



## Astım ve alerjik rinit komorbiditesi olan çocuklarda nazofaringeal mikrobiyotanın araştırılması

*Investigation of nasopharyngeal microbiota in children with asthma and allergic rhinitis comorbidity*


Cengiz Çavuşoğlu<sup>1</sup> 

Hasan Yüksel<sup>2</sup> 

Adem Yaşar<sup>2</sup> 

Tarık İnci<sup>1</sup> 

Furkan Polat<sup>1</sup> 

Ayça Aydın Uysal<sup>1</sup> 

Ayça Aykut<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> Celâl Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Çalışmada sağlıklı, astımlı ve alerjik rinitli çocukların nazofaringeal bakteriyel mikrobiyotasının karşılaştırılması, hastalarda olası mikrobiyal disbiyozisin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya toplam 15 olgu alınmıştır. Olguların beşi astımlı, beşi alerjik rinitli ve beşi sağlıklı kontrol grubudur. Nazal lavaj örneklerinden 16S metagenomiks ile üst solunum yolu mikrobiyotası belirlenmiştir.

**Bulgular:** Üst solunum yolu mikrobiyotasında en baskın şube astım hastalarında Firmucutes, sağlıklı kontrol grubu ve alerjik rinit grubunda ise Proteobacteria olarak saptanmıştır. Üst solunum yolu mikrobiyotasındaki en baskın cins ise astım hastalarında *Dolosigranulum*, sağlıklı kontrol grubunda *Moraxella* olarak saptanmıştır. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında astım hastalarında *Moraxella* cinsinin oranının azaldığı; *Staphylococcus*, *Streptococcus* ve *Corynebacterium* cinslerinin oranlarının arttığı belirlenmiştir.

**Sonuç:** Sonuç olarak; çocukluk çağında üst solunum yolu mikrobiyotasının alerjik rinit ve astım patogenezi belirlemedeki rolü kesin olarak saptanamamıştır. Gruplar arası oransal fark bulunması, tüm havayolu mikrobiyomunun çalışılması durumunda olası bir farkın olabileceğini desteklemektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Astım, alerjik rinit, nazofaringeal mikrobiyota, 16S metagenomiks, yeni nesil dizileme.

### ABSTRACT

**Aim:** The goal of this study was to compare the nasopharyngeal bacterial microbiota of healthy children with asthma and allergic rhinitis, identify potential microbial dysbiosis in patients.

**Materials and Methods:** The study included a total of 15 patients. There were five patients with asthma, five with allergic rhinitis, and five healthy controls. The upper respiratory tract microbiota were identified using 16S metagenomics analysis of nasal lavage samples.

**Results:** Firmucutes was the most prevalent phylum in the upper respiratory tract microbiota of asthma patients, while Proteobacteria were found in the healthy control and allergic rhinitis groups. Dolosigranulum was identified as the most dominant genus in the upper respiratory tract microbiota of asthma patients. Moraxella was the most prevalent genera in the upper respiratory tract microbiota of the healthy control group. When asthma patients were compared to the control group, the ratio of the Moraxella genus decreased while the ratios of Staphylococcus, Streptococcus, and Corynebacterium species increased.

Sorumlu yazar: Cengiz Çavuşoğlu  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji  
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
E-posta: cengizc2003@yahoo.com  
Başvuru tarihi: 15.09.2021      Kabul tarihi: 08.03.2022

**Conclusion:** *In conclusion, it has not been determined that upper respiratory tract microbiota has a role in determining the pathogenesis of allergic rhinitis and asthma in childhood. The fact that there is a proportional difference between groups' supports that there may be a possible difference if the entire airway microbiome is studied.*

**Keywords:** *Asthma, allergic rhinitis, nasopharyngeal microbiota, 16S metagenomics, next generation sequencing.*

## GİRİŞ

Alerjik astım, hava yollarının immunglobulin E (IgE) aracılı kronik inflamatuvar hastalığıdır. IgE aracılı diğer "atopik" hastalıklar atopik dermatit, alerjik rinit ve gıda alerjisidir. Bu hastalıklar tipik olarak erken çocukluk döneminde ortaya çıkmakta ve birçok insanda ömür boyu devam etmektedir. Astım yüksek prevalansı ve yol açtığı mortalite nedeniyle en sorunlu atopik bozukluktur. Astım, son yıllarda dünyada yaklaşık on çocuktan birini etkileyen en yaygın çocukluk hastalığı olmuştur. Bunun yanı sıra bu hastalık, çocukların günlük yaşamını etkilemekte, acil servis başvurularında ve okula gidemedikleri gün sayısında artışa yol açmaktadır (2-4).

