

**ÇOK KATMANLI BİYOMEDİKAL
YAKLAŞIMLAR:
MİKROBİYOTA, İMMÜN MODÜLASYON
VE HÜCRESEL SİSTEMLER**



**Editörler: Prof. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ
Prof. Dr. Zülal Aşçı TORAMAN**

Prof. Dr. Hamiyet DÖNMEZ ALTUNTAŞ

Dr. Öğr. Gör. Necip Gökhan TAŞ

Dr. Rabia Kalkan ÇAKMAK

Dr. Pınar ALTIN ÇELİK

Dr. Muazzez DERYA ANDEDEN

Dr. Pınar ELLERGEZEN

Solange KOLİE

ISBN: 978-625-5923-69-1

Ankara -2025

ÇOK KATMANLI BİYOMEDİKAL YAKLAŞIMLAR: MİKROBİYOTA, İMMÜN MODÜLASYON VE HÜCRESEL SİSTEMLER

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ
Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi
ORCID ID: 0000-0002-0002-5510

Prof. Dr. Zülal Aşçı TORAMAN
Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi
ORCID ID: 0000-0001-5202-8564

YAZARLAR

Prof. Dr. Hamiyet DÖNMEZ ALTUNTAŞ¹

Dr. Öğr. Gör. Necip Gökhan TAŞ²

Dr. Rabia Kalkan ÇAKMAK³

Dr. Pınar ALTIN ÇELİK⁴

Dr. Muazzez DERYA ANDEDEN⁵

Dr. Pınar ELLERGEZEN⁶

Solange KOLİE⁷

¹Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,
Kayseri, Türkiye, **donmezh@erciyes.edu.tr**
ORCID ID: 0000-0001-6473-5813

²Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Deney Hayvanları Uygulama
ve Araştırma Merkezi, Ezincan, Türkiye,
gokhantas7924@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-5429-3510

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji
Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye, **rabia.klkn@gmail.com**
ORCID ID: 0000-0001-6379-8994

⁴Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,
Kayseri, Türkiye, **pnar.altncik@gmail.com**
ORCID ID: 0000-0001-8429-009X

⁵Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,
Kayseri, Türkiye, **derya.muazzez@gmail.com**
ORCID ID: 0000-0003-4390-5769

⁶Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Farmakoloji AD, Bursa, Türkiye, **pinarhiz@gmail.com**
ORCID ID: 0000-0003-3419-1995

⁷Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,
Kayseri, Türkiye, **solangekoliemamy@gmail.com**
ORCID ID: 0009-0008-1772-7173

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.15780884>



Copyright © 2025 by UBAK publishing house
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or
transmitted in any form or by
any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical
methods, without the prior written permission of the publisher, except in the case of
brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial uses
permitted by copyright law. UBAK International Academy of Sciences Association
Publishing House®
(The Licence Number of Pubicator: 2018/42945)

E mail: ubakyayinevi@gmail.com

www.ubakyayinevi.org

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.
UBAK Publishing House – 2025©

ISBN: 978-625-5923-69-1

July / 2025

Ankara / Turkey

ÖNSÖZ

Bu kitap, solunum sağlığı alanında son yıllarda önem kazanan farklı bilimsel konuları disiplinler arası bir bakış açısıyla ele almaktadır. Mikrobiyota ve bağırsak-akciğer eksenini üzerinden sistemik immün modülasyon, eksozomların ilaç taşıma sistemleri olarak kullanımı ve kanser araştırmalarında in vitro yöntemlerin rolü, kitabın temel odak noktalarını oluşturmaktadır.

Solunum sağlığı, yalnızca lokal bir durum olmayıp, sistemik biyolojik süreçlerle sıkı bir ilişki içindedir. Bu bağlamda, mikrobiyota aracılığıyla gerçekleşen bağışıklık modülasyonu ve hücreler arası iletişim mekanizmaları, hem temel bilim hem de klinik araştırmalar açısından büyük önem taşımaktadır. Kitabın bölümleri, bu konuları güncel bilimsel veriler ışığında kapsamlı biçimde sunmakta ve okuyuculara yeni perspektifler kazandırmayı hedeflemektedir.

Bu eser, tıp, biyoloji, biyoteknoloji ve sağlık bilimleri alanlarında çalışan araştırmacılar, akademisyenler ve lisansüstü öğrenciler için hem kapsamlı bir kaynak hem de yeni araştırma ve uygulamalara ilham verecek bir rehber niteliğindedir. Disiplinler arası düşünmenin ve sistem düzeyinde analiz yapmanın önem kazandığı günümüzde, insan sağlığına yönelik bu bütünsel yaklaşımın araştırma ve klinik uygulamalara katkı sağlamasını temenni ederiz.

01.07.2025

Prof. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ

Prof. Dr. Zülal Aşçı TORAMAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ4

İÇİNDEKİLER.....6

BÖLÜM 1

MİKROBİYOTA VE SOLUNUM SAĞLIĞI: GUT–LUNG AKSI
ÜZERİNDEN SİSTEMİK BAĞIŞIKLIK MODÜLASYONU....(8-24)

Necip Gökhan TAŞ

BÖLÜM 2

İLAÇ TAŞIMA SİSTEMLERİ OLARAK EKSOZOMLAR.....(25-43)

Rabia Kalkan ÇAKMAK

BÖLÜM 3

KANSER ARAŞTIRMALARINDA KULLANILAN *in-vitro*
YÖNTEMLER.....(44-68)

Pınar ALTIN ÇELİK

Muazzez DERYA ANDEDEN

Solange KOLİE

Hamiyet DÖNMEZ ALTUNTAŞ

BÖLÜM 4

SOLUNUM SAĞLIĞINDA BAĞIRSAK-AKCIĞER EKSENİ:
MİKROBİYOTA ARACILI İMMÜN MODÜLASYON YOLLARI

.....(69-119)

Pınar ELLERGEZEN

BÖLÜM 1

MİKROBİYOTA VE SOLUNUM SAĞLIĞI: GUT–LUNG AKSI ÜZERİNDEN SİSTEMİK BAĞIŞIKLIK MODÜLASYONU

Dr. Öğr. Gör. Necip Gökhan TAŞ

GİRİŞ

Son yıllarda insan sağlığına dair anlayışımızı derinden etkileyen önemli gelişmelerden biri, mikrobiyotanın sistemik bağışıklık yanıt üzerindeki düzenleyici rolünün keşfidir. Mikrobiyota; başta gastrointestinal sistem olmak üzere deri, ağız ve solunum yolu gibi çeşitli vücut bölgelerinde yaşayan mikroorganizmaların toplamını ifade eder. Bu mikroorganizmaların, yalnızca lokal doku sağlığını değil, aynı zamanda uzak organ sistemleri üzerindeki etkilerini de modüle ettiği gösterilmiştir (Enaud et al., 2020). Bu bağlamda, özellikle gastrointestinal sistem ile akciğer arasındaki çift yönlü iletişim ağı olarak tanımlanan gut–lung aksı, mikrobiyota araştırmalarının yeni odak alanlarından biri hâline gelmiştir.

Gut–lung aksı, bağırsakta meydana gelen mikrobiyal değişimlerin solunum sistemini etkileyebileceğini ve ters yönde akciğerdeki patolojilerin de bağırsak mikrobiyotasını değiştirebileceğini öne süren bir kavramdır. Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen kısa zincirli yağ asitleri (SCFA), lipopolisakkarit (LPS) gibi mikrobiyal ürünler ve mikrobiyota ile etkileşimde olan immün hücrelerin dolaşıma geçerek akciğer immünotesini

şekillendirebileceği bildirilmiştir (Marsland & Gollwitzer, 2021). Özellikle COVID-19 pandemisi sonrasında, solunum yolu enfeksiyonlarında bağırsak disbiyozisinin hastalık ciddiyetiyle ilişkili olduğu, birden fazla klinik ve deneysel çalışmada ortaya konmuştur (Yeoh et al., 2021; Zhang et al., 2020).

Öte yandan, akciğer hastalıklarının da bağırsak mikrobiyotası üzerinde ters yönde etkiler oluşturabildiği bildirilmektedir. Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) gibi klinik tabloların disbiyozisle ilişkili olduğu ve probiyotik/prebiyotik müdahalelerin terapötik potansiyele sahip olduğu görüşü giderek güç kazanmaktadır (Budden et al., 2021). Bu bağlamda, gut–lung aksının mikrobiyota-immünite etkileşimindeki yeri, solunum sistemi hastalıklarının hem patogenezinde hem de tedavisinde önemli bir hedef olarak öne çıkmaktadır.

Bu bölümde, mikrobiyotanın solunum sistemi immünitesi üzerindeki etkileri gut–lung aksı çerçevesinde ele alınacak; son yıllarda yapılan klinik ve deneysel çalışmalar ışığında bağırsak-akciğer etkileşimi detaylandırılacaktır.

Gut–Lung Aksının İmmünolojik Temelleri

Bağırsak ve akciğer, embriyolojik olarak ortak endodermal kökenden türeyen, mukozal bağışıklık sisteminin önemli iki organıdır. Bu yapısal benzerlik, her iki sistemin immün düzenlenmesinde de ortak sinyal yollarının ve hücrel aktörlerin rol oynamasına zemin hazırlar (Marsland & Gollwitzer, 2021). Gut–lung aksı, bu iki organ arasında

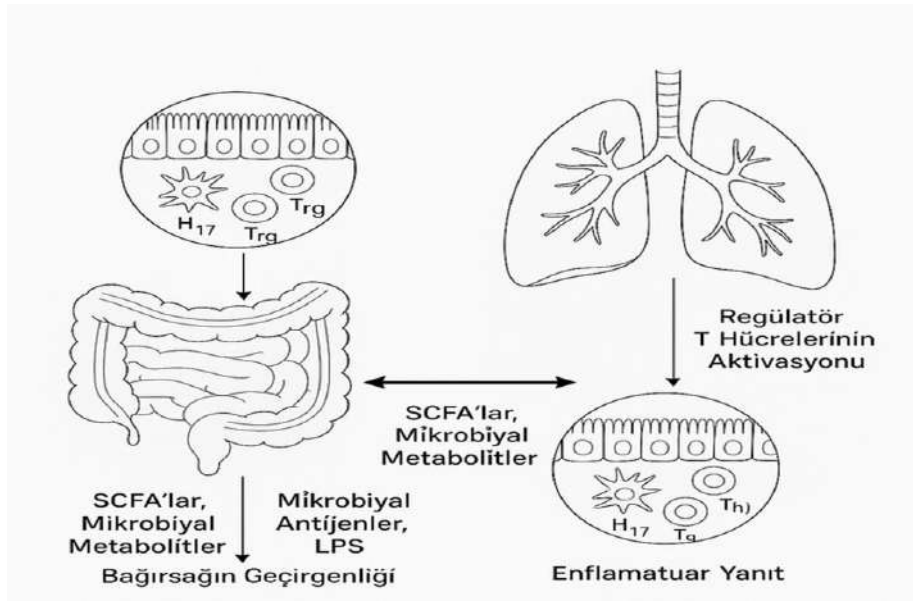
sitokinler, mikrobiyal metabolitler ve immün hücreler aracılığıyla kurulan çift yönlü iletişim ağıdır.

Bağırsakta yerleşik kommensal mikroorganizmalar, hem lokal immün dengenin sağlanmasında hem de sistemik immün homeostazda kritik rol oynar. Bu mikrobiyal yapıların en önemli ürünlerinden biri olan kısa zincirli yağ asitleri (SCFA), özellikle bütirat, propiyonat ve asetat gibi bileşikler, bağışıklık hücrelerinde GPR41/GPR43 gibi reseptörler üzerinden sinyal ileterek regülatör T hücre (Treg) diferansiyasyonunu uyarır (Morrison & Preston, 2016; Dang & Marsland, 2021). Bu hücreler, periferik dokularda immün yanıtın aşırıya kaçmasını engelleyerek inflamasyonun kontrolünde rol oynar.

SCFA'lar dışında, bağırsakta üretilen lipopolisakkarit (LPS) ve peptidoglikan gibi mikrobiyal kalıntılar da dolaşıma geçerek akciğer dokusunda immün hücreleri aktive edebilir. Bu durum özellikle bağırsak epitel bariyerinin bozulduğu disbiyozis koşullarında belirginleşmektedir. Dolaşıma geçen bu moleküller, akciğerdeki alveoler makrofajlar, dendritik hücreler ve epitel hücreleri üzerinde bulunan TLR4 ve NOD-like reseptörler üzerinden sinyal vererek NF- κ B ve MAPK gibi transkripsiyon faktörlerini aktive eder (Yeoh et al., 2021; Zhang et al., 2020). Bunun sonucunda TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimi artar. Ayrıca bağırsağın lenfoid dokusu olan GALT (gut-associated lymphoid tissue) kaynaklı immün hücreler, mezenterik lenf düğümleri ve torasik lenfatik sistem aracılığıyla akciğer mukozasına göç edebilir. Bu migrasyon, hem savunma hem de tolerans oluşumunda önemli rol oynar (Budden et al.,

2021). Özetle, gut–lung aksı yalnızca mikrobiyal ürünlerle değil, aynı zamanda aktif olarak dolaşıma geçen immün hücre popülasyonları ile de iki organ arasındaki bağışıklık iletişimini kurar. Bu immünolojik iletişim ağının bozulması, astım, ARDS, KOAH ve pulmoner fibrozis gibi birçok solunum hastalığının patogenezinde rol oynamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, bu aksın probiyotik, prebiyotik veya postbiyotik müdahalelerle yeniden şekillendirilmesinin hastalık prognozunu iyileştirebileceği öne sürülmektedir (Enaud et al., 2020; Zhang et al., 2020).

Şekil 1. Gut_Lung Aksının İmmunolojik Temelleri



Budden, K. F., Gellatly, S. L., Wood, D. L., Cooper, M. A., Morrison, M., Hugenholtz, P., & Hansbro, P.M. (2017). Emerging pathogenic links between microbiota and the gut–lung axis. *Nature Reviews Microbiology*, 15(1), 55–63. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.142>

Microbiotas Değişimlerinin Akciğer Hastalıklarıyla İlişkisi

Bağırsak mikrobiyotasındaki kompozisyonel değişiklikler, yani disbiyozis, sadece lokal gastrointestinal etkilerle sınırlı kalmayıp uzak organ sistemlerini, özellikle de akciğer dokusunu önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Son yıllarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının akciğer hastalıklarının gelişimi ve prognozu üzerinde belirleyici rol oynadığını ortaya koymuştur (Zhang et al., 2020).

- **Astım ve Allerjik Havayolu Hastalıkları**

Astım gibi allerjik akciğer hastalıklarında, yaşamın erken döneminde mikrobiyota çeşitliliğinin azalmasının ve özellikle *Bifidobacterium* ile *Lactobacillus* türlerinin düşük seviyelerde bulunmasının hastalık riskini artırdığı gösterilmiştir (Barcik et al., 2020). Bu mikroorganizmalar, regülatör T hücrelerin çoğalmasını ve Th2 yanıtının dengelenmesini destekleyerek allerjik inflamasyonu baskılayabilir. Hayvan modellerinde antibiyotik kullanımıyla disbiyozis oluşturulan farelerde astım semptomlarının belirgin şekilde arttığı gözlenmiştir (Frey et al., 2021).

- **Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)**

KOAH'lı bireylerde hem bağırsak hem de solunum yolu mikrobiyotasında önemli derecede disbiyozis tespit edilmiştir. Özellikle Firmicutes/Bacteroidetes oranında belirgin değişiklikler ve proinflamatuvar türlerin artışı, hastalığın alevlenme dönemleriyle ilişkilendirilmiştir (Bowerman et al., 2020). Disbiyozise eşlik eden

sistemik inflamasyon, akciğerde doku hasarını ve progresyonu hızlandırmaktadır.

- Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) ve Pnömoni

ARDS ve pnömoni gibi şiddetli enfeksiyöz akciğer hastalıklarında da bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu ciddi biçimde etkilenmektedir. Zhang ve arkadaşlarının (2020) çalışmasında, ARDS oluşturulan farelerde *Lactobacillus* türlerinin azaldığı, potansiyel patojenlerin (ör. *Enterococcus*) arttığı ve bu değişimin sistemik sitokin yanıtı ile paralellik gösterdiği bildirilmiştir. Disbiyozis, bağırsak bariyer bütünlüğünü bozarak LPS gibi mikrobiyal ürünlerin dolaşıma geçmesini ve bu ürünlerin akciğer dokusunda inflamasyonu tetiklemesini kolaylaştırmaktadır (Fanos et al., 2020).

- COVID-19 ve Mikrobiyota

COVID-19 hastalarında yapılan çok merkezli klinik çalışmalarda da mikrobiyota disbiyozisinin hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu belirlenmiştir. Özellikle *Faecalibacterium prausnitzii* gibi antiinflamatuvar etkili bakterilerin azalması, proinflamatuvar türlerin artışı, sistemik sitokin fırtınasının artmasına katkı sağlamaktadır (Zuo et al., 2020). COVID-19 sonrası dönemde de bu mikrobiyal dengenin uzun süreli bozulmuş olduğu gözlemlenmiştir.

Tablo 1. Bağırsak Mikrobiyotası ile Akciğer Hastalıkları Arasındaki İlişki

Akciğer Hastalığı	Mikrobiyota Değişikliği	Etkileyen Mikrobiyal Ürünler	İmmünolojik Etki	Kaynak (Yıl)
Astım	Bifidobacterium azalması	SCFA	Treg baskılanması → Th2 artışı	Barcik et al., 2020
KOAH	Firmicutes/Bacteroidetes oranı değişimi	LPS	Proinflamatuvar sitokin artışı	Bowerman et al., 2020
ARDS	Lactobacillus azalması, Enterococcus artışı	LPS	NF-κB aktivasyonu, sitokin fırtınası	Zhang et al., 2020
COVID-19	Faecalibacterium azalması	SCFA azalması, LPS artışı	Disfonksiyonel immün yanıt, inflamasyon	Zuo et al., 2020

Deneyisel Modellerde Gut–Lung Aksı

Gut–lung aksının immünolojik mekanizmalarını anlamada deneysel hayvan modelleri büyük rol oynamaktadır. Bu modeller, hem bağırsak mikrobiyotasındaki değişimlerin akciğer dokusunu nasıl etkilediğini hem de probiyotik veya mikrobiyal ürünlerin terapötik potansiyelini değerlendirmek için güçlü araçlardır. Özellikle fare ve rat modelleri, bağışıklık sistemi manipülasyonlarına açık yapıları sayesinde bu alanda sıklıkla kullanılmaktadır.

- Mikrobiyotasız (Germ-Free) ve Antibiyotikle Sterilize Edilmiş Modeller

Germ-free (GF) hayvanlar, mikrobiyotanın yokluğunda gelişen immün yanıtların belirlenmesi açısından önemlidir. Bu modellerde akciğer dokusundaki bazal immün hücre profili, GF olmayan (SPF) hayvanlara kıyasla belirgin şekilde farklılık gösterir. GF farelerde azaltılmış alveoler makrofaj aktivitesi ve bozulmuş mukozal savunma mekanizmaları gözlenmiştir (Haak et al., 2021). Ayrıca geniş spektrumlu antibiyotiklerle bağırsak mikrobiyotası baskılanan modellerde, viral ve bakteriyel pnömonilere karşı duyarlılığın arttığı bildirilmektedir (Yildiz et al., 2021).

- Enflamatuvar Akciğer Modelinde Disbiyozis Yaklaşımları

LPS (lipopolisakkarit) ile indüklenen akut akciğer hasarı modellerinde, disbiyotik mikrobiyota profilinin hem inflamatuvar yanıtı şiddetlendirdiği hem de alveol–kapiller bariyer bütünlüğünü bozduğu gösterilmiştir (Tian et al., 2021). Bu tür modeller, bağırsakta oluşturulan disbiyozisin sistemik yansımaları incelemek açısından değerlidir. Örneğin antibiyotikle oluşturulmuş disbiyotik farelere LPS uygulandığında, kontrol gruplarına göre daha yüksek düzeyde IL-6, TNF- α ve MPO aktivitesi bildirilmiştir.

- Mikrobiyotayı Hedefleyen Müdahale Deneyleri

Son dönemde yapılan deneysel çalışmalarda, özellikle probiyotik ve postbiyotik uygulamaların akciğer inflamasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Bifidobacterium ve Lactobacillus türlerinin oral verilmesi, LPS ile indüklenen ARDS modelinde sitokin düzeylerini baskılamış, NF- κ B ve TLR4 ekspresyonunu azaltmış, histopatolojik hasarı iyileştirmiştir (Wang et al., 2022). Benzer şekilde, SCFA (özellikle bütirat) içeren postbiyotik formülasyonlar da akciğer dokusunda inflamasyonu azaltıcı etki göstermektedir (Liu et al., 2021). Ayrıca fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) uygulanan hayvan modellerinde, bozulmuş akciğer immün yanıtının yeniden dengelendiği ve doku hasarının azaldığı gösterilmiştir. Bu tür uygulamalar, hem mikrobiyotanın akciğer üzerindeki düzenleyici rolünü göstermekte hem de terapötik potansiyeli desteklemekte

Mikrobiyotayı Hedefleyen Müdahaleler ve Terapötik Yaklaşımlar

Probiyotikler, bağışıklık sistemini modüle edici etkileri sayesinde gut–lung aksı üzerinden solunum sistemi hastalıklarının seyrini değiştirebilir. Özellikle Lactobacillus rhamnosus GG, Bifidobacterium longum, Lactobacillus plantarum gibi türlerin kullanıldığı modellerde; TNF- α , IL-6, IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerinde azalma, Treg hücre aktivitesinde artış ve NF- κ B sinyal yolunun baskılanması gibi etkiler gözlenmiştir (Wang et al., 2022). Bu etkiler hem LPS ile indüklenen ARDS modellerinde hem de viral pnömoni tablolarında doğrulanmıştır.

- Prebiyotik ve Postbiyotik Yaklaşımlar

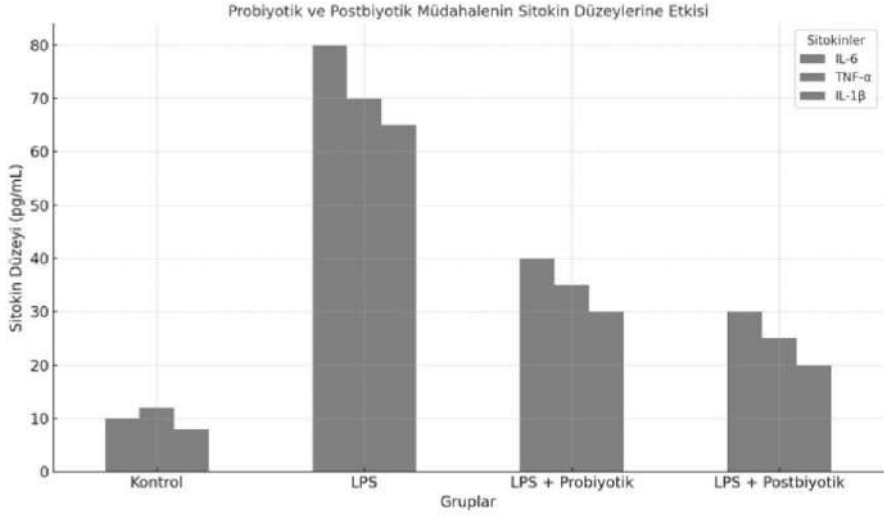
Prebiyotikler, bağırsak mikrobiyotasını faydalı yönde şekillendirerek dolaylı yoldan akciğer sağlığı üzerinde etkili olabilir. Örneğin inülin veya fruktooligosakkarit (FOS) gibi maddelerin kullanımıyla SCFA üretiminin arttığı, bunun da sistemik immün homeostazı desteklediği gösterilmiştir (Liu et al., 2021).

