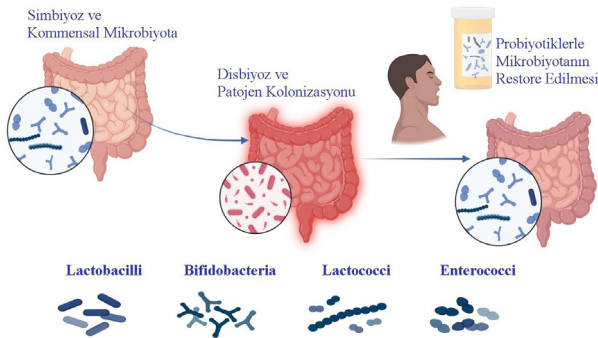
(örneğin sialillaktoz veya fukosillaktoz) olabilir. Anne sütünün bileşimi annenin beslenme şekli, yaşı ve sağlığı gibi faktörlere göre değişiklik gösterebilir. Anne sütü, bebeğin bağırsak mikrobiyal bileşimin oluşumuna katkı sağlar (26, 27, 28, 29, 30, 31).

ASO, Bifidobakteriler gibi yararlı bakteriler tarafından "bifidojenik faktör" olarak karbon ve enerji kaynağı olarak kullanılırlar. Bifidobakteriler, anne sütünde bulunan polimerik şekerleri fermente ederler. ASO tüketen bifidobakteriler KZYA üretirler, bağırsak asiditesi artar ve oluşan asidik ortamda patojenlerin üremesi engellenir. Tüm bu yararlarına ek olarak bifidobakteriler tüm amino asitleri ve diğer gerekli büyüme faktörlerini basit besinlerden sentezleyebilir (32). ASO immün modulasyonda da önemlidir. Sağlıklı bir vücutta Th1 ve Th2 dengededir. Dengenin Th1 yönüne kayması romatizma, artrit, çon hastalığı, hipertroidizm gibi otoimmün hastalıklara; dengenin Th2 yönüne kayması ise alerjiye, atopik hastalıklara sebep olur. ASO, immunomodulasyon göreviyle Th1 ve Th2 arasındaki denge durumunu sağlar. ASO, beyindeki sinapslar üzerine de etki eder. Hipokampus üzerine etki ederek hafıza ve öğrenmeyi artırır. Bağırsak -beyin eksenini teorisi, bağırsaktaki mikrobiyota ve metabolitlerinin beyin ile sinyalizasyon mekanizması yoluyla sürekli bir etkileşim halinde olduğunu açıklamaktadır. Örneğin serotonin öncüsü triptofan bağırsakta üretilir ve ruhsal durumu kontrol eden bir nörotransmitter olarak işlev görür.

Mikrobiyom Temelli Tedaviler: Gelecekte Beklentiler

Mikrobiyom temelli tedaviler; prebiyotikler, Fekal Mikrobiyota Transferi (FMT), probiyotikler, canlı biyoterapötikler ve postbiyotikleri içerir. Prebiyotikler ağırlıklı olarak karbonhidrat bazlıdır; ancak çoklu doymamış yağ asitleri ve polifenoller gibi diğer maddeler de prebiyotik etkiler gösterir. Prebiyotik tedavinin etkinliği, konakçıda halihazırda bulunan faydalı mikrobiyotanın varlığına bağlıdır. Prebiyotikler kommensal mikrobiyota tarafından metabolize edilerek bağırsak asiditesinin artmasına katkı sağlar. Asidik ortam, besinler için istilacı patojenlerle rekabet eden komensal bakteri popülasyonunun stabilizasyonunu sağlar (33). Postbiyotikler, terapötik faydalar sağlayabilen mikrobiyal hücrelerin veya