Astımın altında yatan neden, genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık bir sonucu olup, bu durum hastalığın belirgin bir şekilde heterojen olmasına neden olmaktadır. İnsan genetiğinin astım patogenezinde katkıda bulunduğu açıktır; ancak astım prevalansındaki hızlı yükselme, değişen çevresel faktörlerin de gelişmekte olan insan bağışıklık sistemini bu aşırı duyarlılık hastalıklarına doğru yönlendirdiğini göstermektedir (5-7). Çok sayıda çalışmada, kırsal bölgelerde büyüyen çocuklarda astım gelişme olasılığının azaldığı bulunmuş; çevreye özgü endotoksinlere daha yüksek seviyelerde ve yaşamın erken döneminde maruz kalmanın doğal bağışıklığın aktivasyonunda ve inflamatuvar tepkileri bastırma kabiliyetinde önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür. Ayrıca sezaryen doğumun çocukluk çağı astımında risk faktörü olabileceği, tersi biçimde emzirmenin çocukluk çağı astımını engelleyici olabileceği ileri sürülmüştür (8). Hava yolu mikrobiyotası ile astım arasında nedensel bir ilişki olup olmadığı bilinmemektedir. Bununla birlikte, birçok çalışmada, disbiyoz ile solunum yolu hastalığı, hışıltılı solunum ve astım arasındaki olası bir ilişkiyi araştırmak için üst solunum yolu mikrobiyotası belirlenmeye çalışılmıştır (8, 9).

Nazal mikrobiyom disbiyozu ve alerjik rinit gelişimi arasındaki ilişki konusunda hala sınırlı araştırma olmasına rağmen nazal mikrobiyomun,

lokalize immün yanıtların modülasyonunda, patofizyolojide ve alerjik rinit gelişiminde potansiyel olarak önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (10).

Bu çalışmada sağlıklı, astımlı ve alerjik rinitli çocukların nazofaringeal bakteriyel mikrobiyotasının karşılaştırılması; astım ve alerjik rinitli hastalarda olası mikrobiyal disbiyozisin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Hastalar ve kontrol grubu

Çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Alerji ve Astım polikliniğine başvuran olgular arasından seçilen 15 hasta dâhil edildi. Dâhil edilen hastaların son 10 gün içerisinde üst solunum yolu enfeksiyonu semptomu göstermemiş olmalarına dikkat edildi. Mikrobiyom analizi için; herhangi bir kronik ve/veya atopik hastalığı olmayan, alerjen deri prick testi negatif olan ve son üç ay içinde antibiyotik, sistemik kortikosteroid ya da inhaler kortikosteroid almayan beş olgu kontrol grubu olarak belirlendi. Alerjik sensitizasyon paternine bağlı olarak yıl boyu ya da özellikli mevsimde nazal kaşıntı, tıkanıklık, hapşırma ve rinore gibi klinik bulguları olan beş olgu "Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma" (ARIA) (11) kriterlerine göre değerlendirilerek alerjik rinitli hasta grubu olarak tanımlandı. Saptanmış olan bir alerjik sensitizasyon paternine eşlik eden, bronkodilatör tedavi ile düzelen, epizodik olarak ortaya çıkan, spirometri ile ya da klinik olarak saptanan yineleyen hışıltı, dispne ve öksürük gibi bronşial yangı ve obstrüksiyon bulguları olan beş olgu "Global Initiative For Asthma" (GINA) (12) tanı kriterlerine göre değerlendirilerek astımlı olgu grubu olarak belirlendi.