Postbiyotikler ise mikrobiyal metabolitlerin (ör. bütirat, propiyonat) doğrudan uygulanması ile sistemik antiinflamatuvar etkiler oluşturur. Fare modellerinde postbiyotik desteğin akciğerde sitokin fırtınasını azalttığı, oksidatif stres seviyelerini düşürdüğü ve histolojik hasarı sınırladığı rapor edilmiştir (Trompette et al., 2021).

- Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT)

FMT, özellikle disbiyozisin baskın olduğu ciddi sistemik inflamatuvar durumlarda mikrobiyotayı yeniden şekillendirmek için kullanılan etkili bir yöntemdir. Akut akciğer hasarı modellerinde FMT uygulanan farelerde inflamasyon düzeylerinde düşüş, akciğer permeabilitesinde azalma ve mikrobiyal çeşitlilikte iyileşme bildirilmiştir (Haak et al., 2021). Bununla birlikte, insanlarda rutin FMT uygulaması hâlâ deneysel aşamada olup, güvenlik ve standardizasyon konuları çözülmeyi beklemektedir.

Şekil 2. Probiyotik ve Postbiyotik Müdahalenin IL-6, TNF- α ve IL-1 β Sitokin Düzeyleri Üzerindeki Etkisi (Deneyisel Model, Kurgu Veriler)



Wang, Y., et al. (2022). Protective effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on LPS-induced acute lung injury in mice via gut–lung axis modulation. *Microbial Pathogenesis*, 162, 105324. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105324>

Gelecek Perspektifi ve Klinik Uygulamalara Yansıma

Mikrobiyota temelli yaklaşımların solunum sistemi hastalıklarındaki potansiyel etkisi, prelinik çalışmalarda giderek daha fazla destek bulmaktadır. Ancak bu bulguların klinik uygulamalara entegre edilebilmesi, dikkatli yürütülmesi gereken çok aşamalı bir süreci gerektirir. Özellikle gut–lung aksı üzerinden bağışıklık sisteminin yeniden şekillendirilmesi fikri, kişiselleştirilmiş tıp alanında

önemli bir vizyon sunmaktadır (Wilmes et al., 2021). Bugüne kadar yapılan çalışmalar, özellikle probiyotiklerin, postbiyotiklerin ve fekal mikrobiyota transplantasyonunun (FMT) hayvan modellerinde belirgin antiinflamatuvar etkiler oluşturduğunu göstermiştir. Ancak bu bulguların insanlar üzerindeki karşılığı henüz sınırlıdır. Çoğu randomize kontrollü çalışma, mikrobiyota temelli müdahalelerin heterojen sonuçlar doğurduğunu ve mikrobiyotanın bireyler arası değişkenliği nedeniyle standart tedavi protokolü oluşturmanın zor olduğunu ortaya koymaktadır (Hughes et al., 2022). Ayrıca, mikrobiyota müdahalelerinin akciğer immün yanıtı üzerindeki etkilerinin mekanistik düzeyde gösterilmesi, klinik kullanım açısından temel gerekliliklerden biridir. Bu bağlamda, hem transkriptomik hem de metabolomik tabanlı sistem biyolojisi yaklaşımları, mikrobiyota–konak etkileşimini çözümlemek açısından umut verici araçlar olarak öne çıkmaktadır (Arrieta et al., 2021).

Gelecekte, mikrobiyotanın akciğer hastalıklarının tanısında biyobelirteç olarak kullanımı da gündeme gelebilir. Örneğin; disbiyozis profilleri, astım ya da COVID-19 gibi hastalıkların seyri hakkında öngörüle bulunmakta yardımcı olabilir. Ayrıca, SCFA veya diğer mikrobiyal metabolitlerin hedeflenerek ilaçlaştırılması, sistemik inflamasyonun modülasyonunda farmakolojik potansiyele sahiptir (Dang & Marsland, 2021). Ancak bu yaklaşımın yaygın klinik uygulamaya geçebilmesi için, güvenlik, doz standardizasyonu, taşıyıcı sistemler ve uzun dönem etkiler gibi konuların detaylıca araştırılması gerekmektedir. Tüm bu veriler ışığında, mikrobiyota temelli terapilerin,

konvansiyonel tedavilere ek olarak veya bazı olgularda alternatif olarak kullanılması olası görünmektedir.

7. Sonuç

Gut–lung aksı, bağırsak mikrobiyotası ile solunum sistemi arasındaki immünolojik etkileşimi açıklayan ve giderek daha fazla bilimsel kanıtlarla desteklenen bir biyolojik kavramdır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, mikrobiyotanın yalnızca lokal değil, sistemik bağışıklık üzerinde de belirleyici rol oynadığını ortaya koymuştur. Özellikle kısa zincirli yağ asitleri gibi mikrobiyal metabolitlerin dolaşım yoluyla akciğerdeki immün hücreleri modüle ettiği, inflamatuvar yanıtın şiddetini etkilediği ve bazı durumlarda hastalık prognozunu değiştirebildiği gösterilmiştir.

Deneyisel modellerde elde edilen bulgular, probiyotik, postbiyotik ve fekal mikrobiyota transplantasyonu gibi müdahalelerin akciğer hasarını azaltma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Ancak bu sonuçların klinik uygulamalara yansıtılabilmesi, kişisel mikrobiyal farklılıkların, güvenlik parametrelerinin ve standardizasyonun dikkate alındığı kapsamlı çalışmaları gerektirmektedir. Gelecekte, mikrobiyota temelli yaklaşımlar; solunum sistemi hastalıklarının hem önlenmesinde hem de tedavisinde tamamlayıcı bir strateji olarak değerlendirilebilir. Gut–lung aksının daha iyi anlaşılması, solunum immünolojisinde yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesine katkı sağlayabilir.

KAYNAKÇA

- Arrieta, M.-C., Arévalo, A., Stiemsma, L., & Finlay, B. (2021). The intestinal microbiome in respiratory health and disease: A pediatric perspective. *Paediatric Respiratory Reviews*, 40, 24–29.
- Barcik, W., et al. (2020). The role of microbiota in allergy and asthma development. *Allergy*, 75(5), 1046–1058.
- Bowerman, K. L., et al. (2020). Disease-associated alterations in the gut microbiome reveal diagnostic and therapeutic opportunities. *Nature Microbiology*, 5(6), 744–753.
- Budden, K. F., et al. (2017). Emerging pathogenic links between microbiota and the gut–lung axis. *Nature Reviews Microbiology*, 15(1), 55–63.
- Dang, A. T., & Marsland, B. J. (2019). Microbes, metabolites, and the gut–lung axis. *Mucosal Immunology*, 12(4), 843–850.
- Enaud, R., et al. (2020). The gut-lung axis in health and respiratory diseases: A place for inter-organ and inter-kingdom crosstalks. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 9.
- Fanos, V., et al. (2020). The microbiota–gut–lung axis in the critically ill patient. *Critical Care*, 24(1), 1–9.
- Frey, A., et al. (2021). Microbiome diversity and early asthma development: A narrative review. *Journal of Asthma and Allergy*, 14, 177–192.

- Haak, B. W., et al. (2021). Gut microbiota-driven regulation of lung immunity and host defense. *Nature Reviews Immunology*, 21(5), 296–307.
- Hughes, H. K., et al. (2022). Translating gut microbiome research into clinical practice: Realities and challenges. *Cell Host & Microbe*, 30(5), 664–676.
- Liu, Y., et al. (2021). Postbiotic butyrate enhances innate host defense through activating gut–lung axis. *Frontiers in Immunology*, 12, 641874.
- Marsland, B. J., & Gollwitzer, E. S. (2021). Host–microorganism interactions in lung diseases. *Nature Reviews Immunology*, 21(4), 223–235.
- Morrison, D. J., & Preston, T. (2016). Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*, 7(3), 189–200.
- Tian, Y., et al. (2021). Gut microbiota and inflammatory lung diseases: A potential target for intervention. *Frontiers in Microbiology*, 12, 652287.
- Trompette, A., et al. (2021). Dietary fiber confers protection against flu by shaping Ly6c– patrolling monocyte hematopoiesis and trafficking. *Immunity*, 54(6), 1120–1135.e8.
- Wang, Y., et al. (2022). Protective effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on LPS-induced acute lung injury in mice via gut–lung axis modulation. *Microbial Pathogenesis*, 162, 105324.

- Wilmes, P., et al. (2021). The human microbiome at the interface of health and disease. *Nature Reviews Genetics*, 22(12), 698–711. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00384-3>
- Yeoh, Y. K., et al. (2021). Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*, 70(4), 698–706.
- Yildiz, S., et al. (2021). Antibiotics-induced microbiota dysbiosis in experimental animals: Causes and effects. *Journal of Infection and Public Health*, 14(9), 1187–1196.
- Zhang, D., et al. (2020). The cross-talk between gut microbiota and lungs in common lung diseases. *Frontiers in Microbiology*, 11, 301.
- Zuo, T., et al. (2020). Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*, 159(3), 944–955.e8.

BÖLÜM 2

İLAÇ TAŞIMA SİSTEMLERİ OLARAK EKSOZOMLAR

Dr. Rabia Kalkan Çakmak

GİRİŞ

Eksozomlar 30-150 nm çapında, lipit çift tabakadan oluşan, hücreler arası iletişimde görevli endozomal kökenli veziküllerdir. Biyonanopartikül yapısındaki eksozomlar protein, lipid ve nükleik asitler gibi makromolekülleri içerirler. Kan, tükürük, süt, idrar gibi tüm vücut sıvılarında bulunabilen eksozomlar, bağışıklık sistemi tarafından tanınmama ve vezikül içeriğini hedef hücreye bozunmadan taşıyabilme kapasitelerinden dolayı son yıllarda ilaç taşıma sistemleri olarak ilgi odağı haline gelmişlerdir (Choi et al., 2021; Xu et al., 2020). Klinik çalışmalarda eksozom ile ilişkili halihazırda 465 faz çalışması bulunmaktadır (ClinicalTrials.gov, n.d.).

Eksozomların Yapısı ve Özellikleri

Eksozomlar 1980’li yıllarda ilk keşfedildiğinde hücre atıklarını dışarı atmada görevli membran yapıları olarak tanımlanmışlardır. Ancak 2007 yılında Valadi ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile eksozomların mRNA ve miRNA taşıdıkları, böylelikle hücreler arası genetik materyal taşıyabildikleri gösterildiğinde eksozomların potansiyel fonksiyonları ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır (Valadi et al., 2007).

Eksozom biyogenezi; erken endozomların membran invajinasyonu yoluyla multiveziküler cisimciklerin (MVBs multivesicular bodies) içinde intraluminal veziküllerin oluşması ile başlar. Multiveziküler cisimciklerin hücre membranıyla füzyonu sonucu intraluminal veziküllerin ekstraselüler alana ekzosomlar olarak salınması ile tamamlanır. Eksozomlar hedef hücreye membran füzyonu, endositoz ve reseptör ligand bağlanması ile alınabilirler. Eksozomlar köken aldıkları hücrelerin özelliklerini taşıırken, hedef hücrede taşıdıkları kargolar vasıtasıyla fizyolojik ya da patolojik yanıt oluşturabilirler (Chen et al., 2021; O'Brien et al., 2020; Rai et al., 2024).

Farklı organizmalardan elde edilen eksozomlarda yaklaşık 13476 protein, 3946 lipid, 4946 mRNA ve 10755 miRNA tespit edilmiştir (ExoCarta, n.d.). Eksozomlar hücre penetrasyonu, invazyonu ve füzyonu gibi süreçlerde yer alan CD9, CD63, CD81 gibi hücre yüzey belirteçleri; stres yanıtında görevli HSP90, HSP70, HSP27, HSP60 gibi ısı şok proteinleri (heat shock proteins); integrin gibi hücre adezyon molekülleri; aktin ve miyozin gibi hücre iskeleti proteinleri başta olmak üzere birçok protein taşıyabilmektedir. Aynı zamanda eksozom membranı eksozom yapı ve bütünlüğünü sağlayan fosfotidilserin, sfingomyelin, seramid ve kolesterol gibi lipid moleküllerini de içermektedir. Eksozomlar taşıdıkları sitokinler, enfeksiyöz ajanlar, proteinler, lipidler, nükleik asitler sebebiyle enfeksiyonlarda, tümör gelişiminde, nörodejenerasyonda, inflamasyonda, otoimmün ve kardiyovasküler hastalıklarda rol almaktadırlar. Bu özellikleri sebebiyle güçlü biyobelirteç adaylarıdır (Y. F. Chen et al., 2024; Jan et al., 2021).

İlaç Taşıma Sistemi Olarak Eksozomların Avantajları ve Kliniğe Translasyonundaki Zorluklar

İlaç taşıma sistemleri olarak halihazırda lipozomlar, polimerrik nanopartiküller, nanoparçacıklar, dendrimerler, nanokapsüller, nanosüngerler (nanosponges) vd. kullanılmaktadır. Ancak bu sistemlerin immün yanıt oluşturma, sitotoksik etki gösterme, karaciğer ve dalakta birikme gibi dezavantajları bulunmaktadır (Elsharkasy et al., 2020; Sancho-Albero et al., 2020).

Eksozomların ilaç taşıma sistemi olarak avantajları arasında fizyolojik sıcaklık ve pH'da stabil kalabilme, biyoulaşılabilirlik, biyouyumluluk, düşük immün yanıt, hedef hücrelere ulaşmada kolaylık, kan beyin bariyeri gibi biyolojik bariyerleri geçebilme, lipid membranları sayesinde kargo moleküllerini degradasyondan koruyabilme sayılabilmektedir (Sancho-Albero et al., 2020).

İlaç taşıma sistemi olarak kullanılacak eksozomlara siRNA, miRNA, mRNA, protein, küçük moleküller, doğal bileşikler ve çeşitli ilaçlar yüklenebilmektedir (Han et al., 2021).

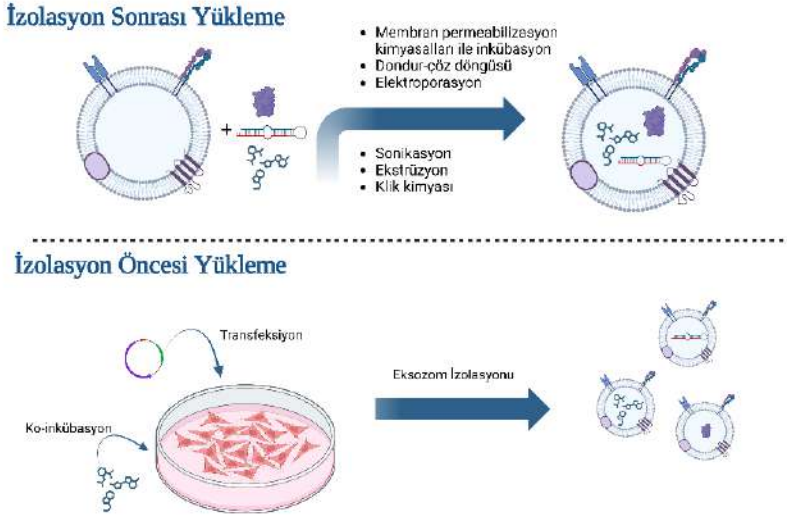
İlaç taşıma sistemi olarak kullanılacak eksozomların intravenöz, intratümoral, oral, intranazal, intraperitoneal, subkutan olarak uygulanmasına yönelik çalışmalar bulunmaktadır (Jan et al., 2021; Zhang et al., 2020).

Bunların birlikte eksozomların üretim verimliliğinin düşük olması, ölçeklendirilebilir ve standardize bir üretim sürecinin zorluğu, ilaç doz ayarlamasındaki zorluklar eksozomların ilaç taşıma aracı olarak kliniğe translasyonundaki sorunlar olarak karşımıza çıkmaktadır (Claridge et al., 2021).

Eksozomlara İlaç Yükleme Yöntemleri

Eksozomlara temel olarak izolasyon öncesi (pre-loading) ve izolasyon sonrası (post-loading) olmak üzere (Figür 1) iki şekilde ilaç/hedef molekül yüklemesi yapılabilmektedir.

Eksozom izolasyonu ultra santrifüj, boyut dışlama kromatografisi (size exclusion chromatography), filtrasyon, polimerik çöktürme, immünoafinite yakalama gibi çeşitli yöntemlerle gerçekleştirilmektedir (Jan et al., 2021).



Figür 1: Eksozomlara ilaç yükleme yöntemleri (Created in BioRender. Kalkan, R. (2025) <https://BioRender.com/wznynes>)

İzolasyon öncesi yüklemede eksozomun köken alacağı hücreler kargo molekülleri ile inkübe edilebilmekte ya da hedef RNA molekülünü eksprese edecek vektörler ile transfekte edilmektedir.

Host hücre inkübasyonu: Bu yöntemde eksozomların üretileceği hücreler hedef molekül ile inkübe edilir. Bu hücrelerin eksozom biyogenezi sürecinde hedef moleküller eksozom içine paketlenir. Bu yöntemde yüklenen ilaç miktarının kontrolünün sağlanması zor olmaktadır (Xi et al., 2021).

Transfeksiyon: Host hücreler hedef miRNA, siRNA, mRNA gen bölgelerini içeren plazmidler ile transfecte edilerek eksozom biyogenezi esnasında hedef RNA'ları içeren eksozomların üretimi hedeflenmektedir (J. Wang et al., 2021).

İzolasyon sonrası yüklemede, çeşitli kaynaklardan örneğin hücre kültürü, kök hücre, serum/plazma, süt, bitki vd. elde edilen eksozomlar taşınacak ilaç molekülü ile inkübe edilmekte bu esnada ilaç molekülünün eksozom içine/yüzeyine alınabilmesi için inkübasyon, elektroporasyon, sonikasyon, dondur-çöz döngüsü, ekstrüzyon, membran permeabilizasyon kimyasalları ile inkübasyon ve klik kimyası metotları kullanılabilir.

İnkübasyon: Bu yöntemde eksozomlar ile kargo moleküller basitçe karıştırılarak oda sıcaklığında/37°C' de inkübe edilmektedir. Antikanser ilaçlar, kurkumin, küçük proteinler bu yöntemle eksozomlara yüklenebilen moleküllerden bazılarıdır. Bu yöntem uygulama açısından en kolay yöntem olsa da uygulama alanı lipofilik moleküllerle sınırlıdır (Donoso-Quezada et al., 2020).

Elektroporasyon: Bu yöntemde izole edilen eksozomla ve ilaç molekülleri karıştırılıp elektrik alan kullanılarak hedef molekülün eksozom içine alınması hedeflenir. Özellikle miRNA/siRNA ve DNA fragmentlerinin yüklenmesinde avantaj sağlar. Eksozom agregasyonu

ve füzyonu bu yöntemin dezavantajları arasındadır (Y. F. Chen et al., 2024).

Sonikasyon: Bu yöntemde prop sonikasyonu yöntemi ile eksozom membranında geçici porlar oluşturularak hedef molekülün eksozom içine alınması hedeflenir. Kematerapötik ajanların yüklenmesinde diğer yöntemlere göre daha verimli bulunmuştur (H. Chen et al., 2021; Donoso-Quezada et al., 2020). Ancak bu yöntemde eksozom membran bütünlüğünün bozulma ihtimali bulunmaktadır (J. Wang et al., 2021).

Dondur-çöz döngüsü: Bu yöntemde eksozomlar ve hedef molekül karışımı hızlıca -70°C altında dondurulur ardından oda sıcaklığına getirilir genellikle bu döngü 5-10 defa tekrar edilir (H. Chen et al., 2021). Bu yöntemde de eksozomların agregasyonu gözlemlenebilmektedir (J. Wang et al., 2021).

Ekstrüzyon: Bu yöntemde ekzozomlar ile hedef moleküller, extruder cihazında 100-400 nm porlara sahip polikarbonat membrandan geçirilerek moleküllerin eksozom içine alınması hedeflenmektedir (H. Chen et al., 2021; Haney et al., 2015).

Membran permeabilizasyon kimyasalları ile inkübasyon: Bu yöntemde saponin ya da Triton X-100 gibi sürfaktanlar membrandaki kolesterol ile interaksiyona girerek membran permeabilitesi artırılarak kargo molekülün eksozom içine alınması hızlandırılmaktadır (Xi et al., 2021).

Klik kimyası: Bu yöntemde eksozom yüzeyi küçük moleküller ve makromoleküller ile modifiye edilmektedir (Smyth et al., 2014).

Eksozomaların İlaç Taşıma Sistemi Olarak Kullanıldığı Araştırmalara Örnekler

1. Kanser

Kanser hastalığında eksozomlar kemoterapiye direnci tersine çevirme, kanser progresyonunu ve metastazı azaltma, apoptozu tetikleme, hücre bölünmesini engelleme, anti-inflamatuvar aktiviteyi artırma, kemoterapötik ajanları taşıma gibi amaçlarla kullanılabilmektedir (Jan et al., 2021).

Antitümör bir ajan olan paclitaxel; süt (Agrawal et al., 2017), makrofaj (Kim et al., 2016), LNCaP- ve PC-3 prostat kanseri hücre hatları (Saari et al., 2015) ekzomlarına sonikasyon, inkübasyon, membran permeabilizasyon yöntemleri ile yüklenmiş, paclitaxelin tek başına verildiği durumlara kıyasla sitotoksik, antiproliferatif, antitümoral, antineoplastik etkilerinin arttığı belirlenmiştir.

Bir başka kemoterapötik ajan olan doxorubicin (DOX) ise; kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücrelerden elde edilen eksozomlara elektroporasyon yöntemi ile yüklenmiş (Gomari et al., 2019) bir başka çalışmada ise DOX uygulanmış MCF-7 hücrelerinden eksozom izole edilmiştir (Yang et al., 2015). Eksozomlara yüklenen DOX'un sitotoksik etkiyi arttırdığı, apoptoz ilişkili genlerin ekspresyonunu arttırdığı ve tümör büyüme hızını azalttığı gösterilmiştir.

Kodlama yapmayan RNA çalışmalarında ise; HEK293 hücrelerinden elde edilen eksozomlara lipofectamin ile miR-497 yüklenmiş tümör gelişimini ve anjiyogenezi azalttığı gösterilmiştir (Jeong et al., 2020). Bir başka çalışmada Kaban ve arkadaşları Natural killer hücrelerini BCL-2'yi hedefleyen shRNA ile transfekte ederek

ardından eksozom izolasyonu gerçekleştirmişlerdir, bu eksozomların meme kanseri hücrelerinde intrinsik apoptoz yolağını aktivelediği tespit edilmiştir (Kaban et al., 2021).

2. Nörodejeneratif Hastalıklar

Eksozomların ilaç taşıma sistemi olarak diğer avantajlarının yanı sıra kan beyin bariyerini geçebilmesi, nörodejeneratif hastalık tedavilerinde çok güçlü bir aday olarak öne çıkmalarını sağlamaktadır (Nouri et al., 2024). Eksozomlar ilaç taşıma sistemleri olarak Alzheimer, Parkinson ve Huntington hastalığı araştırmalarında sıklıkla kullanılmaktadır (Shahjin et al., 2020; Zheng et al., 2019).

