

Mikrobiyom ve Astım

Microbiota and Asthma

Dr. Bahar ARSLAN, Dr. İnsu YILMAZ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Kayseri

ÖZET

Astım tüm dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen, özellikle düşük ve orta gelirli ülkeler üzerinde ciddi sosyo-ekonomik yükleri olan sık görülen bir hastalıktır. Altta yatan farklı mekanizmalar sonucu farklı fenotiplere sahip olan hastalığın gelişiminde akciğer ve bağırsak mikrobiyotası önemli rol oynar. Hem in-utero dönemde hem de hayatın ilk yıllarında mikrobiyatanın içerik, çeşitlilik ve işlevleri, diyet ve çevre koşulları gibi birçok faktörden etkilenir. Bu durum yaşamın erken dönemde mikrobiyataya yapılan müdahalelerin astım gelişimini engelleyebileceği veya tedavi edebileceği ihtimalini düşündürmektedir. Bu konuda probiyotik kullanımının da içeren çeşitli stratejiler umut vericidir ancak bu müdahalenin ne şekilde yapılabileceği ve ne kadar etkili olduğu net değildir ve anlamak için ileri araştırmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Astım, mikrobiyata, probiyotik.

SUMMARY

Asthma is a common disease affecting millions of people worldwide and has serious socio-economic burdens especially on low and middle-income countries. Lung and gut microbiota play an essential role in the development of the disease, which has different phenotypes as a result of different underlying mechanisms. The composition, diversity and functions of the microbiota are influenced by many factors such as diet and environmental conditions, both in the uterine period and in the first years of life. This situation suggests that the interventions to microbiota in the early period of life may prevent the development of asthma or treat it. Various strategies, including the use of probiotics, are promising, but it is unclear how this intervention can be done and how effective it is, and further research is needed to understand.

Keywords: Asthma, microbiata, probiotics.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. İnsu YILMAZ
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Kayseri
e-posta: insu@erciyes.edu.tr
DOI: 10.5152/gghs.2020.013

Astım, dünya genelinde her yaştan 300 milyondan fazla insanı etkileyen ve her yıl yaklaşık 250.000 kişinin ölümüne yol açan kronik inflamatuvar bir akciğer hastalığıdır. Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde önemli bir sosyoekonomik yük oluşturmaktadır. Oldukça sık görülmesine rağmen patofizyolojisi tam olarak anlaşılammıştır. Ancak bazı genetik ve çevresel (enfeksiyöz, nutrisyonel gibi) faktörlerle ilişkilendirilmiştir^(1,2).

Astım genellikle kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize heterojen bir hastalıktır^(3,4). Hastalar hava yolu kısıtlılığı ile hırıltı solunum, nefes darlığı, göğüstesisikşma ve öksürük gibi semptomların bir ya da daha fazlasından oluşan bir klinik sergilerken altta yatan immünobiyojide farklılıklar görülebilmektedir^(3,4).

Fenotip, genetik özelliklerin çevresel faktörler ile etkileşimi sonucunda ortaya çıkan gözlemlenebilir özelliklerdir. Hastalık şiddeti, atopi, tedaviye yanıt ve tetikleyici faktörler uzun zamandır astım fenotiplerini tanımlamak için kullanılmaktadır. Ancak fenotipler hastalığın altında yatan moleküler ve hücrenel mekanizmaları yansıtmayabilir. Endotip ise, belirli astım fenotiplerinin altında yatan immüno-patofizyolojiyi açıklayan ve bunu fenotiple ilişkilendiren daha spesifik bir alt gruptur⁽⁵⁻⁷⁾. Endotipleme, astım gibi heterojen hastalıkların immünobiyojistik mekanizmasının anlaşılmasına, yeni tedavilerin geliştirilmesine ve tedavinin yönlendirmesinde olanak sağlamaktadır.

Astım fenotip ve endotipleri ile ilgili çalışmalar giderek hız kazanmıştır. Artık astım intrinsek (non-allerjik) ve ekstrinsek (allerjik) astım gibi basit ayırmadan çıkmış; klinik, laboratuvar, fonksiyonel, inflamatuvar özelliklerine, tedaviye yanıtlarına ve omik yaklaşımlarına göre çok sayıda astım fenotip ve endotip gruplarına evrimleşmiştir⁽⁵⁻⁷⁾.

ASTIMIN SINIFLANDIRILMASI

1. Klinik Özelliklere Göre Astım Sınıflaması

Astım genellikle hastalık şiddeti, tedaviye yanıt, tetikleyici faktörler, başlangıç yaşı ve komorbid durumlar gibi klinik özelliklere göre sınıflandırılır. Ancak yetişkinlerde ve çocuklarda astımı inceleyen çok merkezli bir ağ olan Şiddetli Astım Araştırma Programı (SARP), akciğer fonksiyonu ve başlangıç yaşına göre beş kümede incelediği hastalarda, fenotipik kümeler ile altta yatan patofizyolojik mekanizmalar arasında örtüşmenin net olmadığını gözlemlemiştir⁽⁵⁻⁹⁾. Aslında bir hastalığın altında yatan patofizyolojisinin

fenotipin ortaya çıkmasından sorumlu olduğunu düşünmek mantıklı olsa da çoğunlukla klinik pratikte böyle olmayabilir.

2. Laboratuvar Parametrelerine Göre Astım Sınıflaması

Klinik özellikler astım patofizyolojisi ile ilgili sınırlı bilgi sağlarken laboratuvar parametreleri daha anlamlı kanıtlar sağlayabilir.

Tip 2 astım klinikte özellikle erken başlangıçlı allerjik astım, geç başlangıçlı eozinofilik astım şeklinde gözlenir⁽¹⁰⁾. Bu hastalar genellikle ortak aeroalerjenlere duyarlı, yüksek kan eozinofili, yüksek perios-tin ve yüksek ekshale nitrik oksit (FENO) düzeyine sahiptir. Glukokortikoidler ve anti-Ig E anti-IL-5 ve anti-IL-4α gibi yeni biyolojik ajanlarla tedaviye iyi yanıt verirler⁽¹¹⁻¹²⁾. Tip 2 inflamasyon, T helper tip 2 hücreleri, tip 2 doğal lenfoid hücreleri, T folliküler helper hücreleri tip 2, B hücreleri, eozinofiller, mast hücreleri ve IL-4, IL-5, IL-13, PGD2 gibi tip 2 mediyatörleri içerir⁽¹³⁾. Tip 2 astımda görülen inflamasyonun olmadığı durumlar ise non-tip 2 astım ya da tip 2 fakirastım olarak ifade edilmektedir. Non tip 2 astım obezite ilişkili astım, nötrofilik astım ve paucigranülo-sitik astımlarda daha sık gözlenir^(13,14) ve genellikle steroidlere zayıf yanıtla ilişkilidir^(15,16). Non tip 2 inflamasyon TH1 ve TH17 nötrofil infiltrasyonu ile Tip 1 interferon varlığı, NLRP3 inflamasyon aktivasyonu ve IL-1β ve IL-17 ile karakterizedir^(16,17).

3. Omik Bazlı Astım Sınıflaması

1. Transkriptomikler: Transkriptomik, RNA (Ribonükleik asit) transkriptlerinin genom boyunca sistematik, kantitatif ve kalitatif karakterizasyonudur (18). Çalışmalarda genellikle T2 yüksek T2 düşük ile karşılaştırılmasında IL-5 ve IL-13 indükleyebilen gen ve CD4+ gen ekspresyonu incelenmiştir^(7,18). Solunum yolu hastalığı sonuçlarının öngörülmesinde objektif biyobelirteçler (Unbiased Biomarkers in Prediction of Respiratory Disease Outcomes, U-BIOPRED) kohort çalışmalarında 3 transkriptozom kümesi çalışılmıştır. Çoğunlukla T2 yüksek endotipi ile örtüşen birinci kümede balgam IL33R, CCR3 ve TSLPR gen ekspresyonunda artma gösterilmiştir. İkinci ve üçüncü kümenin T düşüğü işaret ettiği ve interferon, tümör nekrozis faktör (TNF) ve inflamazom ilişkili gen ekspresyonu ile ilişkili olduğu gözlenmiştir^(7,19).

2. Epigenomikler: Astım endotiplemesinde transkriptomik yaklaşımın katkısı büyüktür. Ancak astımın çevresel faktörlerden etkilendiği düşünüldüğünde çevre ile transkriptom arasındaki ilişkiyi

karakterize edebilme özelliğine sahip olan epigenetik yaklaşımın endotiplemede ön plana çıkması şartıdır⁽²⁰⁾. Periferik kanda ve hava yolu epitelinde metilasyon çalışmalarının TH2 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽²¹⁾.

3. Metabolomikler: Tüm metabolitlerin ayrıntılı ve kantitatif ölçümü tanı veya bazı ajanların fenotip üzerindeki etkilerini araştırmada en ideal yöntemdir. Ancak bu konu ile ilgili çalışmalar henüz net veriler sunmamaktadır⁽⁹⁾.

4. Proteomikler: Hücre, doku veya vücut sıvılarındaki proteinlerin kantitatif analizi olan proteomikler hava yolunun inflamatuvar durumunu gösterebilir⁽⁹⁾.

5. Mikrobiyomikler: Virüs ve bakterilerin astım gelişimi ve seyrindeki rolü düşünüldüğünde, mikrobiyom verilerinin astım endotiplemesinde dikkate alınması oldukça mantıklıdır^(22,23).

Bu derlemede omik bazı astım sınıflamasında mikrobiyomikler ve astım ile olan ilişkisi daha detaylı olarak anlatılacaktır.

