

COVID-19 ve MİKROBİYOTA ETKİLEŞİMLERİ

Cansel VATANSEVER

Koç Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji



COVID-19 İMMÜNOPATOGENİZİ

COVID-19 yüksek morbidite ve mortalite sebepleri;

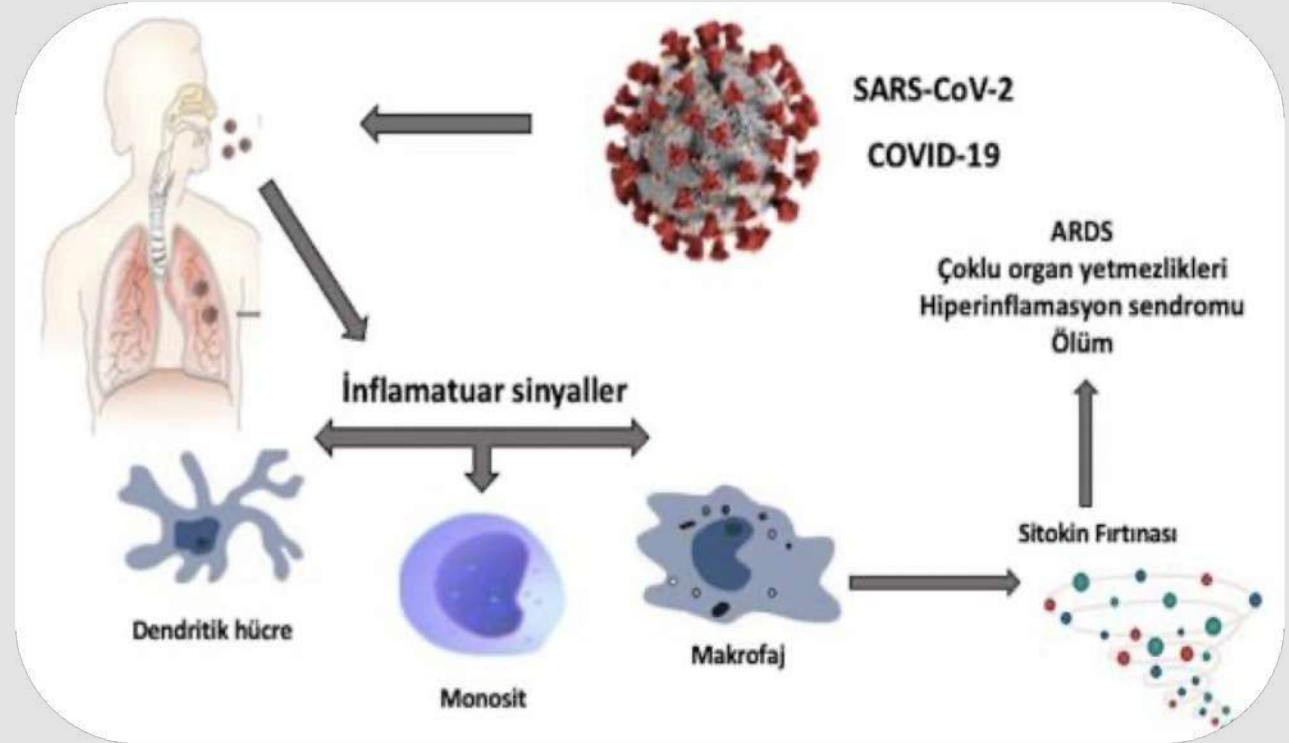
- akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)
- sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS)

SARS-CoV-2 İmmünopatoloji;

- inflamatuvar hücrelerin yüksek oranda infiltrasyonu
- yüksek düzeyde proinflamatuvar yanıtı
- sitokin fırtınası



akut akciğer hasarı
çoklu organ yetmezliği

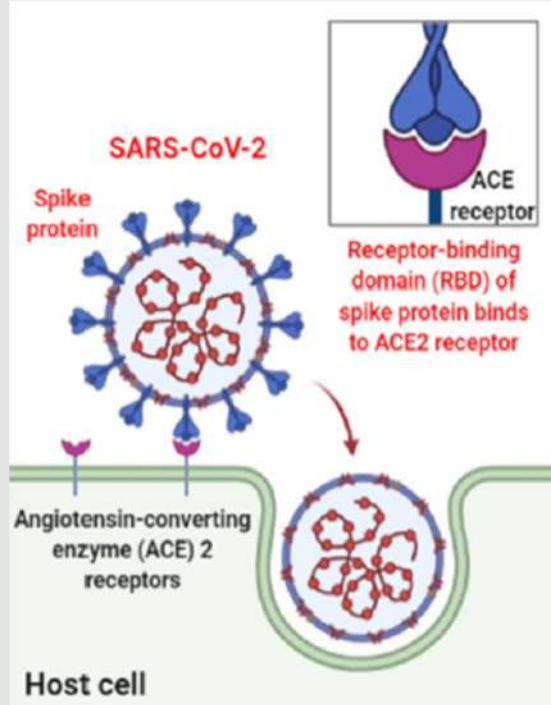




ACE-2 RESEPTÖRÜ

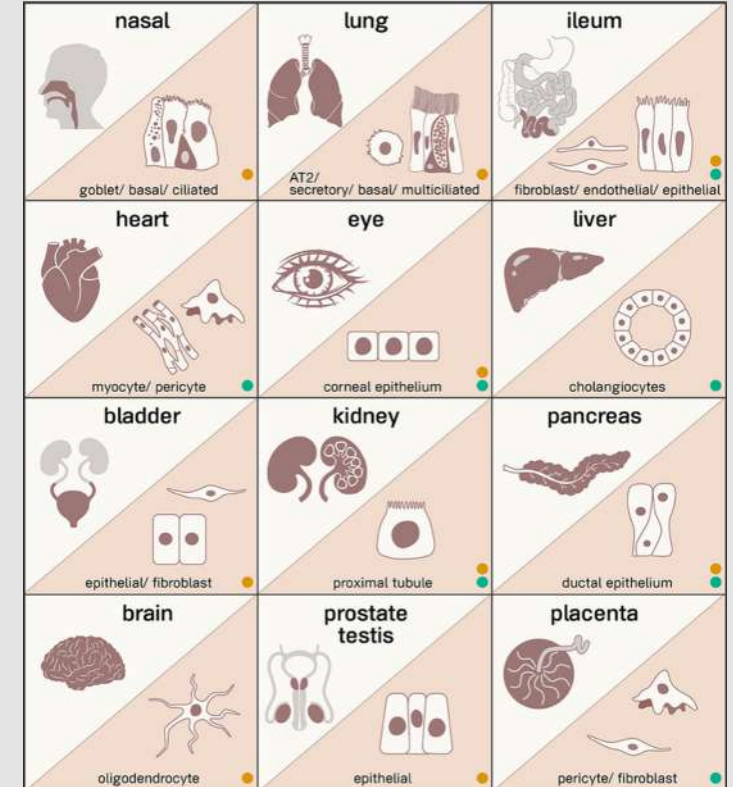
SARS-CoV-2'nin ACE-2 reseptörüne bağlanması;

- Konak hücreye hücresel girişini sağlar
- Hücrelerde ACE-2 gen anlatımını azaltır



ACE-2 bulunan organlar;