bunların türetilmiş metabolitlerinin çözünür bileşenleridir. KZYA ve sekonder safra asitleri postbiyotiklere örnek verilebilir. Bütiratın epitelyal, immün hücre ve kanser hücreleri üzerindeki etkileri çok çeşitlidir. Kanser hücrelerinde glikoliz metabolizması sonucu artan butirat apoptozu indükler, proliferasyonu azaltır ve kanser hücrelerinin immünojenitesini artırır. Sağlıklı epitel hücrelerinde bütirat, enerji kaynağı olarak kullanılır. Bütiratın lamina propriadaki bağışıklık hücrelerindeki etkisi enflamatuar hücreleri baskılamak ve Tregler gibi anti-enflamatuar popülasyonların gelişimini desteklemek yönündedir (34). Probiyotiklerden farklı olarak canlı biyoterapötikler, bağırsakta kolonize olmak ve belirli bir hastalık için hedeflenen klinik faydalar sağlamak için özel olarak tasarlanmış tek bir bakteri türünden veya seçilmiş bir bakteri kombinasyonundan oluşur. Bu yeni terapötik maddeler sıklıkla fekal bakteri popülasyonlarından türetilir. Canlı biyoterapötikler *Clostridium difficile* enfeksiyonu ve İnflamatuar Bağırsak Hastalığı (IBH) gibi hastalıkların tedavisi için yeni nesil mikrobiyom terapi ürünleri olarak kabul edilir. Canlı biyoterapötikler, heterojen fekal transplant karışımlarına kıyasla daha yüksek derecede rafine olmaları ile karakterize edilmektedir (33). Disbiyoz durumundaki konak mikrobiyotasının probiyotik kullanımıyla regule edilmesi Şekil 2’de sunulmuştur.



Şekil 2. Mikrobiyota temelli tedaviler: Probiyotik kullanımıyla konak mikrobiyotasının modüle edilmesi. Mikrobiyota, epitel hücreleri veya bağışıklık hücreleri ile etkileşime girerek nöronlara sinyal verebilir. Bazı durumlarda mikrobiyal sinyalleşme nöronal uyarılabilirlik ve analjezik davranışta azalmaya neden olabilirken; diğer durumlarda patojenik sinyalleşme, nöronal uyarılabilirliğin artmasına ve ağrı algısının artmasına neden olabilir. Mikrobiyotanın konak sağlık ve hastalık durumları üzerinde

etki mekanizmalarını dört kategoride değerlendirebiliriz. Bunlardan ilki patajenlere karşı kolonizasyon direncini oluşturarak kendisi, ikincisi KZYA üreterek metabolitleri, üçüncüsü serotonin, Gama Amino Bütirik Asit (GABA) ve katekolaminler gibi nörotransmitterleri, dördüncüsü ise mikrobiyal proteaz ve histaminleri yoluyla gerçekleştirir (35). Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen nörotransmitter öncülleri arasında glutamat, GABA, serotonin ve dopamin yer alır. Bazı mikrobiyota üyelerinin, nörotransmitter öncülleri veya substratların nörotransmitter öncüllerine dönüşümünü katalize edebilen spesifik enzimler için genler kodladığı bulunmuştur. Glutamat, GABA, dopamin ve serotonin gibi nörotransmitterler kan-beyin bariyerini geçemedikleri için beyinde nörotransmitter öncüllerinden sentezlenmeleri gerekir. Nörotransmitter öncülerin diyet kökenleri ve bağırsak mikrobiyotası, nörotransmitter metabolizmasını düzenleyerek konakçı davranışını modüle etmede oldukça efektif bir konumdadır (36). Bağırsak mikrobiyotasınca düzenlenen nörotransmitter sentezi Tablo 1’de sunulmuştur.