Alzheimer hastalığında, doğal bileşiklerden kurkumin ve kuersetin izolasyon öncesi, silibinin izolasyon sonrasında eksozomlara yüklenerek kognitif fonksiyonlarda iyileşmeyi, amiloid beta agregasyonunda, apoptozda, tau fosforilasyonunda azalmayı sağlamışlardır (Huo et al., 2021; Qi et al., 2020; H. Wang et al., 2019). Kodlama yapmayan RNA'lerden, BACE1 siRNA izolasyon sonrası ve mir-29b izolasyon öncesinde eksozomlara yüklendiğinde BACE1 ekspresyonunda azalma ve kognitif fonksiyonlarda iyileşme gözlemlenmiştir (Alvarez-Erviti et al., 2011; Jahangard et al., 2020). Neprilsin enzimi ve Coenzim-Q10 ile yüklenen eksozomların ise hafıza ve öğrenmeyi iyileştirdiği, inflamasyonu ve amiloid beta agregasyonunu azalttığı belirlenmiştir (Izadpanah et al., 2020; Sheykhhasan et al., 2022).

Parkinson hastalığında ise, eksozomlara elektroporasyon ile yüklenen α -Syn siRNA transgenik farelerde α -Synuclein miktarını azaltmıştır (Cooper et al., 2014). Qu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada

ise kan kökenli eksozomlar dopamin ile inkübe edilerek yüklenmiştir. Dopamin yüklü eksozomlar serbest dopamine göre daha etkili terapötik sonuçlar vermiştir (Qu et al., 2018). Bir diğer çalışmada süttten izole edilen eksozomlara sonikasyon ile epikateşin gallat yüklenmiştir. Yüklenen eksozomlar antiapoptotik, antioksidatif ve nöroprotektif etkiyi arttırmışlardır (Luo et al., 2021).

Huntington hastalığında HEK293T hücreleri mir-124 vektörü ile transfekte edilerek ardından eksozom izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu eksozomlar transgenik fare modellerine uygulandığında mir-124'ün hedef geni REST'in ekspresyonu azalmış ancak davranış deneylerinde bir iyileşme gözlemlenmemiştir (Lee et al., 2017).

Sonuç

Eksozomlar, fizyolojik ve patolojik rollerinin yanı sıra lipit yapıları, hedef hücreye/dokuya ulaşma kapasiteleri, vücut içi bariyerleri geçebilme yetenekleri, immün yanıt oluşturmama ve biyouyumluluk özellikleri ile son yıllarda ilaç taşıma sistemi olarak öne çıkmakta ve halihazırda birçok klinik araştırmaya konu olmaktadır. Doğal bileşiklerden küçük moleküllere, kematerapötik ajanlardan kodlama yapmayan RNA'lara kadar birçok molekül ile yüklenebilen eksozomlar, kanser, nörodejeneratif hastalıklar gibi tedaviye dirençli ya da hedeflenmesi güç patolojilerde umut vadeden sonuçlar elde edilmiştir. Ancak, eksozom üretiminin ölçeklendirilmesi, ilaç doz regülasyonlarının yapılması gibi zorluklar kliniğe translasyonun tam anlamıyla gerçekleşmemiş olmasının sebebidir. Bununla birlikte bu

alandaki hızlı gelişmeler eksozomların tedavi amaçlı kullanımının ilerleyen yıllarda hızla artacağını göstermektedir.

KAYNAKÇA

- Agrawal, A. K., Aqil, F., Jeyabalan, J., Spencer, W. A., Beck, J., Gachuki, B. W., Alhakeem, S. S., Oben, K., Munagala, R., Bondada, S., & Gupta, R. C. (2017). 742. Milk-derived exosomes for oral delivery of paclitaxel. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 13(5), 1627–1636.
<https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.03.001>
- Alvarez-Erviti, L., Seow, Y., Yin, H., Betts, C., Lakhali, S., & Wood, M. J. A. (2011). 619. Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes. *Nature Biotechnology*, 29(4), 341–345. <https://doi.org/10.1038/nbt.1807>
- Chen, H., Wang, L., Zeng, X., Schwarz, H., Nanda, H. S., Peng, X., & Zhou, Y. (2021). 984. Exosomes, a New Star for Targeted Delivery. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9(October).
<https://doi.org/10.3389/fcell.2021.751079>
- Chen, Y. F., Luh, F., Ho, Y. S., & Yen, Y. (2024). Exosomes: a review of biologic function, diagnostic and targeted therapy applications, and clinical trials. In *Journal of Biomedical Science* (Vol. 31, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12929-024-01055-0>
- Choi, H., Choi, Y., Yim, H. Y., Mirzaaghasi, A., Yoo, J. K., & Choi, C. (2021). 982. Biodistribution of Exosomes and Engineering Strategies for Targeted Delivery of Therapeutic Exosomes. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 18(4), 499–511.
<https://doi.org/10.1007/s13770-021-00361-0>

- Claridge, B., Lozano, J., Poh, Q. H., & Greening, D. W. (2021). 967. Development of Extracellular Vesicle Therapeutics: Challenges, Considerations, and Opportunities. In *Frontiers in Cell and Developmental Biology* (Vol. 9, Issue September). <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.734720>
- Cooper, J. M., Wiklander, P. B. O., Nordin, J. Z., Al-Shawi, R., Wood, M. J., Vithlani, M., Schapira, A. H. V., Simons, J. P., El-Andaloussi, S., & Alvarez-Erviti, L. (2014). Systemic exosomal siRNA delivery reduced alpha-synuclein aggregates in brains of transgenic mice. *Movement Disorders*, 29(12), 1476–1485. <https://doi.org/10.1002/mds.25978>
- Donoso-Quezada, J., Ayala-Mar, S., & González-Valdez, J. (2020). 979. State-of-the-art exosome loading and functionalization techniques for enhanced therapeutics: a review. *Critical Reviews in Biotechnology*, 40(6), 804–820. <https://doi.org/10.1080/07388551.2020.1785385>
- Elsharkasy, O. M., Nordin, J. Z., Hagey, D. W., de Jong, O. G., Schiffelers, R. M., Andaloussi, S. EL, & Vader, P. (2020). 985. Extracellular vesicles as drug delivery systems: Why and how? *Advanced Drug Delivery Reviews*, 159, 332–343. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.04.004>
- Gomari, H., Moghadam, M. F., Soleimani, M., Ghavami, M., & Khodashenas, S. (2019). Targeted delivery of doxorubicin to HER2 positive tumor models. *International Journal of Nanomedicine*, 14, 5679–5690. <https://doi.org/10.2147/IJN.S210731>

- Han, Y., Jones, T. W., Dutta, S., Zhu, Y., Wang, X., Narayanan, S. P., Fagan, S. C., & Zhang, D. (2021). 995. Overview and update on methods for cargo loading into extracellular vesicles. *Processes*, 9(2), 1–19. <https://doi.org/10.3390/pr9020356>
- Haney, M. J., Klyachko, N. L., Zhao, Y., Gupta, R., Plotnikova, E. G., He, Z., Patel, T., Piroyan, A., Sokolsky, M., Kabanov, A. V., & Batrakova, E. V. (2015). 625. Exosomes as drug delivery vehicles for Parkinson's disease therapy. *Journal of Controlled Release*, 207, 18–30. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.03.033>
- Huo, Q., Shi, Y., Qi, Y., Huang, L., Sui, H., & Zhao, L. (2021). Biomimetic silibinin-loaded macrophage-derived exosomes induce dual inhibition of A β aggregation and astrocyte activation to alleviate cognitive impairment in a model of Alzheimer's disease. *Materials Science and Engineering C*, 129. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112365>
- Izadpanah, M., Dargahi, L., Ai, J., Taei, A. A., Barough, S. E., Mowla, S. J., Tavoosidana, G., & Farahmandfar, M. (2020). Extracellular vesicles as a neprilysin delivery system memory improvement in alzheimer's disease. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 19(2), 45–60. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2020.112062.13508>
- Jahangard, Y., Monfared, H., Moradi, A., Zare, M., Mirnajafi-Zadeh, J., & Mowla, S. J. (2020). Therapeutic Effects of Transplanted Exosomes Containing miR-29b to a Rat Model of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00564>

- Jan, A. T., Rahman, S., Badierah, R., Lee, E. J., Mattar, E. H., Redwan, E. M., & Choi, I. (2021). Expedition into exosome biology: A perspective of progress from discovery to therapeutic development. In *Cancers* (Vol. 13, Issue 5, pp. 1–25). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/cancers13051157>
- Jeong, K., Yu, Y. J., You, J. Y., Rhee, W. J., & Kim, J. A. (2020). Exosome-mediated microRNA-497 delivery for anti-cancer therapy in a microfluidic 3D lung cancer model. *Lab on a Chip*, 20(3), 548–557. <https://doi.org/10.1039/c9lc00958b>
- Kaban, K., Hinterleitner, C., Zhou, Y., Salva, E., Kantarci, A. G., Salih, H. R., & Märklin, M. (2021). Therapeutic silencing of bcl-2 using nk cell-derived exosomes as a novel therapeutic approach in breast cancer. *Cancers*, 13(10). <https://doi.org/10.3390/cancers13102397>
- Kim, M. S., Haney, M. J., Zhao, Y., Mahajan, V., Deygen, I., Klyachko, N. L., Inskoe, E., Piroyan, A., Sokolsky, M., Okolie, O., Hingtgen, S. D., Kabanov, A. V., & Batrakova, E. V. (2016). Development of exosome-encapsulated paclitaxel to overcome MDR in cancer cells. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 12(3), 655–664. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2015.10.012>
- Lee, S.-T., Im, W., Ban, J.-J., Lee, M., Jung, K.-H., Lee, S. K., Chu, K., & Kim, M. (2017). *Exosome-Based Delivery of miR-124 in a Huntington's Disease Model*. <https://doi.org/10.14802/jmd.16054/J>
- Luo, S., Sun, X., Huang, M., Ma, Q., Du, L., & Cui, Y. (2021). 915. Enhanced Neuroprotective Effects of Epicatechin Gallate Encapsulated by Bovine Milk-Derived Exosomes against

- Parkinson's Disease through Antiapoptosis and Antimitophagy. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 69(17), 5134–5143. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c07658>
- Nouri, Z., Barfar, A., Perseh, S., Motasadizadeh, H., Maghsoudian, S., Fatahi, Y., Nouri, K., Yektakasmaei, M. P., Dinarvand, R., & Atyabi, F. (2024). Exosomes as therapeutic and drug delivery vehicle for neurodegenerative diseases. In *Journal of Nanobiotechnology* (Vol. 22, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02681-4>
- O'Brien, K., Breyne, K., Ughetto, S., Laurent, L. C., & Breakefield, X. O. (2020). 977. RNA delivery by extracellular vesicles in mammalian cells and its applications. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 21(10), 585–606. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0251-y>
- Qi, Y., Guo, L., Jiang, Y., Shi, Y., Sui, H., & Zhao, L. (2020). Brain delivery of quercetin-loaded exosomes improved cognitive function in AD mice by inhibiting phosphorylated tau-mediated neurofibrillary tangles. *Drug Delivery*, 27(1), 745–755. <https://doi.org/10.1080/10717544.2020.1762262>
- Qu, M., Lin, Q., Huang, L., Fu, Y., Wang, L., He, S., Fu, Y., Yang, S., Zhang, Z., Zhang, L., & Sun, X. (2018). Dopamine-loaded blood exosomes targeted to brain for better treatment of Parkinson's disease. *Journal of Controlled Release*, 287(August), 156–166. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.08.035>
- Saari, H., Lázaro-Ibáñez, E., Viitala, T., Vuorimaa-Laukkanen, E., Siljander, P., & Yliperttula, M. (2015). Microvesicle- and

- exosome-mediated drug delivery enhances the cytotoxicity of Paclitaxel in autologous prostate cancer cells. *Journal of Controlled Release*, 220, 727–737.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.09.031>
- Sancho-Albero, M., Medel-Martínez, A., & Martín-Duque, P. (2020). Use of exosomes as vectors to carry advanced therapies. *RSC Advances*, 10(40), 23975–23987.
<https://doi.org/10.1039/d0ra02414g>
- Shahjin, F., Chand, S., & Yelamanchili, S. V. (2020). 951. Extracellular Vesicles as Drug Delivery Vehicles to the Central Nervous System. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 15(3), 443–458.
<https://doi.org/10.1007/s11481-019-09875-w>
- Sheykhhasan, M., Amini, R., Soleimani Asl, S., Saidijam, M., Hashemi, S. M., & Najafi, R. (2022). Neuroprotective effects of coenzyme Q10-loaded exosomes obtained from adipose-derived stem cells in a rat model of Alzheimer's disease. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 152.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113224>
- Smyth, T., Petrova, K., Payton, N. M., Persaud, I., Redzic, J. S., Graner, M. W., Smith-Jones, P., & Anchordoquy, T. J. (2014). Surface functionalization of exosomes using click chemistry. *Bioconjugate Chemistry*, 25(10), 1777–1784. <https://doi.org/10.1021/bc500291r>
- Valadi, H., Ekström, K., Bossios, A., Sjöstrand, M., Lee, J. J., & Lötval, J. O. (2007). Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between

- cells. *Nature Cell Biology*, 9(6), 654–659.
<https://doi.org/10.1038/ncb1596>
- Wang, H., Sui, H., Zheng, Y., Jiang, Y., Shi, Y., Liang, J., & Zhao, L. (2019). 618. Curcumin-primed exosomes potently ameliorate cognitive function in AD mice by inhibiting hyperphosphorylation of the Tau protein through the AKT/GSK-3 β pathway. *Nanoscale*, 11(15), 7481–7496. <https://doi.org/10.1039/c9nr01255a>
- Wang, J., Chen, D., & Ho, E. A. (2021). 966. Challenges in the development and establishment of exosome-based drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 329(October 2020), 894–906. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.10.020>
- Xi, X. M., Chen-Meng, Xia, S. J., & Lu, R. (2021). Drug loading techniques for exosome-based drug delivery systems. In *Pharmazie* (Vol. 76, Issues 2–3, pp. 61–67). Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH.
<https://doi.org/10.1691/ph.2021.0128>
- Xu, M., Yang, Q., Sun, X., & Wang, Y. (2020). 990. Recent Advancements in the Loading and Modification of Therapeutic Exosomes. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8(November). <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.586130>
- Yang, Y., Chen, Y., Zhang, F., Zhao, Q., & Zhong, H. (2015). Increased anti-tumour activity by exosomes derived from doxorubicin-treated tumour cells via heat stress. *International Journal of Hyperthermia*, 31(5), 498–506.
<https://doi.org/10.3109/02656736.2015.1036384>

- Zhang, Y., Bi, J., Huang, J., Tang, Y., Du, S., & Li, P. (2020). 993.
Exosome: A review of its classification, isolation techniques,
storage, diagnostic and targeted therapy applications.
International Journal of Nanomedicine, 15, 6917–6934.
<https://doi.org/10.2147/IJN.S264498>
- Zheng, M., Huang, M., Ma, X., Chen, H., & Gao, X. (2019). 636.
Harnessing Exosomes for the Development of Brain Drug
Delivery Systems. *Bioconjugate Chemistry*, 30(4), 994–1005.
<https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.9b00085>

BÖLÜM 3

KANSER ARAŞTIRMALARINDA KULLANILAN *in-vitro* YÖNTEMLER

Dr.. Pınar ALTIN ÇELİK

Dr. Muazzez DERYA ANDEDEN

Solange KOLİE

Prof. Dr. Hamiyet DÖNMEZ ALTUNTAŞ

GİRİŞ

Kanser, bazı genetik ve epigenetik faktörlerin etkisiyle hücrelerin kontrolsüz şekilde çoğalmasıyla ortaya çıkan kompleks bir hastalıktır (Hanahan ve Weinberg, 2011). Günümüzde kanser tedavisinde cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapiler gibi multimodal yaklaşımlar kullanılmaktadır (Ferlay ve ark., 2020). Ancak, bu tedavi yöntemleri genellikle tam remisyon sağlamamakta ve ilaç direnci gibi önemli klinik sorunlara sebep olmaktadır (Holohan ve ark., 2013). Bu nedenle, kanser biyolojisinin daha iyi anlaşılması ve etkili tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi için ileri *in-vitro* modellerin oluşturulması gerekmektedir (Langhans, 2018).

in-vitro modeller, kanserin hücresel ve moleküler mekanizmalarını anlayabilmek için ayrıca yeni ilaç adaylarını değerlendirerek bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerine katkı sağlamak için vazgeçilmez araçlardır (Kapałczyńska ve ark., 2018). Geleneksel

iki boyutlu (2B) hücre kültürleri düşük maliyetli ve tekrarlanabilir olsalar da tümör mikro çevresinin karmaşıklığını yansıtmada oldukça yetersiz kalmaktadır (Edmondson ve ark., 2014). Bu eksiklikleri gidermek amacıyla ise üç boyutlu (3B) hücre kültür modelleri, sferoidler, organoidler, hidrojel bazlı sistemler ve mikroakışkan çip teknolojileri geliştirilmiştir (Fong ve ark., 2016). Tüm bu sistemlerin ise bazı avantaj ve dezavantajları mevcuttur (Tablo 1). Bu bölümde, 2B ve 3B hücre kültür modelleri, sferoid ve organoid sistemler, hidrojel bazlı yapılar, mikroakışkan sistemler ve ko-kültür teknikleri incelenmektedir. Ayrıca, bu sistemlerin avantajları ve dezavantajları tartışılarak klinik araştırmalara olan potansiyel katkıları ele alınmaktadır.

Tablo 1: Hücre Kültürü Yöntemlerinin Avantaj ve Dezavantajları

Yöntem	Avantajlar	Dezavantajlar	Kaynaklar
2B Hücre Kültürleri	Düşük maliyet, tekrarlanabilirlik, hızlı ve basit uygulama, geniş hücre çeşitliliği gösterir.	Tümör mikro çevresinin karmaşıklığını yansıtmaz, doku organizasyonu eksik, ilaç yanıtları sınırlıdır.	(Ryan, 2008; Edmondson ve ark., 2014; Kapałczyńska ve ark., 2018; Habanjar ve ark., 2021)

	• Hızlı hücre proliferasyonu görülür. • Moleküler ve genetik çalışmalar için uygundur.	• Hücreler ve hücre dışı matriksleri arasında iletişim eksikliği görülür. • Hücre ilaçların etkisine karşı duyarlıdır.	
3B Hücre Kültürleri	• <i>in-vivo</i> koşullarını daha iyi taklit eder, hücre-hücre etkileşimlerini korur, ilaç yanıtını doğru yansıtır. • Hücreler ilaçların etkilerine karşı duyarsızdır.	• Karmaşık ve pahalı, hücrelerin homojen olmayan büyümesi, uzun süreli deneyler için uygun olmayabilir. • Ortamdaki hücre hareketinden kaynaklanan	(Lee ve ark., 2007; Horning ve ark., 2008; Habanjar ve ark., 2021; Kapałczyńska ve ark., 2018)

		hücre agregat oluşumu sergilerler.	
Sferoid Modeller	• Tümör mikro çevresi faktörlerini taklit eder (hipoksi, ilaç direnci), 3B yapı sağlar. • Hücreler klonlanabilir. • Bakım ve genetik manipülasyon kolaylığı sergiler. • Yüksek verimli ilaç taraması için kullanılabilir. • Bazıları çoğalabilir ve orijinal dokuların	• Vaskülarizasyon eksikliği, metastaz ve tümör büyümesini tam olarak yansıtmaz. • Hücreler tarafından aşırı oksijen tüketimi, düşük oksijen geçirgenliği ve sınırlı besin taşınımı sferoid çekirdeğinde hipoksi ve nekroza neden olur.	(Friedrich ve ark., 2009; LaBarbera ve ark., 2012; Gilazieva ve ark., 2020; Gunti ve ark., 2021; Živković ve Opačak-Bernardi, 2025; Habanjar ve ark., 2021)

	histolojik özelliklerinin çoğunu koruyabilir.	Değişken çap ve boyut gösterir.	
Organoid Modeller	- Kendi kendini yenileyebilir, kendi kendini organize edebilir ve taklit ettiği organın işlevselliğini gösterebilir. - Yüksek verimli ilaç taraması için kullanılabilirler .	- Pahalıdır ve ileri düzey teknik bilgi gerektirir. - Canlı ve işlevsel kalmaları uzun süreli kültürlerde zorlaşabilir. - Oluşumları biyolojik olarak değişkenlik gösterir. Aynı hücre kaynağında n bile farklı büyüklükte ve yapıda	(Sato ve ark., 2009; Fiorini ve ark., 2020; Gilazieva ve ark., 2020; Živković ve Opačak-Bernardi, 2025)

		organoidler oluşabilir.	
Hidrojel Bazlı Yapılar ve Mikroakışkan Sistemler	• Yüksek düzeyde hücre canlılığı. • Tümör ilerlemesi, invazyon, anjiyogenez ve terapötik testleri incelenmesine olanak sağlar. • Birden fazla hücrenin birlikte kültürlenmesine izin verir. • İş gücünden tasarruf sağlar.	• Karmaşıklık ve maliyet, hücre büyüme hızı sınırlı olabilir. • Bazen zayıf hücre ve besin dağılımı sergiler. • Daha az gözenekliliğe sahiptir. • Pahalıdır. • Uygulanması çok karmaşıktır. • Profesyonel ekipman ve özel bir tasarım gerektirir.	(Lutolf ve Hubbell, 2005; Zuchowska ve Skorupska, 2022; Habanjar ve ark., 2021)

Ko-Kültür Modelleri ve Çip Üzerinde Tümör Sistemleri	Hücre-hücre etkileşimlerini gerçekçi bir şekilde analiz eder.	Çip üzerinde tümör modelleri pahalı, teknik zorluklar ve özel ekipman gereksinimleri olabilir.	(Katagiri ve ark., 2017; Liu ve ark., 2022)
---	---	--	---

1. Kanser Araştırmalarında Kullanılan *in-vitro* Yöntemler

in-vitro kanser modelleri, yeni tedavilerin yüksek verimle taranması ve kişiselleştirilmiş terapötik stratejilerin doğrulanması için güçlü araçlardır. Ayrıca hastalığın ilerlemesinin gerçek zamanlı olarak takip edilmesine olanak sağlar. Bu modeller, tümör büyümesi ve çoğalması, göç, invazyon, matris yeniden şekillenmesi, uyku hali, intravazasyon, ekstrasvazasyon, anjiyogenez ve ilaç iletimi gibi tümör biyolojisinin çeşitli yönlerini simüle etmek için tasarlanmıştır (Hulkower ve Herber, 2011; Wirtz ve ark., 2011; Infanger ve ark., 2013; Vidi ve ark., 2013). *in-vitro* modeller, geleneksel 2B kültürleri ve tümör dokusunun daha gerçekçi bir temsilini sunan sferoidler ve organoidler gibi 3B hücre kültürlerini içerir (Şekil 1). Ayrıca, bu modeller antikanser ilaçların taranması ve geliştirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Katt ve ark., 2016).