MİKROBİYOM

Vücudumuzda, büyük çoğunluğunu bakterilerin oluşturduğu yaklaşık 100 trilyon mikroorganizma konaklamaktadır⁽²⁴⁾. Bakteri, virüs, mantar, arkea ve diğer tek hücreli ökaryotlardan oluşan mikrobiyallerin hücre sayısının insan hücre sayısından 1.3-10 kat fazladır^(24,25). Kommensal, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmalardan oluşan bu ekolojik topluluk "mikrobiyota"; mikrobiyotadaki tüm genetik materyal de "mikrobiyom" veya mikrobiyotanın metagenomu olarak tanımlanır⁽²⁴⁾.

Polimeraz zincir reaksiyon (PCR) amplifikasyon ve 16S-rRNA geni sekanslama yöntemleri gibi ileri moleküler tekniklerin mikrobiyolojik profillemeye kullanılmaya başlanmasıyla insan organizmasının üzerinde veya içinde yaşayan mikrobiyal toplulukların yerleşimi, çeşitliliği, miktarı ve içeriğinin anlaşılmasında muazzam ilerleme kaydedilmiştir⁽²⁶⁾. Bu gelişmelerin ışığında insan mikrobiyomunun yaklaşık 3.8×10^{13} bakteriden oluştuğu ve bunun da 3×10^{13} olan insan hücre sayısını aştığı gösterilmiştir^(27,28).

İnsan mikrobiyotası gastrointestinal sistem başta olmak üzere deri, genitoüriner sistem ve solunum sistemine kolonizedir. Gastrointestinal sistem geniş yüzey alanı ve besin öğeleri bakımından zengin olması nedeni ile vücudumuzdaki mikroorganizma topluluğunun önemli bir kısmını barındırır⁽²⁹⁾. Bu nedenle mikrobiyomlarla ilgili çalışmaların büyük çoğunluğu

gastrointestinal kanal mikrobiyomlarını kapsar. Akciğerlerin steril olduğu inancı akciğer mikrobiyotasının bağırsak mikrobiyotasından daha geç olarak araştırılması ve tanınmasına neden olmuştur. Fakat sağlıklı üst ve alt solunum yolları ve akciğerlerde bakteri, mantar ve virüs gibi mikroorganizmalar bulunmaktadır⁽³⁰⁾.

2007 yılında başlatılan "İnsan Mikrobiyom Projesi" ile sağlıklı ve hasta insanların mikrobiyota ve mikrobiyomları tanımlanmaya başlanmış ve moleküler seviyede referans veritabanı oluşturulmuştur⁽³¹⁾. İnsan genomundan 150 kat fazla gen içeren mikrobiyom, hastalık durumunda değişikliğe uğrar ve bu durum disbiyoz olarak adlandırılır^(24,27). Yakın zamanda insan genomundaki genetik varyasyonların mikrobiyomdaki taksonların varlığı, yokluğu veya rölatif bolluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum ilerleyen süreçte genetik varyasyon ve çevresel etkilenmenin olduğu bazı hastalıklarda mikrobiyomun değerlendirilmesinin önemli bir değere sahip olacağını düşündürmektedir. Enfeksiyon, tip 1 diyabet, obezite ve kanser gibi hastalıkların yanısıra astım, atopik dermatit, besin alerjileri gibi alerjik inflamasyonla seyreden hastalıklarda solunum, deri ve intestinal mikrobiyota çeşitliliğinin ve baskın olan türlerin farklılık göstermesi, mikrobiyotanın bu hastalıkların gelişiminde, sınıflandırılmasında ve seyrinde rolü olduğunu düşündürmektedir⁽³¹⁻³³⁾.

Astım ile mikrobiyotanın ilişkisini değerlendireceğimiz bu bölümde öncelikle sağlıklı akciğerlerdeki mikrobiyota, akciğer ve bağırsak etkileşimi ve ardından astımın bağırsak ve akciğer mikrobiyotası ile ilişkisi, olası patogenezi ve bu ilişkiyi etkileyen bazı faktörler ele alınacaktır.

Astım ve Solunum Sistemi Mikrobiyotası

Astımlı hastalarda akciğer mikrobiyotasının özelliklerine geçmeden önce sağlıklı akciğerdeki mikrobiyotadan ve akciğer ile bağırsak arasındaki etkileşimden bahsetmek gerekir.

Sağlıklı insanlarda solunumsal mikrobiyomun içeriği birçok faktör tarafından belirlenir, üst havayollarından mikroaspirasyonla mikrobiyal göç, öksürük refleksiyle mikrobiyal eliminasyon arasındaki denge, mukosilyer klirens ve konağın doğal ve adaptif savunması bu faktörlerdendir⁽³³⁾. Akciğer mikrobiyomunun ana kaynağının üst solunum yolu olduğunu, alt ve üst solunumu mikrobiyotasındaki yakın benzerliği gösteren yayınlar desteklemektedir. Ancak diğer loblardan farklı olarak sağ üst lob mikrobiyotası supraglottik bölgeninkine benzerdir. Sağlıklı

solunum yolu mikrobiyomu tüm organizmanın homeostazının sağlanmasında ve gelişmesinde önemli role sahiptir^(34,35). Mikrobiyomun tüm mukozalardaki bileşimi mikrobiyata ve insan vücudu arasındaki etkileşimleri şekillendirmek ve gelecekteki sağlık veya hastalığı belirleyecek kritik "fırsat penceresini" yapılandırmak için hayatın ilk günlerinden itibaren dinamik olarak değişir⁽³⁴⁻³⁷⁾. Sağlıklı ve zamanında olması gereken kolonizasyon gerçekleşmezse bağırsak ve akciğer mikrobiyatasındaki disbiyozis birçok solunum hastalığının gelişmesi için önemli bir risk faktörü haline gelir^(38,39).

Sağlıklı insanların akciğer mikrobiyotası göreceli olarak küçük bir bakteriyel topluluktur. *Bacteriodes* ve *Firmicutes* en sık görülen filumlar iken bunları *Actinobacteria* ve *Fusobacteria* takip eder^(34,38). Sağlıklı ve hasta bireylerden alınan endobronşial fırçalama örnekleri 16S rRNA sekanslama yöntemiyle değerlendirildiğinde, bireyler arasında anlamlı değişkenlik göstermekle birlikte bronşial dokunun her cm²'de ortalama 1013-1015 bakteriyel genom bulunmaktadır^(34,38). Akciğerlerdeki bakteriyel genom miktarı sağlıklı bir bağırsaktaki miktardan yaklaşık 100 kat daha azdır⁽³⁸⁾. İnsanlarda bağırsak luminal içeriğinin her mililitresi yüz bin ile yüz milyar arası bakteriye ev sahipliği yapar⁽²⁷⁾. Bağırsaktaki bakterilerin konak için önemli vitaminlerin üretimi, minerallerin emilimi, patojenlerden korunma, gıda fermentasyonu ve immün fonksiyonların düzenlenmesi gibi birçok görevi mevcuttur⁽³⁹⁾. Ancak görevleri bağırsakla sınırlı olmayıp akciğer gibi uzak organlar üzerinde de dolaylı fizyolojik etkileri vardır⁽⁴⁰⁾. Bu etkilerin hangi mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştiği tam anlaşılacakla beraber bağırsak mikrobiyotası ve kısa zincirli yağ asitleri başta olmak üzere onların metabolitleri kısmen Treg hücre farklılaşmasını düzenler ve Treg blokajı ile mukozal alanlarda TH2 tip inflamasyonla sonuçlanır^(41,42). Bağırsak mikrobiyotası olmayan hayvanlarda invariant natural killer T hücrelerinin (İNK) normal bağırsak mikrobiyotasına sahip deneklere göre akciğer ve bağırsaklarda daha fazla biriktiği ve bu alanlarda inflamasyon duyarlılığında artmaya neden olduğu izlenmiştir^(43,44). Son olarak da, TH17'nin bu aksın üzerinde önemli etkileri olduğunu belirtmek gerekir^(45,46).

Astımlı erişkinde solunum mikrobiyomu sağlıklı insanlara kıyasla daha düşük bakteriyel çeşitlilik içerir⁽⁴⁷⁾. Astımlı hastaların akciğerlerinde en baskın filum *Proteobacteria*, bu filumdaki potansiyel patojenik bakteriler ise *Haemophilus*, *Moraxella* ve *Neisseria*'dır⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾. Çalışmalarda yüksek dozlarda inha-

le kortikosteroid alan nötrofilik fenotipli astımlılar, eozinofilik astımı olanlarla karşılaştırıldığında *Haemophilus* ve *Moraxella* türlerinde rölatif artış ve *Streptococcus*, *Gemella* ve *Porphyromonas* taksonlarında rölatif azalma olduğu gösterilmiştir⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾. TH17 hücreli şiddetli astımı olan hastalarda, Proteobacteria astım kontrolünün kötüleşmesi⁽⁴⁸⁾ ve astımın nötrofilik alevlenmeleri ile de ilişkilendirilmiştir⁽⁵⁵⁾. *Klebsiella* ve *Streptococcus* özellikle şiddetli astımı olan hastalarda bulunan bakteri cinsleridir, *Actinobacteria* filimi ise iyileşme ile ilişkilidir^(48,50). Nötrofilik fenotipli hastaların aksine eozinofilik inflamatuvar fenotipli atopik astımlılarda, *Fusobacterium* ve *Porphyromonas* ve *Sfingomonadaceae* ailesi rölatif olarak fazla ve *Lactobacillales* ve *Amaogibacteriaceae* ailesinin rölatif olarak az olduğu gözlenmiştir⁽⁶⁴⁾. Ek olarak, astım hastalarının balgamındaki eozinofiller yetişkinlerde *Tropheryma whipplei* varlığı ile bağlantılıdır⁽⁵³⁾. Nötrofilik astımın aksine, tip 2 astımdaki mikrobiyotanın durumu daha belirsiz ve heterojendir. İnhaler kortikosteroidler ve oral glukokortikoidlerin kombinasyonu ile yapılan tedavinin, artan *Proteobacteria* ve *Pseudomonas* ve azalan *Bacteroidetes*, *Fusobacteria* ve *Prevotella* ile pozitif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir⁽⁵⁷⁾.