### Nazofaringeal örneklerin alınması

Olgulara baş geri tekniği kullanılarak nazal lavaj yapıldı (13). Bu işlemde, oturur pozisyonda baş geriye yaslanmış ve yumuşak damak isteğe bağlı olarak kapatılmış şekilde iken steril bir pipetle,

her bir burun deliğine beş ml, toplam 10 ml steril izotonik serum fizyolojik damlatıldı. Damlatma işlemi sonrasında baş öne doğru hareket ettirildi ve lavaj sıvısının burundan dışarı, steril test tüpüne aktarılması sağlandı. Gerekirse kaba burundan üflenmesine izin verildi. Örnekler daha sonraki analizler için -80 °C'de saklandı.

### Yeni nesil dizileme çalışmaları

Yeni nesil dizileme çalışmaları kitin üreticisinin tanımladığı şekilde yapıldı (14). Nazofaringeal sürüntü örneklerinden "PureLink Microbiome DNA Purification Kit" (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, ABD) kullanılarak dekosiribonükleik asit (DNA) izolasyonu yapıldı. Örneklerden izole edilen DNA'ların miktar tayinleri yapıldı ve DNA'lar dizileme yapılarına kadar -20 °C'de saklandı. Ion 16S™ Metagenomics Kit (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, ABD) kullanılarak örneklerden elde edilen DNA'ların 16S değişken bölgeleri amplifiye edildi. Amplifiye edilen ürünler temizlendikten sonra Ion 16S™ Metagenomics Kit (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, ABD) ile DNA kütüphanesi hazırlandı. Ion Universal Library Quantitation Kit (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, ABD) kullanılarak kütüphaneler kantite edildi. Ion Chef™ Instrument (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, ABD) kullanılarak kalıp hazırlandı ve Ion S5 System (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, ABD) ile dizileme işlemi gerçekleştirildi.

Dizileme sonuçları <https://www.thermofisher.com/account-center/cloud-signin-identifier.html> adresindeki operasyonel taksonomik birimler (OTÜ) incelenerek değerlendirildi.

### İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 24.0 programı kullanıldı. Olgu sayısının az olması sebebiyle non-parametrik Kruskal-Wallis varyans analizi testi ile p değerleri hesaplandı.

## BULGULAR

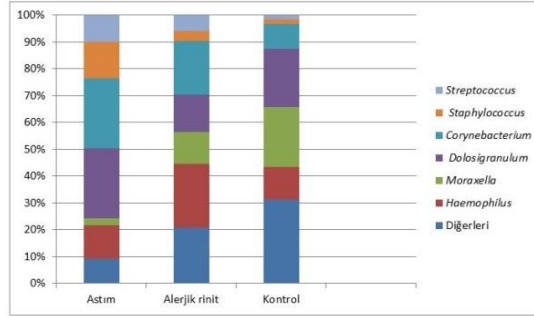
### Çalışma grubu

Çalışmaya medyan yaşı 12 yaş olan, yedisi erkek, sekizi kız çocuğu olmak üzere toplam 15 olgu alınmıştır. Çalışmaya alınan olgular alerjik

astım, alerjik rinit ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere beşerli üç gruba ayrılmıştır. Çalışma gruplarının demografik bilgileri ve mikrobiyotayı etkileyebilecek diğer özellikleri (doğum şekilleri, anne sütü alma süreleri, evde sigara kullanılması durumu, evcil hayvan varlığı, sık antibiyotik kullanımı) Tablo-1'de özetlenmiştir.

### Çalışma grubunun 16S metagenomik sonuçları

Çalışmaya alınan olguların nazal lavaj örneklerinden 16S metagenomik ile elde edilen üst solunum yolu mikrobiyotası, mikrobiyotada yer alan mikroorganizma tipleri ve göreceli oranları belirlenmiştir. Astım hastalarında üst solunum yolu mikrobiyotasında en baskın şubenin Firmucutes (%51,2) olduğu, bunu Actinobacteria (%26,8) ve Proteobacteria (%21,5)'nin izlediği saptanmıştır. Kontrol grubunda ve alerjik rinit grubunda ise sırasıyla %57 ve %49 ile en baskın şube Proteobacteria olarak belirlenmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında astım hastalarında *Moraxella* cinsinin oranının azaldığı *Staphylococcus*, *Streptococcus* ve *Corynebacterium* cinsinin oranının arttığı saptanmıştır. Ayrıca kontrol grubunda mikrobiyotanın %90,8'ini altı baskın cins oluştururken, bu oranın alerjik rinit grubunda %79,2, kontrol grubunda ise %68,8 olduğu saptanmıştır. 12 aydan daha uzun süreyle anne sütü alan çocuklarda üst solunum yolu mikrobiyotasında *Dolosigranulum* cinsinin göreceli oranı %27, *Corynebacterium* cinsinin %24 olarak belirlenirken anne sütünü 12 aydan az süreyle alan çocuklarda *Dolosigranulum*'ün göreceli oranı %4, *Corynebacterium*'ün ise %3 olarak saptanmıştır. Ayrıca normal doğum ile doğan çocuklarda *Dolosigranulum*'ün göreceli oranı %27, *Corynebacterium*'ün %21 olarak belirlenirken; sezaryen ile doğan çocuklarda *Dolosigranulum*'ün göreceli oranı %11, *Corynebacterium*'ün ise %14 olarak saptanmıştır. Çalışma gruplarının üst solunum yolu mikrobiyotasında yer alan mikroorganizma cinsleri ve göreceli oranları Tablo-2 ve Şekil-1'de özetlenmiştir.