Şekil 1: Kanser Araştırmalarında Kullanılan *in-vitro* Modellerin Sınıflandırılması

1.1. Hücre Kültür Sistemleri

Çeşitli hücre kültürü ortamlarının geliştirilmesi, çok sayıda önemli deneysel çalışmanın önünü açmıştır. Bu  alışmalar arasında hücre çoğalmasının, farklılaşmasının incelenmesi, büyüme faktörlerinin belirlenmesi ve çeşitli hücre tiplerinin normal işleyişinin altında yatan mekanizmaların anlaşılması yer almaktadır. Hücreler

arasındaki ve hücreler ile hücre dışı matris arasındaki etkileşimler de derinlemesine incelenebilir. Ayrıca bu kültürler, aday terapötik moleküllerin yerleşik hastalık modelleri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesine olanak sağlar. Hücre kültürleri, hücresel ve moleküler biyolojide önemli bir araç haline gelmiş ve sağlık, hastalık, ilaç testi, aşı geliştirme ve transplantasyon alanlarında çok sayıda ilerlemeye katkıda bulunmuştur (Koçancı ve Aslim., 2018). *in-vitro* kültür sistemlerinin muazzam potansiyeli, hücre hatlarının karakterizasyonu ve doğrulanmasına, belirli kanser hücresi tiplerinin izolasyonu ve genişletilmesine ve yeni hücre hattı modellerinin oluşturulmasına olanak tanır. Klonojenite, hücre proliferasyonu, apoptoz, adezyon, migrasyon, invazyon, senesens, anjiyogenez ve hücre döngüsü parametreleri gibi çeşitli hücresel parametreleri değerlendirmek için fonksiyonel testler mevcuttur. Diğer yöntemler arasında transfeksiyon, ilaç direnci, immortalizasyon ve *in-vivo* transfer yoluyla hücre modifikasyonu yer almaktadır. Kontaminasyon tespiti ve tedavisi gibi farklı hücre tiplerinin birlikte kültürü de mümkündür (Cree, 2011).

1.1.1. İki Boyutlu (2B) Hücre Kültürleri

2B hücre kültürleri, kanser araştırmalarında en yaygın kullanılan *in-vitro* sistemlerdir (Ryan, 2008). Bu sistemlerde hücreler, plastik veya cam yüzeylerde tek katman halinde büyütülür (Pampaloni ve ark., 2007). Bu yöntem, hücre biyolojisi, ilaç taramaları ve genetik manipülasyonlar açısından önemli avantajlar sunsa da *in vivo* doku

organizasyonunu ve tümör mikro çevresinin karmaşıklığını yansıtmada yetersiz kalmaktadır (Kim, 2005).

1.1.2. Üç Boyutlu (3B) Hücre Kültürleri

3B hücre kültürleri, hücrelerin üç boyutlu bir yapıda büyümesini sağlayarak, *in-vivo* koşulları daha iyi mimikre eder (Lee ve ark., 2007). Bu bağlamda 3B kültürler, hücre-hücre ve hücre-matris etkileşimlerini koruyarak tümörlerin ilaçlara verdiği yanıtı daha doğru bir şekilde yansıtabilir (Horning ve ark., 2008). Özellikle, tümör mikro çevresi ve ilaç direnci gibi süreçleri araştırmak için tercih edilmektedir (Fong ve ark., 2016).

1.1.3. Sferoid ve Organoid Modeller

Sferoidler ve organoidler birçok hücrenin bir araya gelmesiyle oluşan üç boyutlu hücresel yapılardır. Bununla birlikte, kökenlerine, türlerine ve işlevlerine bağlı olarak, bu 3B yapılar şu şekilde ayırt edilir: sferoidler basit üç boyutlu hücresel agregatlara karşılık gelirken, organoidler kendi kendine farklılaşma yeteneklerine sahiptir ve onlara insan organlarına benzer bir organizasyon ve işlevler verir. Her iki model de 3B hücresel araştırmalarda kullanılmasına rağmen, üretim yöntemleri ve hücresel kökenleri bakımından farklılık gösterirler (Simian ve Bissell, 2017).

1.1.3.1. Sferoid Modeller

Sferoidler, süspansiyon halinde büyütülen hücrelerin küresel agregatlarından oluşan üç boyutlu hücre kültürleridir (Gilazieva ve ark., 2020; Friedrich ve ark., 2009). Geleneksel 2B modellerle karşılaştırıldığında bu yaklaşım, hücre etkileşimlerinin daha verimli bir şekilde kurulmasına ve analiz edilmesine olanak tanıma avantajı sunar. Genellikle destek olarak hücre dışı matris olmadan kültürlenen sferoidler, nispeten sınırlı yapısal karmaşıklık sergiler. Bunlar tümör dokusu, embriyonik cisimler, hepatositler, sinir dokusu veya meme bezleri gibi çeşitli hücre tiplerinden oluşan basit hücre kümeleridir (Gunti ve ark., 2021). Ayrıca, tümör sferoidleri genellikle kemoterapötik ilaçlar ve radyasyon tedavisi gibi antikanser tedavilerine karşı artan direnç gösterir.

Bu nedenle, kanser hücresi göçü ve istilas çalışmaları ve yeni ilaçların taranmasında yaygın olarak kullanılırlar (Nath ve Devi, 2016). Kendi kendine bir araya gelememeleri veya yenilenememeleri nedeniyle, sferoidlerin organoidlerden daha az biyoyumlu olduğu düşünülmektedir (Zanoni ve ark., 2020). Ayrıca bu modeller, hipoksi, besin gradyanları ve ilaç direnci gibi tümör mikro çevresi faktörlerini daha iyi taklit etmektedir (LaBarbera ve ark., 2012). Ancak, vaskülarizasyon eksikliği nedeniyle tümör büyümesi ve metastaz süreçlerini tam olarak yansıtamamaktadırlar (Costa ve ark., 2016).

1.1.3.2. Organoid Modeller

Organoidler, kök hücrelerden veya primer tümör dokularından türetilen, kendi kendini organize eden ve kompleks 3B yapılardır (Sato ve ark., 2009). Hasta spesifik özellikler taşıdıkları için bireyselleştirilmiş tıp uygulamalarında önemli bir rol oynamaktadırlar (Fiorini ve ark., 2020). Organoidler, ilaç taramalarında ve genetik çalışmalarında oldukça etkili bir model olarak öne çıkmaktadır (Bleijs ve ark., 2019).

Organoidler, yapısal karmaşıklıkları nedeniyle organ gelişimini *in-vitro* olarak yeniden üreterek, özellikle beyin gibi rejeneratif kapasitesi çok az olan veya hiç olmayan organlarda organogenez, genetik ve patolojileri incelemek için onları değerli araçlar haline getirir (Bartfeld ve ark., 2015; Garcez ve ark., 2016; Takebe ve ark., 2013; Dutta ve Clevers, 2017; Clevers, 2016). Bununla birlikte, organoid terimi genellikle kullanılan hücresel kökene göre uyarlanır, özellikle de bu yapılar kanser kök hücrelerinden türetildiğinde tümör organoidleri ortaya çıkar. Normal hücrelerin aksine, tümör büyümesinde, tedaviye dirençte ve tümör içindeki kanser hücrelerinin fenotipik çeşitliliğinde kilit rol oynayan kanser kök hücreleri, süresiz olarak kanser progenitör hücreleri üretme yeteneğine sahiptir ve bu da onlara kanser ilerlemesi ve nüksü sırasında kendini yenileme potansiyeli verir. Farklılaşma yetenekleri, yüksek intratümöral heterojenite de dahil olmak üzere tümör dokularının spesifik özelliklerini taklit etmelerini sağlar (Lin ve

ark., 2014; Al-Hajj ve ark., 2003; Singh ve ark., 2003; Bonnet ve Dick, 1997). Sferoidlerden daha karmaşık olan kanser organoidleri, orijinal tümör dokularına özgü histolojik ve genetik özellikleri daha sadık bir şekilde yeniden üretir (Sato ve ark., 2009; Schutgens ve Clevers, 2020).

1.1.4. Hidrojel Bazlı Yapılar ve Mikroakışkan Sistemler

Hidrojeller, hücre dışı matrise benzer mekanik özellikler gösteren biyo malzemelerdir (Lutolf ve Hubbell, 2005). Bu sistemler, hücrelerin biyokimyasal sinyallere yanıt vermesini sağlayarak, fizyolojik ortamlar oluşturur. Ayrıca hücre dışı matriksin mekanik ve biyokimyasal özelliklerini taklit etme kapasitesine sahiptir (Lutolf & Hubbell, 2005). Bu özellikleri sayesinde, hücre kültürü, doku mühendisliği ve rejeneratif tıp alanlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. (Caliari & Burdick, 2016).

Mikroakışkan sistemleri ise mikrometre ölçeğinde kanallar aracılığıyla sıvıların yönlendirilmesini sağlayan ve hücre davranışlarını daha hassas koşullar altında modellemeye imkân tanıyan platformlardır. Özellikle kanser hücrelerinin vasküler sistemle etkileşimlerini incelemek için geliştirilmiştir (Zuchowska ve Skorupska, 2022).

1.1.5. Ko-Kültür Modelleri ve Çip Üzerinde Tümör Sistemleri

Ko-kültür sistemleri, tümör hücrelerini stromal veya immune hücrelerle birlikte büyüterek, hücre-hücre etkileşimlerini analiz etmeye olanak tanır (Katagiri ve ark., 2017). Aynı ortamda hücre-hücre temasıyla ya da transwell sistemleri ile hücreler arasında fiziksel temas

olmadan uygulanabilir. Bu yöntemler sayesinde, sitokin salınımı, matriks yeniden düzenlenmesi ve ilaç yanıtları gibi faktörler daha doğru şekilde analiz edilebilir (Nunes et al., 2019).

Tümör-çip sistemleri, mikroakışkan teknolojilere dayanan, biyomühendislik temelli modellerdir. Bu platformlar, hücrelerin üç boyutlu kültürünü, kontrollü sıvı akışı altında gerçekleştirme kapasitesine sahiptir. (Hassell et al., 2017). Dahası tümör metastazı, ilaç yanıtları ve bağışıklık hücre etkileşimlerini incelemek için geliştirilmiş ileri teknolojilerdir (Liu ve ark., 2022).

2. Sonuç ve Gelecek Perspektifleri

Kanser araştırmalarında kullanılan *in-vitro* modeller, hastalığın moleküler mekanizmalarını anlamada ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde kritik rol oynamaktadır (Edmondson ve ark., 2014). Geleneksel 2B kültür sistemleri belirli avantajlara sahip olsa da sınırlamaları nedeniyle kanser biyolojisinin karmaşık yapısını tam olarak yansıtamamaktadır. Bu bağlamda 3B modeller, organoidler ve mikroakışkan sistemler, kanser biyolojisini daha iyi temsil eden ileri teknolojiler sunmaktadır (Fong ve ark., 2016). Özellikle tümör heterojenitesinin modellenmesi, ilaçlara karşı direnç mekanizmalarının anlaşılması ve immün sistemle olan etkileşimlerin incelenmesi açısından bu gelişmiş sistemler benzersiz avantajlar sunmaktadır. Bununla birlikte, *in-vitro* modellerin klinik gerçekliği yansıtabilmesi için biyofiziksel, biyokimyasal ve genetik düzeyde daha fazla karmaşıklık içermesi gerektiği açıktır. Gelecekte, kişiselleştirilmiş tıp

uygulamalarının gelişimiyle birlikte, hasta kaynaklı *in-vitro* tümör modellerinin daha fazla önem kazanacağı öngörülmektedir (Teriyapirom ve ark., 2021). Bu modeller, hem bireyselleştirilmiş tedavi seçeneklerinin test edilmesinde hem de hedefe yönelik ilaç geliştirme süreçlerinde önemli katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Al-Hajj, M., Wicha, M. S., Benito-Hernandez, A., Morrison, S. J., & Clarke, M. F. (2003). Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100 (7), 3983-3988.
- Bartfeld, S., Bayram, T., van de Wetering, M., Huch, M., Begthel, H., Kujala, P., Clevers, H. (2015). In-vitro expansion of human gastric epithelial stem cells and their responses to bacterial infection. *Gastroenterology*, 148(1), 126-136.
- Bleijs, M., van de Wetering, M., Clevers, H., & Drost, J. (2019). Xenograft and organoid model systems in cancer research. *The EMBO journal*, 38(15), e101654.
- Bonnet, D., & Dick, J. E. (1997). Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nature medicine*, 3(7), 730-737.
- Caliari, S. R., & Burdick, J. A. (2016). A practical guide to hydrogels for cell culture. *Nature methods*, 13(5), 405-414.
- Clevers, H. (2016). Modeling development and disease with organoids. *Cell*, 165(7), 1586-1597.
- Costa, E. C., Moreira, A. F., de Melo-Diogo, D., Gaspar, V. M., Carvalho, M. P., & Correia, I. J. (2016). 3D tumor spheroids: an

overview on the tools and techniques used for their analysis. *Biotechnology advances*, 34(8), 1427-1441.

Cree, I. A. (Ed.). (2011). *Cancer cell culture: Methods and protocols* (p. 426). Totowa, NJ: Humana Press.

Dutta, D., Heo, I., & Clevers, H. (2017). Disease modeling in stem cell-derived 3D organoid systems. *Trends in molecular medicine*, 23(5), 393-410.

Edmondson, R., Broglie, J. J., Adcock, A. F., & Yang, L. (2014). Three-dimensional cell culture systems and their applications in drug discovery and cell-based biosensors. *Assay and drug development technologies*, 12(4), 207-218.

Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International journal of cancer*, 149(4), 778-789.

Fiorini, E., Veghini, L., & Corbo, V. (2020). Modeling cell communication in cancer with organoids: making the complex simple. *Frontiers in cell and developmental biology*, 8, 166.

Fong, E. L., Wan, X., Yang, J., Morgado, M., Mikos, A. G., Harrington, D. A., ... & Farach-Carson, M. C. (2016). A 3D in-vitro model of patient-derived prostate cancer xenograft for controlled interrogation of in vivo tumor-stromal interactions. *Biomaterials*, 77, 164-172.

- Friedrich, J., Seidel, C., Ebner, R., & Kunz-Schughart, L. A. (2009). Spheroid-based drug screen: considerations and practical approach. *Nature protocols*, 4(3), 309-324.
- Garcez, P. P., Loiola, E. C., Madeiro da Costa, R., Higa, L. M., Trindade, P., Delvecchio, R., ... & Rehen, S. K. (2016). Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Science*, 352(6287), 816-818.
- Gilazieva, Z., Ponomarev, A., Rutland, C., Rizvanov, A., & Solovyeva, V. (2020). Promising applications of tumor spheroids and organoids for personalized medicine. *Cancers*, 12(10), 2727.
- Gunti, S., Hoke, A. T., Vu, K. P., & London Jr, N. R. (2021). Organoid and spheroid tumor models: techniques and applications. *Cancers*, 13(4), 874.
- Habanjar, O., Diab-Assaf, M., Caldefie-Chezet, F., & Delort, L. (2021). 3D cell culture systems: tumor application, advantages, and disadvantages. *International journal of molecular sciences*, 22(22), 12200.
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, 144(5), 646-674.
- Hassell, B. A., Goyal, G., Lee, E., Sontheimer-Phelps, A., Levy, O., Chen, C. S., & Ingber, D. E. (2017). Human Organ Chip Models Recapitulate Orthotopic Lung Cancer Growth, Therapeutic

Responses, and Tumor Dormancy In-vitro. *Cell Reports*, 21(2), 508–516.

Holohan, C., Van Schaeybroeck, S., Longley, D. B., & Johnston, P. G. (2013). Cancer drug resistance: an evolving paradigm. *Nature Reviews Cancer*, 13(10), 714-726.

Horning, J. L., Sahoo, S. K., Vijayaraghavalu, S., Dimitrijevic, S., Vasir, J. K., Jain, T. K., ... & Labhasetwar, V. (2008). 3-D tumor model for in-vitro evaluation of anticancer drugs. *Molecular pharmaceutics*, 5(5), 849-862.

Hulkower, K. I., & Herber, R. L. (2011). Cell migration and invasion assays as tools for drug discovery. *Pharmaceutics*, 3(1), 107-124.

Infanger, D. W., Cho, Y., Lopez, B. S., Mohanan, S., Liu, S. C., Gursel, D., ... & Fischbach, C. (2013). Glioblastoma stem cells are regulated by interleukin-8 signaling in a tumoral perivascular niche. *Cancer research*, 73(23), 7079-7089.

Kapałczyńska, M., Kolenda, T., Przybyła, W., Zajączkowska, M., Teresiak, A., Filas, V., ... & Lamperska, K. (2018). 2D and 3D cell cultures—a comparison of different types of cancer cell cultures. *Archives of medical science*, 14(4), 910-919.

Katagiri, W., Sakaguchi, K., Kawai, T., Wakayama, Y., Osugi, M., & Hibi, H. (2017). A defined mix of cytokines mimics conditioned medium from cultures of bone marrow-derived mesenchymal stem

cells and elicits bone regeneration. *Cell proliferation*, 50(3), e12333.

Katt, M. E., Placone, A. L., Wong, A. D., Xu, Z. S., & Searson, P. C. (2016). In-vitro tumor models: advantages, disadvantages, variables, and selecting the right platform. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 4, 12.

Kim, J. B. (2005, October). Three-dimensional tissue culture models in cancer biology. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 15, No. 5, pp. 365-377). Academic Press.

KOÇANCI, F. G., & ASLIM, B. (2018). Üç Boyutlu Hücre Kültürü Modelleri ve Uygulamaları. *Türkiye Klinikleri Veterinary Sciences-Pharmacology and Toxicology-Special Topics*, 4(3), 8-14.

LaBarbera, D. V., Reid, B. G., & Yoo, B. H. (2012). The multicellular tumor spheroid model for high-throughput cancer drug discovery. *Expert opinion on drug discovery*, 7(9), 819-830.

Langhans, S. A. (2018). Three-dimensional in-vitro cell culture models in drug discovery and drug repositioning. *Frontiers in pharmacology*, 9, 6.

Lee, G. Y., Kenny, P. A., Lee, E. H., & Bissell, M. J. (2007). Three-dimensional culture models of normal and malignant breast epithelial cells. *Nature methods*, 4(4), 359-365.

Lin, Y. C., Murayama, Y., Hashimoto, K., Nakamura, Y., Lin, C. S., Yokoyama, K. K., & Saito, S. (2014). Role of tumor suppressor genes in the cancer-associated reprogramming of human induced pluripotent stem cells. *Stem cell research & therapy*, 5, 1-9.

Liu, X., Su, Q., Zhang, X., Yang, W., Ning, J., Jia, K., ... & Zhang, D. (2022). Recent advances of organ-on-a-chip in cancer modeling research. *Biosensors*, 12(11), 1045.

Lutolf, M. P., & Hubbell, J. A. (2005). Synthetic biomaterials as instructive extracellular microenvironments for morphogenesis in tissue engineering. *Nature biotechnology*, 23(1), 47-55.

McCauley, H. A., & Wells, J. M. (2017). Pluripotent stem cell-derived organoids: using principles of developmental biology to grow human tissues in a dish. *Development*, 144(6), 958-962.

Nath, S., & Devi, G. R. (2016). Three-dimensional culture systems in cancer research: Focus on tumor spheroid model. *Pharmacology & therapeutics*, 163, 94-108.

Nunes, A. S., Barros, A. S., Costa, E. C., Moreira, A. F., & Correia, I. J. (2019). 3D tumor spheroids as in-vitro models to mimic in vivo human solid tumors resistance to therapeutic drugs. *Biotechnology and bioengineering*, 116(1), 206-226.

Nunes, S. S., Miklas, J. W., Liu, J., Aschar-Sobbi, R., Xiao, Y., Zhang, B., ... & Radisic, M. (2019). Biowire: A platform for

maturation of human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Nature Methods*, 10(8), 781–787.

Pampaloni, F., Reynaud, E. G., & Stelzer, E. H. (2007). The third dimension bridges the gap between cell culture and live tissue. *Nature reviews Molecular cell biology*, 8(10), 839-845.

Ryan, J. A. (2008). Introduction to animal cell culture. *Technical Bulletin*.

Sato, T., Vries, R. G., Snippert, H. J., Van De Wetering, M., Barker, N., Stange, D. E., ... & Clevers, H. (2009). Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in-vitro without a mesenchymal niche. *Nature*, 459(7244), 262-265.

Schutgens, F., & Clevers, H. (2020). Human organoids: tools for understanding biology and treating diseases. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 15(1), 211-234.

Simian, M., & Bissell, M. J. (2017). Organoids: a historical perspective of thinking in three dimensions. *Journal of Cell Biology*, 216(1), 31-40.

Singh, S. K., Clarke, I. D., Terasaki, M., Bonn, V. E., Hawkins, C., Squire, J., & Dirks, P. B. (2003). Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer research*, 63(18), 5821-5828.

Spence, J. R., Mayhew, C. N., Rankin, S. A., Kuhar, M. F., Vallance, J. E., Tolle, K., ... & Wells, J. M. (2011). Directed differentiation of

human pluripotent stem cells into intestinal tissue in-vitro. *Nature*, 470(7332), 105-109.

Takebe, T., Sekine, K., Enomura, M., Koike, H., Kimura, M., Ogaeri, T., ... & Taniguchi, H. (2013). Vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant. *Nature*, 499(7459), 481-484.

Teriyapirom, I., Batista-Rocha, A. S., & Koo, B. K. (2021). Genetic engineering in organoids. *Journal of Molecular Medicine*, 99(4), 555-568.

Vidi, P. A., Bissell, M. J., & Lelièvre, S. A. (2013). Three-dimensional culture of human breast epithelial cells: the how and the why. *Epithelial Cell Culture Protocols: Second Edition*, 193-219.

Wirtz, D., Konstantopoulos, K., & Searson, P. C. (2011). The physics of cancer: the role of physical interactions and mechanical forces in metastasis. *Nature Reviews Cancer*, 11(7), 512-522.

Zanoni, M., Cortesi, M., Zamagni, A., Arienti, C., Pignatta, S., & Tesei, A. (2020). Modeling neoplastic disease with spheroids and organoids. *Journal of hematology & oncology*, 13, 1-15.

Živković, Z., & Opačak-Bernardi, T. (2025). An Overview on Spheroid and Organoid Models in Applied Studies. *Sci*, 7(1), 27.

Zuchowska, A., & Skorupska, S. (2022). Multi-organ-on-chip approach in cancer research. *Organs-on-a-Chip*, 4, 100014.