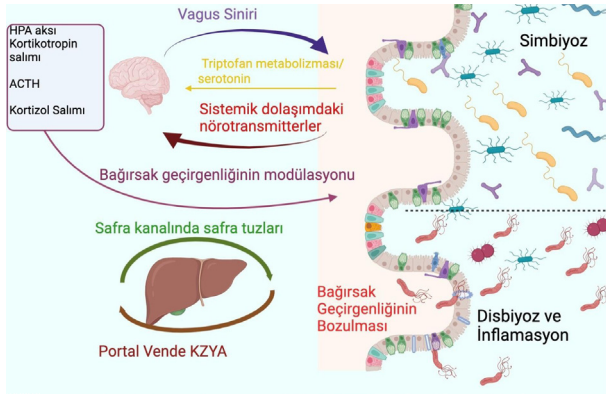
Bağırsak mikrobiyotası, nöroanatomik yollar ve sistemik dolaşım yoluyla beyinle etkileşime girebilir. Bu yollar, omurilikte otonom sinir sistemi, vagus siniri ve bağırsakta enterik sinir sistemini içerir. Vagus siniri, bağırsak ve beyin arasındaki iletişim için önemli bir köprüdür. Cerrahi bir prosedür olan vagotomi, parkinson hastalığına yakalanma riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Bağırsak ve karaciğer portal ven, safra yolları ve sistemik dolaşım yoluyla birbirleriyle iletişim kurar. Mikrobiyal metabolitler ve MAMP’ler dahil bağırsak sağlığı hakkında bilgi veren bağırsak sinyal molekülleri, karaciğer fonksiyonunu düzenlemek için portal ven yoluyla karaciğere taşınırken, patojenlerle savaşmak için gerekli olan safra tuzları ve antimikrobiyal moleküller safra kanalı yoluyla bağırsağa taşınır. Beyin-bağırsak eksenini ve beyin-karaciğer eksenini Şekil 3’te sunulmuştur.

Tablo 1. Bağırsak mikrobiyotası tarafından düzenlenen nörotransmitter sentezi ve bağırsak-beyin eksenindeki işlevleri

Nörotransmitterler	Prekürsörler	Bağırsak-Beyin Eksenindeki Varsayılan İşlevler
Glutamat	Asetat	Bağırsak duyu sinyallerini vagus siniri aracılığıyla beyne aktarmak
GABA*	Asetat	Enterik sinir sisteminde sinaptik iletimi modüle etmek Bağırsak motilitesini ve inflamasyonu modüle etmek
Asetilkolin	Kolin	Bağırsak motilitesini, sekresyonunu ve enterik nörotransmisyonu düzenlemek
Dopamin	Tirozin L-DOPA†	Gastrik sekresyonu, motiliteyi ve mukozal kan akışını etkilemek
Serotonin	5-HTP‡ Triptofan	Bağırsak hareketliliğini sağlamak
Norepinefrin	Tirozin	Enerji alımını ve termal homeostazı modüle etmek
Triptamin	Triptofan	Enterokromaffin hücreler tarafından serotonin sekresyonunu indüklemek ve GIS§ geçişi ve kolonik sekresyonu teşvik etmek

* Gama-aminobütirik asit, †L-3,4 -dihidroksi-fenilalanin, ‡5-hidroksitriptofan, §Gastrointestinal Sistem



*HPA: hipotalamus-hipofiz-adrenal, †ACTH: adrenokortikotropik hormon

Şekil 3. Bağırsak mikrobiyotasının karaciğer ve beyinle etkileşimi.

Sistem biyolojisindeki son gelişmeler, bağırsak mikrobiyal topluluklarının karmaşık dinamiklerinin ve etkileşimlerinin daha iyi anlaşılmasına yol açmıştır. “Omic” teknolojilerinin gelişimi, araştırmacıların mikrobiyotanın bileşimi, işlevi ve etkileşimleri hakkında içgörü sağlayan büyük ölçekli veri kümeleri oluşturmaya olanak sağlamıştır (22).

Mikrobiyota temelli tedavi yaklaşımı olarak Fekal Mikrobiyota Transferi (FMT), tekrarlayan *C.difficile* enfeksiyonu ve enflamatuar barsak hastalığı dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların başarılı bir şekilde tedavisini mümkün kılmıştır (37). FMT’na ek olarak, sağlığı geliştirmek için bağırsak mikrobiyomunu manipüle etmede kullanılmış olan prebiyotikler ve probiyotikler gibi başka mikrobiyom temelli tedaviler de vardır. Bu müdahaleler, metabolik bozukluklar, gastrointestinal hastalıklar ve hatta nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere çok çeşitli

durumların önlenmesi ve tedavisinde umut vaat etmektedir.