Şekil-1. Çalışma gruplarında üst solunum yolu mikrobiyotasında yer alan mikroorganizma cinsleri ve göreceli oranları.

Tablo-1. Çalışma gruplarının demografik bilgileri ve mikrobiyotayı etkileyebilecek diğer özellikleri.

Hastalar*	Yaş	Cinsiyet**	Doğum şekli	Anne sütü	Evde sigara	Evcil hayvan	Yaşam yeri	Sık antibiyotik kullanımı
KONT1	17	E	Normal	24 ay	Evet	Yok	Şehir	Yok
KONT2	12	K	Sezaryen	16 ay	Hayır	Var	Köy	Yok
KONT3	10	K	Normal	9 ay	Hayır	Yok	Şehir	Yok
KONT4	8	K	Normal	14 ay	Hayır	Yok	Şehir	Yok
KONT5	7	E	Sezaryen	6 ay	Hayır	Yok	Şehir	Yok
ASTIM1	12	K	Normal	24 ay	Evet	Yok	Şehir	Yok
ASTIM2	10	K	Normal	14 ay	Hayır	Yok	Şehir	Yok
ASTIM3	14	E	Normal	18 ay	Evet	Yok	Şehir	Yok
ASTIM4	12	K	Sezaryen	24 ay	Evet	Var	Şehir	Yok
ASTIM5	10	E	Sezaryen	18 ay	Hayır	Yok	Şehir	Yok
AR1	14	K	Normal	6 ay	Evet	Yok	Şehir	Yok
AR2	13	E	Normal	24 ay	Evet	Yok	Şehir	Yok
AR3	14	K	Sezaryen	18 ay	Hayır	Yok	Şehir	Yok
AR4	10	E	Sezaryen	25 ay	Hayır	Yok	Şehir	Yok
AR5	12	K	Normal	2 ay	Hayır	Yok	Şehir	Yok

\*KONT: sağlıklı kontrol grubu olguları, ASTIM: astımlı olgular, AR: alerjik rinittli olgular

\*\*K: kadın, E: erkek

Tablo-2. Çalışma gruplarının üst solunum yolu mikrobiyotasında yer alan mikroorganizma tipleri ve göreceli oranları

Şube ve cinsler	Astım (N=5)	Alerjik rinit (N=5)	Kontrol (N=5)	p
Proteobacteria şubesi	%21,6 (1-53)	%49 (1-81)	%57 (8-93)	>0,05
• <i>Haemophilus</i> cinsi	%12,4 (0-30)	%23,8 (0-61)	%12,2 (0-61)	>0,05
• <i>Moraxella</i> cinsi	%2,6 (0-7)	%11,8 (0-32)	%22,2 (0-80)	>0,05
Firmicutes	%51,2 (30-81)	%25,6 (8-60)	%29,4 (4-78)	>0,05
• <i>Staphylococcus</i> cinsi	%13,6 (0-48)	%3,6 (0-11)	%1,8 (0-7)	>0,05
• <i>Streptococcus</i> cinsi	%10 (0-31)	%6 (0-15)	%1,4 (0-5)	>0,05
• <i>Dolosigranulum</i> cinsi	%26,2 (5-49)	%14 (0-55)	%22 (0-54)	>0,05
Actinobacteria şubesi	%26,8 (6-56)	%24,2 (3-44)	%11 (2-38)	>0,05
• <i>Corynebacterium</i> cinsi	%26 (5-55)	%20 (3-43)	%9,2 (0-38)	>0,05
Bacteroides şubesi	%0 (0-0)	%0,6 (0-3)	%0,6 (0-2)	>0,05
Diğer şubeler	%0,4 (0-1)	%0,6 (0-1)	%2 (0-10)	>0,05
Örnek başına dizileme	210928	206521	236766	>0,05
Shannon averaj	2.02	2.1	1.62	>0,05