- Üst solunum yolu
- Akciğerler
- Kalp
- Böbrek
- Gastrointestinal sistem

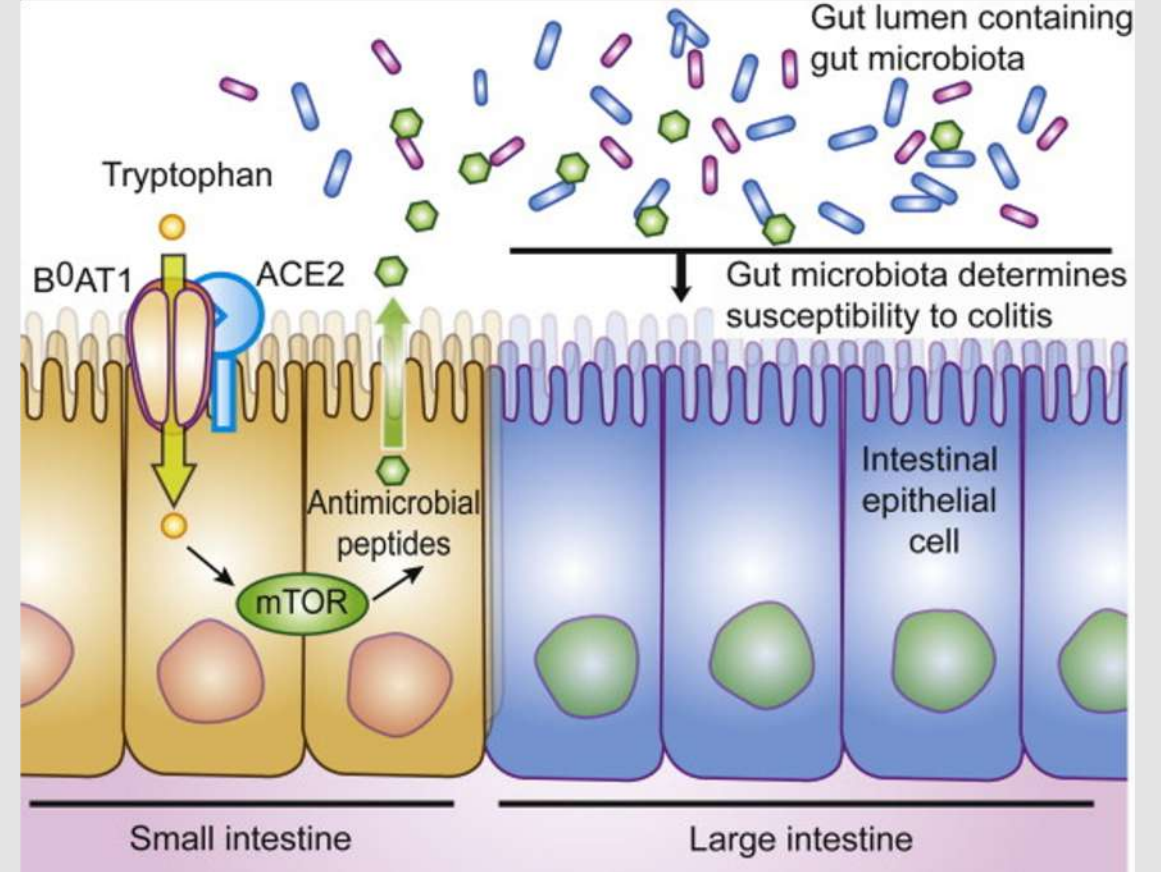




GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDE ACE-2 RESEPTÖRÜ

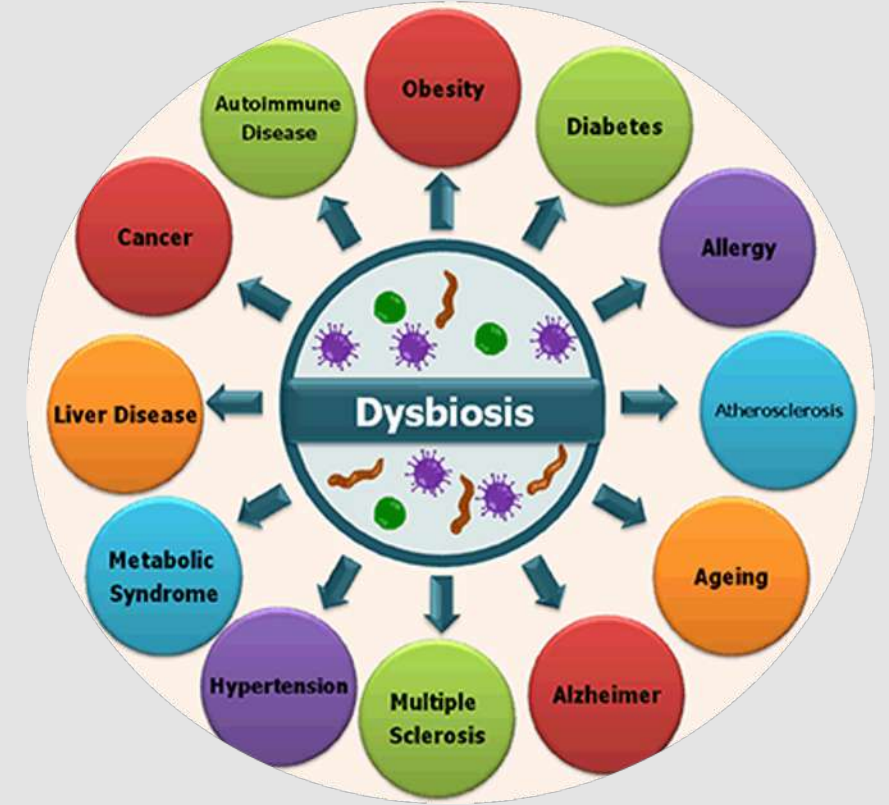
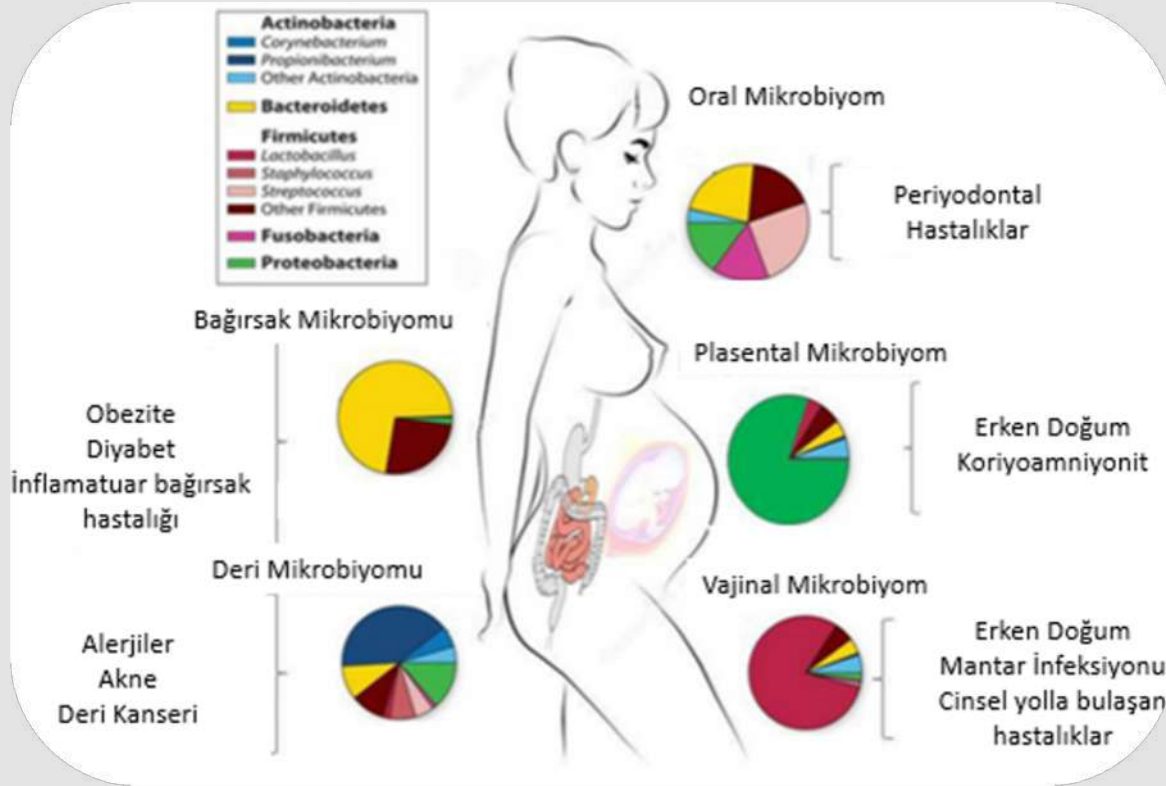
Gastrointestinal sistemde;

- Amino asit homeostazını kontrol eder
- İntestinal bağıışıklığını düzenler
- Antimikrobiyal peptit ekspresyonunun deęiřmesini önler
- İntestinal mikrobiyomu korur





SAĞLIKLI MİKROBİYOTA VE DİSBIYOZ



Mikrobiyota

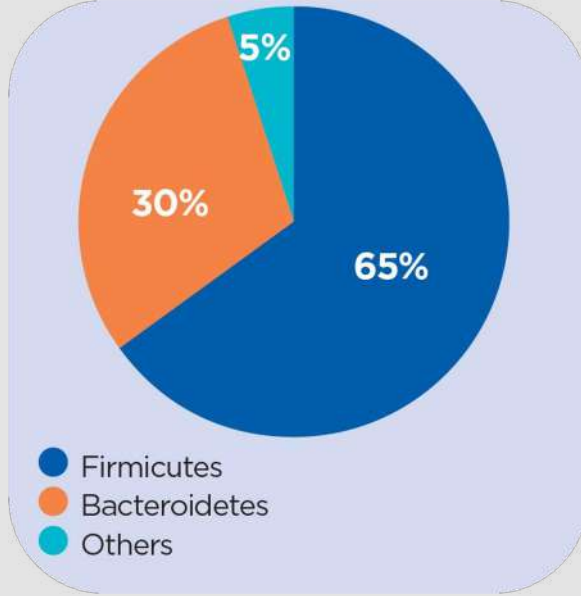
- Hemostazın düzenlenmesi
- İmmun sistemin fonksiyonları için sinyallerin oluşturulması

“Mikrobiyal Disbiyoz”

Saprofit/Patojen oranının bozulması



İNTESTİNAL MİKROBİYOTA ve DİSBIYOZ SONUÇLARI



Baskın intestinal mikrobiyota filumu;

- Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria

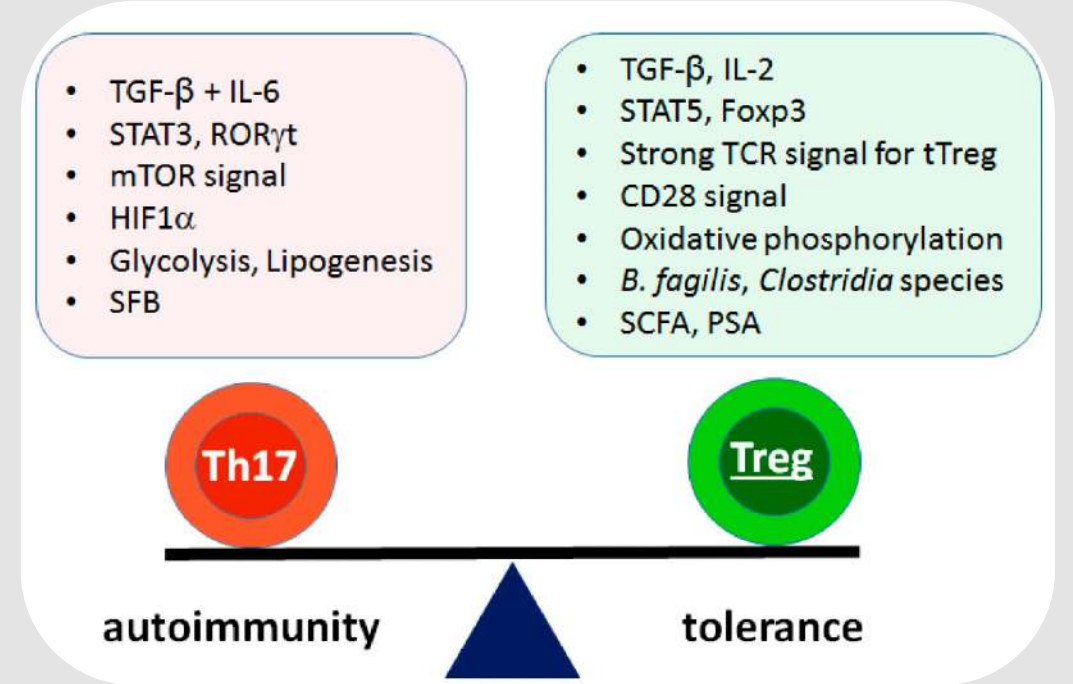
İntestinal mikrobiyota disbiyozu;

- Obezite
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD)
- Diyabet
- Metabolik sendromlar
- Alerji
- Karaciğer hastalıkları
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Enfeksiyon hastalıkları



İNTESTİNAL MİKROBİYOTANIN İMMUN MODÜLATÖR ETKİSİ

- Doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemlerinin gelişimini ve işlevini düzenler
- Antimikrobiyal peptitler salgılar
- Besin ve habitat için patojenitesi yüksek mikroorganizmalar ile rekabet eder
- Treg (anti inflammatuar T hücreleri) ve Th17 (pro inflammatuar T hücreleri) dengesini sağlar





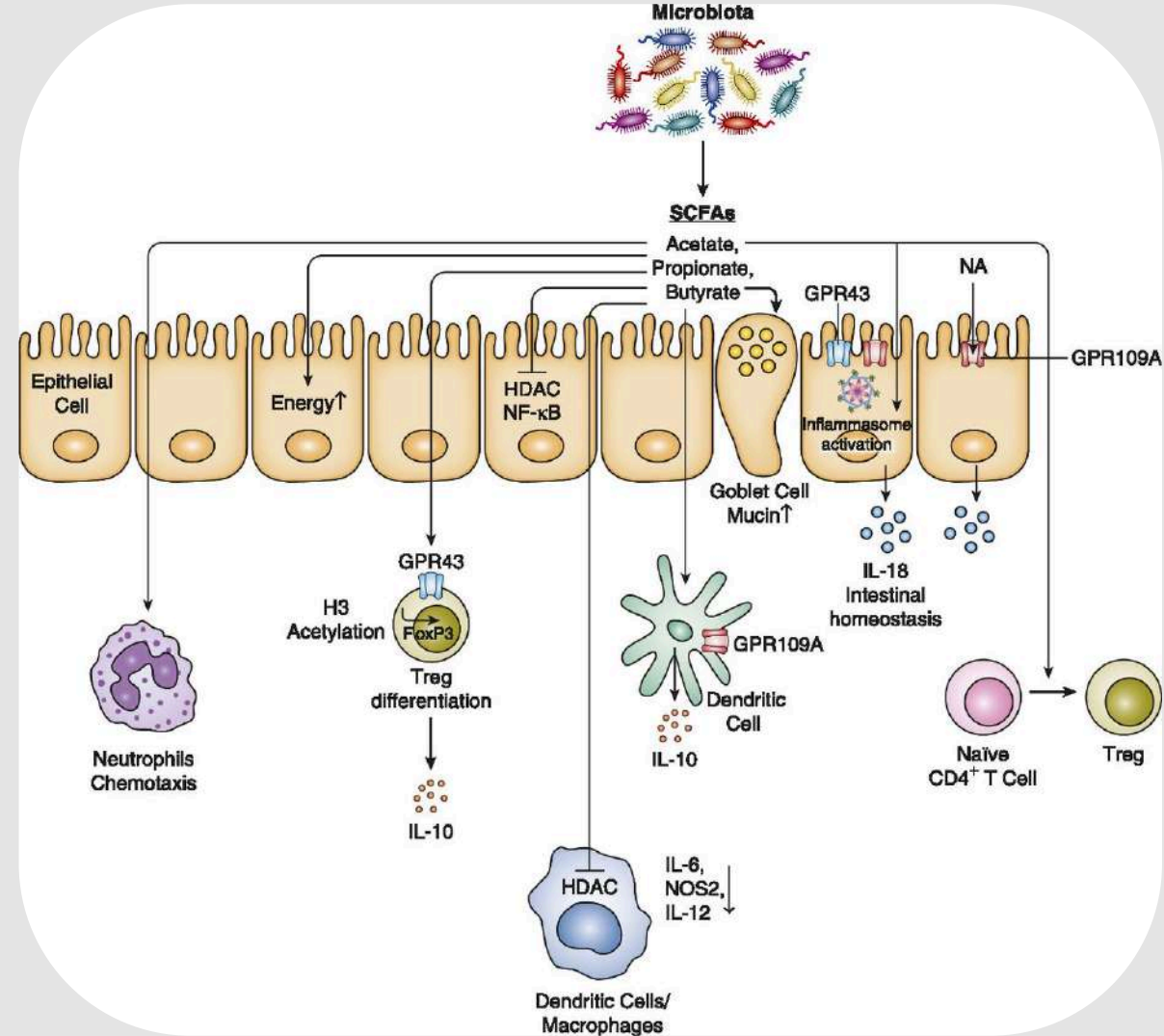
İNTESTİNAL MİKROBİYOTANIN İMMUN MODÜLATÖR ETKİSİ

Kısa Zincirli Yağ Asitleri (SCFA)

- Clostridia gibi birçok yararlı bağırsak bakterisi tarafından üretilen bütirik asit, propiyonik ve asetik asitlerlerdir

Bütirik asit

- Bağırsakta sıkı bağlantı proteinlerin üretimini arttırarak bağırsak bariyeri korur
- Mukoza geçirgenliği azaltılır
- Enterositlerinlerin farklılaşmasını sağlar
- Antibakteriyel özelliktedir
- Treg-Th17 dengesini sağlar



COVID-19'DA GÖRÜLEN İNTESTİNAL MİKROBİYOTA DEĞİŞİMLERİ

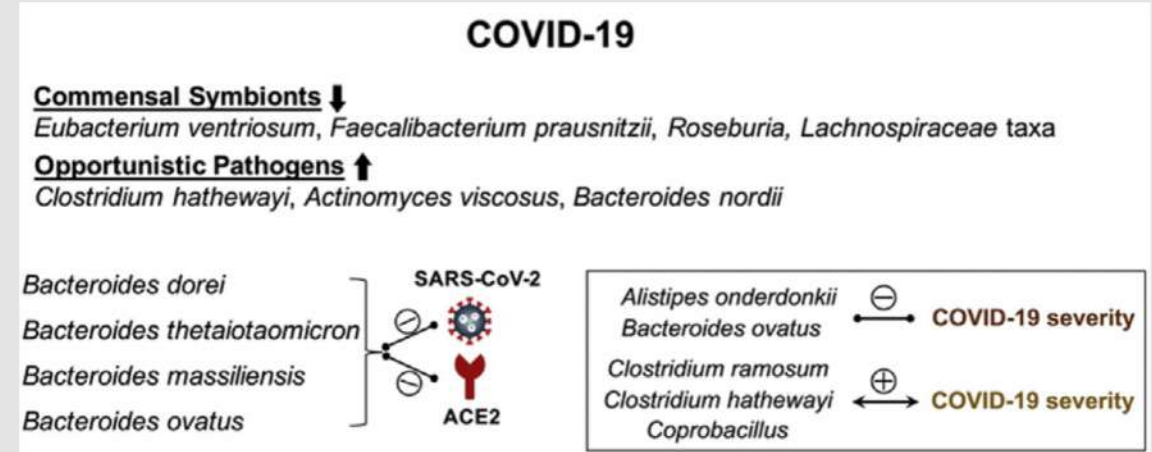
- Sağlıklı kontrollerden elde edilenlere kıyasla COVID-19 hastalarından toplanan intestinal mikrobiyota örneklerinde bakteri çeşitliliğinde önemli bir azalma olduğunu göstermiştir

Bacteroides dorei

- kolonik ACE-2 ekspresyonunu düzenler
- konağın bağışıklık tepkilerini kontrol eder

COVID-19 tanısı almış birçok hastada,

- Bacteroides dorei* azalış
- gastrointestinal sistemde gastroenterit artışı



Zuo., ve ark.2020



AKUT COVID-19'DA İNTESTİNAL MİKROBİYOTA DEĞİŞİKLİKLERİ

Gastroenterology 2020;159:944–955

BASIC AND TRANSLATIONAL—ALIMENTARY TRACT

Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization

15 akut COVID-19 hastası;

Faecalibacterium prausnitzii ↓ COVID-19 şiddeti ↑

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

IDSA
Infectious Diseases Society of America

hivma
the medicine association

OXFORD

Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Coronavirus Disease 2019 or H1N1 Influenza