Mikrobiyota ve İmmunmodulasyon

Bağırsıklık sistemi, bağırsak mikrobiyomuzaya sıkı sıkıya bağlıdır. Bağırsak mikrobiyotası ve metabolitleri hem doğal hem de edinsel immün sistem ile etkileşime girebilir. Bağırsıklık sistemi dengesinin bozulması, mikrobiyota metabolitlerini; mikrobiyal bileşimin bozulması bağırsıklık durumunu etkileyebilir. Örneğin, bağırsak mikrobiyotasınca yiyeceklerden emilen trimetilamin, ateroskleroza indükleyebilir (38). TLR-4 ile enflamasyonu tetikleyebilen bağırsak mikrobiyota türevli LPS, obezite ve insülin direnci ile büyük ölçüde ilişkilidir.

Mikrobiyotatarafından salınan peptidoglikan ve KZYA’lar konak hücrede C-tipi lektinin üretimini indükler. C tipi lektin, *Clostridium difficile* ve *Enterococcus faecalis*’in patojenik suşlarının seçici olarak öldülmesini sağlar. Mikropla İlişkili Moleküler Paternler (MAMP), konak makrofaj TLR’sine bağlandığında veya KZYA yokluğunda sitokin salımı uyarılır. Salınan sitokinler immün hücrelerin maturasyonunda görev alır. İmmün sistem homeostazını sağlamada, doğal ve edinsel bağışık arasındaki ilişkiyi regüle etmede mikrobiyota önemli fonksiyonlara sahiptir. Pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinler arasındaki denge mikrobiyota yoluyla düzenlenir. Bağırsak mikrobiyotasının metabolitleri Th17 ve Treg hücre dengesini sağlamada etkilidir. Sekonder safra asitleri, inflamasyonu ve patojen büyümesini sınırlamak için konakçıya sinyal gönderen marker moleküller olarak hizmet eder. Bütirat,

konak histon deasetilazını inhibe ederek makrofajlardan proinflamatuvar sitokin salımını engeller (39).

SONUÇ

Mikrobiyota kendisi ve metabolitleriyle, birlikte yaşadığı konağın ruhsal durumundan immünesine kadar çok sayıdaki sağlık durumu üzerinde söz sahibidir. Mikrobiyota & konak etkileşim mekanizmaları hakkındaki bilgiler mikrobiyota temelli tedavilerin oldukça etkili olacağını göstermektedir. İlaça dirençli patojenlerin hızlı ve endişe verici artışı, bir kurtarıcı olarak mikrobiyota temelli tedavilerin acilen geliştirilmesinin altını çizmektedir. Uzun süreli antimikrobiyal kullanımı sonrasında tedavi edilemeyen bağırsak inflamasyonunun fekal mikrobiyota transferiyle tedavi edilmesi bu aciliyetin önemini destekler niteliktedir. Bir taraftan artan dirençli patojenler diğer taraftan yeni antimikrobiyal ajanların keşfinde yaşanan duraksama çıkmazında bir kurtarıcı olarak mikrobiyota temelli tedaviler yeni ufuklar açabilecektir. Mikrobiyota mevcut antimikrobiyallerin etkinliğini değiştirerek belki de direnç gelişimini engelleyebilecek, mevcut antimikrobiyallerin daha uzun süre kullanılabilmesini sağlayabilecektir. Buna ek olarak mikrobiyotanın ilaçların toksik etkilerini azaltarak konak organizmanın yaşam ömrünü uzatabileceği muhtemeldir. Farmakomikrobiyomik alanında yapılacak yeni çalışmalar, bu öngörülerin aydınlatılmasında yol gösterici olacaktır. Farmakomikrobiyomik çalışmalar, konağın mikrobiyotasıyla barışık yeni tedavilerin hayata geçmesi için son derece önem arz eder.

BİLDİRİMLER

Çıkar Çatışması

Yazar çıkar çatışması belirtmemiştir.