†Tabloda yüzdeler çalışma gruplarında ilgili şube ve cinsin ortalama saptanma yüzdesini, parantez içlerindeki sayılar ise ilgili şube veya cinsin belirtilen çalışma grubunda en az ve en çok görülme oranlarını göstermektedir.

## TARTIŞMA

Hava yolu mikrobiyotası ile astım arasında nedensel bir ilişki olup olmadığı bilinmemektedir (8). Teo SM ve ark. (15) erken çocukluktan geç ergenliğe kadar olan dönemde *Moraxella*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Haemophilus* ve *Alloiococcus*'dan oluşan altı baskın cinsin üst hava yolu mikrobiyotasını oluşturduğunu belirlerken; Lappan R ve ark. (16) sağlıklı çocuklarda nazofaringeal örneklerde baskın cinsleri sırasıyla *Moraxella*, *Dolosigranulum*, *Haemophilus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus* ve *Staphylococcus* olarak; Bogaert D ve ark. (17) *Moraxella*, *Haemophilus*, *Streptococcus*, *Flavobacterium*, *Dolosigranulum* ve *Corynebacterium* olarak bulmuştur. Bizim çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunda üst hava yolu mikrobiyotasında en baskın cinsin *Dolosigranulum* olduğu bunu sırasıyla *Moraxella*, *Haemophilus*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus* ve *Streptococcus* cinslerinin izlediği saptanmıştır.

Çalışmamızda sağlıklı çocuklarda saptanan cinslerin ve baskınlıklarının Lappan R ve ark. (16)'nın çalışmasıyla benzerlik gösterdiği, buna karşın Teo SM ve ark. (15) ve Bogaert D ve ark. (17)'nin çalışmalarından farklı olarak bizim çalışmamızda sağlıklı grupta *Alloiococcus* ve *Flavobacterium* cinsinin yer almadığı görülmüştür. Ayrıca diğer çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda sağlıklı çocuklarda en baskın cinsin *Dolosigranulum* olduğu, *Staphylococcus* ve *Streptococcus* cinslerinin göreceli bolluğunun daha az olduğu saptanmıştır. Sağlıklı ve astımlı çocuklarda saptanan yaygın nazofaringeal bakterilerin göreceli bolluğunun değerlendirildiği çeşitli çalışmaların verileri Tablo 3'te gösterilmiştir. *Dolosigranulum* ile *Alloiococcus* cinslerinin 16S rRNA dizi homolojisinin yakın ilişkili olduğu ve bu durumun 16S rRNA geni için eski taksonomik veritabanları kullanılan çalışmalarda yanlış sınıflandırmaya yol açabildiği belirtilmektedir (16,18). Bizim çalışmamızdaki veri tabanında *Alloiococcus* olmasına karşın hiçbir örnekte saptanmamıştır.

Teo SM ve ark. (15) sağlıklı çocuklarda üst hava yolu mikrobiyotasını oluşturan şubelerin *Proteobacteria* (%48), *Firmicutes* (%38), *Actinobacteria* (%13), *Bacteroidetes* (%1); Bogaert D ve ark. (25) *Proteobacteria* (%64), *Firmicutes* (%21), *Bacteroidetes* (%11), *Actinobacteria* (%3) olduğunu saptamışlardır. Yapılan çalışmalara benzer şekilde bizim

çalışmamızda da sağlıklı kontrol grubunda üst hava yolu mikrobiyotasını oluşturan en baskın şubenin *Proteobacteria* (%57) olduğu, bunu *Firmicutes* (%29), *Actinobacteria* (%11) ve *Bacteroidetes* (%1)'in izlediği saptanmıştır.