BÖLÜM 4

SOLUNUM SAĞLIĞINDA BAĞIRSAK-AKCIĞER EKSENİ: MİKROBİYOTA ARACILI İMMÜN MODÜLASYON YOLLARI

Dr. Pınar Ellergezen

GİRİŞ

İnsan mikrobiyotası, vücut içi ve yüzeylerinde bulunan mikroorganizmalardan oluşan kompleks bir ekosistem olup, sistemik sağlığın korunmasında ve homeostazın sürdürülmesinde temel bir rol üstlenmektedir. Trilyonlarca kommensal bakteri, mantar, virüs ve arkea; gastrointestinal sistem (GIS), solunum yolu, deri ve diğer mukozal yüzeyleri kolonize eder (Aggarwal vd., 2022). Bu mikroorganizmalar pasif yolcular olmanın ötesinde, beslenme, metabolizma ve özellikle bağışıklık fonksiyonunu etkileyen dinamik bir konak-mikrop simbiyozuna katılırlar. Dengeli bir mikrobiyota kompozisyonu, sağlıklı bir fizyolojik homeostaz ile yakından ilişkilidir (Bilgin ve Hancı, 2023). Öte yandan, mikrobiyal çeşitlilikteki bozulmalar ve disbiyozis; enflamatuvar bağırsak hastalıkları ve alerjik reaksiyonlardan, metabolik sendrom ve nörodejeneratif hastalıklara kadar geniş bir yelpazede çeşitli patofizyolojik durumlarla ilişkilendirilmiştir. Mikrobiyotanın etkisi yalnızca bulunduğu lokal bölgeyle sınırlı değildir; giderek artan kanıtlar, bağırsağın bağışıklık, sinir, endokrin ve metabolik yollar aracılığıyla uzak organlarla da geniş bir etkileşim içinde olduğunu göstermektedir. Bu durumun en belirgin

örneklerinden biri, bağırsak mikroplarının pulmoner bağışıklığı ve tam tersini etkileyebildiği iki yönlü bir iletişim ağı olan “bağırsak–akciğer eksenini”dir (Shen ve ark., 2025). Bağırsak mikrobiyomundaki değişiklikler, solunum sağlığı üzerinde uzun vadeli etkiler oluşturabilir ve bireyin akciğer hastalıklarına yatkınlığını veya iyileşme sürecini şekillendirebilir.

Astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi kronik solunum hastalıklarının yanı sıra, pnömoni ve COVID-19 gibi akut enfeksiyonların küresel ölçekte oluşturduğu yüksek morbidite ve mortalite göz önünde bulundurulduğunda, gastrointestinal mikrobiyotanın sistemik immün yanıtlar üzerindeki düzenleyici rolü aracılığıyla pulmoner fizyopatolojiyi nasıl etkilediğine yönelik bilimsel ilgi giderek artmaktadır (Li, Li ve Zhou, 2024). Bu bölüm, bağırsak–akciğer ekseninin solunum sağlığındaki rolüne dair kapsamlı bir genel bakış sunmaktadır. İlk olarak bağırsak mikrobiyotasının bağışıklık sisteminin eğitilmesindeki rolü tanıtılmakta, ardından bağırsak–akciğer etkileşiminin fizyolojik ve immünolojik temelleri ele alınmaktadır. Astım, KOAH, pnömoni ve COVID-19 gibi belirli solunum hastalıklarında mikrobiyota aracılı etkiler, kısa zincirli yağ asitleri (SCFA’lar) ve endotoksin (LPS) gibi mikrobiyal metabolitlerin akciğer bağışıklığı üzerindeki etkileri incelenmektedir. Son olarak, probiyotikler, prebiyotikler ve dışkı mikrobiyota nakli gibi mikrobiyotayı hedef alan terapötik müdahaleler ile gelecekteki klinik uygulamalar ele alınacaktır. Güncel bulguların senteziyle, mikrobiyota manipülasyonunun solunum sağlığını desteklemek ve akciğer

hastalıklarını tedavi etmek için yeni bir strateji hâline gelebileceği vurgulanmaktadır. Amaç, bu bağışıklık merkezli bağırsak–akciğer eksenini hakkında mevcut bilgileri aydınlatmak ve pulmonoloji alanında mikrobiyom odaklı yaklaşımlara yönelik daha fazla araştırmaya ilham vermektir.

Bağırsak Mikrobiyotası ve Bağışıklık Sisteminin Modülasyonu

Gastrointestinal sistem, insan vücudundaki en yoğun ve çeşitli mikrobiyal ekosistemi barındırmakta olup, bu mikrobiyal topluluk ile konak bağışıklık sistemi arasındaki etkileşim hem doğumdan itibaren başlayan yakın bir ilişkiyi hem de yaşam boyu süregelen dinamik bir karşılıklı etkileşimi ifade etmektedir. Yaşamın ilk günlerinden itibaren, kolonize olan mikroorganizmalar bağışıklık yapılarının ve fonksiyonlarının olgunlaşmasını yönlendirir. Mikropsuz (germ-free, steril) hayvanlarla yapılan çalışmalar bu durumu çarpıcı biçimde ortaya koymaktadır: Steril farelerde immün organların gelişimi yetersiz olup, immün aktivite düşük ve immün hücre popülasyonları dengesizdir; bu durum, konvansiyonel farelerle karşılaştırıldığında oldukça belirgin bulunmuştur (Yoo vd, 2020). Kommensal mikroorganizmalar tarafından sağlanan sürekli antijenik uyarının yokluğunda, bağırsakla ilişkili lenfoid dokuların (GALT) gelişimi yeterli düzeyde gerçekleşmemekte; bu durum, sistemik bağışıklık sisteminin olgunlaşmasını engelleyerek immün yanıtın dengesiz ve yetersiz kalmasına neden olmaktadır. Buna karşılık, normal mikrobiyota (ya da belirli mikrobiyal sinyaller) ile yapılan kolonizasyon bu eksikliklerin çoğunu düzeltebilmekte; bu da mikrobiyal maruziyetin doğru bağışıklık

eğitimi için gerekli olduğunu göstermektedir. Nitekim, kommensal mikrobiyota hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklığın eğitilmesi ve kalibrasyonunda kritik roller üstlenmekte; bağışıklık hücrelerine zararsız antijenlere tolerans göstermeyi öğretirken patojenlere karşı tetikte kalmayı sağlamaktadır (Rhee ve ark., 2004). Bağışsak bakterilerine ait moleküller, bağışsaktaki bağışıklık hücrelerinde yer alan desen tanıma reseptörlerini (rneğin, Toll-benzeri reseptörler) aktive ederek sitokin üretimini ve sistemik bağışıklık yanıtlarını indükler. Ayrıca, daha sonra ayrıntılı olarak ele alınacak olan kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar) gibi mikrobiyal metabolitler, T hücrelerinin farklılaşmasını ve makrofajların aktivasyon durumunu etkileyerek bağışıklık sistemini ihtiyaçlara göre düzenleyici ya da efektör profillere yönlendirebilir (Tian ve ark., 2024).

Özellikle, bağışsak immün sistemi mukozal bağışıklığın temel eğitim alanlarından biridir. Standart bir mukozal bağışıklık sisteminden bahsedilmesi, bağışsakta aktive olan immün sistem hücrelerinin akciğerler de dhil olmak üzere diğer mukozal bölgelere taşınabileceği anlamına gelir (Wiertsema ve ark., 2021). Örneğin, intestinal Peyer plaklarında oluşan IgA reten B hücreleri ve bellek T hücreleri lenfatik ve kan dolaşımı aracılığıyla solunum yoluna g ederek akciğer bağışıklık denetiminde görev alabilir. Bu bağlamda, sağlıklı ve dengeli bir bağışsak kommensal mikroorganizma topluluğu, yalnızca bağışsak mukozasında değil, aynı zamanda dolaşımdaki immün hücreler ve sitokinler aracılığıyla uzak organlarda da bağışıklık homeostazının sürdürülmesinde kritik bir rol oynamaktadır (Zheng, Liwinski ve

Elinav, 2020). Bağırsakta mikrobiyota tarafından indüklenen düzenleyici T hücreleri (Treg'ler), sistemik olarak akciğerlerde Treg aktivitesini arttırabilir; bu da solunum yollarında immün toleransı destekleyerek aşırı enflamasyonu önler. Buna karşılık, Treg indüksiyonunu sağlayan faydalı mikropların kaybı gibi pro-enflamatuvar bağışıklık yönelimine neden olan bağırsak mikrobiyotasındaki olası bozulmalar, akciğerlerde uygunsuz bir ortama zemin hazırlayabilir (Pandiyen ve ark., 2019). Araştırmacılar, mikrobiyal disbiyozisin sıklıkla bağışıklık disfonksiyonu (tolerans kaybı ve artmış enflamasyon) ile birlikte görüldüğünü ve bunun alerjiler, otoimmün hastalıklar ve astım gibi akciğer hastalıklarının gelişimine katkıda bulunduğunu belirtmektedir. Bu bağlamda, erken yaşamda ortaya çıkan bağırsak mikrobiyomu bozulmaları (örneğin antibiyotik kullanımı ya da formül mamayla beslenme) ile çocuklukta alerjik hava yolu hastalığı ve astım gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Berbers ve ark., 2016). Elde edilen bulgular, bebeklik döneminde mikrobiyotaya bağlı olarak gelişen uygun immün eğitimin, solunum sağlığının korunmasında önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Öte yandan, düşük çeşitlilik gösteren veya dengesiz bir mikrobiyal kompozisyon, bağışıklık sisteminin tolerans gelişimini engelleyerek, atopik hastalıklar ve aşırı duyarlılık tepkilerine yatkınlığı arttırabilir.

Bağırsak mikrobiyotası, bağışıklığın olgunlaşması ve işlevselliğinin merkezî bir düzenleyicisidir. Bağırsak immün hücreleriyle sürekli etkileşim hâlinde olan kommensaller, immün yanıtları düzenler; aşırı

enflamasyonu baskılayarak enfeksiyonlarla mücadeleye hazır bir denge oluşturur. Bu etkiler, sistemdeki immün bileşenler aracılığıyla bağırsağın ötesine geçerek sistemik enflamatuvar dengeyi etkiler ve dolayısıyla akciğerleri de kapsar (Yoo ve ark., 2020). Sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotası, dengeli sistemik bağışıklığı destekler. Buna karşılık, disbiyozis bu dengeyi kronik düşük dereceli enflamasyona ya da zayıf savunmaya kaydırabilir. İmmün sistemdeki bu iletişim, bağırsak–akciğer ekseninin temelini oluşturur: Bağırsak mikrobiyomunun durumu, bağışıklık sisteminin solunum yollarında nasıl tepki vereceğini şekillendirebilir. Bir sonraki bölümde, bu bağırsak–akciğer iletişiminin mekanizmalarını daha derinlemesine inceleyecek; mikrobiyal aktivitenin bağırsaktan akciğere immün sonuçlara nasıl dönüştüğünü açıklayan anatomik ve moleküler yolları ele alacağız.

Bağırsak–Akciğer Ekseninin Fizyolojik ve İmmünolojik Temeli

Bağırsak–akciğer eksenini, bağırsak ve solunum yolu arasında fizyolojik ve bağışıklıkla ilişkili çift yönlü bir iletişim ağına karşılık gelir. Fiziksel olarak uzak olmalarına rağmen, bu iki sistemin birbiriyle etkileşim hâlinde olmasını sağlayan çeşitli yollar vardır (Niazi & Magoola, 2023). Bu etkileşimin temel bileşenlerinden biri, lenfatik ve dolaşım sistemleri aracılığıyla gerçekleşen immün sistem hücresi dolaşımıdır. Bağırsaktaki mikroplar, bağırsakla ilişkili lenfoid dokudaki lokal bağışıklık hücrelerini (dendritik hücreler, T ve B lenfositleri) uyarır ve bu aktive olmuş hücreler, mezenterik lenfatik damarlar üzerinden torasik kanala ve ardından sistemik dolaşıma geçebilir. Bu

hücreler nihayetinde akciğer mukozasına göç edebilir. Böylece, bağırsakta başlatılan bir immün yanıt (örneğin bir mikroorganizmaya karşı IgA üretimi veya bellek T hücresi oluşumu), hava yollarında da mukozal bağışıklık kazandırabilir (Brown, Bashir & Zeng, 2025). Buna göre oral aşıların veya probiyotiklerin solunum savunmalarını güçlendirdiğini gösteren çalışmalar bu ortak mukozal bağışıklık sistemini ve lenfositlerin paylaştığı homing reseptörlerini desteklemektedir. Tersine, akciğerdeki enflamasyon da sistemik olarak immün hücrelerin dağılımını ve sitokin profillerini etkileyerek bağırsaktaki homeostazı bozabilir.

Bağırsak–akciğer ekseninin bir diğer önemli yolu, mikrobiyal ürünlerin ve metabolitlerin kan yoluyla taşınmasıdır. Bağırsak bariyeri, özellikle geçirgenliğin arttığı (leaky gut) durumlarda, mikrobiyal yapılar ve metabolitlerin kana geçmesine izin verir. Bu dolaşımdaki mikrobiyal ürünler akciğerlere ulaşarak pulmoner hücreleri modüle edebilir (Dang & Marsland, 2019). Örneğin, Gram-negatif bağırsak bakterilerinden köken alan endotoksin (lipopolisakkarit, LPS) genellikle kanda düşük seviyelerde saptanır; disbiyozis ya da yüksek yağlı diyetlerde ise bu düzey artar (metabolik endotoksemi). LPS, akciğerlere ulaştığında alveolar makrofajlar ve hava yolu epitel hücrelerinde yer alan TLR4'e bağlanarak pro-enflamatuvar sinyalleri tetikler ve akciğer immünitesini etkiler (Fuke ve ark., 2019). Kronik düşük dereceli endotoksemi, obezite ve KOAH'ta sistemik enflamasyona yol açmakta ve bağırsak geçirgenliği ile akciğer enflamasyonu arasında bir bağ kurmaktadır. Tersine, bağırsakta üretilen

faydalı mikrobiyal metabolitler de dolaşım yoluyla akciğerlere ulaşabilir. Bunların başında, bağırsak anaerobları tarafından diyet lifi fermentasyonu ile üretilen kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar) (asetat, propiyonat ve bütirat) gelir. SCFA'lar kana kolayca geçer ve akciğer dokularında ölçülebilir; burada immünomodülatör etkilere sahiptirler (örneğin, immün hücreler üzerindeki G-protein bağlantılı reseptörleri aktive ederler ya da histon deasetilaz inhibitörü gibi davranarak enflamatuvar gen ekspresyonunu baskırlarlar). Bu açıdan, SCFA üretimini artıran yüksek lifli bir diyet, akciğerlerde anti-enflamatuvar bir ortam oluşturabilir (Xu, Moore & Pluznick, 2023). Tersine, liften yoksun bir diyet, SCFA üretiminin azalmasına ve hava yolu enflamasyonunun artmasına yol açabilir. Bu metabolit etkileri bir sonraki bölümde ayrıntılı biçimde ele alınacaktır.

Anatomik açıdan da bağırsak ve akciğerler mezenterik lenfatik sistem ve portal dolaşım yoluyla bağlantılıdır. Portal ven, bağırsaktan gelen mikrobiyal metabolitleri doğrudan karaciğere taşır ve ardından sistemik dolaşıma geçirerek akciğer dolaşımına ulaşmasını sağlar. Ayrıca, vagus siniri bağırsak ile akciğer arasında beyin-bağırsak ekseninde nöral iletişim sağlar (Ying ve ark., 2022). Ancak bu ekseninde sinirsel mekanizmalar, immün ve humoral yollar kadar iyi anlaşılmış değildir. Özellikle bazı patolojik koşullarda, gerçek mikroorganizmalar bile translokasyona uğrayabilir: ağır hastalık ya da mekanik ventilasyon durumlarında, bağırsak bakterileri kana geçebilir ya da orofaringeal içerikler akciğere aspirasyonla ulaşabilir. Sepsis ya da ventilatör ilişkili pnömoni gibi durumlarda, hastaların akciğerlerinde

bağırsak kökenli bakterilerin tanımlanmış olması, bu anatomik sınırların bozulmasıyla mikropların doğrudan akciğerlere ulaşabileceğini göstermektedir. Daha hafif durumlarda dahi, bakteri hücre duvarı parçaları, metabolitler ve çözünür antijenler gibi mikrobiyal bileşenler sürekli olarak bağırsak ve akciğer ortamları arasında geçiş halindedir. Yakın tarihli bir derleme, bağırsak–akciğer mikrobiyal etkileşimini dört ana başlıkta sınıflandırmıştır: (1) mikrobiyal ürünlerin ya da mikropların doğrudan bağırsaktan akciğerlere göçü, (2) LPS veya peptidoglikan gibi mikrobiyal bileşenlerin akciğer bağışıklığını uyarması, (3) SCFA gibi mikrobiyal metabolitlerin dolaşımla taşınarak bağışıklık yanıtlarını şekillendirmesi ve (4) iki organ arasında bağışıklık hücresi göçü ile oluşan immünolojik bağlantı (Kim, Seo, S & Kweon, 2024). Bu mekanizmaların tümü, bağırsak mikrobiyotası ile akciğer savunması arasında sürekli bir diyalog sağlamaktadır.

Bu eksenin çift yönlü olması önemlidir. Nasıl ki bağırsak mikropları akciğer bağışıklığını etkiliyorsa, solunum yolu enfeksiyonları veya enflamasyonu da bağırsak mikrobiyotasını değiştirebilir. Örneğin, şiddetli influenza ya da COVID-19 enfeksiyonları, bağırsak mikrobiyotasında kompozisyonel ve çeşitlilik açısından değişikliklere yol açabilir. Akciğer enfeksiyonları sırasında artan sistemik sitokin düzeyleri, bağırsak motilitesini yavaşlatabilir ve geçirgenliği artırarak bağırsak ekosistemini bozabilir. Akciğer enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılan antibiyotikler de bağırsak florasını olumsuz etkiler. Dolayısıyla, akciğer hastalıkları ikincil bir bağırsak disbiyozisine neden

olabilir ve bu durum, bir kısır döngüyle akciğer sorunlarını daha da kötüleştirebilir (Wang ve ark., 2023). Bu iki yönlü ilişki klinik olarak da gözlemlenmiştir: kronik akciğer hastalığı olan bireylerde sıklıkla eşlik eden gastrointestinal problemler ya da değişmiş bağırsak mikrobiyotası tespit edilmekte; öte yandan enflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) olan bireylerde pulmoner enflamasyon riski artmaktadır. Bu nedenle, bağırsak–akciğer eksenini, farklı organları tek bir entegre bağışıklık ağı olarak ele alan sistem immünolojisi perspektifini temsil eder.

Özetle, bağırsak–akciğer ekseninin fizyolojik temeli; bağışıklık hücrelerinin ortak yolları, mikrobiyal sinyallerin dolaşımına taşınması ve mukozal bağışıklığın bağlantılı yapısıdır. Bağışıklık hücreleri ve mikrobiyal ürünler aracılığıyla gerçekleşen iletişim, bağırsakta yerleşik mikroorganizmaların uzaktan da olsa akciğer immün yanıtlarını şekillendirmesine olanak tanır. Sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotası, akciğerlerde dengeli bağışıklık gözetimini desteklerken; disbiyozis ya da bağırsak bariyerinde bozulma, enflamatuvar sinyallerin taşınmasına ve akciğer patolojilerine yatkınlığa yol açabilir. Bir sonraki bölümde, bu eksenin çeşitli solunum hastalıklarındaki yansımaları ele alınacaktır.

Solunum Hastalıklarında Mikrobiyota Aracılı Etkiler

Bağırsak Mikrobiyotası ve Astım

Astım, sıklıkla yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkan kronik, enflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır ve giderek artan sayıda kanıt, hastalığın gelişimi ve şiddetinin bağırsak mikrobiyota

kompozisyonuyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Astıma özgü bağışıklık disfonksiyonu (özellikle T helper 2 (Th2) hücre yanıtlarının ve IgE üretiminin artması) bebeklikteki mikrobiyal maruziyetler tarafından şekilleniyor gibi görünmektedir (Barcik vd., 2020). Astım gelişen çocukların, yaşamlarının erken evrelerinde daha düşük bağırsak bakteri çeşitliliğine sahip oldukları ve immün düzenleyici metabolitleri üreten belirli kommensal cinslerde geçici eksiklikler yaşadıkları gözlenmiştir (Aslam vd., 2024). Kanada’da yapılan prospektif bir doğum kohort çalışması, atopik astım geliştiren bebeklerde yaşamın ilk 100 gününde belirli bağırsak bakterilerinin anlamlı düzeyde azaldığını ve bu mikrobiyal farklılaşmanın, immünomodülatör metabolit düzeylerindeki değişikliklerle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Benzer şekilde, Ekvador’da yapılan bir çalışmada, bebeklikteki bağırsak disbiyozisinin çocuklukta hışırtılı solunum ve alerjik duyarlanma riskini artırdığı gösterilmiştir (Arrieta vd., 2018). Bu bulgular, çeşitli ve faydalı taksonlardan zengin bir erken yaşam bağırsak mikrobiyotasının, bağışıklık sistemini toleransa doğru eğiterek koruyucu bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık, zayıf ya da dengesiz bir mikrobiyota, immün sistem yanıtlarını düzgün bir şekilde eğitemeyerek çocuğu alerjik hava yolu enflamasyonuna yatkın hâle getirebilir. Bir diğer çalışmada, yaşamın 1. ayındaki düşük bağırsak mikrobiyal çeşitliliğin, 7 yaşında astım gelişimi ile güçlü şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Mekanistik olarak, belirli kommensallerin (örneğin *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Veillonella* ve *Rothia*) kaybı, SCFA üretiminde azalmaya ve düzenleyici T hücrelerinin (Treg) indüksiyonunun bozulmasına yol açarak, bağırsak

disbiyozisinden hiperaktif hava yolu bağışıklığına uzanan olası bir nedensel yol sunmuştur (Abrahamsson vd., 2014).

Astımın gelişimi üzerindeki etkisinin ötesinde, bağırsak mikrobiyotası hastalığın şiddetini ve fenotiplerini de şekillendirebilir. Örneğin, eozinofilik enflamasyona sahip yetişkin astım hastalarının bağırsak mikrobiyal kompozisyonları sağlıklı bireylerden farklıdır; bu hastalarda bütirat üreten bakterilerin düzeyi genellikle düşüktür (Kim, Sohn & Kang, 2024). 2023 tarihli bir çalışmada, ağır eozinofilik astımı olan yetişkinlerde Enterobacteriaceae gibi pro-enflamatuvar taksonların artışı ve Lachnospiraceae gibi faydalı bakterilerin azalmasıyla karakterize bir bağırsak mikrobiyota değişimi saptanmıştır (Gu vd., 2023). Bu mikrobiyal değişiklikler, daha yüksek sistemik enflamasyon belirteçleri ile ilişkili bulunmuş; bu da bağırsak–akciğer ekseninin şiddetli astımda enflamasyonun sürdürülmesinde etkili olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, bağırsak fungal topluluğu (mikrobiyom) da bu süreçte etkili olabilir; bağırsakta Candida aşırı çoğalması, atopiye ve astım alevlenmelerine neden olabilir; çünkü bu durum Th17/Th2 yanıtlarını tetikleyerek akciğeri de etkileyebilir (Kanj & Skalski, 2024). Bu durum, bakteriyel ve fungal bileşenlerin birlikte astımda ilgili bağışıklık ortamını şekillendirdiğini göstermektedir.