Finansal Destek

Yazar bu çalışmanın herhangi bir maddi destek almadığını beyan eder.

Etik Onay

Bu çalışma bir derleme makalesi olduğundan etik kurul onayı gerekmemiştir ve bu çalışmanın yürütülmesinde Helsinki Bildirgesi kurallarına uyulmuştur.

Yazar Katkıları

Fikir: Hİ, SG Tasarım: SG, MB, Gözetim: MB, Araç gereç: MY, AT, EB, Veri toplama ve işleme: Hİ, MB, Analiz ve yorumlama: Hİ, SG, Literatür tarama: AT, MY, Yazma: Hİ,

Eleştirel inceleme: MB

KAYNAKLAR

1. Vallès Y, Francino MP. Air pollution, early life microbiome, and development. *Current environmental health reports*. 2018; 5:512-521.
2. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet*. 2012
3. Consortium iHMP. The integrative human microbiome project. *Nature*. 2019;569(7758):641-648.
4. Chong CYL, Bloomfield FH, O'Sullivan JM. Factors affecting gastrointestinal microbiome development in neonates. *Nutrients*. 2018;10(3):274.
5. Khoruts A. First microbial encounters. *Nature medicine*. 2016;22(3):231-232.
6. Grönlund MM, Grześkowiak L, Isolauri E, Salminen S. Influence of mother's intestinal microbiota on gut colonization in the infant. *Gut microbes*. 2011;2(4):227-233.
7. Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG. The infant microbiome development: mom matters. *Trends in molecular medicine*. 2015;21(2):109-17.
8. Abt MC, McKenney PT, Pamer EG. Clostridium difficile colitis: pathogenesis and host defence. *Nature Reviews Microbiology*. 2016;14(10):609-620.
9. Pandey KR, Naik SR, Vakil BV. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. *Journal of food science and technology*. 2015; 52(12), 7577-7587.
10. Parmjit SP, Anal AK, eds. Probiotics, Prebiotics and Synbiotics: Technological Advancements Towards Safety and Industrial Applications. 1th ed. Hoboken: Wiley, 2022. Book Chapter: In English: Panesar SP, Kumar A, Kaur A&R Probiotics, Prebiotics and Synbiotics: Opportunities, Health Benefits and Industrial Challenges
11. Swanson KS., Gibson GR, Hutkins R. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 17, 2020; 687-701.
12. Jiao Y, Hasegawa M, Inohara N. The role of oral pathobionts in dysbiosis during periodontitis development. *Journal of dental research*. 2014;93(6):539-546.
13. Mayneris-Perxachs J, Fernández-Real JM. Exploration of the microbiota and metabolites within body fluids could pinpoint novel disease mechanisms. *The FEBS Journal*. 2020;287(5):856-865.