Birçok çalışmada doğum şeklinin solunum mikrobiyotasının gelişimini ve solunum sağlığını etkileyebileceği öne sürülmüştür (8,19). Sezaryen ile doğan yenidoğanlarda, nazofaringeal mikrobiyota dengesizliğinin yanı sıra hişiltılı solunum veya astım yokluğu ile ilişkili bakteri cinsleri olan *Corynebacterium* ve *Dolosigranulum* ile kolonizasyonun azaldığı, üç aydan daha uzun süre emzirmenin uzun süreli artmış *Dolosigranulum* ve *Corynebacterium* miktarı ile ilişkili olduğu ve böylece gelişen hava yolunda daha fazla mikrobiyota stabilitesi sağladığı belirtilmiştir (8, 19-21). Bununla birlikte, diğer çalışmalarda yenidoğanlarda doğum şeklinin farklı mikrobiyota modelleri ile ilişkili olduğu, ancak altı haftalıkken mikrobiyota tekrar örneklendiğinde, farklılıkların kalmadığını bulunmuştur (8, 22). Bizim çalışmamızda normal doğan ve 12 ay üzerinde emzirilen 7-17 yaş çocuklarda hava yolu mikrobiyotasında *Dolosigranulum* ve *Corynebacterium* cinslerinin miktarlarının daha yüksek olduğu belirlenmiş ancak solunum sağlığı ile arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Nazal mikrobiyota ile astım fenotipleri ve astımın şiddeti arasındaki ilişki hala kesin olarak tanımlanmamıştır (10). Perez-Losada ve ark. (23) ve McCauley ve ark. (24) sağlıklı kontrollerden farklı olarak astımlı çocukların nazal sekresyonlarında *Moraxella*, *Staphylococcus*, *Dolosigranulum*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Prevotella* ve *Alloiococcus* cinslerinden oluşan; *Moraxella* cinsinin baskın olduğu farklı bir mikrobiyota bileşimi gösterdiğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte yapılan diğer çalışmalarda sağlıklı çocuklarda da *Moraxella*'nın en baskın cins olduğu benzer mikrobiyota profili saptanmıştır (15-17). Sonuç olarak, *Moraxella* ve solunum yolu hastalığı arasındaki ilişki çelişkilidir. Bazıları *Moraxella* çokluğunu mikrobiyal stabilite ve solunum hastalığının olmamasıyla ilişkilendirirken; diğerleri *Moraxella*'nın baskın olduğu bir mikrobiyal profilin artan solunum hastalığı ve astım alevlenmeleri vakaları ile ilişkili olduğunu bulmuştur (24-27).

Çeşitli çalışmalarda, *Corynebacterium* sayısının fazlalığının, hava yolu mikrobiyotasının

stabilizasyonunu ve daha hafif hastalığa yol açan koruyucu etkiler sağladığı; ayrıca enfeksiyona karşı immün yanıtlarda aktif bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (15, 20, 26, 28, 29). Üst ve alt hava yolu mikrobiyomu ve transkriptom üzerine yapılan bir çalışmada, *Corynebacterium*'un astımlı olmayanların nazal hava yolunda inflamasyonu sağlayan genlerle negatif etkileşime girdiği ve dolayısıyla koruma sağladığı öne sürülmüştür (28).

Tablo-3'de de karşılaştırılabileceği üzere diğer çalışmaların tersine bizim çalışmamızda astımlı hastaların nazal mikrobiyotasının *Moraxella*

cinsinden daha fakir olduğu, diğer çalışmalarla benzer olarak astımlı olgularda *Staphylococcus*, *Corynebacterium* ve *Dolosigranulum*'un nazal mikrobiyomda daha bol olduğu saptanmıştır. Ayrıca bazı çalışmalarda (16, 21) *Corynebacterium*'un astımdan koruduğu; *Corynebacterium* ve *Dolosigranulum*'un sağlıklı bir nazofaringeal mikrobiyom için karakteristik olduğu belirtilmesine karşın bizim çalışmamızda *Corynebacterium* ve *Dolosigranulum* cinsleri astımlı grupta kontrol grubundan daha bol saptanmıştır.

**Tablo-3.** Çeşitli çalışmalarda sağlıklı ve astımlı çocuklarda saptanan yaygın nazofaringeal bakterilerin göreceli bolluğu.