Hayvan çalışmaları, bağırsak mikrobiyotasının astım patogeneizindeki rolüne doğrudan kanıt sağlamıştır (Zhao vd., 2023). Astım modellerinde, mikropsuz ya da antibiyotikle tedavi edilmiş fareler (normal bağırsak mikrobiyotası olmayanlar), daha şiddetli alerjik hava yolu enflamasyonu geliştirme eğilimindedir. Buna karşılık,

belirli faydalı bakterilerle kolonize edilmiş fareler, astım benzeri yanıtlara karşı korunma göstermektedir. Farelere yüksek lifli diyet verilen bir deneyde, bağırsakta SCFA üretimi artmış ve bu SCFA'lar, alerjik hava yolu hastalığını çeşitli mekanizmalarla baskılamıştır: SCFA'lar akciğerlere ulaşarak, metabolik sensörlerine bağlanmak suretiyle pulmoner Tip-2 doğal lenfoid hücreleri (ILC2'ler) üzerinde interferon yanıtı benzeri bir programı aktive etmiş ve bu hücrelerin faaliyetini inhibe etmiştir (Sokolowska vd., 2018). Lifle beslenen bu farelerde hava yolu eozinofilisi ve IgE düzeyleri azalmış, astım semptomları hafiflemiştir. Buna karşılık, düşük lifli diyetle beslenen farelerde SCFA yetersizliğine bağlı olarak daha şiddetli hava yolu enflamasyonu gelişmiştir. Bu bulgular, fermente edilebilir lif içeriği yüksek (örneğin Akdeniz diyeti) diyetlerin astım kontrolünü iyileştirdiğini gösteren insan verileriyle de uyumludur. Yüksek yağlı, düşük lifli Batı tipi diyetler, daha ağır astım seyriyle ilişkilendirilmiştir. Bağırsak mikroplarının ürettiği SCFA'lar, düzenleyici bağışıklık devrelerini destekleyerek, akciğerdeki astım yanıtını yatıştırabilecek anti-enflamatuvar makrofajları ve Treg'leri teşvik etmektedir.

Bağırsak mikrobiyotasının nedensel etkisini gösteren diğer güçlü kanıtlar, dışkı mikrobiyota nakli (FMT) çalışmalarından elde edilmiştir (Liu vd., 2023). Alerjik astım modeli kullanılan bir sıçan deneyinde, sağlıklı mikrobiyota taşıyan dışkının astımlı sıçanlara nakledilmesi hava yolu enflamasyonunu hafifletmiş, akciğer fonksiyonunu iyileştirmiş ve enflamatuvar sitokinleri azaltmıştır. Tedavi edilen hayvanlarda Treg hücreleri artmış ve Th17/Treg oranı dengelenmiştir.

Bu durum, FMT'nin düzenleyici bağışıklık yanıtlarını indükleyen ve alerjik enflamasyonu azaltan mikropları sisteme tanıttığını göstermektedir. FMT henüz astım tedavisinde standart bir uygulama olmasa da, bu prelinik bulgular bağırsak mikrobiyotasının nedensel rolünü vurgulamaktadır; mikrobiyotanın değiştirilmesi, akciğer hastalığı sonuçlarını doğrudan etkileyebilmiştir (Zhang vd., 2025).

Klinik alanda, astım yönetiminde bağırsak–akciğer eksenini modüle etme fikrine olan ilgi giderek artmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasını hedef alan probiyotik ve prebiyotik müdahaleler, karışık ancak umut verici sonuçlar doğurmuştur. Belirli probiyotik suşların bebeklere (ya da gebelikte annelere) verilmesini içeren bazı çalışmalar, çocukluk çağı egzaması ve hışırtılı solunum riskinin daha düşük olduğunu bildirmiştir (Colquitt, Miles & Calder, 2022). Ancak, bu yaklaşımların astımı kesin olarak önlediği henüz kanıtlanmamıştır. Astım tanısı almış bireylerde yapılan bazı küçük ölçekli çalışmalar ise, probiyotiklerin astım kontrolünü iyileştirebileceğini ya da alevlenmeleri azaltabileceğini öne sürmektedir; ancak bu etkiler sınırlı ve suş-spesifik kalmıştır.

Öte yandan, diyet müdahaleleri daha belirgin faydalar sunmuş görünmektedir; yüksek lif içeren diyetler ve SCFA üreten bağırsak bakterilerini zenginleştiren takviyeler, astımlılarda hava yolu enflamasyon belirteçlerinde azalma ve akciğer fonksiyonlarında iyileşme ile ilişkilendirilmiştir (Zhang, Fan, Huang & Zuo, 2022). Bu bulgular, bağırsak mikrobiyotasının astımda değiştirilebilir bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Yaşamın erken dönemlerinde sağlıklı bir mikrobiyota astıma yatkınlık oluşturabilirken, sağlıklı ve lif fermente

eden bir mikrobiyota bağışıklık sisteminin uygunsuz alerjik tepkiler geliştirmesini önleyebilir. Bağırsakta ötiyozu yeniden sağlamak veya temel mikrobiyal metabolitleri sağlamak üzere geliştirilen tedaviler, astım yönetiminde yeni tamamlayıcı stratejiler olarak araştırılmaktadır. Bu da alerjik hava yolu hastalıklarında bağırsak–akciğer eksenini hedeflemenin taşıdığı potansiyeli gözler önüne sermektedir (Song vd., 2024).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA)

KOA, kalıcı hava akımı kısıtlanması ve kronik hava yolu enflamasyonu (sıklıkla amfizem ya da kronik bronşit patolojisi ile birlikte) ile karakterize, ilerleyici bir solunum hastalığıdır. KOA’da, zararlı maddelere (özellikle tütün dumanı ve çevresel kirlenmelere) maruz kalmanın doğrudan etkisi akciğerlerde yoğunlaşmakla birlikte, bağırsak–akciğer ekseninin bu hastalığın patogeneze ve seyrine katkıda bulunabileceğine dair giderek artan sayıda kanıt mevcuttur. KOA hastaları, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında sıklıkla bağırsak mikrobiyota disbiyozisi sergilemektedir (Qu vd., 2022). Örneğin, çalışmalarda KOA hastalarında bağırsak bakteri çeşitliliğinde azalma ve kompozisyonda belirgin değişiklikler gözlenmiştir; bu değişiklikler arasında pro-enflamatuvar Proteobacteria filumuna ait mikroorganizmaların artışı ve faydalı SCFA üreten Firmicutes üyelerinin azalması öne çıkmaktadır (Raftery, Tsantikos, Harris & Hibbs, 2020). Bazı analizlerde, KOA şiddeti arttıkça, Bifidobacterium ve Lactobacillus gibi faydalı cinslerin popülasyonlarının azaldığı, buna karşılık Enterobacteriaceae'nin arttığı

belirtilmiştir; bu durum, enflamatuvar bir bağırsak profili ile örtüşmektedir.

Söz konusu disbiyozis, teorik olarak endotoksin ve diğer mikrobiyal ürünlerin dolaşıma geçişini artırarak sistemik enflamasyonu tetikleyebilir; bu da akciğer enflamasyonunu kötüleştirebilir. Gerçekten de, KOAH hastalarında sıklıkla düşük dereceli endotoksemi gözlenmekte ve bu durum sistemik enflamatuvar belirteçler ve alevlenme sıklığı ile korelasyon göstermektedir (Passos vd., 2024). Bu bulgular, geçirgen ve disbiyotik bir bağırsağın, KOAH'lı bireylerde dolaşımı sürekli olarak pro-enflamatuvar sinyallerle besleyerek bağışıklık aktivasyonunu sürdürebileceğini düşündürmektedir.

KOAH patogenezinde, bağırsak disbiyozisi ile ilişkili mekanistik bağlantılar giderek daha fazla aydınlatılmaktadır. Bağırsak ve akciğer mukozaları bağışıklık hücreleri açısından zengin olup, bu hücreler dolaşım yoluyla birbirleriyle iletişim kurar. KOAH'ta, bağırsak–akciğer arası immün hücre göçü ve sitokin sinyalleşmesine dair kanıtlar artmaktadır. 2024 yılında yayımlanan bir derleme, KOAH progresyonunun, disbiyozis ortamında aktive olan Th17 hücreleri ile Tip 3 doğal lenfoid hücrelerin (ILC3) akciğerlere göç ederek burada IL-17 gibi pro-enflamatuvar mediyatörler salgılamaları sonucunda epitel bariyer bütünlüğünün bozulması ve mukus sekresyonunun artması yoluyla ilerleyebileceğini öne sürmektedir (Song vd., 2024). Öte yandan, tolerojenik dendritik hücrelerin veya monositlerin bağırsaktan akciğere göçü, akciğer enflamasyonunu baskılayıcı etkiler oluşturabilir (Druszczyńska vd., 2024). Bu model, enflamatuvar bağırsak hastalığı

(IBD) ve KOAH'ın sıklıkla birlikte görülmesiyle de örtüşmektedir. IBD tanılı bireylerde KOAH gelişme riski artarken; aynı şekilde KOAH'lı bireylerde de IBD sıklığı yükselmiştir. Bu durum, iki hastalık arasında ortak enflamatuvar bir eksen olduğunu düşündürmektedir. IBD'de görülen kronik bağırsak enflamasyonu (ki bu da disbiyozis ile ilişkilidir), IL-6, IL-1 β ve TNF- α gibi sitokinler ve immün hücreler aracılığıyla akciğer ortamını etkileyebilir; bu da KOAH enflamasyonunu hızlandırabilir. Bu durumu destekleyen bir çalışmada, eş zamanlı IBD'si olan hastalarda akciğer fonksiyonunda daha hızlı bir düşüş ve KOAH'a bağlı mortalitede artış saptanmıştır (Wang vd., 2023).

Bağırsak mikrobiyotasının metabolik çıktıları da KOAH'taki sistemik etkilerde rol oynamaktadır. Daha önce tartışıldığı üzere, SCFA'lar genel olarak anti-enflamatuvar fenotipleri destekler. KOAH'ta ise, lif fermente eden kommensal bakterilerin azalması nedeniyle SCFA üretimi azalabilir; bu da akciğerleri SCFA'ların faydalı etkilerinden yoksun bırakır. Deneysel modellerde, bütirat seviyelerinin dışarıdan takviyesi ya da bütirat üreten bakterilerle kolonizasyon, akciğer enflamasyonunu azaltmış ve anti-enflamatuvar makrofajlar (M2) ile düzenleyici T hücrelerini indükleyerek amfizematöz değişikliklere karşı koruyucu etki göstermiştir (Verma vd., 2024). Sigara dumanına bağlı akciğer hasarı modeli kullanılan farelerde, SCFA tedavisi ile alveolar yıkım ve enflamatuvar hücre infiltrasyonu azalmıştır; bu da bağırsak mikrobiyal metabolitleri ile akciğer doku bütünlüğü arasında nedensel bir bağ olduğunu düşündürmektedir.

Ayrıca, KOAH hastaları sıklıkla enfeksiyonlara bağlı alevlenmeler yaşar. Artan kanıtlar, bozulmuş bağırsak mikrobiyotasının bu alevlenmelere yatkınlık oluşturabileceğini, çünkü sistemik bağışıklığı zayıflatabileceğini göstermektedir (Otake vd., 2025). Sık alevlenme yaşayan KOAH hastalarında, daha düşük bağırsak mikrobiyal çeşitlilik ve daha düşük *Faecalibacterium prausnitzii* düzeyleri (bütirat üretici ve immün düzenleyici özelliğe sahip bir tür) saptanmıştır. Bu da bağırsak–akciğer ekseninin solunum enfeksiyonlarına karşı savunma düzeyini etkileyebileceğini düşündürmektedir (Sun vd., 2024).

Terapötik açıdan, KOAH'ta bağırsak–akciğer eksenini hedef almak, henüz gelişmekte olan yeni bir yaklaşım alanıdır. Bu eksen modüle etmeye yönelik bazı müdahaleler arasında probiyotikler, prebiyotikler ve hatta dışkı mikrobiyota nakli (FMT) yer almaktadır; amaç, bağırsak florasını değiştirerek akciğer enflamasyonunu dolaylı yoldan düzenlemektir. KOAH'ta probiyotik takviyesi içeren küçük klinik çalışmalar yapılmış olup, sonuçlar karışık olmakla birlikte umut verici yönleri vardır. En tutarlı bulgu, bazı probiyotiklerin sistemik enflamatuvar belirteçleri azaltabildiği ve enfeksiyöz alevlenme riskini düşürebileceğidir. Örneğin, bağırsak *Bifidobacterium* düzeyini artıran probiyotikler, sistemik antiviral bağışıklığı güçlendirebilmekte; bu da potansiyel olarak viral kaynaklı KOAH alevlenmelerini azaltabilir (kesin kanıtlar henüz beklenmektedir).

Öte yandan, KOAH'ta koruyucu amaçlı bazen verilen geniş spektrumlu antibiyotiklerin, bağırsak disbiyozisini ve enflamasyonu daha da kötüleştirebildiği görülmüştür. Bu durum, daha hedefli

müdahalelere olan ilgiyi artırmıştır; örneğin, prebiyotik ve probiyotiklerin birlikte verildiği sinbiyotik yaklaşımlar veya lifle desteklenen diyetlerle SCFA üretiminin artırılması en çok üzerinde durulan konulardandır (Su vd., 2024). Yakın tarihli bir derlemede, KOAH'ta geleneksel Çin tıbbında kullanılan bitkisel ilaçların ve diyet düzenlemelerinin (özellikle polisakkarit açısından zengin bitkisel formüller) faydalarının bir kısmının, bağırsak mikrobiyotasını yeniden şekillendirerek ve enflamatuvar sinyalleri azaltarak sağlandığı öne sürülmüştür (Song, Yue & Zhang, 2023).

FMT ise KOAH'ta henüz spekülatif bir müdahale konumundadır, ancak bazı hayvan çalışmalarında umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Sigara dumanına maruz bırakılmış farelere sağlıklı bir mikrobiyotanın nakledilmesi, akciğer enflamasyonunu ve kilo kaybını iyileştirmiştir. Klinik düzeyde ise, ülseratif kolit ve KOAH'ı birlikte taşıyan bir hastada yapılan FMT'nin ardından KOAH semptomlarında da iyileşme gözlenmiştir; bu durum anekdot düzeyinde olsa da dikkat çekicidir (Kelly vd., 2015).

Bu gözlemler, bağırsak–akciğer ekseninin KOAH'taki katkı rolünü vurgulamaktadır. Elbette sigara bırakma ve inhaler tedaviler birincil önemdedir; ancak bağırsak mikrobiyal homeostazını yeniden sağlamak amacıyla uygulanacak destekleyici tedaviler, gelecekte KOAH yönetiminin daha bütüncül bir parçası hâline gelebilir. Sistemik enflamasyonu azaltmak ve bağışıklık dayanıklılığını artırmak için bağırsak hedefli stratejiler geliştirmek, KOAH progresyonunu yöneten altta yatan immünolojik süreci olumlu yönde etkileyebilir.

Pnömoni ve Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları

Solunum yolunun akut enfeksiyonları (örneğin toplum kökenli pnömoni ve influenza) bağırsak–akciğer ekseninin çift yönlü doğasını açıkça ortaya koymaktadır. Şiddetli akciğer enfeksiyonları bağırsak mikrobiyotasını bozabilir; öte yandan bireyin mevcut bağırsak mikrobiyomu da bu enfeksiyonların seyri üzerinde etkili olabilir. Pnömoni vakalarında (örneğin hastane yatışı gerektiren bakteriyel pnömonide), hastalarda sıklıkla gastrointestinal semptomlar veya komplikasyonlar gelişmekte; yapılan çalışmalarda enfeksiyon süresince ve sonrasında bağırsak mikrobiyotasında kayda değer değişiklikler gözlemlenmektedir. Akut pnömoni sırasında artan enflamatuvar sitokinler ve stres hormonları, intestinal geçirgenliği artırmakta ve motiliteyi bozarak patobiyontların aşırı çoğalmasına ve kommensal bakterilerin kaybına yol açabilmektedir. Örneğin, yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen ağır pnömoni hastalarının dışkı örneklerinde Enterobacteriaceae'nin artışı ve faydalı bifidobakterilerin azalması, pnömoniyle ilişkili bir bağırsak disbiyozisini yansıtmaktadır (Szychowiak vd., 2022).

Bu disbiyozis, olumsuz geri besleme etkisi oluşturabilir. Geçirgenliği artmış ve enflamasyonla bozulmuş bir bağırsak, LPS gibi mikrobiyal ürünleri dolaşıma salarak sistemik enflamasyonu daha da şiddetlendirebilir; bu da sepsis ve akut solunum sıkıntısı sendromunu (ARDS) ağırlaştırabilir. COVID-19 pnömonisinde, hastaların önemli bir kısmında bağırsak mikrobiyotasında belirgin bozulmalar gözlenmiş; özellikle Faecalibacterium ve Roseburia gibi anti-enflamatuvar

cinslerin kaybı ile bu bozulmalar plazma sitokin düzeylerinin yükselmesi ve akciğer hasarının şiddetiyle korele bulunmuştur. Araştırmacılar, COVID-19'da gözlenen sitokin fırtınasını şiddetlendiren mekanizmalardan birinin, bağırsaktan dolaşıma geçen endotoksin olabileceğini öne sürmüşlerdir. Akut hastalık sonrasında, bazı COVID-19 hastalarında kalıcı bağırsak disbiyozisinin varlığı gösterilmiş olup, bunun uzun vadeli solunum ve sistemik sonuçlara katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Zhou vd., 2023).

Buna karşılık, enfeksiyon öncesindeki bağırsak mikrobiyota kompozisyonu da solunum patojenlerine karşı duyarlılığı ve bağışıklık yanıtlarını şekillendirebilir. Son yıllarda yapılan birçok çalışma, belirli bağırsak mikrobiyal profillerin influenza ve pnömoni gibi enfeksiyonlarda daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (Marrella, Nicchiotti & Cassani, 2024). Mikrobiyotası sağlam ve çeşitli olan fareler, solunum enfeksiyonlarını daha etkin şekilde temizleyebilmekte ve ikincil komplikasyonlara karşı daha dirençli olmaktadır; oysa antibiyotikle tedavi edilmiş ya da mikropsuz (germ-free) farelerde hastalık daha ağır seyretmektedir (Kennedy, King & Baldridge, 2018). Görünüşe göre bağırsak mikropları, bağışıklık sistemine sürekli uyarılar sağlayarak akciğerlerin savunma sistemini hazırda tutmaktadır.

Yapılan bir hayvan deneyinde, Clostridium türleri tarafından üretilen bir bağırsak mikrobiyal metaboliti olan desaminotirozin, fareleri influenza enfeksiyonuna karşı korumuştur (Steed vd., 2017). Bu metabolit dolaşıma geçerek akciğer hücrelerinde Tip I interferon

sinyalleşmesini güçlendirmiş, böylece viral yükü ve doku hasarını azaltmıştır. Mikropsuz farelerde bu koruyucu etkinin bulunmaması, kommensal metabolitlerin sistemik antiviral bağışıklığı önemli ölçüde artırabildiğini göstermektedir (Steed vd., 2017). Benzer şekilde, bir başka çalışmada, bağırsak bakterileri tarafından triptofan metabolizması sonucu üretilen indol-3-propiyonik asidin, influenza kaynaklı akciğer hasarına karşı koruma sağladığı ve bu etkinin akciğer epitel bariyer fonksiyonunu koruyarak gerçekleştiği gösterilmiştir (Geddo, Antoniotti, Gallo & Querio, 2024). Bu bulgular, faydalı bir mikrobiyotanın, solunum sistemine ulaşabilen ve enfeksiyon direncini artıran moleküller salgılayabildiğini göstermektedir.

Klinik düzeyde, yakın tarihli bir gözlemsel çalışmada, daha ötiyotik (dengeli) bir bağırsak mikrobiyotasına sahip hastaneye yatmış COVID-19 hastalarının, ciddi solunum yetmezliği geliştirme riskinin daha düşük olduğu bildirilmiştir; bu da deneysel bulguların translasyonel önemini desteklemektedir (Wang vd., 2023).

Bağırsak–akciğer eksenı, primer solunum yolu enfeksiyonlarının ardından gelişebilecek sekonder enfeksiyonlarda da önemli rol oynar. Şiddetli viral pnömoniden sonra hastalar, sekonder bakteriyel pnömoni riski altındadır (örneğin, influenzanın ardından stafilokokal pnömoni gelişmesi gibi). Başlangıçtaki viral enfeksiyonun indüklediğı bağırsak disbiyozisi, bağışıklık sisteminin yeniden yapılanmasını bozarak bu riski artırabilir. Sencio ve arkadaşları, influenzalı farelerde bağırsak kommensallerinin kaybıyla birlikte alveolar makrofaj fonksiyonunun zayıfladığını ve akciğerden bakterilerin temizlenmesinin bozulduğunu

göstermiştir. Bağırsak mikrobiyotasının probiyotiklerle ya da dışkı nakliyle yeniden düzenlenmesi bu duyarlılığı azaltmıştır. Bu bulgular, solunum yolu viral enfeksiyonu sırasında bağırsak dengesinin korunmasının, akciğerde gelişebilecek bakteriyel komplikasyonların önlenmesine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir (Sencio vd., 2020).

Yoğun bakımda yapılan probiyotik çalışmaları da bu görüşü desteklemektedir. Bağırsak florasını olumlu şekilde etkileyen belirli probiyotik formülasyonlar, entübe hastalarda ventilatörle ilişkili pnömoni (VAP) sıklığında anlamlı azalma ile ilişkilendirilmiştir. 2021 yılında yapılan bir sistematik derleme ve meta-analiz (15 çalışma, >2000 hasta), probiyotiklerin yoğun bakım hastalarında VAP riskini yaklaşık %30 oranında azaltabildiğini ve bu müdahalelerin ciddi yan etkilere yol açmadığını göstermiştir. Bu koruyucu etkinin olası mekanizması, probiyotiklerin patojenik bakterilere karşı bağırsakta rekabet avantajı sağlaması ve bağırsak bariyer fonksiyonunu güçlendirerek fırsatçı patojenlerin translokasyonunu engellemesidir (Zhao vd., 2021).

Ancak tüm çalışmalar bu kadar olumlu sonuçlar sunmamıştır; 2021 yılında yürütülen büyük ölçekli randomize bir çalışma (PROSPECT), *Lactobacillus rhamnosus* suşunu kullanan hastalarda VAP insidansında anlamlı bir azalma saptamamıştır. Bu da etkinin suşlara ve hasta popülasyonuna özgü olabileceğini göstermektedir. Yine de genel eğilim, bağırsak odaklı müdahalelerin pnömoni sonuçlarını etkileyebileceğini ve özellikle yoğun bakım gibi yüksek riskli

ortamlarda bu bilgilerin klinik olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (Chen, Chuang, Pai & Zheng, 2025).

Sonuç olarak, akut solunum yolu enfeksiyonları, bağırsak–akciğer eksenini arasındaki karşılıklı etkileşimi ortaya koyan önemli bir model alanı olarak değerlendirilmektedir. Akciğer enfeksiyonları bağırsak mikrobiyotasını bozabilir; öte yandan bireyin mevcut bağırsak florası da enfeksiyonlara duyarlılık ve iyileşme süreci üzerinde belirleyici olabilir. Bu çift yönlü ilişki, tedavi stratejilerinde yeni ufuklar açmaktadır: geleneksel antimikrobiyal ve destekleyici tedavilere ek olarak, sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotasının sürdürülmesi veya yeniden kazandırılması da hasta sonuçlarını iyileştirebilir. Küçük ölçekli bazı klinik çalışmalar, solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastalara probiyotik veya prebiyotik verilmesinin hastalık süresini kısaltabileceğini ya da komplikasyonları azaltabileceğini göstermiştir. Kanıtlar arttıkça, yoğun bakım tedavi protokollerine mikrobiyota izlemi veya düzenlemesinin dahil edilmesi gündeme gelebilir. Bağırsak–akciğer eksenini, bize hiçbir organın izole biçimde çalışmadığını hatırlatmaktadır. Akciğerdeki bir enfeksiyon dahi bütüncül bir olaydır ve bu bağlamda bağırsak, bağışıklık savaşında göz ardı edilmemesi gereken bir oyuncudur.