30 akut COVID-19 hastası;
28 akut H1N1 hastası;

COVID-19 ve H1N1 intestinal mikrobiyota içerikleri birbirinden farklı

Faecalibacterium prausnitzii ↓

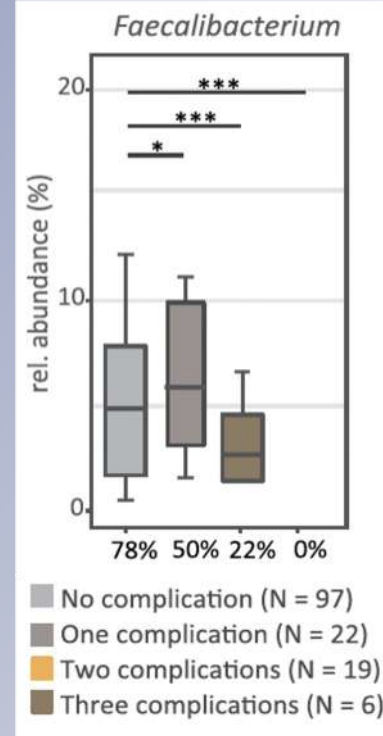
GUT MICROBES
2022, VOL. 14, NO. 1, e2031840 (15 pages)
<https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2031840>

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

RESEARCH PAPER

OPEN ACCESS Check for updates

Gut bacterial dysbiosis and instability is associated with the onset of complications and mortality in COVID-19



108 akut COVID-19 hastası;

Faecalibacterium prausnitzii ↓

ARDS

Akut böbrek hasarı

Akut kardiyak olaylar

Mortalite ↑

Figür. Komplikasyon görülen hastalarda görülmeyenlere oranla *Faecalibacterium* taksonu dağılımı



COVID-19 SONRASI İNTESTİNAL MİKROBİYOTA DEĞİŞİKLİKLERİ

106 COVID-19 hastası

Asymptomatic	4 (3.8)
Mild	31 (29.2)
Moderate	55 (51.9)
Severe	10 (9.4)
Critical	6 (5.7)

Post-akut COVID-19 sendromu (PACS)

COVID-19 6 ay sonrası

Bifidobacterium pseudocatenulatum
Faecalibacterium prausnitzii

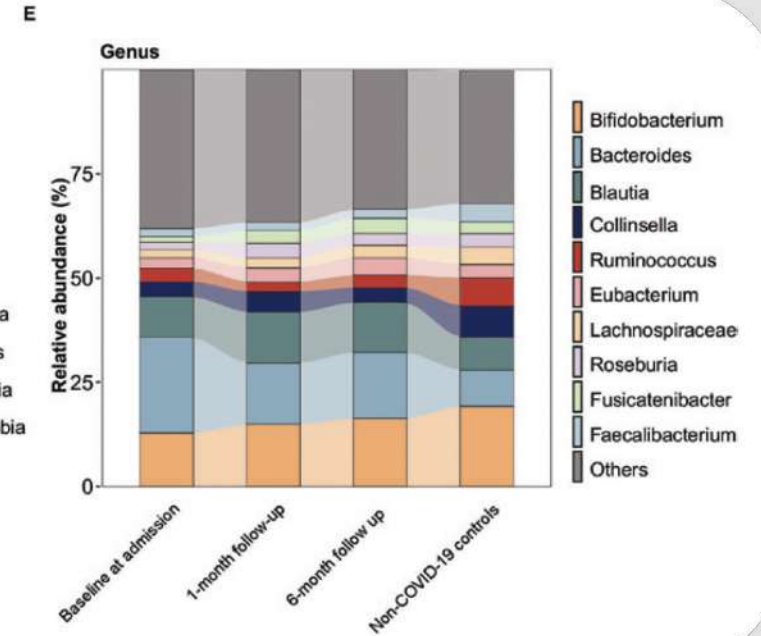
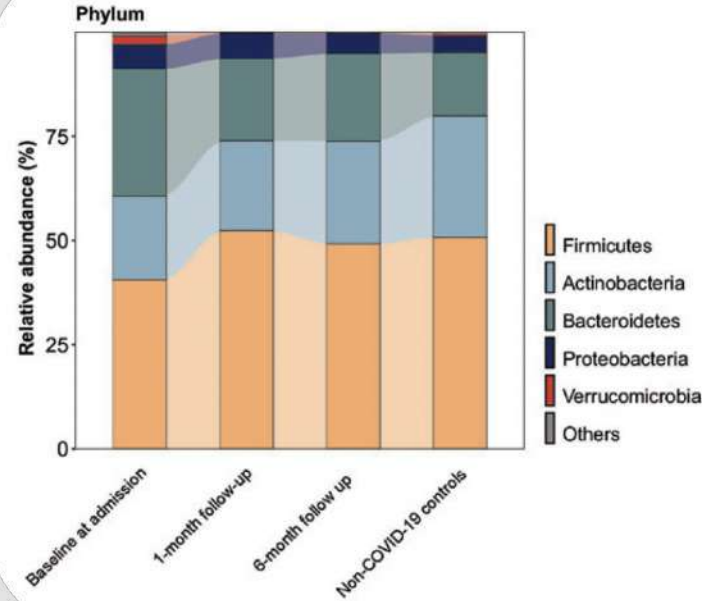


OPEN ACCESS

Original research

Liu Q, et al. Gut 2022;71:544–552. doi:10.1136/gutjnl-2021-325989

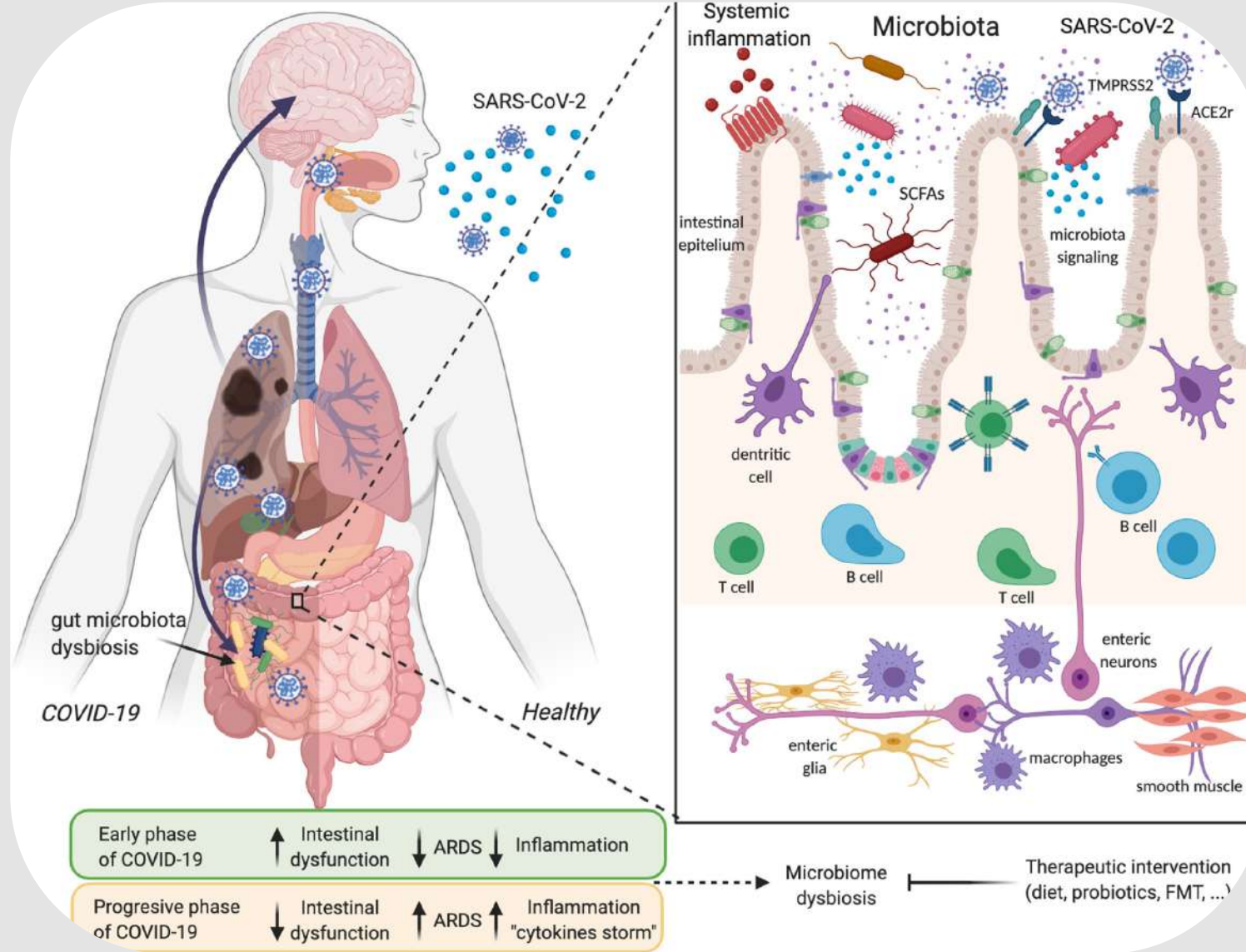
Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome



Figür. Antibiyotik kullanmamış COVID-19 hastalarında intestinal mikrobiyota filum ve cins düzeyindeki değişimler