Altta yatan immünolojik yanıt değerlendirildiğinde, *Moraxella catarrhalis* enfeksiyonunun, akciğerlerde nötrofilik infiltrasyon, IL-6, IL-1 β ve tümör nekroz faktörü α (TNF- α) düzeylerinde artma ve CD4+ T hücresi derive IFN- γ ve IL-17 düzeylerinde ılımlı artmaya neden olduğugösterilirken, *Haemophilus influenzae* enfeksiyonunun TH2 hücreleri ve eozinofiller ile ilişkili steroid duyarlı alerjik hava yolu hastalığını, TH1 hücreleri, nötrofiller ve baskın IL-17 yanıtları ile ilişkili steroid dirençli hastalığa dönüştürdüğü gösterilmiştir^(58,59). Giderek daha fazla sayıda kanıt, astımda bakterilerin rolü olduğunu düşündürmektedir, ancak bakteriyel disbiyozun astımın nedeni mi yoksa etkisi mi olduğu, inflamatuvar fenotip ve uygulanan tedaviden nasıl etkilendiğini anlamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Mantar bileşenleri (mannoz proteaz, kitin ve β -glukan) insan alerjenleri ve ev tozunda sıklıkla bulunduğundan astımlı hastaların akciğerlerinde farklı mantar popülasyonlarının bulunması şaşırtıcı değildir^(60,61). Astımlı olan ve olmayan çocuk ve yetişkinlerde BAL örneklerinde spesifik mantarların göreceli artışı gösterilirken mantar çeşitliliğinde farklılıklar gösterilmemiştir. Ciddi astımı olanlarda akciğerde pneumocystis artışı insanlarda ve deneysel modellerde tip 2 immün reaksiyonun indüksiyonu ve infantların astıma yatkınlığı ile ilişkilidir^(62,63). Astım

ile sık olarak ilişkili mantarlar *Aspergillus*, *Alternaria* ve *Cladosporium* cinsleridir (64,65). Endotrakeal fırçalama ve BAL sıvısını inceleyen bir çalışmada, T2 yüksek astımlı hastaların BAL'ında *Fusarium*, *Cladosporium* ve *Alternaria* türlerinin sağlıklı kontroller ve T2 düşük astımlı hastalara göre daha fazla olduğu gözlenmiştir⁽⁶⁶⁾. Genel olarak, astımı olan hastaların, bazıları sağlıklı akciğerinde ya hiç bulunmayan ya da sadece düşük miktarda bulunan tip 2 inflamatuvar immün yollarının uyarılması ile ilişkilidir^(64,67). Akciğer fonksiyonunun klinik bir ölçüsü olan zorlu ekspiratuvar volüm 1 (FEV₁) ile BAL sıvısı *Alternaria* ve *Cladosporium* rölafazlalığı arasında negatif ilişki gösterilmiştir⁽⁶⁶⁾.

İnsan hayatının ilk yıllarında, neredeyse tüm hırıltılı ataklar viral enfeksiyonlarla ilişkilidir ve sıklıkla hırıltı veya astımı alevlendiren virüsler rinovirüs (RV) ve respiratuvar sinsityal virüsdür (RSV), daha az sıklıkla bocavirüs, influenza virüsü ve sitomegalovirüs-tür (CMV) (76,77). Erken yaşam RV-kaynaklı hırıltılı solunumun daha sonraki yaşamda astım riski üzerinde ilave etkileri olduğu bildirilmiştir^(68,69).

Eozinofil infiltrasyonunun önemli rolü olmasına rağmen RV bronşiyolitli bebeklerin solunum yollarındaki en bol hücre tipi nötrofildir⁽⁷⁰⁾. Ayrıca, yakın zamanda mast hücreleri IL-6, IL-8, TNF- α ve IFN- γ konsantrasyonlarının RV ile stimülasyondan sonra önemli ölçüde yükseldiği gösterilmiştir⁽⁷¹⁾. T hücreleri, viral antijenlerin tanıma ve ardından hem T hücreleri hem de antikor aracılı immün yanıtları başlatma yoluyla RV enfeksiyonunun kontrol edilmesine katkı sağlar⁽⁷⁰⁾. Ancak yeni bir in vitro bir çalışmada RV'nin B lenfositlerine girip viral replikasyon merkezi oluşturduğu gösterilmiştir⁽⁷²⁾.

Artmış astım riski ile ilişkili diğer virüs RSV'dir⁽⁷³⁾; ancak hastalıkla ilişkisi daha az açıktır⁽⁷⁴⁾. RSV enfeksiyonunun astım üzerindeki uzun süreli etkisi, virüsün akciğer gelişimi sırasında tipik olarak yenidoğanı etkilediği gerçeğiyle bağlantılı olabilir⁽²²⁾. Yenidoğan regülatuar B hücreleri RSV enfeksiyonuna izin verir ve bu hücre popülasyonunun sıklığı akut bronşiyolit şiddetini tahmin edebilir⁽⁷⁵⁾. Ayrıca, RSV hızla insan eozinofillerine yapışır ve bu hücreler tarafından etkisiz hale getirilebilir, artan astım şiddeti ile bu kapasite %75'e kadar azalır⁽⁷⁶⁾. İnfluenza ise daha ağır seyirli astım ile artmış hastaneye yatış oranı, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite ile ilişkilidir ve etkisinin IL-33 aracılığıyla olduğu düşünülmektedir^(77,78).

Viral enfeksiyonların astım alevlenmelerinin birincil nedeni olduğu bilinmesine rağmen, virüsler ve astım

arasındaki ilişki tamamen anlaşılmamıştır. Üst ve alt solunum yolları viromunun bileşim ve artışının, sağlıklı denekler ile kronik solunum yolu hastalıkları olan asemptomatik ve semptomatik hastalar arasında farklı olduğu gözlenmiştir. Ancak nedensel ilişkilerin daha iyi anlaşılması için longitudinal çalışmalara ihtiyaç vardır^(79,80).

Astım ve Gastrointestinal Mikrobiyota

Vücudumuzda mikroorganizma kolonizasyonunun en yoğun olduğu yer bağırsaklardır ve bağırsak bakterilerin astım ile ilişkisi yaşamın erken dönemlerinde başlar⁽⁸¹⁻⁸⁶⁾. Astım riski yüksek olan üç aylık Kanadalı infantların dışkı örneklerini inceleyen araştırmada *Lachnospira*, *Veillonella*, *Faecalibacterium* ve *Rothia* cinslerinin önemli oranda azaldığı gösterilmiştir. Üç aylık Ekvatorlu infantların dışkı örneklerini inceleyen bir diğer çalışmada ise *Streptococcus* ve *Bacteroides* türlerinde artma *Bifidobacterium* türleri ve *Ruminococcus gnavus*'da azalma olan çocukların 5 yaşında atopi ve hırıltı gelişme riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir^(81,82). Amerika Birleşik Devletleri'nde *Bifidobacteria*, *Akkermansia* ve *Faecalibacterium* cinsleri azalan *Candida* ve *Rhodotorula* mantarları artan bağırsak mikrobiyotasına sahip yenidoğanlarda, atopi ve astım gelişiminin yüksek olduğu görülmüştür⁽⁸³⁾. Ancak bağırsak mikrobiyotasını kendisinin yanı sıra bağırsak bakterileri tarafından üretilen veya salgılanan kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), histamin dahil biyojenik aminler ve 12,13- di- HOME'nin hava yolu inflamasyonunda rolü olduğu bilinmektedir⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾. KZYA'nın solunum yolu enflamasyonunda koruyucu özelliklere sahip olduğu ve bir yaşındayken dışkıda yüksek miktarda bütirat ve propiyonat olan çocukların önemli ölçüde daha az atopik duyarlılığa sahip olduğu ve üç ila altı yaş arasında astım geçirme olasılığının daha düşük olduğu gözlenmiştir⁽⁸⁴⁾.

