TUĞBA ŞENBUZ İMMÜNOLOJİ ANA BİLİM DALI YÜKSEK LİSANS TEZİ 2024

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIP FAKÜLTESİ
İMMÜNOLOJİ ANA BİLİM DALI

AKUT BRONŞİOLİT TANISI VE HASTALIK ŞİDDETİNİN BELİRLENMESİNDE YENİ MARKERLERİN ROLÜ

TUĞBA ŞENBUZ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

BURSA-2024

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIP FAKÜLTESİ
İMMÜNOLOJİ ANA BİLİM DALI

AKUT BRONŞİOLİT TANISI VE HASTALIK ŞİDDETİNİN BELİRLENMESİNDE YENİ MARKERLERİN ROLÜ

TUĞBA ŞENBUZ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

DANIŞMAN:
Prof. Dr. FERAH BUDAK ŞENER

TYL-2024-1779 - BAP

BURSA-2024

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK BEYANI

Yüksek Lisans/Doktora tezi olarak sunduğum "**Akut Bronşiolit Tanısı ve Hastalık Şiddetinin Belirlenmesinde Yeni Markerlerin Rolü**" adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

TUĞBA ŞENBUZ
23.12.2024

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

...../...../.....

Adı Soyadı: Tuğba ŞENBUZ

Anabilim Dalı: Tıp- İmmünoloji

Tez Konusu: Akut Bronşiolit Tanısı ve Hastalık Şiddetinin Belirlenmesinde Yeni Markerlerin Rolü

ÖZELLİKLER	**UYGUNDUR**	**UYGUN DEĞİLDİR**	**AÇIKLAMA**
Tezin Boyutları	❑	❑	
Dış Kapak Sayfası	❑	❑	
İç Kapak Sayfası	❑	❑	
Kabul Onay Sayfası	❑	❑	
Sayfa Düzeni	❑	❑	
İçindekiler Sayfası	❑	❑	
Yazı Karakteri	❑	❑	
Satır Aralıkları	❑	❑	
Başlıklar	❑	❑	
Sayfa Numaraları	❑	❑	
Eklerin Yerleştirilmesi	❑	❑	
Tabloların Yerleştirilmesi	❑	❑	
Kaynaklar	❑	❑	

DANIŞMAN ONAYI

Unvanı Adı Soyadı: Prof. Dr. FERAH BUDAK ŞENER

İmza:

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN ..... **II**
TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU ..... **IV**
İÇİNDEKİLER ..... **V**
TÜRKÇE ÖZET ..... **VI**
İNGİLİZCE ÖZET ..... **VII**
TEZ KONUSUNUN KÜRESEL SÜRDÜRÜLEBİLİR KALKINMA HEDEFLERİ İLE İLİŞKİSİ ..... **VIII**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Respiratuvar Sinsityal Virüs 3
2.2. Akut Bronşiolit 8
2.2.1. Epidemiyoloji 8
2.2.2. Patofizyoloji 9
2.2.3. Klinik 10
2.2.4. Tanı 11
2.2.5. Tedavi 12
2.2.6. Korunma 16
2.3. Yeni Belirteçler 17
2.3.1. ABI3 17
2.3.2. CLEC12B 18
2.3.3. ZFP1 18
2.3.4. PPP2R4 19
2.3.5. WDR33 20
2.3.6. PIAS4 21
2.3.7. DDIT4L 21
2.3.8. IDO 22
3. GEREÇ VE YÖNTEM **24**
3.1. Hastaların Seçimi ve Çalışma Planı 24
3.2. Protein Düzeylerinin Saptanması 25
3.3. İstatistiksel Değerlendirme 27
4. BULGULAR **28**
4.1. ABI3 29
4.2. CLEC12B 30
4.3. ZFP1 31
4.4. PPP2R4 32
4.5. WDR33 33
4.6. PIAS4 34
4.7. DDIT4L 35
4.8. IDO 36
5. TARTIŞMA VE SONUÇ **37**
6. KAYNAKLAR **56**
7. SİMGELER VE KISALTMALAR **69**
8. EKLER **71**
9. TEŞEKKÜR **73**
10. ÖZGEÇMİŞ **74**

TÜRKÇE ÖZET

Akut bronşiolit, 2-5 yaş arası çocuklarda ve yetişkinlerde görülebilen alt solunum yolu hastalığıdır. Prematüre bebeklerde, down sendromu, nöromüsküler bozuklukları veya kardiyopulmoner hastalığı olanlarda, immün yetmezliğe sahip hastalarda daha ağır seyreder ve hayatı tehdit edici olabilir. 5 yaş altı çocuklarda önemli mortalite nedeni olarak gösterilmektedir. Hastalığın sebebi olarak % 85 oranında RSV (Respiratuvar Sistinyal Virüs) ile birlikte farklı viral patojenler de gösterilmektedir.

ABI3 (Human ABI gene family member 3), CLEC12B (Human C-type lectin domain family 12, member B), DDIT4L (Human DNA damage inducible transcript 4 like), ZFP1 (Human zinc finger protein 1), PIAS4 (Human protein inhibitor of activated STAT4), PPP2R4 (Human protein phosphatase 2A activator regulatory subunit 4), WDR33 (Human WD Repeat-Containing Protein 33) ve IDO (Human Indoleamine 2,3- Dioxygenase) yakın zamanda keşfedilmiş ve immün yanıtların düzenlenmesinde görevli proteinlerdir. Çalışmamız akut bronşiolit hastalığının patogenezinin aydınlatılmasına katkı sağlamak ve hastalık şiddetinin belirlenmesinde yeni belirteçler keşfedebilmek amacıyla yapılmıştır.