COVID-19 ve Bağırsak–Akciğer Eksenini

COVID-19 pandemisi, bağırsak–akciğer ekseninin gerçek dünya koşullarında nasıl işlediğini gözler önüne seren çarpıcı bir örnek oluşturmuştur. SARS-CoV-2 adlı koronavirüsün neden olduğu COVID-19 temelde bir solunum yolu hastalığı olarak başlasa da,

hastalığın önemli bir kısmında gastrointestinal sistemin de etkilendiği kısa sürede anlaşılmıştır. Virüs, bağırsak epitel hücrelerini de enfekte edebilir; çünkü bu hücrelerde, akciğer hücrelerinde olduğu gibi ACE2 reseptörleri bulunur. Nitekim SARS-CoV-2 sıklıkla dışkıda saptanmıştır; hastaların önemli bir bölümü COVID-19 sırasında ishal, bulantı gibi sindirim sistemi belirtileri yaşamaktadır. Bu doğrudan enfeksiyon, sistemik enflamasyonla birleştiğinde, bağırsak mikrobiyotası üzerinde belirgin etkilere yol açar.

2020–2022 yılları arasında yapılan çok sayıda çalışma, COVID-19 hastalarında bağırsak mikrobiyotasında ciddi bir disbiyozis geliştiğini ortaya koymuştur. Bu bozulma, faydalı kommensallerin azalması ve potansiyel patojenlerin aşırı çoğalmasıyla karakterizedir. Örneğin, COVID-19 hastalarında *Faecalibacterium prausnitzii* (anti-enflamatuvar bütirat üretici bir tür) ve Bifidobacteria düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığı; buna karşılık Enterococcus ve Enterobacteriaceae gibi pro-enflamatuvar mikroorganizmaların arttığı gösterilmiştir. Bu mikrobiyal değişikliklerin şiddeti, hastalığın ciddiyeti ve enflamatuvar belirteçlerle korelasyon göstermektedir (Hazan vd., 2022). Yeoh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, daha şiddetli seyreden COVID-19 hastalarında mikrobiyota bozulmasının daha derin olduğu ve bu disbiyozisin solunum belirtileri geçtikten sonra bile devam ettiği gösterilmiştir (Yeoh vd., 2021). Başka bir çalışmada, COVID-19 ve influenza hastalarının benzer mikrobiyal değişiklikler gösterdiği (örneğin SCFA üreten türlerin azalması) ve bunun akut viral

pnömonilerin ortak bir bağırsak etkisi yaratabileceği öne sürülmüştür (Gu vd., 2020).

COVID-19'a bağlı disbiyozisin özellikle zararlı bir sonucu, bağırsak geçirgenliğinin artması ve mikrobiyal bileşenlerin translokasyonudur. SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve buna bağlı enflamasyon, bağırsak epitel bariyerini zayıflatabilir. ACE2 (virüsün hücreye giriş kapısı olan reseptör) bağırsakta bol miktarda bulunur ve bu reseptörün bozulması, bağırsak bariyer fonksiyonunu da olumsuz etkiler. Sonuç olarak, LPS gibi endotoksinlerin ve diğer mikrobiyal toksinlerin dolaşıma geçme riski artar. Nitekim, ağır COVID-19 geçiren hastalarda sıklıkla kandaki LPS ve bakteriyel DNA düzeylerinin yükseldiği gözlenmiştir, bu da bağırsaktan sistemik dolaşıma mikrobiyal translokasyon olduğunu düşündürmüştür.

Bu dolaşımdaki endotoksinler, akciğerlere ikinci bir darbe oluşturarak sistemik enflamatuvar yanıtı daha da şiddetlendirebilir ve akciğer hasarını artırabilir. Başka bir deyişle, bir kısır döngü oluşabilir: akciğer enfeksiyonu → bağırsak disbiyozisi ve bariyer hasarı → endotoksin translokasyonu → akciğer enflamasyonunun alevlenmesi. Klinik veriler bu kavramsal çerçeveyi desteklemektedir. Çalışmalarda, sepsis benzeri tabloya ya da ARDS'ye (Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu) giren COVID-19 hastalarında, daha belirgin mikrobiyota bozulması ve endotoksemi bulguları saptanmıştır (Sirivongrangson vd., 2020).

Ayrıca, COVID-19'daki bağırsak disbiyozisinin sistemik bağışıklık dengesi üzerinde de olumsuz etkileri olabilir. Bir çalışmada, belirli

mikrobiyal imzalara sahip COVID-19 hastalarında düzenleyici T hücre yanıtlarının baskılandığı ve pro-enflamatuvar sitokin düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir; bu da mikrobiyotanın enfeksiyon süresince bağışıklık dengeleme kapasitesini etkileyebileceğini göstermektedir (Ghavami vd., 2021).

Olumlu yönden bakıldığında, sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotası COVID-19'a karşı koruyucu olabilir ya da iyileşmeyi kolaylaştırabilir. Hafif seyirli ya da asemptomatik COVID-19 vakalarında, genellikle kommensal türlerin daha iyi korunduğu ve mikrobiyal çeşitliliğin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Deneysel veriler de bu bulguları desteklemektedir; antibiyotikle mikrobiyotası bozulmuş fareler, koronavirüs enfeksiyonlarından sonra daha kötü klinik sonuçlar göstermiştir; çünkü bu durum interferon yanıtlarının zayıflamasına neden olmuştur. Buna karşılık, mikrobiyotası sağlam olan fareler, daha güçlü antiviral bağışıklık yanıtları geliştirmektedir (de Almeida vd., 2023).

Bu bulgular, mikrobiyota temelli müdahalelerin COVID-19 tedavisinde tamamlayıcı bir strateji olarak araştırılmasını teşvik etmiştir. Örneğin, probiyotik ve prebiyotiklerin, bağırsak bariyer bütünlüğünü güçlendirerek ve sistemik bağışıklığı modüle ederek COVID-19 şiddetini azaltabileceği öne sürülmektedir. Bu alanda bazı pilot çalışmalar ve vaka serileri yayımlanmıştır; İtalya'da yürütülen bir çalışmada, COVID-19 hastalarına belirli çoklu suş içeren bir probiyotik verildiğinde, ishalin daha hızlı düzeldiği ve yoğun bakıma sevk oranının azaldığı gözlenmiştir (Bertola vd., 2025). Çin'de yapılan

küçük bir randomize çalışmada ise, standart tedaviye Bifidobacterium içeren probiyotik kapsüller eklendiğinde, hastalarda lenfosit sayısının daha hızlı toparlandığı ve enflamatuvar belirteçlerin daha çabuk düştüğü bildirilmiştir (Wang vd., 2023). Bu sonuçlar henüz erken aşamadır, ancak mikrobiyota modülasyonunun COVID-19 prognozunu olumlu etkileyebileceğine dair umut verici sinyaller vermektedir.

COVID-19'un akut fazı sonrasında, bağırsak–akciğer eksenini uzun COVID (post-akut COVID sendromu) açısından da rol oynayabilir. Özellikle kalıcı solunum semptomları ve yorgunluk yaşayan bazı iyileşmiş hastalarda, mikrobiyota bozukluklarının devam ettiği görülmektedir. Bir takip çalışmasında, bazı faydalı bağırsak türlerinin enfeksiyonun üzerinden 6 ay geçmesine rağmen uzun dönem COVID'li hastalarda hâlâ düşük seviyelerde kaldığı; buna karşılık tamamen iyileşen bireylerde bu türlerin normale döndüğü saptanmıştır (Xie vd., 2025). Ayrıca, bağırsakta ACE2 ekspresyonunun olması nedeniyle, SARS-CoV-2'nin mikrobiyal metabolitleri etkileyerek (örneğin ACE2-regüle yollar üzerinden) akciğer dokusu onarımı ve fibrozisini de etkileyebileceği öne sürülmektedir.

Özetle, COVID-19 hastalığı, bağırsak–akciğer ekseninin önemini dramatik biçimde ortaya koymuştur; bu solunum virüsüne yanıt olarak bağırsak mikrobiyotası önemli ölçüde bozulmakta ve bu değişiklikler hastalığın şiddetini doğrudan etkileyebilmektedir. Gelecekte, hastalığın ağırlık düzeyinin öngörülmesinde bağırsak mikrobiyotasının izlenmesi bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. Hâlihazırda ABD, Avrupa ve Çin

gibi ülkelerde, COVID-19 tedavisine yardımcı olması amacıyla probiyotik veya sinbiyotiklerin test edildiği klinik araştırmalar sürmektedir. Bu tür müdahaleler henüz standart tedaviye entegre edilmemiş olsa da, pandemi, genel mikrobiyota sağlığının sistemik viral hastalıklarla mücadelede temel bir bileşen olabileceği yönündeki farkındalığı hızla artırmıştır. COVID-19'dan çıkarılan dersler, diğer akciğer enfeksiyonlarının ve kritik hastalıkların yönetiminde de mikrobiyota hedefli tedavilere zemin hazırlayacaktır (de Almeida vd., 2023).

Mikrobiyal Metabolitler: Kısa Zincirli Yağ Asitleri, Endotoksin ve Akciğer Bağışıklığı

Bağırsak mikrobiyotası, uzak organları (özellikle de akciğerleri) etkileme gücünü büyük ölçüde dolaşıma geçen mikrobiyal metabolitler aracılığıyla kazanır. Bu bağlamda, bağırsak–akciğer eksenini açısından en çok çalışılan iki metabolit, yararlı etkileriyle bilinen kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar) ve pro-enflamatuvar potansiyele sahip lipopolisakkarit (LPS)'tir.

Kısa zincirli yağ asitleri (asetat, propiyonat ve bütirat), kolonda diyet lifi ve dirençli nişastaların bakteriyel fermantasyonu yoluyla üretilir. Bu küçük moleküller, bağırsak epitelini geçerek fizyolojik olarak anlamlı konsantrasyonlarda sistemik dolaşıma girer. SCFA'lar, başta FFA2/GPR43 ve FFA3/GPR41 olmak üzere belirli G-protein bağlantılı reseptörler aracılığıyla immün ve yapısal hücrelerde sinyal iletir (Silva, Bernardi & Frozza, 2020). Ayrıca SCFA'lar, histon deasetilazları (HDAC) inhibe ederek epigenetik düzeyde gen ekspresyonunu

şekillendirir. Bu çift yönlü etkileri sayesinde SCFA'lar, geniş kapsamlı anti-enflamatuvar ve immün düzenleyici özelliklere sahiptir.

Akciğer bağışıklığı açısından bakıldığında, SCFA'ların alerjik enflamasyonu baskıladığı ve antiviral savunmaları güçlendirdiği gösterilmiştir. Örneğin, bütirat ve propiyonat, periferik düzenleyici T hücrelerinin (Treg) farklılaşmasını ve M2 fenotipindeki anti-enflamatuvar makrofajların gelişimini desteklerken; Th2 ve Th17 gibi pro-enflamatuvar hücrel yanıtları baskılar. Bütirat, makrofajlarda HDAC inhibisyonu yoluyla glikolizden (LPS ile uyarılmış M1 makrofajların karakteristik metabolik yolu) oksidatif fosforilasyona geçişi teşvik eder; bu da anti-enflamatuvar bir profile yol açar. Alveolar makrofajlarda bu değişim, enflamatuvar mediyatörlerin salınımının azalmasına ve doku tamir fonksiyonlarının artmasına neden olur. SCFA'lar ayrıca akciğer epitel hücreleri ve dendritik hücrelerde de toleransa eğilimli immün yanıtları teşvik eder (Duan, Wang, Huangfu & Li, 2023).

SCFA'ların bu immün düzenleyici etkileri, başta astım olmak üzere çeşitli hastalık modellerinde gösterilmiştir. Lif bakımından zengin diyetle beslenen farelerde, daha fazla SCFA üretimi gözlenmiş; bu da akciğerlerde daha az eozinofilik infiltrasyon, daha düşük IL-4/IL-13 düzeyleri ve hava yolu aşırı duyarlılığında azalma ile ilişkilendirilmiştir (Trompette vd., 2014). Bu bulgular, beslenme yoluyla mikrobiyota–akciğer etkileşiminin alerjik hastalıkların yönetiminde kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ek olarak, SCFA'ların viral enfeksiyonlara karşı da koruyucu etkileri olduğu bulunmuştur.

Propiyonat veya bütirat ile tedavi edilen farelerde, RSV ve influenza virüslerine karşı daha güçlü antiviral yanıtlar ve daha az doku hasarı gözlenmiştir; bu etkiler, interferon üretiminin artması ve enflamasyonun dengelenmesi yoluyla gerçekleşmiştir (Antunes vd., 2019). SCFA'ların bu şekilde hem bağışıklığı artırıcı hem de enflamasyonu sınırlandırıcı çift yönlü etkisi, onları solunum hastalıklarının önlenmesi ve tedavisi açısından ilgi çekici kılmaktadır.

Ancak bağırsak–akciğer eksenini üzerinden iletilen tüm metabolitler faydalı değildir. Lipopolisakkarit (LPS) (Gram-negatif bakterilerin dış zar bileşeni) sistemik dolaşıma geçtiğinde güçlü bir pro-enflamatuvar etkisi vardır. Normalde bağırsak lümeni ile sınırlı olan bu molekül, disbiyozis veya bağırsak bariyer bütünlüğünün bozulduğu durumlarda dolaşıma sızabilir. LPS, başta Toll-like reseptör 4 (TLR4) olmak üzere patern tanıma reseptörlerini aktive eder; bu da NF- κ B yolunun tetiklenmesine, pro-enflamatuvar sitokinlerin (IL-6, TNF- α vb.) salınımına ve sistemik enflamasyona neden olur.

Akciğerlerde, dolaşımdaki LPS, alveolar makrofajları aktive ederek enflamasyonun artmasına ve epitel hasarına yol açabilir. Özellikle KOAH, ARDS ve COVID-19 gibi hastalıklarda, endotoksemi ile hastalık şiddeti arasında güçlü korelasyonlar bildirilmiştir. LPS ayrıca hava yolu epitel hücrelerinde mukus hipersekresyonuna ve hücreSEL apoptoza neden olabilir; bu da hava yolu tıkanıklığını artırır. Hayvan modellerinde, bağırsağa uygulanan LPS'nin akciğerlerde enflamasyon ve fibrozis oluşturduğu gösterilmiştir. Bu durum, bağırsaktan

kaynaklanan enflamatuvar sinyallerin akciğerde doğrudan fizyolojik etkiler oluşturabileceğini ortaya koymaktadır (Zheng, Ma & Liu, 2024).

SCFA'lar ve LPS, bağırsak–akciğer ekseninde en iyi çalışılmış mikrobiyal ürünler olsa da, diğer bağırsak kaynaklı metabolitler de bağışıklık tepkilerini ve akciğer sağlığını etkileme potansiyeline sahiptir. Triptofan metabolitleri, özellikle de bakteriyel indol türevleri, bağırsak epitel bariyer fonksiyonlarını desteklemekte ve aril hidrokarbon reseptörü (AhR) üzerinden bağışıklık düzenleyici etkiler göstermektedir. İndol-3-propiyonik asit gibi bazı indol türevleri, akciğer dokusunda oksidatif stresi ve enflamasyonu azaltabilir; bu durum, mikrobiyal amino asit metabolitlerinin akciğer sağlığı üzerindeki etkilerini vurgular (Geddo, Antoniotti, Gallo & Querio, 2024).

Benzer şekilde, bağırsak bakterilerinin birincil safra asitlerini sekonder türevlere dönüştürme kapasitesi, sistemik immünoregülasyon üzerinde etkili olabilir. Sekonder safra asitleri (örneğin, deoksikolik asit ve litokolik asit), bağışıklık hücrelerinde çeşitli reseptörleri aktive ederek enflamatuvar süreçleri modüle edebilir. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda, bu bileşiklerin özellikle düzenleyici T hücre aktivitesi ve sitokin salınımı üzerinde etkileri olduğu öne sürülmektedir. Bu etkilerin akciğer bağışıklığına uzanan mekanizmalarla bağlantılı olup olmadığını belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Harris, Richards & Pandey, 2023).

Bu geniş yelpazedeki metabolitler, bağırsak mikrobiyotasının yalnızca yerel (intestinal) değil, sistemik bağışıklık dengelemesinde de

aktif bir oyuncu olduğunu göstermektedir. Mikrobiyota bileşimi, bireyin yaşadığı ortam, beslenme biçimi ve antibiyotik kullanımı gibi etkenlerle şekillendiğinden, bu etkenlerin akciğer hastalıkları üzerindeki dolaylı etkileri de dikkate alınmalıdır. Mikrobiyal metabolomik profillerin daha iyi anlaşılması, bağırsak–akciğer eksenine yönelik yeni tedavi stratejileri geliştirilmesinin önünü açabilir.

Tedavi Olasılıkları ve Gelecek Perspektifleri

Bağırsak–akciğer eksen kavramı, klinik uygulamalar açısından yeni ufuklar açmaktadır. Bu eksenin modülasyonu, yalnızca gastrointestinal hastalıklar için değil, aynı zamanda akciğer hastalıkları için de potansiyel bir tedavi hedefi olarak değerlendirilmektedir. Önceki bölümlerde belirtildiği üzere, sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotası solunum enfeksiyonlarına, alerjik hastalıklara ve kronik akciğer hastalıklarına karşı koruyucu bir rol oynayabilirken; disbiyozis hem hastalık gelişimini hem de seyrini olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle, bağırsak mikrobiyotasını hedef alan stratejiler (probiyotikler, prebiyotikler, sinbiyotikler, dışkı mikrobiyota nakli gibi) akciğer sağlığına dolaylı fakat anlamlı katkılar sağlayabilir.

Probiyotikler, en çok çalışılan mikrobiyota temelli müdahalelerdir. Çeşitli suşların kullanıldığı insan ve hayvan çalışmalarında, bazı probiyotiklerin sistemik enflamasyonu azalttığı, akciğer enfeksiyonlarına karşı bağışıklık yanıtlarını düzenlediği ve ventilatörle ilişkili pnömoni gibi durumların insidansını düşürebildiği gösterilmiştir. Ancak probiyotiklerin etkisi suşa özgüdür ve her bireyde aynı yanıt alınamayabilir. Bu nedenle, gelecekte bireyselleştirilmiş

mikrobiyota profiline dayalı probiyotik yaklaşımları geliştirilmesi önerilmektedir (Arrieta, Finlay & Litvack, 2022).

Prebiyotikler de benzer şekilde bağışıklık sistemini modüle ederek dolaylı faydalar sağlayabilir. Özellikle lif bakımından zengin diyetlerle desteklenen prebiyotik alımı, SCFA üretimini artırabilir; bu da akciğerlerde anti-enflamatuvar bir ortam yaratabilir. Sinbiyotikler, yani probiyotik ve prebiyotiklerin birlikte verilmesi, bu etkileri sinerjistik şekilde birleştirebilir.

Dışkı mikrobiyota nakli (FMT) mikrobiyotayı yeniden yapılandırma açısından güçlü bir müdahaledir. FMT, *Clostridioides difficile* enfeksiyonunun tedavisinde zaten klinik uygulamaya girmiştir ve bazı kronik gastrointestinal hastalıklar için de araştırılmaktadır. Bağırsak–akciğer eksenini bağlamında, FMT’nin solunum yolu enfeksiyonlarına veya astıma karşı etkili olup olamayacağı henüz tam olarak belirlenmemiştir. Ancak hayvan modellerinde, FMT uygulanan disbiyotik farelerde akciğer enflamasyonunun azaldığı ve antiviral bağışıklığın iyileştiği gösterilmiştir (Sencio, Machado & Deruyter, 2022). İnsanlarda ise, FMT’nin akciğer sağlığı üzerindeki potansiyel etkileri konusunda hâlen dikkatli ve kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Beslenme müdahaleleri, mikrobiyotayı şekillendirmenin daha basit ve yaygın bir yoludur. Liften zengin, işlenmiş gıdalardan uzak ve bitkisel kaynaklı bir beslenme tarzı, mikrobiyal çeşitliliği artırabilir ve SCFA üretimini teşvik edebilir. Bu tür diyetler, enflamatuvar akciğer hastalıklarıyla ilişkilendirilen pro-enflamatuvar mikrobiyal profillerin

önüne geçebilir. Örneğin, Akdeniz diyeti ile beslenen bireylerde hem bağırsak mikrobiyotası hem de solunum yolu enfeksiyonu riski üzerinde olumlu etkiler bildirilmiştir. Ayrıca, polifenoller gibi gıda bileşenlerinin bağırsak bakterileri tarafından metabolize edilerek anti-enflamatuvar etkili bileşiklere dönüştüğü gösterilmiştir (Silva, Bernardi & Frozza, 2020).

Gelecek perspektifleri açısından, kişiye özel mikrobiyota temelli tedavi stratejileri önemli bir araştırma alanı hâline gelmektedir. Metagenomik, metatranskriptomik ve metabolomik analizlerin entegrasyonu, bireylerin mikrobiyal profillerine göre en uygun müdahalelerin belirlenmesini mümkün kılabilir. Bu tür mikrobiyota yönelimli tıp, özellikle kronik hastalık yönetiminde (örneğin KOAH, astım veya post-COVID sendromlarında) bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarını destekleyebilir. Ayrıca, mikrobiyota-bağılantılı biyobelirteçlerin geliştirilmesi, hastalıkların prognozunu öngörmek veya tedavi yanıtını izlemek açısından da faydalı olabilir.

Sonuç olarak, bağırsak–akciğer eksenini, yalnızca temel bilim açısından değil, aynı zamanda klinik pratikte uygulanabilirliği olan dinamik bir araştırma alanıdır. Akciğer hastalıklarının yönetiminde mikrobiyota temelli stratejilerin destekleyici veya önleyici tedavi olarak kullanılması, yakın gelecekte entegre sağlık yaklaşımlarının bir parçası hâline gelebilir.