Yukarıda bahsedilen ABD ve Ekvator'dan insan doğum kohortlarında yapılan çalışmalarda, çocukluk çağı yüksek riskli astım fenotiplerinde, infant dönemi bağırsak mikrobiyotasında oluşan mantar disbiyozunun, bakteriyel disbiyozdan daha çarpıcı olduğuna dikkat çekilmiştir^(82,83). Deneysel çalışmalarda *C. albicans* ve *C. parapsilosis*'in prostaglandin üretimi ile TH2 hücre aracılı hava yolu inflamasyonu geliştirdiği ileri sürülmüştür⁽⁸⁷⁻⁸⁹⁾. *Lactobacillus* cinsinden bakterilerde rölafat azalmaya neden olan antibiyotikler, antijenik uyarılma sonrası mantarların aşırı çoğalması ve şiddetli hava yolu inflamasyonu ile ilişkilidir⁽⁹⁰⁾. Özellikle, *Lactobacillus* ve diğer laktik asit üreten bakteriler, astım ve alerjiye karşı koruyucu ve mantar

önleyici etkilere sahip olabilir⁽⁹¹⁻⁹⁴⁾. Bu çalışmaların ışığında mantar disbiyozunun astım riskinin belirlenmesinde bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği öngörülebilir, ancak net bilgiler için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Astımda mantar disbiyozu ile ilişkili immünolojik yanıtı değerlendirecek olursak disbiyotik mantar inoküle edilen fareleri inceleyen deneysel bir çalışmada, mikrobiyotası olmayan farelerde akciğerde TH2 ve TH17 miks hücre infiltratları oluşurken geleneksel mikrobiyomlu farelerde sadece TH2 hücre inflamasyonunda artış olduğu gösterilmiştir⁽⁹⁴⁾. Benzer şekilde farklı yöntemlerle deneysel mantar disbiyozisi oluşturulan diğer çalışmalarda, mantar disbiyozisinin bağırsaktaki CX3CR1+ mononükleer fagositlerin lamina propriadaki TH2 hücrelerinin sayısını artırarak astım şiddetini arttığı ve bakteri disbiyozisinden bağımsız olarak mantar disbiyozunun artmış hava yolu inflamasyonundan sorumlu olduğu gösterilmiştir⁽⁹⁴⁻⁹⁷⁾.

Bakteri ve mantarların yanısıra helmintlerden *Heligmosomoides polygyrus* bakterinin ve arkealardan *Methonoarchaea*'nın hava yolu inflamasyonu ile ilişkili olduğu veya immünojenik özelliklere sahip olduğu bilinmektedir⁽⁹⁸⁻¹⁰⁰⁾.

Astım ve Mikrobiyotailişisini Etkileyen Faktörler

Astım ile mikrobiyom ilişkisinin in-utero dönemde başladığı ve astımı önlemede yaşamın erken dönemlerinin bir fırsat penceresi olduğu ileri sürülmektedir. Fırsat penceresi üç dönemi kapsar.

İn-utero dönemde annenin bağırsak kolonizasyonunun bağırsak innate immün hücrelerini ve inflamasyona karşı koruyucu peptid ekspresyonunu arttırdığı ve maternal antibiyotik kullanımının disbiyozise ve yavrularda alerjik hava yolu inflamasyondaartmaya neden olduğu gösterilmiştir^(101,122). Bu nedenle in-utero dönemde mikrobiyal uyumu düzenlemek için yapılan çalışmalarda, işlenmemiş inek sütü, D vitamini veya omega-3 tüketilmesinin astım gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir⁽¹⁰³⁻¹⁵⁵⁾.

Doğum eylemi sırasında, doğum yöntemine göre yenidoğanın mukozal yüzeyleri annenin vajen, rektum veya cilt mukozası ile temas eder ve bu mukozalardaki mikrobiyota ile benzer bir mikrobiyota oluşturur. Normal vajinal doğum ile dünyaya gelen yenidoğanlarda, sezaryen ile doğanların aksine *Lactobacillus* ve *Prevotella* türleri egemendir. Ancak doğumdan yaklaşık altı hafta sonra tüm yenidoğanların mikrobiyomları kısmen benzer duruma gelir. Sezaryen ile

doğum, ebeveyninde atopi öyküsü olan çocuklarda %20 artmış çocukluk çağı astımı ve alerjik rinit riski ile ilişkilendirilmiştir⁽¹⁰⁶⁻¹¹⁰⁾.

Gebelik sırasında amniyotik sıvı yutulması ile maternal mikrobiyotanın mekonyuma yansması beklenen bir durumdur⁽¹⁰⁹⁾. Astım gelişme riski yüksek olan yenidoğanların mekonyumunun sağlıklı kontrollerden farklı bakteriyel profile sahip olduğu ve probiyotik takviyesi ile sağlıklı kontrollere benzeyecek şekilde düzenlendiği gösterilmiştir⁽¹¹¹⁾.

Yüksek oligosakkarit içeriği ile anne sütü yenidoğanın bağırsak mikrobiyomunu şekillendirir, gastrointestinal ve solunum yolu enfeksiyonlarına karşı korur ve tartışmalı olsa da çocukluk çağı astımı gelişme riskini azaltır⁽¹¹²⁾.

Yenidoğanın büyük ölçüde olgunlaşmamış bağışıklık sisteminin zararlı ve zararsız antijenler arasında ayırım yapabilmesi, alerjileri önlemek ve alerjilere tolerans geliştirmek için düzenleyici yanıtlar oluşturmaktadır. Bağışıklık sisteminin düzenleyici elemanları, özellikle düzenleyici T hücreleri (Treg hücreleri), alerjilere karşı toleransı korumak için gereklidir. Son zamanlarda, alerjik hastaların yüksek oranda antijene özgü Treg hücrelerine sahip olduğu gösterilmiştir; bununla birlikte, spesifik alerjilere karşı Treg hücreleri eksiktir. Bu sonuçlar, alerjene özgü Treg hücresi yanıtlarını oluşturmak için erken yaşamda alerjilere maruz kalmanın gerekli olduğunu göstermektedir⁽¹¹³⁾. Erken yaşamda anne sütündeki immüno-regülatör bileşiklerin ve alerjenlerin inhale veya yutulan alerjenlere karşı oral toleransı arttırdığı öne sürülmüştür⁽¹¹⁴⁾. Sütten kesildikten kısa süre sonra ince bağırsakta gıda antijenlerine karşı tolerans indüklenir⁽¹¹⁵⁾. Bununla birlikte, yenidoğan farelerisüt bileşenlerinin alerjik yanıtları baskılayabileceği fikrini destekleyen ovalbumin kaynaklı gıda alerjisine duyarlı değildir⁽¹¹⁵⁾. Anne sütündeki immünoglobulin (Ig) G: alerjen komplekslerinin, fare yavrularını, yenidoğan Fc reseptörüne bağımlı bir dendritik hücreler (DC) tarafından alım yoluyla ovalbumin kaynaklı gıda alerjisi geliştirmekten koruduğu gösterilmiştir⁽¹¹⁶⁾. Benzer şekilde, inek sütünde bulunan homolog düzenleyici proteinlere (TGF- β , IL-10 veya laktoferrin) maruz kalma lokal bir düzenleyici ortamı indükleyerek alerji ve astım gelişimine karşı koruma sağlar⁽¹¹⁷⁻¹¹⁹⁾. Bu hipotezin aksine, anne sütündeki ana ev tozu akarı alerjeni Der p 1'in yüksek seviyeleri, beş yaşında annesinin aile astımı öyküsü olan çocuklarda alerjik duyarlılaşma ile pozitif korelasyon göstermektedir⁽¹²⁰⁾. Gerçekten de anne sütü ve

inek sütü, doğal bağışıklık tepkilerini aktive edebilen ve mikrobiyota bileşimini şekillendirebilen mikroorganizmalar içerir⁽¹²¹⁾. İlginç olarak Veillonella ve Rothia bakterileri anne sütü ile aktarılan ve düşük astım riski ile ilişkili olan cinslerdir⁽⁹²⁾. Alerji bağlamında bakterilerin yenidoğana yatay transferinin, alerjenlere çapraz reaktif olabilen uzun süreli koruyucu IgA repertuarını şekillendirdiği öne sürülmüştür^(122,123). Deneysel çalışmalarda koruyucu çapraz reaktif antikorları indüklediği bilinen bakteriler çiğ inek sütünde de bulunur⁽¹²²⁻¹²⁴⁾. Mikrobiyal maruz kalma ve düzenleyici ortamın uyarılması, alerjene özgü T hücrelerinin patojenik TH2 hücrelerine dönüşümünü engellemek için birlikte hareket edebilir.

Peripartum dönemin yanısıra yaşamın erken döneminde mikroorganizma ve allerjen ile karşılaşma da immün sistemin gelişiminde önemli role sahiptir. Hijyen hipotezi olarak da adlandırılan bu durum ile ilgili olarak yapılan çalışmalar, tarım ortamında yaşama ve işlenmemiş inek sütü tüketimi, kürklü hayvanlarla temas ve kırsal bölgede yaşama ile alerji ve astım gelişimi arasında güçlü negatif korelasyon olduğunu göstermiştir⁽¹²⁵⁻¹³¹⁾. ABD’de benzer genetik özelliklere sahip ancak sırasıyla geleneksel ve sanayileşmiş tarım uygulamaları yapan Amish ve Hutterite çiftliklerinde yaşayan çocuklar astım prevalansı açısından değerlendirilmiş ve Amish çocuklarının Hutterite çocuklarına göre birkaç kat daha düşük alerjik duyarlılaşma ve astım prevalansı olduğu gösterilmiştir. Bu durum endüstriyel tarım yerine geleneksel tarımcılık yapan Amish grubunda ev tozu endotoksin düzeyinin daha yüksek olması ile ilişkilendirilmiştir^(125,126). Endotoksinin havayolu epitelyal ve dentritik hücrelerinin alerjenik aktivasyonunu azalttığı birçok deneysel çalışmada gösterilmiştir^(127,128). Yine köpek bulunan evlerdeki ev tozları herhangi bir evcil hayvan bulunmayan bir eve göre daha fazla çeşit mikrobiyal topluluk içerir ve kürklü evcil hayvanlarla temas eden infantların hem cilt hem de bağırsak mikrobiyotası olumlu yönde etkilenir^(129,130). Aynı genetik özelliğe sahip ancak sosyoekonomik açıdan dezavantajlı, yani kırsal bölgede yaşayan insanlarda içme suyunun daha fazla mikrobiyal içermesi ile ilişkili olarak daha az astım, alerjik sensitizasyon ve egzema görüldüğü de bildirilmiştir⁽¹³¹⁾.