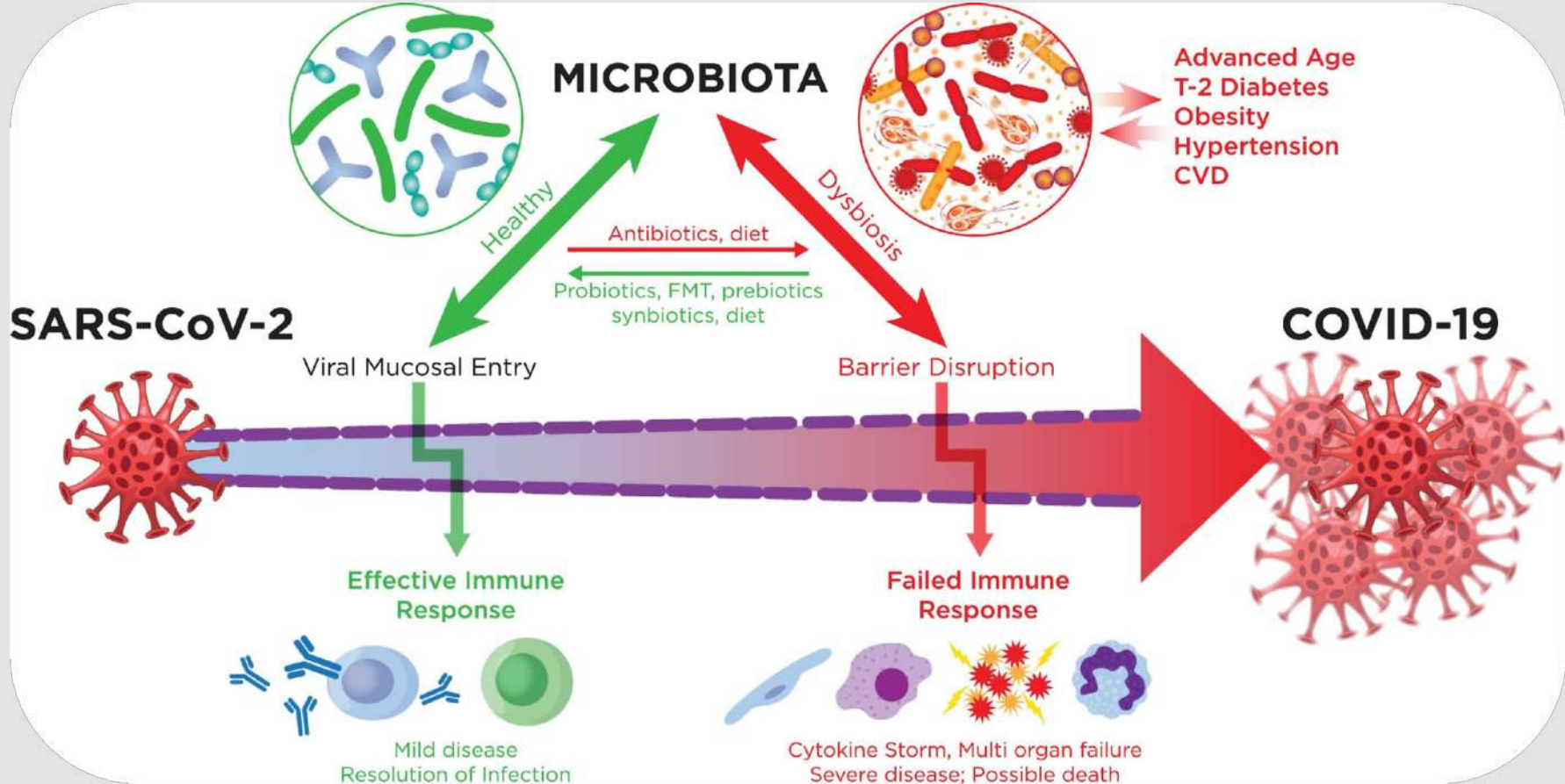
BAĞIRSAK-BEYİN EKSENİ ve BAĞIRSAK-AKCIĞER EKSENİ





COVID-19'da BAĞIRSAK–AKCİĞER EKSENİNDE DEĞİŞİKLİKLER

- İntestinal mikrobiyotanın disbiyozu sonucunda açığa çıkan metabolitler kan dolaşımı aracılığıyla akciğerlere ulaşır
- Akciğerlerde meydana gelen inflamasyon da intestinal mikrobiyotayı etkiler

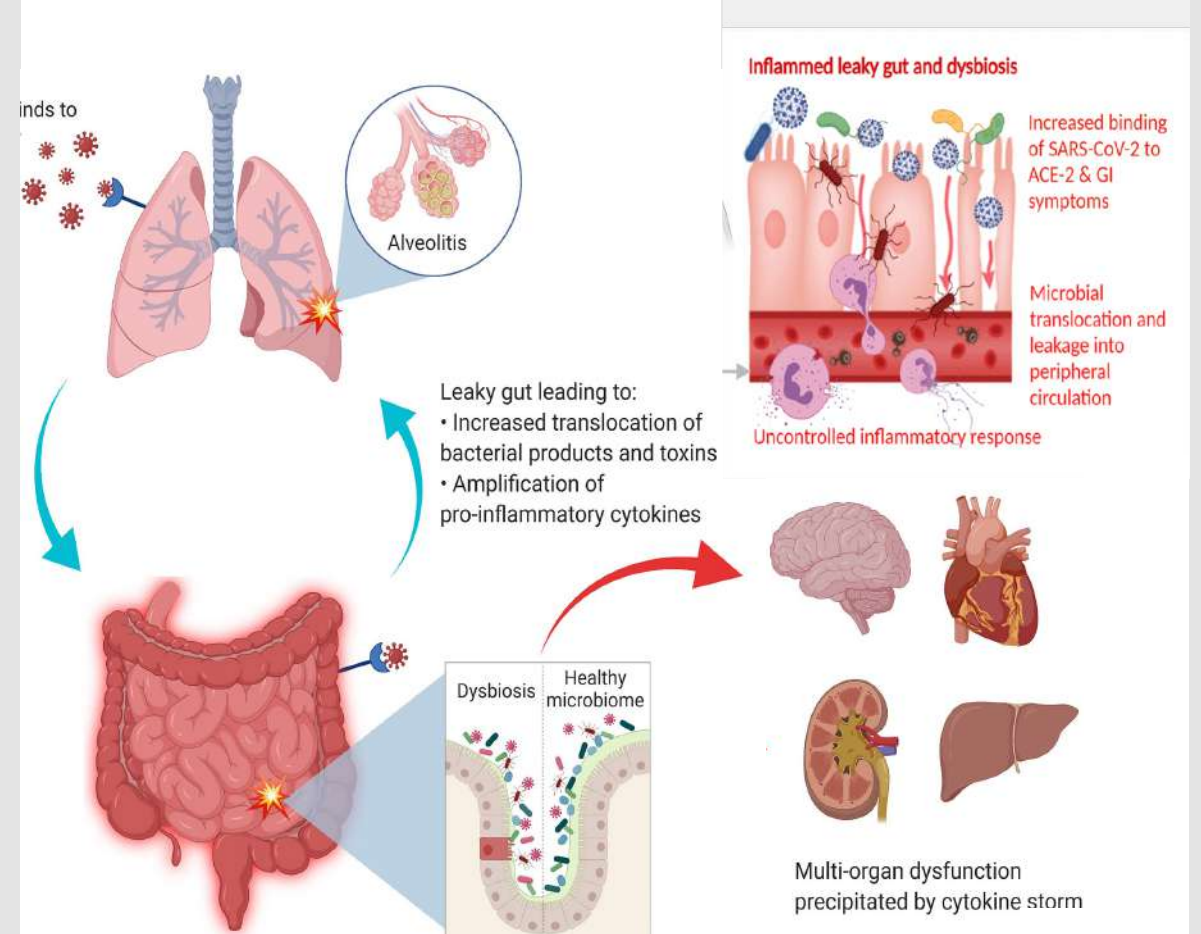




COVID-19'da BAĞIRSAK–AKCİĞER EKSENİ DEĞİŞİKLİKLERİNİN MORTALİTEYE ETKİSİ

Akciğer ve intestinal mikrobiyotanın **disbiyozu**;