Cins	Bu çalışma	Perez-Losada ve ark (32)	McCauley ve ark. (33)	Bu çalışma	Teo ve ark. (24)	Lappan ve ark. (25)	Bogaert ve ark. (26)
	Astım	Astım	Astım	Kontrol	Kontrol	Kontrol	Kontrol
<i>Dolosigranulum</i>	%26,2	%9,3	-	%22	-	%16,3	%5
<i>Corynebacterium</i>	%26	%8,8	%4,9	%9,2	%13,5	%13,3	%2
<i>Staphylococcus</i>	%13,6	%13,9	%30,5	%1,8	%10,3	%1,4	-
<i>Haemophilus</i>	%12,4	%3,5	%4,3	%12,2	%9,7	%13,4	%20
<i>Streptococcus</i>	%10	%4,9	%8,4	%1,4	%15,5	%7,1	%12
<i>Moraxella</i>	%2,6	%35,3	%33,9	%22,2	%31,2	%47,6	%40
<i>Alloiococcus</i>	%0,2	-	%8,4	%0	%8,8	-	-
<i>Flavobacterium</i>	%0	-	-	%0	%0	-	%10
<i>Prevotella</i>	%0	%6	-	%0	-	-	-

Nazal mikrobiyom disbiyozu ve alerjik rinit gelişimi arasındaki ilişki konusunda yapılmış sınırlı sayıdaki çalışmada alerjik rinitte nazal mikrobiyom disbiyozunun rolü tam olarak ortaya konulamamıştır (10, 30). Bizim çalışmamızda da alerjik rinitte daha bol miktarda saptanan *Corynebacterium* cinsi dışında, alerjik rinitte nazofaringeal mikrobiyotanın kontrol grubuyla benzer olduğu görülmüştür.

## SONUÇ

Bu çalışma ülkemizde astım ve alerjik rinitli çocuklarda nazofaringeal mikrobiyotanın araştırılmasının yapıldığı ilk çalışma olmuştur. Gruplardaki olgu sayının az oluşu çalışmanın en önemli kısıtlılığı olmuştur. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar diğer çalışmalardan elde edilen bulgularla kısmen uyum göstermekte kısmen de çelişmektedir. Ayrıca, yapılan diğer çalışmaların sonuçları arasında da tam bir uyum görülmemektedir. Bu bulgular ışığında astım ve sağlıklı mikrobiyotayı ayırabilecek kesin bir profil

olmadığı, astım hastalığında kompozisyonu değişen mikrobiyotanın tek sorumlu olmadığı sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak nazofarinks mikrobiyotasının astım patofizyolojisini nasıl etkilediğini belirlemek ve astım hastalarında nazal disbiyozisi hedef alan kişiye özel tedavi seçenekleri geliştirmek için olguların immünogenetik özelliklerinin ve epitel yanıtlarının incelendiği, çevre ve mikrobiyota arasındaki kompleks etkileşimleri dikkate alan, 16S metagenomiksin ötesinde transkriptomik ve metabolomik incelemelerin de yapılacağı, geniş gruplarla yürütülecek, iyi planlanmış boylamsal çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Çıkar çatışması:** Yazarlardan hiçbirinin dolaylı veya dolaysız herhangi bir bağlantıları, akademik rekabete yönelik ilgili ticari kaynaklar veya diğer finansman kaynakları dahil olmak üzere yanlılığı bulunmamaktadır.