Mikrobiyata üzerine etkisi gösterilen bir diğer faktör olan diyet, çalışmalara sıkça konu edilmiş ve hatta in-utero dönemde buna dahil edilmiştir. İn-utero dönemde mikrobiyal uyumu düzenlemek için yapılan çalışmalarda, işlenmemiş inek sütü, D vitamini veya omega-3 tüketilmesinin astım gelişme riskini azalt-

tığı gösterilmiştir (104-106). Fırsat penceresinde de üzerinde oldukça fazla durulan, yenidoğan ve infantların en önemli nütrisyon ögesi olan anne sütüdür. Anne sütündeki oligosakkaritler mikrobiyota için önemli bir karbon kaynağıdır. Bifidobakteri ve laktobasil baskın bir ekosistem oluşturur ve asetat ve laktattan oluşan oldukça asidik bir ortam yaratır^(132,133). İki yaşında multi-sensitize atopi ve dört yaşında astım gelişme riski yüksek olan yenidoğanlarda, karakteristik olarak azalmış *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Akkermansia* ve *Fecalibacterium*’dan oluşan bir mikrobiyal topluluk profili göstermektedir⁽⁸³⁾. Anne sütünden katı gıdaya geçiş ile mikrobiyotada köklü değişiklikler olur. Ekosistem *Bacteroides* arttığı, erişkin benzeri bir duruma geçiş gösterir⁽¹³³⁾. İlginç bir şekilde, bir yaşında “olgunlaşmamış” bir mikrobiyota bileşiminin astımlı ebeveynlerden gelen çocuklarda beş yaşında alerjik duyarlılık riskini arttırdığı gösterilmiştir⁽¹³⁴⁾. Bu bulguya uygun olarak, bir yaşında bitki kaynaklı polisakkaritlerin tüketimini ve mikrobiyotanın olgunlaşmasını gösteren yüksek dışkı butirat veya propiyonat düzeyleri, altı yaşında düşük gıda ve solunan alerjenlerle ilişkili bulunmuştur⁽¹³⁵⁾.

Son on yılda liflere ve yağlara uzun süreli diyet uygulamalarının, konakçı fizyolojisini etkileyen mikrobiyota bileşimini ve işlevini değiştirdiğini gösteren bir bilgi hazinesi ortaya çıkmıştır⁽¹³⁶⁾. Lifter, mikrobiyota tarafından kolonda metabolitlere fermente edilen bitki kaynaklı kompleks karbonhidrat yapılarıdır. KZYA kolonda yüksek seviyelerde (20-100 mM) bulunan ve ayrıca düşük konsantrasyonlarda da olsa dolaşıma ulaşabilen asetat, propiyonat ve butirat gibi küçük uçucu moleküllerdir⁽¹³⁷⁾. Düşük lifli bir diyetle beslenen farelerde, *Firmicutes/Bacteroidetes* oranı yükselmiş ve sonuç olarak daha düşük bir KZYA üretimi yapılmıştır. Karşılaştırmalı olarak, yüksek lifli bir diyetin *Bacteroidetes* ve KZYA seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir⁽¹³⁸⁾. Ev tozu akarı ile indüklenen astım alevlenmesi, düşük lifli bir diyetle beslenen farelerde görüldüğü gibi, asetat veya propionat ilavesi ile azaltılabilir⁽¹³⁸⁾. Ayrıca, çözünür lif takviyesinin astım hastalarında balgam eozinofili ve balgam histon deasetilaz 9 gen ekspresyonunu azalttığı bulunmuştur⁽⁴²⁾. Farelerde KZYA’ların, histon deasetilasyonunun inhibisyonu yoluyla transkripsiyon faktörü FOXP3’ün ekspresyonunu arttırdığı, böylece Treg’leri desteklediği ve IL-10 üretimini arttırdığı gösterilmiştir⁽¹³⁹⁾. KZYA’ların hem OVA hem de ev tozu akarı kaynaklı hava yolu inflamasyon modellerinde inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir⁽¹³⁷⁻¹⁴⁰⁾. Yüksek lifli diyet veya KZYA takviyesi, kemik iliğindeki he-

matopoezi modüle ederek hava yolu inflamasyonunu dolaylı olarak azaltır. Kemik iliğinde, makrofaj-DC progenitörleri (MDP'ler) monositlere veya common DC prekürsörlerine (CDP'ler) ayrılır. Propionat MDP ve CDP sayısını artırır⁽¹³⁹⁾. Butirat ve propionatın, ancak asetat değil, de novo Treg üretimini indüklediği gösterilmiştir. Bu SCFA'nın Treg işlevini artırdığı ve DC'nin histon deasetilazların inhibisyonu yoluyla Treg farklılaşmasını destekleme kapasitesini arttırdığı gösterilmiştir⁽¹³⁹⁾. SCFA, hücrel metabolizmayı artırarak işlev gören CD8+ T hücre efektörünü artırmıştır⁽¹⁴¹⁾.

Yetişkinlerde mikrobiyotaya üç bakteri topluluğu (*Bacteroides*, *Prevotella* veya *Firmicutes*) hakimdir⁽¹⁴²⁾. Hayvansal protein ve doymuş yağlar bakımından zengin bir diyetle beslenenlerde bakteroidler, bitki kaynaklı karbonhidrat bazlı bir diyetle beslenenlerde *Prevotella* hakimdir⁽¹⁴³⁻¹⁴⁶⁾. Yetişkinlerde bağırsak mikrobiyal topluluğu oldukça esnek ve bozulmalardan sonra orijinal kararlı durumuna geri döner. Bu nedenle, beslenmenin mikrobiyota bileşimi üzerinde etkisi olması için uzun süreli diyet stratejileri gereklidir ve bireyin immünolojik, mikrobiyolojik ve genetik profiline bağlı olarak kişiselleştirilmelidir^(144,147,148). Sanayileşmiş ülkelerden bireyler genellikle daha fazla verrucomicrobia ve daha yüksek müsün parçalayıcı aktivite gösterirler. Smits ve ark.⁽¹⁴⁵⁾, ciddi beslenme ve yaşam tarzı değişikliklerinin mikrobiyal ekosistemin iki alternatif kararlı durumu arasında değişime neden olabileceğine dair kanıt sağlamıştır. Bu alternatif durumlar arasındaki değişimlerin çeşitli bakteriyel taksonlar tarafından korunduğu gösterilmiştir⁽¹⁴⁷⁾. Bu nedenle, bu taksonların hedeflenmesi mikrobiyota bileşimindeki radikal değişikliklerin alternatif durumlara dönüşmesine izin verebilir. Gelecekteki araştırmalar, mikrobiyotayı daha uygun hale getirmek için terapötiklerin veya beslenmenin bu taksonları hedefleyip hedefleyemeyeceğini araştırmalıdır.

Mikrobiyota üzerinde önemli etkileri olan bir diğer önemli faktör ise ilaç maruziyetidir. İlaçlar arasında en önemli grubu oluşturan antibiyotikler hamilelikte bile mikrobiyata içeriğini belirler ve bir sonraki jenerasyonda atopi ve astım riskini arttırırlar^(149,150). Proton pompa inhibitörleri ve diğer anti-ülser ilaçlar da doğal ve adaptif immün yanıt üzerinden TH2 immün eğilim oluşturmalar⁽¹⁵¹⁾ ve dört haftalık günde bir kez proton pompa inhibitörü uygulanması mikrobiyota çeşitliliğini azaltır⁽¹⁵²⁾.

Obezite ve sigara astım ile akciğer ve bağırsak mikrobiyotası üzerine etkili diğer faktörler arasında sayı-

labilir⁽¹⁵³⁻¹⁵⁷⁾. Obezite ile astım ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir. Astımın bu alt grubu çoğunlukla kadınlarda görülür, yetişkin başlangıçlıdır, genellikle TH2 aracılı değildir, yüksek derecede semptomatik ve tedavisi zor hastalardan oluşur^(158,159). Şiddetli astımı olan hastaların kohort çalışmasında, yüksek vücut kitle indeksi ile akciğer mikrobiyotasının değiştiği ve kilo kaybı ile havayolu hiperaktivitesi, astım kontrolü, akciğer fonksiyonu ve inflamatuvar indekslerin düzeldiği gösterilmiştir⁽¹⁵³⁻¹⁵⁶⁾. Sağlıklı sigara içenler ve içmeyenler arasında BAL bakteri kompozisyonunda önemli farklılık gösterilmemiş olsa da, şiddetli astımı olan hastalarda indüklenen balgam mikrobiyota profil analizinde, sigara içme yoğunluğu doğrudan aktinobakterilerin prevalansı ile ilişkiliyken eskiden sigara kullananlarda hiç sigara kullanmayanlara göre toplam bakteriyel çeşitlilik ve *Fusobacteria* rölatif artışı gösterilmiştir⁽¹⁵⁷⁾.

Astım gelişimi ve şiddeti üzerine etkili olduğu gösterilen mikrobiyotanın manipülasyonunun astım tedavisinde bir seçenek olabileceği akla gelen bir sorudur. Bu amaçla 2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanan ve uygun miktarlarda kullanıldığında konak için faydalı olan probiyotikler kullanılmıştır. Probiyotik olarak kullanılan bakteriler laktobasiller ve nonpatojenik *E. coli*'dir. Oral olarak uygulanan probiyotiklerin farelerde alerjik havayolu inflamasyonunu zayıflattığı gösterilmiştir⁽¹⁵⁸⁾. Okul çağındaki astımlı çocukların diyetine günlük probiyotik *Lactobasillus gasseri* A5 veya *Lactobacillus acidophilus*, *bifidobacterium bifidum* ve *Lactobasillus delbrueckii* karışımının iki-üç ay kadar eklenmesiyle iki grupta da astım semptomları ve akciğer fonksiyonlarında gelişme görüldüğü izlenmiştir⁽¹⁵⁹⁻¹⁶²⁾. Mikrobiyatayı manipüle etmek için uygulanan bir diğer yöntem fekal transplantasyondur⁽¹⁶³⁾. Ancak alerjik veya solunum sistemi hastalıklarındaki potansiyel rolü henüz net değildir.