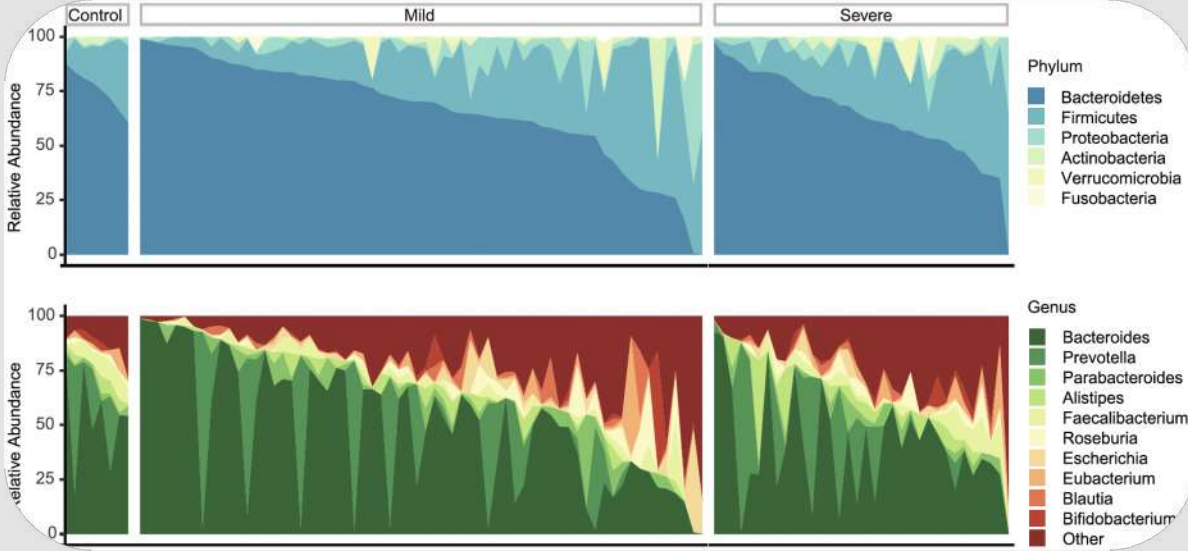
- Bağırsak bariyerinin bozulmasına sebep olur
- Viral enfeksiyonlara karşı direnci azaltır
- COVID-19 hastalarında ikincil bakteriyel enfeksiyonların gelişmesini sağlar
- Mortalitenin artmasına neden olur
- ARDS (akut solunum sıkıntısı sendromunun) patogenezi indükler
- Sepsis ihtimalini artırır
- Diğer organlarda komplikasyon gelişme ihtimalini artırır



AKUT COVID-19'DA İNTESTİNAL MİKROBİYOTA DEĞİŞİKLİKLERİ

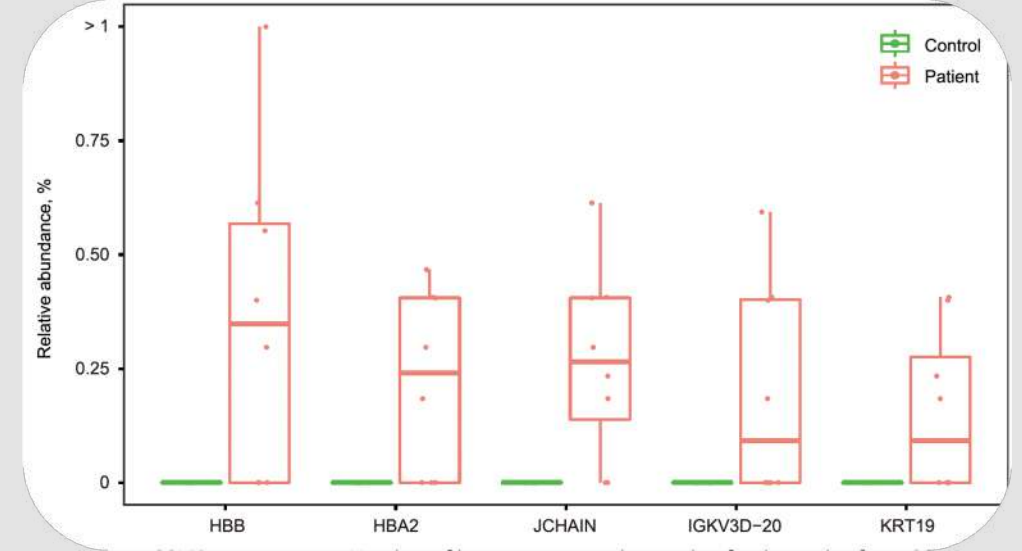
63 COVID-19 hastasında;

- Fırsatçı patojenler artmış
- Bağırsak bariyeri bozulmuş



Figür. COVID-19 hastalarının kontrollere kıyasla filum ve cins düzeyinde intestinal mikrobiyota dağılımları

Ağır hastalarda;
Burkholderia contaminans



Figür. COVID-19 hastalarının kontrollere kıyasla fekal örneklerde gastrointestinal hasarla ilgili proteinlerin miktarı

Fekal örneklerde;
Gastrointestinal hasarla ilgili
olan proteinler (calprotectin)

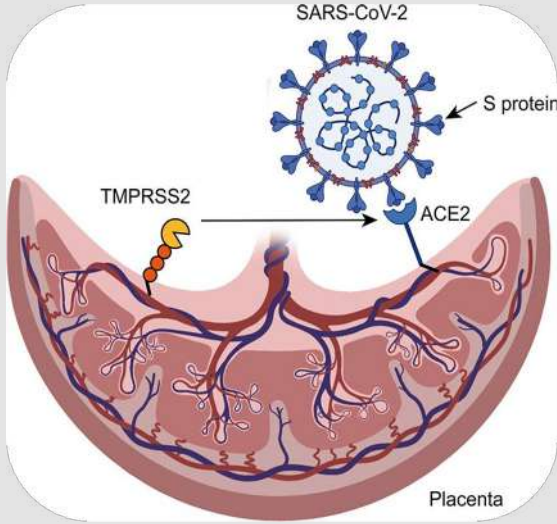




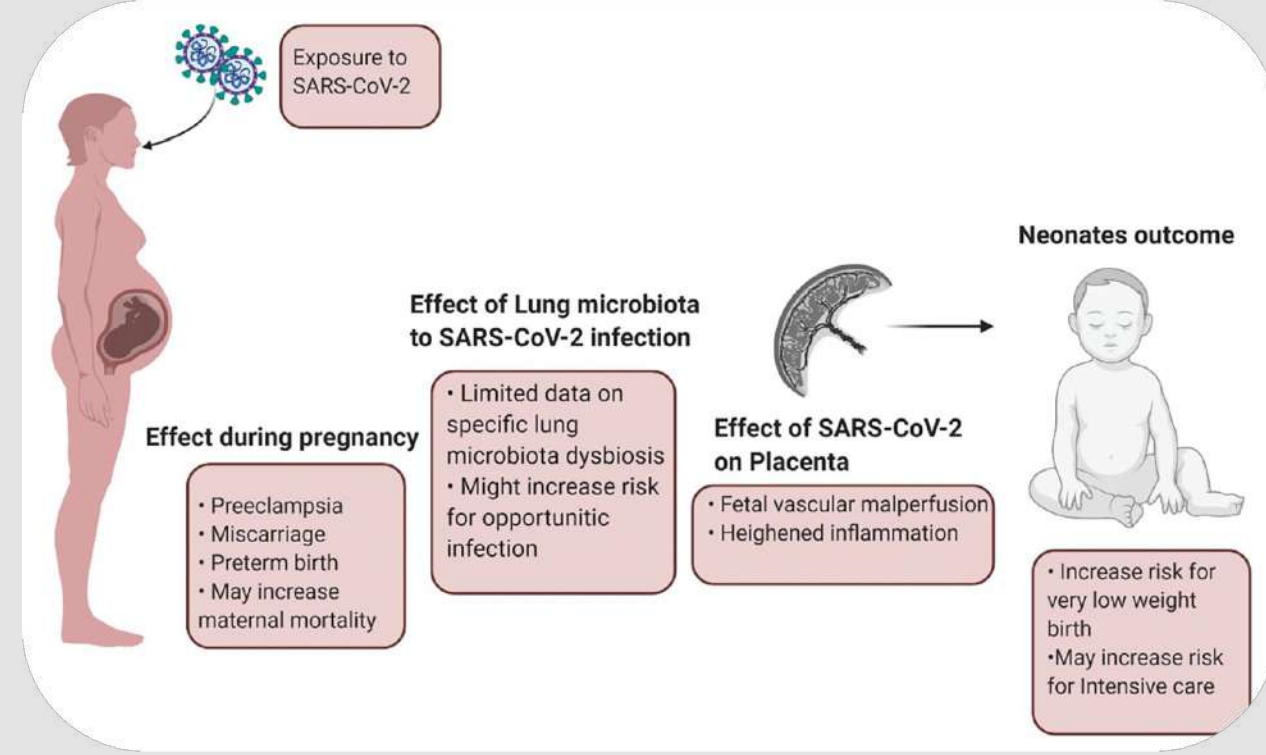
COVID-19'UN GEBELİKTEKİ OLASI ETKİLERİ

SARS-CoV-2 enfeksiyonu **plasenta morfolojisini** etkileyerek hamileliği olumsuz etkileyebilir

- Fetal gelişim geriliği
- Preeklampsi
- Düşük
- Erken doğum



SARS- CoV-2 **vertikal geçiş** olasılığı düşük görünmekle birlikte **gebeliğe etkisi** mevcuttur

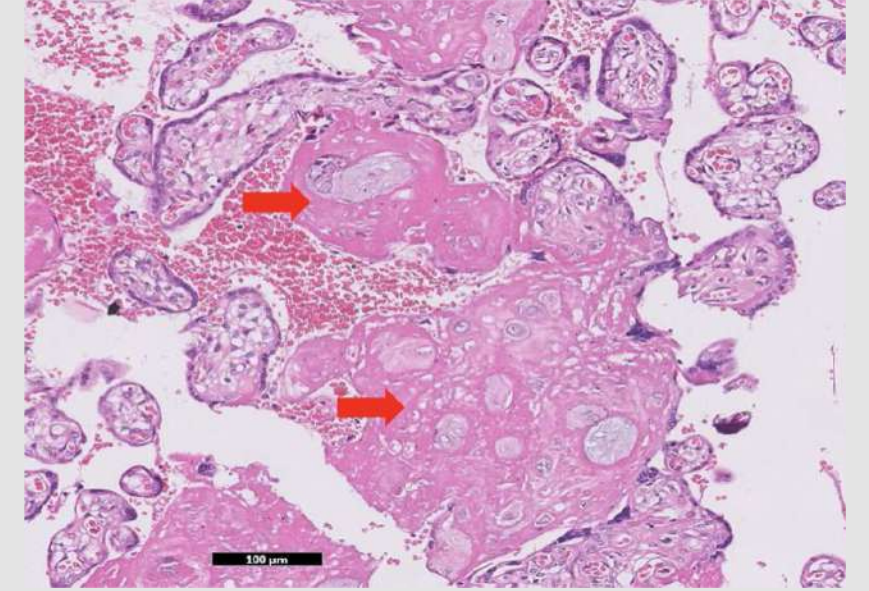




COVID-19'UN GEBELİKTEKİ OLASI ETKİLERİ



- Ağır COVID-19 olan ve SARS-CoV-2 IgM pozitif olan annelerde plasenta anormalliği tespit edildi.
- Tüm yeni doğanların nazofaringeal sürüntüleri SARS-CoV-2 negatifti.
- Tüm plasentalar immüno histokimyasal Spike proteini boyaması negatif olarak bulundu.