KAYNAKÇA

- Abrahamsson, T.R., Jakobsson, H.E., Andersson, A.F., Björkstén, B., Engstrand, L., & Jenmalm, M.C. (2014). Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy*, 44(6), 842-50. doi: 10.1111/cea.12253
- Aggarwal, N., Kitano, S., Puah, G.R.Y., Kittelmann, S., Hwang, I.Y., & Chang, M.W. (2022). Microbiome and Human Health: Current Understanding, Engineering, and Enabling Technologies. *Chem Rev*, 123(1), 31–72. doi: 10.1021/acs.chemrev.2c00431
- Anzawa, D., Mawatari, T., Tanaka, Y., et. al. (2019). Effects of synbiotics containing *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* GCL2505 and inulin on intestinal bifidobacteria: A randomized, placebo-controlled, crossover study. *Food Sci Nutr*, 7(5), 1828–1837. doi: 10.1002/fsn3.1033
- Arrieta, M.C., Arévalo, A., Stiemsma, L., Dimitriu, P., Chico, M.E., Loor, S., ... Finlay, B. (2018). Associations between infant fungal and bacterial dysbiosis and childhood atopic wheeze in a nonindustrialized setting. *J Allergy Clin Immunol*, 142(2), 424–434.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.041
- Arslanoglu, S., Moro, G., Schmitt, J., et al. (2012). Prebiotic oligosaccharide supplementation in formula-fed infants at risk for atopy reduces the incidence of allergic manifestations and recurrent wheezing by two years of age. *J Biol Regul Homeost Agents*, 26(3), 49-59
- Aslam, R., Herrles, L., Aoun, R., Pioskowik, A., & Pietrzyk, A. (2024). Link between gut microbiota dysbiosis and childhood asthma:

- Insights from a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Glob*, 3(3), 100289. doi: 10.1016/j.jacig.2024.100289
- Barcik, W., Boutin, R.C.T., Sokolowska, M., & Finlay, B.B. (2020). The Role of Lung and Gut Microbiota in the Pathology of Asthma. *Immunity*, 52(2), 241–255. doi: 10.1016/j.immuni.2020.01.007
- Berbers, R.M., Nierkens, S., van Laar, J.M., Bogaert, D., & Leavis, H.L. (2016). Microbial Dysbiosis in Common Variable Immune Deficiencies: Evidence, Causes, and Consequences. *Trends Immunol*, 38(3), 206-216. doi: 10.1016/j.it.2016.11.008
- Bertola, B., Cotoli-Crespo, A., Onofre, N.S., & Soriano, J.M. (2025). The Mystery of Certain *Lactobacillus acidophilus* Strains in the Treatment of Gastrointestinal Symptoms of COVID-19: A Review. *Microorganisms*, 13(4), 944. doi: 10.3390/microorganisms13040944
- Bilgin, B., & Hancı, H. (2023). Gut Microbiota and Its Importance for Our Health. *Pharmata*, 2023;3(3), 71-73. DOI: 10.5152/Pharmata.2023.1318972
- Brown, J.A., Bashir, H., & Zeng, M.Y. (2025). Lifelong partners: Gut microbiota-immune cell interactions from infancy to old age. *Mucosal Immunol*, 18(3), 509-523. <https://doi.org/10.1016/j.mucimm.2025.01.006>
- Chen, T.A., Chuang, Y.T., Pai, S.C., Zheng, J.F. (2025). The Potential of Probiotics in Reducing Ventilator-Associated Pneumonia: A Literature-Based Analysis. *Microorganisms*, 13(4), 856. doi: 10.3390/microorganisms13040856

- Colquitt, A.S., Miles, E.A., & Calder, P.C. (2022). Do Probiotics in Pregnancy Reduce Allergies and Asthma in Infancy and Childhood? A Systematic Review. *Nutrients*, 14(9), 1852. doi: 10.3390/nu14091852
- Dang, A.T., & Marsland, B.J. (2019). Microbes, metabolites, and the gut-lung axis. *Mucosal Immunol*, 12(4), 843-850. doi: 10.1038/s41385-019-0160-6
- de Almeida, V.M., vd. (2023). Gut microbiota from patients with COVID-19 cause alterations in mice that resemble post-COVID symptoms. *Gut Microbes*, 15(2), 2249146. doi: 10.1080/19490976.2023.2249146
- Druszczyńska, M., Sadowska, B., Kulesza, J., Gąsienica-Gliwa, N., Kulesza, E., & Fol, M. (2024). The Intriguing Connection Between the Gut and Lung Microbiomes. *Pathogens*, 13(11), 1005. doi: 10.3390/pathogens13111005
- Duan, H., Wang, L., Huangfu, M., & Li. H. (2023). The impact of microbiota-derived short-chain fatty acids on macrophage activities in disease: Mechanisms and therapeutic potentials. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 165, 115276. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115276>
- Feret, D.M., et al. (2024). The Influence of the Gut Microbiome on the Pathogenesis of Asthma: A Review of Current Research and Therapeutic Options. *Quality in Sport*, 35, 56359. 10.12775/QS.2024.35.56359

- Fuke, N., Nagata, N., Suganuma, H., & Ota, T. (2019). Regulation of Gut Microbiota and Metabolic Endotoxemia with Dietary Factors. *Nutrients*, 11(10), 2277. doi: 10.3390/nu11102277
- Fusco, W. et al. (2023). Short-Chain Fatty-Acid-Producing Bacteria: Key Components of the Human Gut Microbiota. *Nutrients*, 15(9), 2211. doi: 10.3390/nu15092211
- Geddo, F., Antoniotti, S., Gallo, M.P., & Querio, G. (2024). Indole-3-Propionic Acid, a Gut Microbiota-Derived Tryptophan Metabolite, Promotes Endothelial Dysfunction Impairing Purinergic-Induced Nitric Oxide Release in Endothelial Cells. *Int J Mol Sci*, 25(6), 3389. doi: 10.3390/ijms25063389
- Ghavami, S.B., Pourhamzeh, M., Farmani, M., Keshavarz, H., Shahrokh, S., ...Vosough, M. (2021). Cross-talk between the immune system and microbiota in COVID-19. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2, 1–14. doi: 10.1080/17474124.2021.1991311
- Gu, B.H., Choi, J.P., Park, T., Kim, A.S., Jung, H.Y., Choi, D.Y., ...Park, H.K. (2023). *Allergy*, 78(7), 1909-1921. doi: 10.1111/all.15691
- Gu, S. vd. (2020). Alterations of the gut microbiota in patients with coronavirus disease 2019 or H1N1 influenza. *Clin Infect Dis*, 71, 2669–2678.
- Hazan, S., Stollman, N., Bozkurt, H., Dave, S., Papoutsis, A.J., Daniels, J., ... Borody, T.J. (2022). *BMJ Open Gastroenterology*, doi: 10.1136/bmjgast-2022-000871
- Huang, Q., Le, Y., Li, S., & Bian, Y. (2024). Signaling pathways and potential therapeutic targets in acute respiratory distress

- syndrome (ARDS). *Respir Res*, 25, 30. doi: 10.1186/s12931-024-02678-5
- Jans, M., & Vereecke, L. (2024). A guide to germ-free and gnotobiotic mouse technology to study health and disease. *FEBS J*, <https://doi.org/10.1111/febs.17124>
- Jin, J., Bian, Y., Gu, Z., & Lin, M. (2024). Association Between Dietary Fiber Intake and Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Middle-Aged and Elderly Population: A Study Based on the National Health and Nutrition Examination Survey Database. *Chronic Obstr Pulm Dis*, 11(2), 216–228. doi: 10.15326/jcopdf.2023.0457
- Johnstone, J. et al., (2021). Effect of Probiotics on Incident Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients. *JAMA*, 326(11), 1024–1033. doi: 10.1001/jama.2021.13355
- Kabisch, S., Hajir, J., Sukhobaevskaia, V., Weickert, M.O., & Pfeiffer, A.F.H. (2025). Impact of Dietary Fiber on Inflammation in Humans. *Int J Mol Sci*, 26(5), 2000. <https://doi.org/10.3390/ijms26052000>
- Kanj, A.N., & Skalski, J.H. (2024). Gut Mycobiome and Asthma. *J Fungi (Basel)*, 10(3):192. doi: 10.3390/jof10030192
- Kelly, C.R., Kahn, S., Kashyap, P., Laine, L., Rubin, D., Atreja, A., Moore, T., Wu, G. (2015). Update on FMT 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms and Outlook. *Gastroenterology*, 149(1), 223–237. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.008
- Kennedy, E.A., King, K.Y., & Baldrige, M.T. (2018). Mouse Microbiota Models: Comparing Germ-Free Mice and Antibiotic

- Treatment as Tools for Modifying Gut Bacteria. *Front Physiol*, 9, 1534. doi: 10.3389/fphys.2018.01534
- Kim, S., Seo, S.U., & Kweon, M.N. (2024). Gut microbiota-derived metabolites tune host homeostasis fate. *Sem Immunopathol*, 46, 2. <https://doi.org/10.1007/s00281-024-01012-x>
- Kim, Y.C., Sohn, K.H., & Kang, H.R. (2024). Gut microbiota dysbiosis and its impact on asthma and other lung diseases: potential therapeutic approaches. *Korean J Intern Med*, 39(5), 746–758. doi: 10.3904/kjim.2023.451
- Lai, Y., Qiu, R., Zhou, J., Ren, L., Qu, Y., & Zhang, G. (2025). Fecal Microbiota Transplantation Alleviates Airway Inflammation in Asthmatic Rats by Increasing the Level of Short-Chain Fatty Acids in the Intestine. *Inflammation*, doi: 10.1007/s10753-024-02233-w
- Li, R., Li, J., & Zhou, X. (2024). Lung microbiome: new insights into the pathogenesis of respiratory diseases. *Sig Transduct Target Ther* 9, 19. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01722-y>
- Li, R., Li, J., & Zhou, X. (2024). Lung microbiome: new insights into the pathogenesis of respiratory diseases. *Signal Transduct Target Ther*, 9, 19. doi: 10.1038/s41392-023-01722-y
- Liu, X., Shao, J., Liao, Y., Wang, L., Jia, Y., Dong, P., ... Zhang, X. (2023). Regulation of short-chain fatty acids in the immune system. *Front Immunol*, 14, 1186892. doi: 10.3389/fimmu.2023.1186892
- Mafe, A.N., & Büsselberg, D. (2025). The Effect of Microbiome-Derived Metabolites in Inflammation-Related Cancer

- Prevention and Treatment. *Biomolecules*, 15(5), 688. doi: 10.3390/biom15050688
- Mahajan, R. Et al., (2020). Incidental benefits after fecal microbiota transplant for ulcerative colitis. *Intest Res*, 18(3), 337–340. doi: 10.5217/ir.2019.00108
- Marrella, V., Nicchiotti, F., & Cassani, B. (2024). Microbiota and Immunity during Respiratory Infections: Lung and Gut Affair. *Int J Mol Sci*, 25(7), 4051. doi: 10.3390/ijms25074051
- Naqash, A.R., et al. (2021). The role of gut microbiome in modulating response to immune checkpoint inhibitor therapy in cancer. *Ann Transl Med*, 9(12), 1034. doi: 10.21037/atm-20-6427
- Niazi, S.K., & Magoola, M. (2023). Microbiome Impact on Neurological and Autoimmune Disorders: A Novel Healthcare Resolution. *Biology*, 12, x. <https://doi.org/10.3390/xxxxx>
- Otake, S., Chubachi, S., Miyamoto, J., Haneishi, Y., Arai, T., Iizuka, H.,...Koichi Fukunaga. (2025). Impact of smoking on gut microbiota and short-chain fatty acids in humans and mice: Implications for COPD. *Mucosal Immunol*, 18(2), 353-365. doi: 10.1016/j.mucimm.2024.12.006
- Page, M.J., Kell, D.B., & Pretorius, E. (2022). The Role of Lipopolysaccharide-Induced Cell Signalling in Chronic Inflammation. *Chronic Stress (Thousand Oaks)*, 6, 24705470221076390. doi: 10.1177/24705470221076390
- Pandiyan, P., Bhaskaran, N., Zou, M., Schneider, E., Jayaraman, & S., Huehn, J. (2019). Microbiome Dependent Regulation of Tregs

- and Th17 Cells in Mucosa. *Front Immunol*, 10, 426. doi: 10.3389/fimmu.2019.00426
- Passos, F.C., de Oliveira, L.M.G., Jesus, F.R., Zanette, D.L., Neto, O.L.L., Neves, M.C.L.C., ... Baccan, G.C. (2024). Beneficial Bacteria in the Gut Microbiota May Lead to Improved Metabolic and Immunological Status in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Med Sci (Basel)*, 12(3), 41. doi: 10.3390/medsci12030041
- Patibandla, S., Bhatt, N., Lief, S., Beauti, S.M., Ansari, A.Z. (2024). Gut Microbiota Modulation in the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Literature Review. *Cureus*, 16(8), e66875. doi: 10.7759/cureus.66875
- Qu, L., Cheng, Q., Wang, Y., Mu, H., Zhang, & Y. (2022). *Front Microbiol*, 13, 868086. doi: 10.3389/fmicb.2022.868086
- Raftery, A.L., Tsantikos, E., Harris, N.L., & Hibbs, M.L. (2020). Links Between Inflammatory Bowel Disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Immunol*, 11, 2144. doi: 10.3389/fimmu.2020.02144
- Rhee, K.J., Sethupathi, P., Driks, A., Lanning, D.K., & Knight, K.L. (2004). Role of commensal bacteria in the development of gut-associated lymphoid tissues and preimmune antibody repertoire. *J Immunol*, 172(2), 1118-24. doi: 10.4049/jimmunol.172.2.1118
- Sbihi, H., Boutin, R.C.T., Cutler, C., Suen, M., Finlay, B.B., & Turvey, S.E. (2019). Thinking bigger: How early-life environmental exposures shape the gut microbiome and influence the

- development of asthma and allergic disease. *Allergy*, 74, 2103–2115.
- Sencio, V., Barthelemy, A., Tavares, L.P., Machado, M.G., Soulard, D., Cuinat, C., ...Trottein, F. (2020). Gut Dysbiosis during Influenza Contributes to Pulmonary Pneumococcal Superinfection through Altered Short-Chain Fatty Acid Production. *Cell Rep*, 30(9), 2934-2947.e6. doi: 10.1016/j.celrep.2020.02.013
- Shen, Y., Fan, N., Ma, S., Cheng, X., Yang, X., & Wang, G. (2025). Gut Microbiota Dysbiosis: Pathogenesis, Diseases, Prevention, and Therapy. *MedComm*, 6(5), e70168. doi: 10.1002/mco2.70168
- Si, W., Zhao, X., Li, R., Li, Y., Ma, C., Zhao, X., ...Wang, L. (2025). *Lactobacillus rhamnosus* GG induces STING-dependent IL-10 in intestinal monocytes and alleviates inflammatory colitis in mice. *J Clin Invest*, 135(3), e174910. doi: 10.1172/JCI174910
- Silva, Y.P., Bernardi, A., & Frozza, R.L. (2020). The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 11, 25. doi: 10.3389/fendo.2020.00025
- Sirivongrangson vd. (2020). Endotoxemia and circulating bacteriome in severe COVID-19 patients.
DOI: 10.1101/2020.05.29.20109785
- Sokolowska, M., Frei, R., Lunjani, N., Akdis, C.A., & O'Mahony, L. (2018). Microbiome and asthma. *Asthma Res Pract*, 4, 1. doi: 10.1186/s40733-017-0037-y

- Song, X., Dou, X., Chang, J., Zeng, X., Xu, Q., & Xu, C. (2024). The role and mechanism of gut-lung axis-mediated bidirectional communication in the occurrence and development of chronic obstructive pulmonary disease. *Gut Microbes*, 16(1), 2414805. doi: 10.1080/19490976.2024.2414805
- Song, XL., Liang, J., Lin, S.Z., Xie, Y.W., Ke, C.H., Ao, D., ... Li, W. (2024). Gut-lung axis and asthma: A historical review on mechanism and future perspective. *Clin Transl Allergy*, 14(5), e12356. doi: 10.1002/clt2.12356
- Song, Z., Meng, Y., Fricker, M., Li, X., Tian, H., Tan, Y., & Qin, L. (2024). The role of gut-lung axis in COPD: Pathogenesis, immune response, and prospective treatment. *Heliyon*, 10(9), e30612. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e30612
- Song, W., Yue, Y., & Zhang, Q. (2023). Imbalance of gut microbiota is involved in the development of chronic obstructive pulmonary disease: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 165, 115150. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115150>
- Steed, A.L., Christophi, G.P., Kaiko, G.E., Sun, L., Goodwin, V.M., Jain, U., ... Stappenbeck, T.S. (2017). The microbial metabolite desaminotyrosine protects from influenza through type I interferon. *Science*, 357(6350), 498–502. doi: 10.1126/science.aam5336
- Su, Z., Ma, C., Ru, X., Zhang, S., Wu, C., Huang, Y., Cen, H., Yin, Z., & Zhang, J. (2024). Effects of probiotic treatment on patients and animals with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled

- trials. *Front Cell Infect Microbiol*, 14, 1411222. doi: 10.3389/fcimb.2024.1411222
- Sun, M., Lu, F., Yu, D., Wang, Y., Chen, P., & Liu., S. (2024). Respiratory diseases and gut microbiota: relevance, pathogenesis, and treatment. *Front Microbiol*, 15, 1358597. doi: 10.3389/fmicb.2024.1358597
- Szychowiak, P., Villageois-Tran, K., Patrier, J., Timsit, J.F., & Ruppé, É. (2022). The role of the microbiota in the management of intensive care patients. *Ann Intensive Care*, 12, 3. doi: 10.1186/s13613-021-00976-5
- Thio, C.L.P., Chi, P.Y., Lai, A.C.Y., & Chang, Y.J. (2018). Regulation of type 2 innate lymphoid cell-dependent airway hyperreactivity by butyrate. *J Allergy Clin Immunol*, 142(6), 1867-1883.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.032
- Thorakkattu, P. Et al. (2022). Postbiotics: Current Trends in Food and Pharmaceutical Industry. *Foods*, 11, 3094. <https://doi.org/10.3390/foods11193094>
- Tian, K., Jing, D., Lan, J., Lv, M., & Wang, T. (2024). Commensal microbiome and gastrointestinal mucosal immunity: Harmony and conflict with our closest neighbor. *Immunity, Inflammation and Disease*, 12(7), e1316. <https://doi.org/10.1002/iid3.1316>
- Verma, A., Bhagchandani, T., Rai, A., Nikita, Sardarni, U.K., Bhavesh, N.S., ...Tandon, R. (2024). Short-Chain Fatty Acid (SCFA) as a Connecting Link between Microbiota and Gut-Lung Axis—A Potential Therapeutic Intervention to Improve Lung Health.

- ACS Omega, 9(13), 14648–14671. doi: 10.1021/acsomega.3c05846
- Wang, J., Zhu, N., Su, X., Gao, Y., & Yang, R. (2023). Gut-Microbiota-Derived Metabolites Maintain Gut and Systemic Immune Homeostasis. *Cells*, 12(5), 793. doi: 10.3390/cells12050793
- Wang, L., Cai, Y., Garssen, J., Henricks, P.A.J., Folkerts, G., & Braber, S. (2023). The Bidirectional Gut–Lung Axis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 207(9), 1145–1160. doi: 10.1164/rccm.202206-1066TR
- Wang, M., Zhang, Y., Li, C., Chang, W., & Zhang, L. (2023). The relationship between gut microbiota and COVID-19 progression: new insights into immunopathogenesis and treatment. *Front Immunol*, 14, 1180336. doi: 10.3389/fimmu.2023.1180336
- Wang, M., Zhang, Y., Li, C., Chang, W., & Zhang, L. (2023). The relationship between gut microbiota and COVID-19 progression: new insights into immunopathogenesis and treatment. *Front Immunol*, 14, 1180336. doi: 10.3389/fimmu.2023.1180336
- Wang, S., Zhang, K., Song, X., Huang, Q., Lin, S., Deng, S., ...Yao, Y. (2023). TLR4 Overexpression Aggravates Bacterial Lipopolysaccharide-Induced Apoptosis via Excessive Autophagy and NF- κ B/MAPK Signaling in Transgenic Mammal Models. *Cells*, 12(13), 1769. doi: 10.3390/cells12131769

- Wculek, S.K., Dunphy, G., Heras-Murillo, I., Mastrangelo, A., & Sancho, D. (2021). Metabolism of tissue macrophages in homeostasis and pathology. *Cell Mol Immunol*, 19, 384–408. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00791-9>
- Wiertsema, S.P., van Bergenhenegouwen, J., Garssen, J., & Knippels, L.M.J. (2021). The Interplay between the Gut Microbiome and the Immune System in the Context of Infectious Diseases throughout Life and the Role of Nutrition in Optimizing Treatment Strategies. *Nutrients*, 13(3), 886. doi: 10.3390/nu13030886
- Xie, Q., Ni, J., Guo, W., Ding, C., Wang, F., Wu, Y., ...Chen, Y. (2025). Two-year follow-up of gut microbiota alterations in patients after COVID-19: from the perspective of gut enterotype. *Microbiol Spectr*, 13(5), e02774-24. doi: 10.1128/spectrum.02774-24
- Xu, J., Moore, B.N., & Pluznick, J.L. (2022). Short Chain Fatty Acid Receptors and Blood Pressure Regulation. *Hypertension*, 79(10), 2127–2137. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.18558
- Yeoh, Y.K., Zuo, T., Lui, G.C.Y., Zhang, F., Liu, Q., Li, A.Y., ...Ng, S.C. (2021). Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*, 70(4), 698-706. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323020
- Ying Yu, Liu, B., Liu, X., Zhang, X., Zhang, W., Tian, H., ... Wang, J. (2022). The mesenteric lymph system constitutes the second

- route in the gut-liver axis and transports metabolism-modulating gut microbial metabolites. *J Genet Genomics*, 49(7), 612-623. doi: 10.1016/j.jgg.2022.03.012
- Yoo, J.Y., Groer, M., Dutra, S.V.O., Sarkar, A., & McSkimming, D.I. (2020). *Microorganisms*, 8(10), 1587. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101587>
- Yoo, J.Y., Groer, M., Dutra, S.V.O., Sarkar, A., & McSkimming, D.I. (2020). Gut Microbiota and Immune System Interactions. *Microorganisms*, 8(10), 1587. doi: 10.3390/microorganisms8101587
- Zhang, M., Qin, Z., Huang, C., Liang, B., Zhang, X., & Sun, W. (2025). The gut microbiota modulates airway inflammation in allergic asthma through the gut–lung axis-related immune modulation: A review. *Biomol Biomed*, 25(4), 727–738. doi: 10.17305/bb.2024.11280
- Zhang, F., Fan, D., Huang, J., & Zuo, T. (2022). The gut microbiome: linking dietary fiber to inflammatory diseases. *Medicine in Microecology*, 14, 100070. <https://doi.org/10.1016/j.medmic.2022.100070>
- Zhao, J., Li, L., Chen, C., Zhang, G., Cui, W., & Tian, B. (2021). Do probiotics help prevent ventilator-associated pneumonia in critically ill patients? A systematic review with meta-analysis. *ERJ Open Res*, 7(1), 00302-2020. doi: 10.1183/23120541.00302-2020
- Zhao, X., Hu, M., Zhou, H., Yang, Y., Shen, S., You, Y., & Xue, Z. (2023). The role of gut microbiome in the complex relationship

- between respiratory tract infection and asthma. *Front Microbiol*, 14, 1219942. doi: 10.3389/fmicb.2023.1219942
- Zhao, Y., Dong, B.R., & Hao, Q. (2022). Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022(8), CD006895. doi: 10.1002/14651858.CD006895.pub4
- Zheng, D., Liwinski, T., & Elinav, E. (2020). Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res*, 30, 492–506. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0332-7>
- Zhou, B., Pang, X., Wu, J., Liu, T., Wang, B., & Cao, H. (2023). Gut microbiota in COVID-19: new insights from inside. *Gut Microbes*, 15(1), 2201157. doi: 10.1080/19490976.2023.2201157

ÇOK KATMANLI BİYOMEDİKAL YAKLAŞIMLAR: MİKROBİYOTA, İMMÜN MODÜLASYON VE HÜCRESEL SİSTEMLER