İnsan mikrobiyotasının konakçı bağışıklık sisteminin olgunlaşmasını ve işlevini etkilediği zengin bir literatür tarafından desteklenmektedir. Hem akciğer hem de bağırsak mikrobiyotasının astım gelişimi, fenotip ve ciddiyeti üzerinde etkileri vardır. Özetle, bahsedilen çalışmalarla da desteklediği gibi normal vajinal yolla doğum yapmak, bebeğin anne sütüyle beslenmesi, gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınma, lif oranı yüksek gıdalarla beslenme, geleneksel çiftlik ortamında bulunma gibi faktörlerin insan hayatının ilk yıllarında mikrobiyotanın içerik ve görevleri üzerine olumlu etkileri vardır ve dolayısıyla hayatın ilerleyen dönemlerinde azalmış alerjik astım gelişim

riski ile ilişkilidir. Ancak Tip 2 inflamasyonu olan ağır kontrolsüz astım hastalarının aksine tedavi seçeneği sınırlı olan non-eozinofilik, steroid yanıtızsız, ağır kontrolsüz astımlar dahil olmak üzere, tüm astım fenotiplerininin patogenezi ile solunum disbiyozisi arasındaki muhtemel ilişkiyi tam olarak aydınlatacak ve tedavi seçeneği sunacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Croisant S. Epidemiology of asthma: Prevalence and burden of disease. *Adv Exp Med Biol* 2014;795:17-29.
2. Fuchs O, Bahmer T, Rabe KF, von Mutius E. Asthma transition from childhood into adulthood. *Lancet Respir Med* 2017;5:224-34.
3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2020). Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_final_wms.pdf
4. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2016, Astım Tanım Ve Epidemiyolojisi, Turkish Thoracic Journal 2016;17:1S-5S.
5. Fitzpatrick AM, Moore WC. Severe asthma phenotypes—how should they guide evaluation and treatment? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:901-8.
6. Skloot GS. Asthma phenotypes and endotypes: a personalized approach to treatment. *Curr Opin Pulm Med* 2016;22:3-9.
7. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:388-95.
8. Bulut İ. Astım fenotip ve endotipleri. *Türkiye Klinikleri Arch Lung* 2012;13:28S-38S
9. Tyler SR, Bunyavanich S. Leveraging -omics for asthma endotyping. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:13-23.
10. Fahy JV. Type 2 Inflammation in Asthma--Present in Most, Absent in Many *Nat Rev Immunol*. 2015;15:57-65.
11. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N. Engl. J. Med*. 2018;378:2486-96.
12. Kuruvilla ME, Lee FEH, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56:219-33.
13. Ray A, Kolls JK. Neutrophilic inflammation in asthma and association with disease severity. *Trends Immunol* 2017;38:942-54.
14. Kuo CS, Pavlidis S, Loza M, Baribaud F, et al. T-helper cell type 2 (Th2) and non-Th2 molecular phenotypes of asthma using sputum transcriptomics in U-BIOPRED. *Eur Respir J* 2017;49:1602135.
15. Ramratnam, S.K., Bacharier, L.B., and Guilbert, T.W. (2017). Severe Asthma in Children. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 5, 889-898.
16. Kim RY, Pinkerton JW, Essilfie AT, Robertson AAB, et al. Role for NLRP3 Inflammasome-mediated, IL-1b-Dependent Responses in Severe, Steroid-Resistant Asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2017;196:283-97.
17. Tan HT, Hagner S, Ruchti F, Radzikowska U, et al. Tight junction, mucin, and inflammasome-related molecules are differentially expressed in eosinophilic, mixed, and neutrophilic experimental asthma in mice. *Allergy* 2019;74:294-307.
18. Bunyavanich S, Schadt EE. Systems biology of asthma and allergic diseases: a multiscale approach. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:31-42.
19. Howrylak JA, Moll M, Weiss ST, Raby BA, et al. Gene expression profiling of asthma phenotypes demonstrates molecular signatures of atopy and asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1390-7.
20. Yang IV, Lozupone CA, Schwartz DA. The environment, epigenome, and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:14-23.
21. Yang IV, Pedersen BS, Liu A, O'Connor GT, et al. DNA methylation and childhood asthma in the inner city. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:69-80.
22. Jartti T, Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:895-906.
23. Chung KF. Airway microbial dysbiosis in asthmatic patients: a target for prevention and treatment? *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1071-81.
24. Aslan FG, Altındaş M. İnsan Mikrobiyom Projesi, Mikrobiyotanın Geleceği ve Kişiyözel Tıp Uygulamaları. *J Biotechnol and Strategic Health Res*. 2017;1:1S-6S
25. Savage DC. Microbial Ecology of the Gastrointestinal Tract. *Annu Rev Microbiol*. 1977;31:107-33.
26. Fujimura KE, Lynch SV. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome *Cell Host Microbe* 2015;17:592-602
27. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell* 2016; 164: 337-40.
28. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol*. 2016; 14: e1002533.
29. Bull MJ, Plummer NT. Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. *Integr Med (Encinitas)* 2014;13:17-22.
30. Barcik W, Boutin RCT, Sokolowska M, Finlay BB. The Role of Lung and Gut Microbiota in the Pathology of Asthma. *Immunity* 2020;52:241-55.
31. The NIH HMP Working Group, Peterson J, Garges S, Giovannini M, et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res*. 2009;19:2317-23
32. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol* 2017;17:219-32.
33. Dickson RP, Erb-Downward JR, Hunagle GB. Homeostasis and its disruption in the lung microbiome. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*. 2015;309:L1047-L1055.
34. Charlson ES, Bittinger K, Haas AR, Fitzgerald AS, et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011;184: 957-63.

35. Dickson RP, Erb-Downward JR, Freeman CM, McCloskey L, et al. Spatial Variation in the Healthy Human Lung Microbiome and the Adapted Island Model of Lung Biogeography. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015;12:821-30.
36. Biesbroek G, Tsvitvadze E, Sanders EA, Montijn R, et al. Early respiratory microbiota composition determines bacterial succession patterns and respiratory health in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014;190:1283-92.
37. Bassis CM, Erb-Downward JR, Dickson RP, Freeman CM, et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *mBio* 2015;6:e00037.
38. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS ONE* 2010;5:8578
39. Hillman ET, Lu H, Yao T, Nakatsu CH. Microbial Ecology along the Gastrointestinal Tract. *Microbes Environ.* 2017;32:300-13.
40. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med* 2016;375:2369-79.
41. Josefowicz SZ, Niec RE, Kim HY, Treuting P, et al. Extrathymically generated regulatory T cells control mucosal TH2 inflammation. *Nature* 2012;482:395-99.
42. Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* 2013;504: 451-55.
43. Bendelac A, Savage PB, Teyton L. The biology of NKT cells. *Annu Rev Immunol* 2007;25:297-336.
44. Kumar A, Suryadevara N, Hill TM, Bezbradica JS, et al. Natural killer T cells: an ecological evolutionary developmental biology perspective. *Front Immunol* 2017;8:1858.
45. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell* 2009;139:485-98.
46. Bradley CP, Teng F, Felix KM et al. Segmented filamentous bacteria provoke lung autoimmunity by inducing gut-lung axis Th17 cells expressing dual TCRs. *Cell Host Microbe* 2017;22:697-704.e694.
47. Carr TF, Alkatib R, Kraft M. Microbiome in mechanisms of asthma. *Clin Chest Med* 2019;40:87-96.
48. Huang YJ, Nariya S, Harris JM, Lynch SV, et al. The airway microbiome in patients with severe asthma: Associations with disease features and severity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015;136: 874-84.
49. Marri PR, Stern DA, Wright AL, Billheimer D, et al. Asthma-associated differences in microbial composition of induced sputum. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013;131:346-52.
50. Zhang Q, Cox M, Liang Z, Brinkmann F, et al. Airway Microbiota in Severe Asthma and Relationship to Asthma Severity and Phenotypes. *PLoS ONE* 2016;11:e0152724.
51. Caverly LJ, Huang YJ, Sze MA. Past, Present, and Future Research on the Lung Microbiome in Inflammatory Airway Disease. *Chest* 2019;156:376-82.
52. Taylor SL, Leong LEX, Mobegi FM, Choo JM, et al. Long-Term Azithromycin Reduces *Haemophilus influenzae* and Increases Antibiotic Resistance in Severe Asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019;200:309-17.
53. Simpson JL, Daly J, Baines KJ, Yang IA, et al. Airway dysbiosis: *Haemophilus influenzae* and *Tropheryma* in poorly controlled asthma. *Eur. Respir. J.* 2016;47:792-800.
54. Green BJ, Wiriyaichaiporn S, Grainge C, Rogers GB, et al. Potentially pathogenic airway bacteria and neutrophilic inflammation in treatment resistant severe asthma. *PLoS ONE* 2014;9:e100645.
55. Ghebre MA, Pang PH, Diver S, Desai D, et al. Biological exacerbation clusters demonstrate asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap with distinct mediator and microbiome profiles. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;141:2027-36.
56. Durack J, Lynch SV, Nariya S, Bhakta NR, et al. National Heart, Lung and Blood Institute's "AsthmaNet". Features of the bronchial bacterial microbiome associated with atopy, asthma, and responsiveness to inhaled corticosteroid treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017;140: 63-75.
57. Denner DR, Sangwan N, Becker JB, Hogarth DK, et al. Corticosteroid therapy and airflow obstruction influence the bronchial microbiome, which is distinct from that of bronchoalveolar lavage in asthmatic airways. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016;137:1398-1405.
58. Alnahas S, Hagner S, Raifer H, Kilic A, et al. IL-17 and TNF- α Are Key Mediators of *Moraxella catarrhalis* Triggered Exacerbation of Allergic Airway Inflammation. *Front. Immunol.* 2017;8:1562.
59. Essilfie AT, Simpson JL, Dunkley ML, Morgan LC, et al. Combined *Haemophilus influenzae* respiratory infection and allergic airways disease drives chronic infection and features of neutrophilic asthma. *Thorax* 2012;67:588
60. Porter P, Susarla SC, Polikepahad S, Qian Y, et al. Link between allergic asthma and airway mucosal infection suggested by proteinase-secreting household fungi. *Mucosal Immunol.* 2009;2:504-17.
61. Van Dyken SJ, Garcia D, Porter P, Huang X, et al. Fungal chitin from asthma-associated home environments induces eosinophilic lung infiltration. *J. Immunol.* 2011;187:2261-67.
62. Goldman DL, Chen Z, Shankar V, Tyberg M, et al. Lower airway microbiota and mycobiota in children with severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;141: 808-11.
63. van Woerden HC, Gregory C, Brown R, Marchesi JR, et al. Differences in fungi present in induced sputum samples from asthma patients and non-atopic controls: a community based case control study. *BMC Infect. Dis.* 2013;13: 69.
64. Denning DW, Pashley C, Hartl D, Wardlaw A, et al. Fungal allergy in asthma-state of the art and research needs. *Clin. Transl. Allergy* 2014;4:14.
65. Fraczek MG, Chishimba L, Niven RM, Bromley M, et al. Corticosteroid treatment is associated with increased filamentous fungal burden in allergic fungal disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;142:407-14.
66. Sharma A, Laxman B, Naureckas ET, Hogarth, DK, et al. Associations between fungal and bacterial microbiota of airways and asthma endotypes. *Journal of Allergy and Clinical immunology.* 2019;144:1214-27.
67. Chishimba L, Niven RM, Cooley J, Denning DW. Voriconazole and posaconazole improve asthma severity in allergic bronchopulmonary aspergillosis and severe asthma with fungal sensitization. *J. Asthma* 2012;49:423-33.