Figür. Üçüncül villus çevresinde hafif perivillöz fibrin birikimi

TUBITAK 1001 “Sonografik kısa serviksi bulunan hastalarda vajinal, plasental ve neonatal mikrobiyota ve erken doğum ile ilişkisinin değerlendirilmesi”

❖ **Alterations in Vaginal Microbiota among Pregnant Women with COVID-19**
Ebru Celik, Guln Ozcan, Cansel Vatansever, Füsün Can ve ark. (2022, editörde)

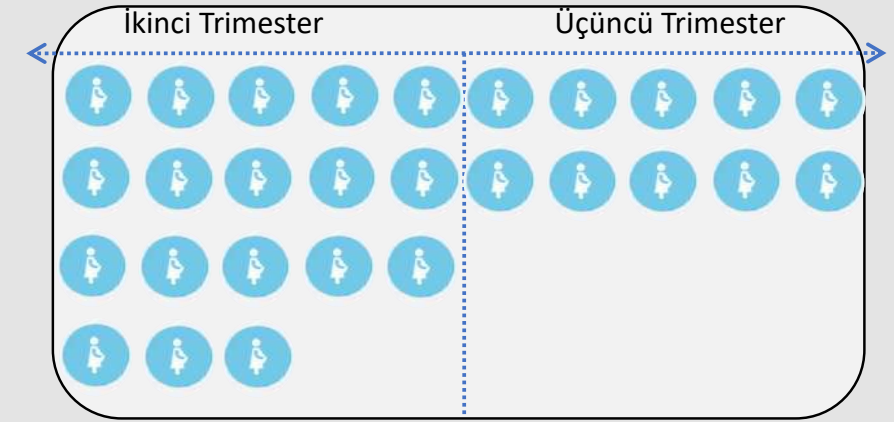
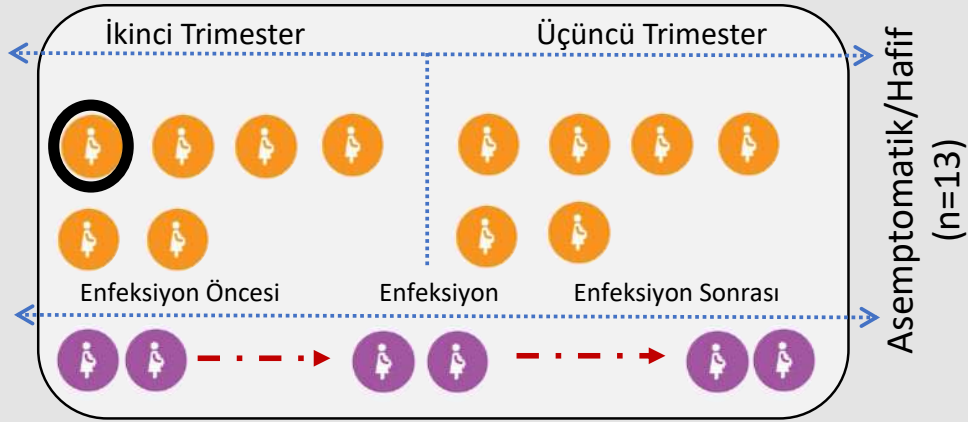


GEBELERDE COVID-19 ENFEKSİYONUNA BAĞLI VAJİNAL MİKROBİYOTA DEĞİŞİMİ

ÇALIŞMA HASTALARI

COVID-19 Gebe (n=19)

Sağlıklı Kontroller (n=28)

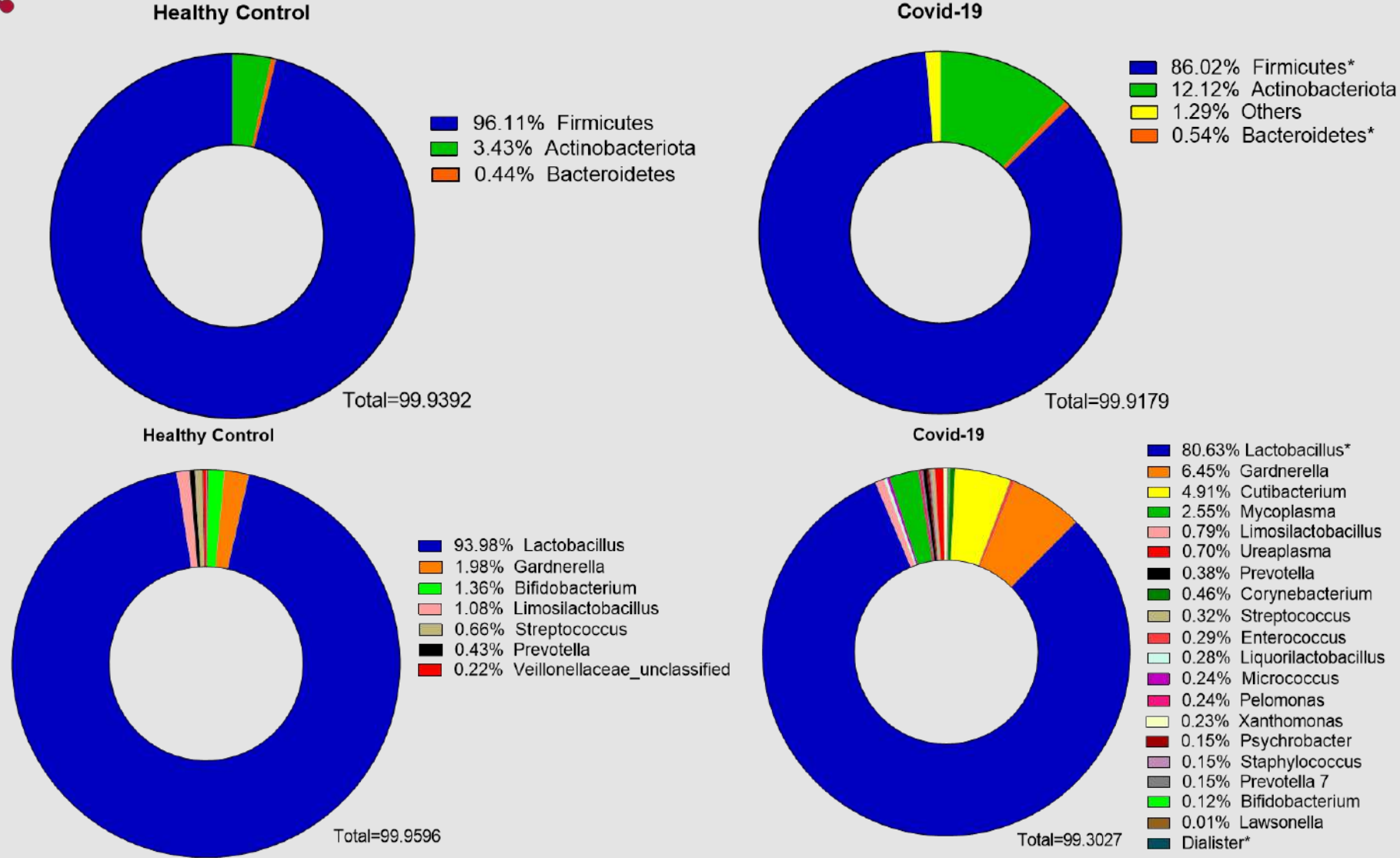


- 19 COVID-19 pozitif gebe
- 28 sağlıklı kontrol
- Boylamsal çalışma vakaları (n=3) mor renkle gösterilmiştir
- 3 erken doğum vakası siyah halkalarla gösterilmiştir

Alterations in Vaginal Microbiota among Pregnant Women with COVID-19
Ebru Celik, Gulin Ozcan, Cansel Vatanseve, Fusun Can ve ark. (2022, editörde)