**Teşekkür:** Bu proje Ege Üniversitesi BAP Birimi tarafından desteklenmiştir (TGA-2018-20225).

## Kaynaklar

1. Stiemsma LT, Turvey SE. Asthma and the microbiome: *defining the critical window in early life*. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2017; 13: 3.
2. Mallol J, Crane J, von Mutius E et al. The International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) phase three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013; 41 (2): 73–85.
3. Who.int [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/]. World Health Organization: Asthma [Accessed 10 Sept 2016]. Available from: www.who.int
4. Beasley R, ISAAC Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*. 1998; 351(9111): 1225–32.
5. Paaso EM, Jaakkola MS, Lajunen TK, Hugg TT, Jaakkola JJ. The importance of family history in asthma during the first 27 years of life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188(5): 624–6.
6. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. *CMAJ*. 2009; 181 (9): 181-90.
7. Slager RE, Hawkins GA, Li X, Postma DS, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma susceptibility and severity. *Clin Chest Med*. 2012; 33 (3): 431-43
8. Aguilera AC, Dagher IA, Kloepper KM. Role of the Microbiome in Allergic Disease Development. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020; 20 (9): 44.
9. Ver Heul A, Planer J, Kau AL. The Human Microbiota and Asthma. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019; 57 (3): 350-63.
10. Dimitri-Pinheiro S, Soares R, Barata P. The Microbiome of the Nose-Friend or Foe?. *Allergy & Rhinology*. 2020; 11: 1-10.
11. Brożek JL, Bousquet J, Agache I et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140 (4): 950-8.
12. Ginasthma.org [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report\_-final-\_wms.pdf]. Global Strategy For Asthma Management and Prevention. [Accessed 05.12.2020]. Available from: www.ginasthma.org
13. Naclerio RM, Meier HL, Adkinson NF Jr et al. In vivo demonstration of inflammatory mediator release following nasal challenge with antigen. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1983; 128 (Pt 1): 26-32.
14. IonTorrent User Guide. Ion 16S™ Metagenomics Kit Catalog Number A26216 Publication Number MAN0010799 Revision C.0.
15. Teo SM, Mok D, Pham K et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe*. 2015; 17 (5): 704-15.
16. Lappan R, Imbrogno K, Sikazwe C et al. A microbiome case-control study of recurrent acute otitis media identified potentially protective bacterial genera. *BMC Microbiol*. 2018; 18 (1):13.
17. Bogaert D, Keijsers B, Huse S et al. Variability and diversity of nasopharyngeal microbiota in children: a metagenomic analysis. *PLoS One*. 2011; 6 (2): e17035.
18. Lappan R, Jamieson SE, Peacock CS. Reviewing the Pathogenic Potential of the Otitis-Associated Bacteria *Alloiococcus otitidis* and *Turicella otitidis*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 51.
19. Bosch AATM, Levin E, van Houten MA et al. Development of Upper Respiratory Tract Microbiota in Infancy is Affected by Mode of Delivery. *EBioMedicine*. 2016; 9: 336-45.
20. Bosch AATM, de Steenhuijsen Pitsers WAA, van Houten MA et al. Maturation of the Infant Respiratory Microbiota, Environmental Drivers, and Health Consequences. A Prospective Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 196 (12): 1582-90.
21. Brugger SD, Eslami SM, Pettigrew MM et al. *Dolosigranulum pigrum* Cooperation and Competition in Human Nasal Microbiota. *mSphere*. 2020; 5 (5).
22. Chu DM, Ma J, Prince AL, Antony KM, Seferovic MD, Aagaard KM. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med*. 2017; 23 (3): 314-26.
23. Pérez-Losada M, Alamri L, Crandall KA, Freishtat RJ. Nasopharyngeal Microbiome Diversity Changes over Time in Children with Asthma. *PLoS One*. 2017; 12 (1).
24. McCauley K, Durack J, Valladares R et al. Distinct nasal airway bacterial microbiotas differentially relate to exacerbation in pediatric patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 144 (5): 1187–97.

25. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med.* 2007; 357 (15): 1487–95.
26. Biesbroek G, Tsivtsivadze E, Sanders EA et al. Early respiratory microbiota composition determines bacterial succession patterns and respiratory health in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 190 (11): 1283–92.
27. Teo SM, Tang HHF, Mok D et al. Airway Microbiota Dynamics Uncover a Critical Window for Interplay of Pathogenic Bacteria and Allergy in Childhood Respiratory Disease. *Cell Host Microbe.* 2018; 24 (3): 341–52.
28. Chun Y, Do A, Grishina G et al. Integrative study of the upper and lower airway microbiome and transcriptome in asthma. *JCI Insight.* 2020; 5 (5).
29. Kloepfer KM, Sarsani VK, Poroyko V et al. Community-acquired rhinovirus infection is associated with changes in the airway microbiome. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140 (1): 312–5.
30. Lal D, Keim P, Delisle J et al. Mapping and comparing bacterial microbiota in the sinonasal cavity of healthy, allergic rhinitis, and chronic rhinosinusitis subjects. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017; 7 (6): 561–9.