68. Mikhail I, Grayson MH. Asthma and viral infections: An intricate relationship. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2019;123:352-58.
69. Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *N. Engl. J. Med.* 2016;374:1793-94.
70. Heinonen S, Rodriguez-Fernandez R, Diaz A, Rodriguez-Pastor SO, et al. Infant Immune Response to Respiratory Viral Infections. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2019;39:361-76.
71. Liu H, Tan J, Liu J, Feng H, et al. Altered mast cell activity in response to rhinovirus infection provides novel insight into asthma. *J. Asthma* 2019;18:1-9.
72. Aab A, Wirz O, van de Veen W, Sollner S, et al. Human rhinoviruses enter and induce proliferation of B lymphocytes. *Allergy* 2017;72:232-43.
73. Bacharier LB, Cohen R, Schweiger T, Yin-Declue H, et al. Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012;130:91-100.
74. Kast JJ, McFarlane AJ, G1obinska A, Sokolowska M, et al. Respiratory syncytial virus infection influences tight junction integrity. *Clin. Exp. Immunol.* 2017;190:351-59.
75. Zhivaki D, Lemoine S, Lim A, Morva A, et al. Respiratory Syncytial Virus Infects Regulatory B Cells in Human Neonates via Chemokine Receptor CX3CR1 and Promotes Lung Disease Severity. *Immunity* 2017;46:301-14.
76. Sabogal Pinoeros YS, Bal SM, Dijkhuis A, Majoer CJ, et al. Eosinophils capture viruses, a capacity that is defective in asthma. *Allergy* 2019;74: 1898-1909.
77. Ritchie AI, Farne HA, Singanayagam A, Jackson DJ, et al. Pathogenesis of Viral Infection in Exacerbations of Airway Disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015;12:115S-132S.
78. Ravanetti L, Dijkhuis A, Dekker T, Sabogal Pineros YS, et al. IL-33 drives influenza-induced asthma exacerbations by halting innate and adaptive antiviral immunity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019;143:1355-70.
79. Sundell N, Andersson LM, Brittain-Long R, Sundvall PD, et al. PCR Detection of Respiratory Pathogens in Asymptomatic and Symptomatic Adults. *J. Clin. Microbiol.* 2019;57: 716-8.
80. Freer G, Maggi F, Pifferi M, Di Cicco ME, et al. The Virome and Its Major Component, Anellovirus, a Convuluted System Molding Human Immune Defenses and Possibly Affecting the Development of Asthma and Respiratory Diseases in Childhood. *Front. Microbiol.* 2018;9:686.
81. Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, et al. CHILD Study Investigators. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci. Transl. Med.* 2015;7:307ra152.
82. Arrieta MC, Are´valo A, Stiemsma L, Dimitriu P, et al. Associations between infant fungal and bacterial dysbiosis and childhood atopic wheeze in a nonindustrialized setting. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;142:424-34.
83. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, Lin DL, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multi-sensitized atopy and T-cell differentiation. *Nat Med* 2016, 22:1187-91.
84. Roduit C, Frei R, Ferstl R, Loeliger S, et al. PASTURE/EF-RAIM study group. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy* 2019;74:799-809.
85. Pugin B, Barcik W, Westermann P, Heider A, et al. A wide diversity of bacteria from the human gut produces and degrades biogenic amines. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2017;28:1353881.
86. Levan SR, Stammes KA, Lin DL, Panzer AR, et al. Elevated faecal 12,13-diHOME concentration in neonates at high risk for asthma is produced by gut bacteria and impedes immune tolerance. *Nat. Microbiol.* 2019;4:1851-61.
87. Noverr MC, Falkowski NR, McDonald RA, McKenzie AN, et al. Development of allergic airway disease in mice following antibiotic therapy and fungal microbiota increase: role of host genetics, antigen, and interleukin-13. *Infect. Immun.* 2005;73:30-8.
88. Noverr MC, Phare SM, Toews GB, Coffey MJ, et al. Pathogenic yeasts *Cryptococcus neoformans* and *Candida albicans* produce immunomodulatory prostaglandins. *Infect. Immun.* 2001;69:2957-63.
89. Erb-Downward JR, Noverr MC. Characterization of prostaglandin E2 production by *Candida albicans*. *Infect. Immun.* 2007;75:3498-3505.
90. Kim YG, Udayanga KGS, Totsuka N, Weinberg JB, et al. Gut Dysbiosis Promotes M2 Macrophage Polarization and Allergic Airway Inflammation via Fungi-Induced PGE2. *Cell Host & Microbe.* 2014;15:95-102
91. Forsythe P, Inman MD, Bienenstock J. Oral treatment with live *Lactobacillus reuteri* inhibits the allergic airway response in mice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007;175:561-69.
92. Noverr MC, Huffnagle GB. Regulation of *Candida albicans* morphogenesis by fatty acid metabolites. *Infect. Immun.* 2004;72:6206-10.
93. Savage DC. Microbial interference between indigenous yeast and lactobacilli in the rodent stomach. *J. Bacteriol.* 1969;98:1278-83.
94. Li X, Leonardi I, Semon A, Doron I, et al. Response to Fungal Dysbiosis by Gut-Resident CX3CR1+ Mononuclear Phagocytes Aggravates Allergic Airway Disease. *Cell Host Microbe* 2018;24:847-56.
95. Wheeler ML, Limon JJ, Bar AS, Leal CA, et al. Immunological Consequences of Intestinal Fungal Dysbiosis. *Cell Host Microbe* 2016;19:865-73.
96. Skalski JH, Limon JJ, Sharma P, Gargus MD, et al. Expansion of commensal fungus *Walleria mellicola* in the gastrointestinal mycobiota enhances the severity of allergic airway disease in mice. *PLoS Pathog.* 2018;14: e1007260.
97. Leonardi I, Li X, Semon A, Li D, et al. CX3CR1+ mononuclear phagocytes control immunity to intestinal fungi. *Science* 2018;359:232-36.
98. Zaiss MM, Rapin A, Lebon L, Dubey LK, et al. The intestinal microbiota contributes to the ability of helminths to modulate allergic inflammation. *Immunity* 2015;43:998-1010.
99. Blais Lecours P, Duchaine C, Taillefer M, Tremblay C, et al. Immunogenic properties of archaeal species found in bioaerosols. *PLoS ONE* 2011;6:e23326.
100. Bang C, Weidenbach K, Gutschmann T, Heine H, et al. The intestinal archaea *Methanosphaera stadtmanae* and *Methanobrevibacter smithii* activate human dendritic cells. *PLoS ONE* 2014;9:e99411.