14. Raffatellu M. Learning from bacterial competition in the host to develop antimicrobials. *Nature medicine*. 2018;24(8):1097-1103.
15. Krismer B, Weidenmaier C, Zipperer A, Peschel A. The commensal lifestyle of *Staphylococcus aureus* and its interactions with the nasal microbiota. *Nature reviews microbiology*. 2017;15(11):675-687.
16. Rohlion N, Chassaing B. When pathogenic bacteria meet the intestinal microbiota. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2016;371(1707):20150504.
17. Lim YY, Lee YS, Ooi DSQ. Engineering the gut microbiome for treatment of obesity: a review of current understanding and progress. *Biotechnology Journal*. 2020;15(10):2000013.
18. Mancin L, Wu GD, Paoli A. Gut microbiota-bile acid-skeletal muscle axis. *Trends Microbiol*. 2023 Mar;31(3):254-269.
19. Wilkinson EM, Ilhan ZE, Herbst-Kralovetz MM. Microbiota-drug interactions: Impact on metabolism and efficacy of therapeutics. *Maturitas*. 2018 Jun; 112:53-63.
20. Dikeocha IJ, Al-Kabsi AM, Miftahussurur M, Alshawsh MA. Pharmacomicrobiomics: Influence of gut microbiota on drug and xenobiotic metabolism. *The FASEB Journal*. 2022;36(6): e22350.
21. Francino MP. Antibiotics and the human gut microbiome: dysbioses and accumulation of resistances. *Frontiers in microbiology*. 2016; 6:1543.
22. Altay O, Nielsen J, Uhlen M, Boren J, Mardinoglu A. Systems biology perspective for studying the gut microbiota in human physiology and liver diseases. *EBioMedicine*. 2019; 49:364-373.
23. Jin Y, Wu S, Zeng Z, Fu Z. Effects of environmental pollutants on gut microbiota. *Environmental Pollution*. 2017; 222:1-9.
24. Xie S, Zhang C, Zhao J, Li D, Chen J. Exposure to concentrated ambient PM_{2.5} (CAPM) induces intestinal disturbance via inflammation and alternation of gut microbiome. *Environment International*. 2022; 161:107138.
25. Salim SY, Kaplan GG, Madsen KL. Air pollution effects on the gut microbiota: a link between exposure and inflammatory disease. *Gut microbes*. 2014;5(2):215-219.
26. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012;22(9)
27. Bode L. Human milk oligosaccharides: prebiotics and beyond. *Nutr Rev*. 2009 Nov;67 Suppl 2:S183-91.
28. Davis JC, Lewis ZT, Krishnan S, et al. Growth and morbidity of Gambian infants are influenced by maternal milk oligosaccharides and infant gut microbiota. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-16.
29. Elison E, Vigsnaes LK, Krogsgaard LR, et al. Oral supplementation of healthy adults with 2'-O-fucosyllactose and lacto-N-neotetraose is well tolerated and shifts the intestinal microbiota. *British Journal of Nutrition*. 2016;116(8):1356-1368.
30. Weichert S, Jennewein S, Hufner E, et al. Bioengineered 2'-fucosyllactose and 3-fucosyllactose inhibit the adhesion of *Pseudomonas aeruginosa* and enteric pathogens to human intestinal and respiratory cell lines. *Nutrition research*. 2013;33(10):831-838.
31. Oliveros E, Ramirez M, Vazquez E, Barranco A, Gruart A, Delgado-Garcia JM et al. Oral supplementation of 2'-fucosyllactose during lactation improves memory and learning in rats. *J Nutr Biochem*. 2016; 31:20-7.
32. Stewart CJ. Breastfeeding promotes bifidobacterial immunomodulatory metabolites. *Nature Microbiology*. 2021;6(11):1335-1336.
33. Alam MZ, Maslanka JR, Abt MC. Immunological consequences of microbiome-based therapeutics. *Frontiers in Immunology*. 2022;13.
34. Rajer M, Segelov E, eds. *Current Cancer Treatment 1th ed.* intechopen, 2020 Book chapter In English: Neumann S, Peyroux EM, Woodall J M, Shields NJ, Young SL, Pattison ST. The Influence of Microbial Metabolites in the Gastrointestinal Microenvironment on Anticancer Immunity.
35. Lagomarsino VN, Kostic AD, Chiu IM. Mechanisms of microbial-neuronal interactions in pain and nociception. *Neurobiology of Pain*. 2021; 9:100056.
36. Chen Y, Xu J, Chen Y. Regulation of Neurotransmitters by the Gut Microbiota and Effects on Cognition in Neurological Disorders. *Nutrients*. 2021;19;13(6):2099.
37. Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2012;9(2):88-96.
38. Unal RN, Gönen B. Kardiyovasküler Hastalıklarda Bağırsak Mikrobiyota Metaboliti Trimetilamin N-oksit (TMAO): Önleme ve Tedavi İçin Yeni Bir Molekül mü? *Akdeniz Tıp Dergisi* 2021; 7(3): 436-447
39. Cheng H, Guan X, Chen D, Ma W. The Th17/Treg Cell Balance: A Gut Microbiota-Modulated Story. *Microorganisms*. 2019; 20;7(12):583.