GEBELERDE COVID-19 ENFEKSİYONUNA BAĞLI VAJİNAL MİKROBİYOTA DEĞİŞİMİ



**COVID-19 Gebelerde;
Filum;**

Firmicutes ↓
Bacteroidetes ↑

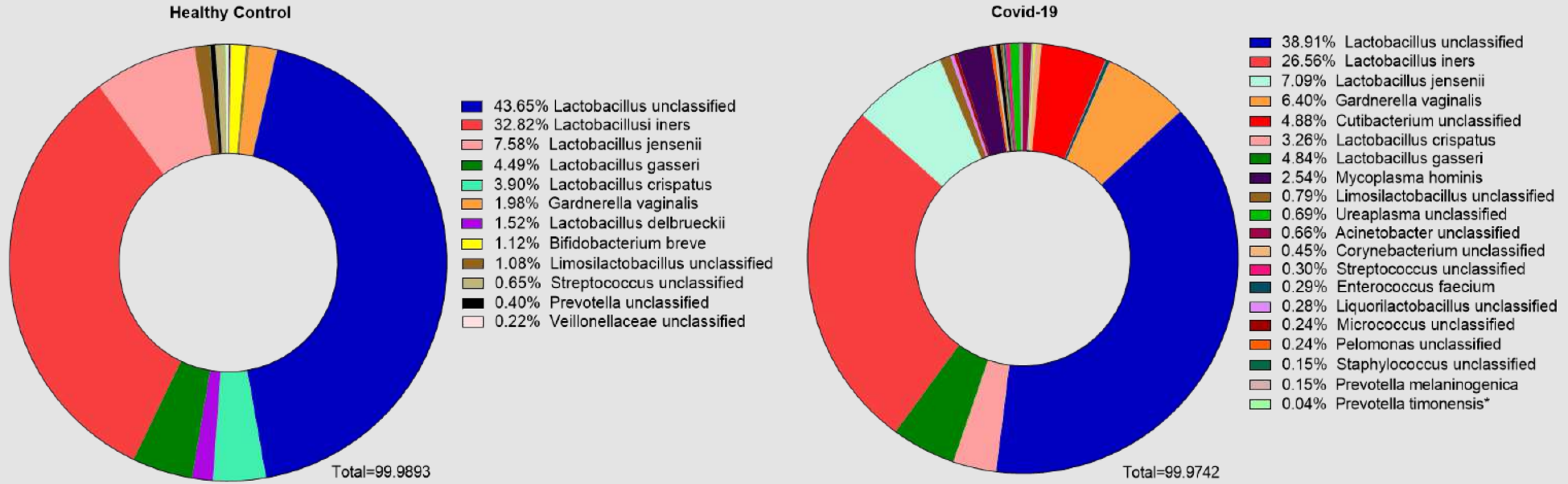
COVID-19 Gebelerde;

Cins;
Lactobacillus sp. ↓

Figür. COVID-19 gebelerde ve sağlıklı kontrollerde filum ve cins düzeyinde vajinal mikrobiyota dağılımları



GEBELERDE COVID-19 ENFEKSİYONUNA BAĞLI VAJİNAL MİKROBİYOTA DEĞİŞİMİ



Figür. COVID-19 gebelerde ve sağlıklı kontrollerde tür düzeyinde vajinal mikrobiyota dağılımları

COVID-19 Gebelerde;

Anaerob

Gardnerella vaginalis

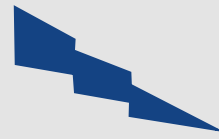
Mycoplasma hominis

Prevotella spp.

Fusobacterium spp.

Ureoplasma spp.

Dialister propionicifaciens



Genito-üriner iskemi

L. iners

L. crispatus

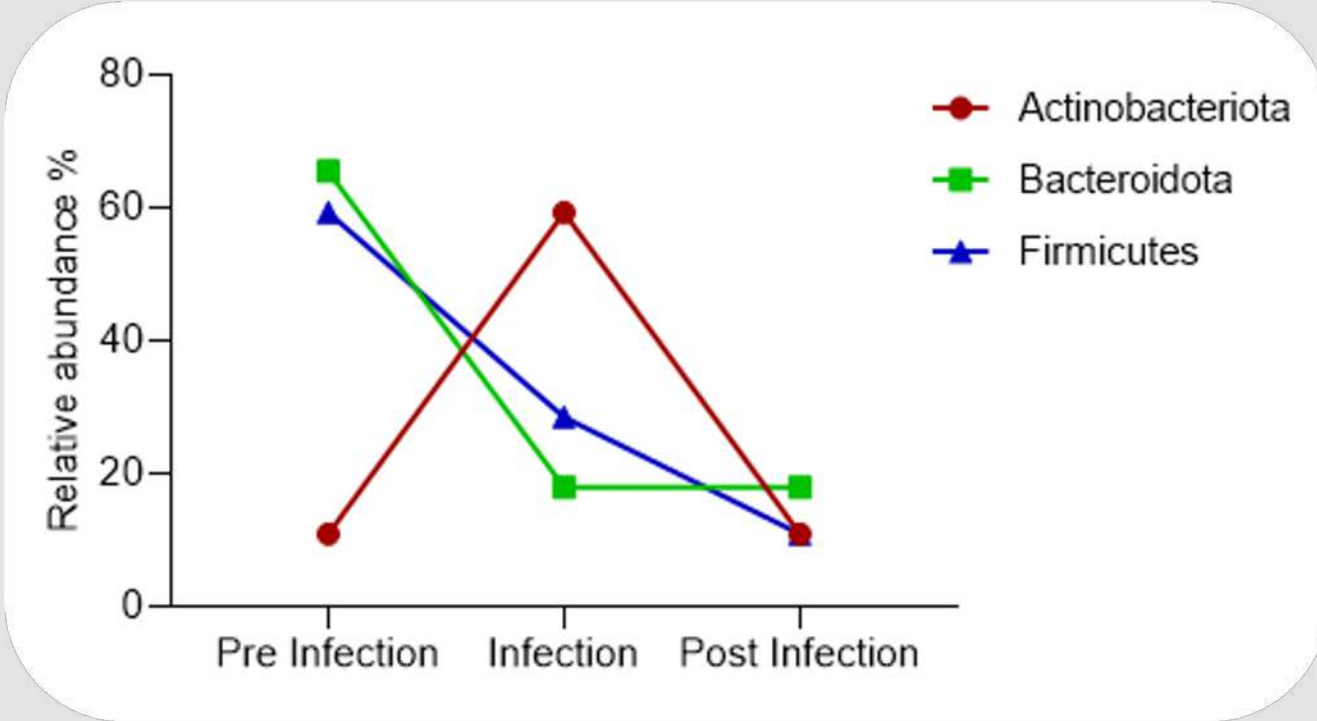
L. jensenii



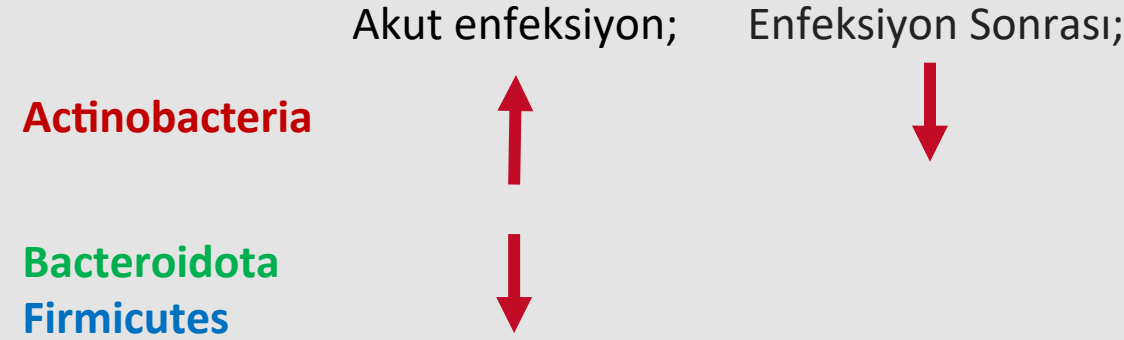
Erken doğum



GEBELERDE COVID-19 ENFEKSİYONUNA BAĞLI VAJİNAL MİKROBİYOTA DEĞİŞİMİ



Figür. Boylamsal çalışma. Aseptomatik/hafif (n=2) ve orta/şiddetli (n=1) vakalarda COVID 19 öncesi, akut faz ve iyileşme sonrası vajinal mikrobiyotada Filum düzeyindeki değişimler. (Enfeksiyon sonrası örnekler iyileştikten 2 ay sonra alınmıştır)



Sağlıklı kadınların vajinal florası;

- düşük miktarda Actinobacteria
- esas olarak Firmicutes ve Bacteroidetes



TARTIŞMA

- SARS-CoV-2 enfeksiyonunun sebep olduğu mikrobiyota değişikliklerinin öngörülmesi, COVID-19'a karşı etkili tedavi stratejilerin geliştirilmesine yardımcı olabilir.
- Akciğer, bağırsak ve diğer mikrobiyotaların düzenlenmesini sağlayacak hedef tedaviler COVID-19 patogenezi ve ilişkili komorbiditelere karşı umut verici yaklaşımların oluşmasını sağlar.

Prof. Dr. Füsün Can
Prof. Dr. Önder Ergönül
Dr. Öğr. Üyesi Özlem Doğan
Doç. Dr. Mert Kuşkucu

Dr. Nazlı Ataç
Dr. Gülen Esken
Gülin Özcan
Zeynep Gülçe Talay
Jale Boral
Lâl Sude Gücer
Fatihan Pınarlık
Güz Ekinci
Zeynep Ece Kuloğlu
Zeliş Nergiz
Rojbin El
Sevgi Öztürk
Kübra Çam
Francis Cooper
Tayfun Barlas
Pınar Yazıcı Yaman

Teşekkürler



kuis.cid@ku.edu.tr



<https://twitter.com/kuis.cid>



<https://www.instagram.com/KUISCID>



<https://www.instagram.com/KUISCID>