101. de Aguaero MG, Ganal-Vonarburg SC, Fuhrer T, Rupp S, et al. The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science* 2016;351:1296-1302.
102. Stensballe LG, Simonsen J, Jensen SM, Bønnelykke K, et al. Use of antibiotics during pregnancy increases the risk of asthma in early childhood. *J Pediatr* 2013;162:832-38.
103. Lee-Sarwar K, Litonjua AA. As you eat it: effects of prenatal nutrition on asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:711-18.
104. Ege MJ, Bieli C, Frei R, van Strien RT, et al. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:817-23.
105. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358:1129-33
106. Moeller AH, Caro-Quintero A, Mjungu D, Georgiev AV, et al. Cospeciation of gut microbiota with hominids. *Science* 2016;353:380-82.
107. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:11971-75.
108. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, Henderson N, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med* 2016;8:343ra82.
109. Chu DM, Ma J, Prince AL, Antony KM, et al. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med* 2017;23:314-26.
110. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, et al. A meta-analysis of the association between caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2008;38:629-33.
111. Durack J, Kimes NE, Lin DL, Rauch M, et al. Delayed gut microbiota development in high-risk for asthma infants is temporarily modifiable by *Lactobacillus* supplementation. *Nat Commun* 2018;9:707
112. Matsuki T, Yahagi K, Mori H, Matsumoto H, et al. A key genetic factor for fucosyllactose utilization affects infant gut microbiota development. *Nat Commun* 2016; 7:11939.
113. Bacher P, Heinrich F, Stervbo U, Nienen M, et al. Regulatory T cell specificity directs tolerance versus allergy against aeroantigens in humans. *Cell* 2016; 167:1067-78.
114. Verhasselt V. Oral tolerance in neonates: from basics to potential prevention of allergic disease. *Mucosal Immunol* 2010; 3:326-33.
115. Kim KS, Hong SW, Han D, Yi J, et al. Dietary antigens limit mucosal immunity by inducing regulatory T cells in the small intestine. *Science* 2016;351:858-863.
116. Ohsaki A, Venturelli N, Buccigrosso TM, Osganian SK, et al. Maternal IgG immune complexes induce food allergen-specific tolerance in offspring. *J Exp Med* 2018; 215:91-113.
117. Perdijk O, van Splunter M, Savelkoul HFJ, Brugman S, et al. Cow's milk and immune function in the respiratory tract: potential mechanisms. *Front Immunol* 2018; 9:143.
118. den Hartog G, Savelkoul HFJ, Schoemaker R, Tijhaar E, et al. Modulation of human immune responses by bovine interleukin-10. *PLoS One* 2011; 6:e18188.
119. Perdijk O, van Neerven RJJ, van den Brink E, Savelkoul HFJ, et al. Bovine lactoferrin modulates dendritic cell differentiation and function. *Nutrients* 2018; 10:848.
120. Baiz N, Macchiaverni P, Tulic MK, Rekima A, et al. Early oral exposure to house dust mite allergen through breast milk: a potential risk factor for allergic sensitization and respiratory allergies in children. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139:369-72.
121. Pannaraj PS, Li F, Cerini C, Bender JM, et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatr* 2017; 90095:647-54.
122. Patel PS, King RG, Kearney JF. Pulmonary a-1,3-glucan-specific IgA-secreting B cells suppress the development of cockroach allergy. *J Immunol* 2016;197:3175-87.
123. Patel PS, Kearney JF. Neonatal exposure to pneumococcal phosphorylcholine modulates the development of house dust mite allergy during adult life. *J Immunol* 2015; 194:5838-50.
124. Quigley L, O'Sullivan O, Stanton C, Beresford TP, et al. The complex microbiota of raw milk. *FEMS Microbiol Rev* 2013; 37:664-98.
125. Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J, Igartua C, et al. Innate immunity and asthma risk in Amish and Hutterite farm children. *N Engl J Med* 2016;375:411-21
126. Ungar R, Leona M, Helmsley HB, Trust C, et al. farm dust and endotoxin protect against allergy through A20 induction in lung epithelial cells. *Science* 2015;349:1106-10.
127. Froidure A, Pilette C (2016) From the hygiene hypothesis to A20: the protective effect of endotoxins against asthma development. *Clin Exp Allergy* 46:192-193
128. SchuijsMJ, WillartMA, Vergote K, Gras D, et al. Farm dust and endotoxin protect against allergy through A20 induction in lung epithelial cells. *Science* 2015;349:1106-8
129. Barberan A, Dunn RR, Reich BJ, Pacifici K, et al. The ecology of microscopic life in household dust. *Proc Biol Sci* 2015;28:274
130. Tun HM, Konya T, Takaro TK, Brook JR, et al. Exposure to household furry pets influences the gut microbiota of infant at 3-4 months following various birth scenarios. *Microbiome* 2017;5:40
131. Ruokolainen L, Paalanen L, Karkman A, et al. Significant disparities in allergy prevalence and microbiota between the young people in Finnish and Russian Karelia. *Clin Exp Allergy* 2017;47:665-74.
132. Matsuki T, Yahagi K, Mori H, Matsumoto H, et al. A key genetic factor for fucosyllactose utilization affects infant gut microbiota development. *Nat Commun* 2016; 7:11939.
133. Backhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe* 2015; 17:690-703.
134. Stokholm J, Blaser MJ, Thorsen J, Rasmussen MA, et al. Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood. *Nat Commun* 2018; 9:141.

135. Roduit C, Frei R, Ferstl R, Loeliger S, et al. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy* 2019;74:799-809
136. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Backhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell* 2016; 165:1332-45.
137. Wolever TMS, Josse RG, Leiter LA, Chiasson JL. Time of day and glucose tolerance status affect serum short-chain fatty acid concentrations in humans. *Metabolism* 1997; 46:805-11.
138. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med* 2014; 20:159-66.
139. McLoughlin R, Berthon BS, Rogers GB, Baines KJ, et al. Soluble fibre supplementation with and without a probiotic in adults with asthma: A 7-day randomised, double blind, three way cross-over trial. *EBioMedicine* 2019;46:473-85.
140. Cait A, Hughes MR, Antignano F, Cait J, et al. Microbiome-driven allergic lung inflammation is ameliorated by short-chain fatty acids. *Mucosal Immunol.* 2018;11: 785-95.
141. Trompette A, Gollwitzer ES, Pattaroni C, Lopez-Mejia IC, et al. Dietary fiber confers protection against Flu by shaping Ly6c⁺ — patrolling monocyte hematopoiesis and CD8⁺ T cell metabolism. *Immunity* 2018;48:992-1005.
142. Costea PI, Hildebrand F, Arumugam M, Blaser MJ, et al. Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. *Nat Microbiol* 2018; 3:8.
143. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334:105-9.
144. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:14691-96.
145. Smits SA, Leach J, Sonnenburg ED, Gonzalez CG, et al. Seasonal cycling in the gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers of Tanzania. *Science* 2017; 55:9557-61.
146. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut* 2016; 65:1812-21
147. Lahti L, Salojuuri J, Salonen A, Scheffer M, et al. Tipping elements in the human intestinal ecosystem. *Nat Commun* 2014; 5:4344.
148. Zeevi D, Korem T, Zmora N, Israeli D, et al. Personalized nutrition by prediction of glycemic responses. *Cell* 2015;163:1079-94.
149. Stensballe LG, Simonsen J, Jensen SM, Bonnelykke K, et al. Use of antibiotics during pregnancy increases the risk of asthma in early childhood. *J. Pediatr.* 2013;162:832-38.
150. Oldenburg CE, Sie A, Coulibaly B, Ouermi L et al. Effect of commonly used pediatric antibiotics on gut microbial diversity in preschool children in burkina faso: a randomized clinical trial. *Open Forum Infect Dis* 2018;5:289
151. Jordakieva G, Kundi M, Untermayr E, Pali-Scholl I, et al. Country-wide medical records infer increased allergy risk of gastric acid inhibition. *Nat Commun* 2019;10:3298
152. Le Bastard Q, Al-Ghalith GA, Gregoire M, Chapelet G, et al. Systematic review: human gut dysbiosis induced by non-antibiotic prescription medications. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:332-345
153. Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM, Kaminsky DA, et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;128:508-15.
154. Van Huisstede A, Rudolphus A, Castro Cabezas M, Biter LU, et al. Effect of bariatric surgery on asthma control, lung function and bronchial and systemic inflammation in morbidly obese subjects with asthma. *Thorax* 2015;70:659-67.
155. Dias-Junior SA, Reis M, de Carvalho-Pinto RM, Stelmach R, et al. Effects of weight loss on asthma control in obese patients with severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2014;43:1368-77.
156. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Pretto JJ, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: A randomized trial. *Clin. Exp. Allergy* 2013;43: 36-49.
157. Morris A, Beck JM, Schloss PD, Campbell TB, et al. Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013;187:1067-75.
158. Raftis EJ, Delday MI, Cowie P, McCluskey SM, et al. Bifidobacterium breve MRx0004 protects against airway inflammation in a severe asthma model by suppressing both neutrophil and eosinophil lung infiltration. *Sci. Rep.* 2018;8:12024.
159. Chen YS, Jan RL, Lin YL, Chen HH, et al. Randomized placebo-controlled trial of lactobacillus on asthmatic children with allergic rhinitis. *Pediatric Pulmonol.* 2010; 45: 1111-20.
160. Gutkowski PM, Madalinski K, Grek M, Dmenska H, et al. Effect of orally administered probiotic strains Lactobacillus and Bifidobacterium in children with atopic asthma. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2010;35:233-38.
161. Van de Pol MA, Lutter R, Smids BS, Weersink EJ, et al. Symbiotics reduce allergen-induced T-helper 2 response and improve peak expiratory flow in allergic asthmatics. *Allergy* 2011;66:39-47.
162. Azad MB, Coneys JG, Kozyrskyj AL, Field CJ, et al. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;347:6471.
163. Kang Y, Cai Y. Future Prospect of Faecal Microbiota Transplantation as a Potential Therapy in Asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2018;46:307-9.