Bu tez çalışmasına, akut bronşiolit hasta grupları ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere dört grup dahil edildi. Gönüllülerden alınan serum örneklerinde Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile protein seviyeleri tespit edildi.

Çalışma sonuçlarımızda ABI3, PIAS4, DDIT4L ve IDO'nun azalan seviyeleri akut bronşiolit hastalığının tanısında ve şiddetinin belirlenmesinde, artan seviyeleri ise tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde belirteç adayı olarak gösterilebilirken, CLEC12B, ZFP1 ve PPP2R4 seviyelerinin hasta gruplarında sağlıklı kontrollere kıyasla azalma eğiliminde olması bu belirteçlerin tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde belirteç adayı olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Son olarak WDRR33 seviyelerinin sağlıklı kontrollerde hasta gruplarına kıyasla düşük seviyede olmasından dolayı genişletilen çalışma grupları ile birlikte kronik enfeksiyonlarda belirteç olarak kullanılabileceğini öngörmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: ABI3, CLEC12B, DDIT4L, ZFP1, PIAS4, PPP2R, WDR33, IDO

İNGİLİZCE ÖZET

THE ROLE OF NEW SIGNS IN DIAGNOSING ACUTE BRONCHIOLITIS AND DETERMINING DISEASE SEVERITY

Acute bronchiolitis is a lower respiratory tract disease that can also be seen in children aged 2-5 years and adults. It progresses more severely and can be life-threatening in premature infants, patients with Down syndrome, neuromuscular disorders, cardiopulmonary disease, or immunodeficiency. It is recognized as a significant cause of mortality in children under 5 years old. The primary cause of the disease is attributed to Respiratory Syncytial Virus (RSV) in 85% of cases, along with various other viral pathogens.

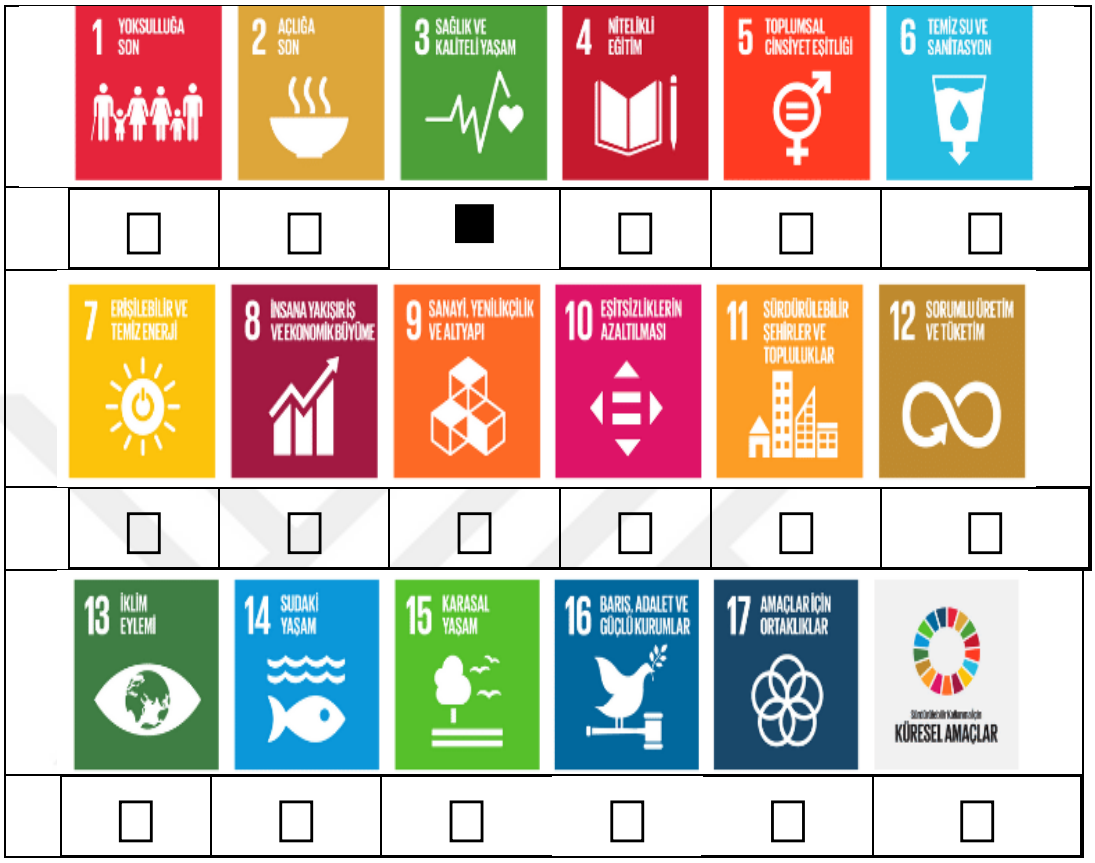
Recently discovered proteins such as ABI3 (Human ABI gene family member 3), CLEC12B (Human C-type lectin domain family 12, member B), DDIT4L (Human DNA damage inducible transcript 4 like), ZFP1 (Human zinc finger protein 1), PIAS4 (Human protein inhibitor of activated STAT4), PPP2R4 (Human protein phosphatase 2A activator regulatory subunit 4), WDR33 (Human WD Repeat-Containing Protein 33), and IDO (Human Indoleamine 2,3-Dioxygenase) are involved in regulating immune responses. This study was conducted to contribute to understanding the pathogenesis of acute bronchiolitis and to identify novel markers that could help determine the severity of the disease.

In this thesis, four groups were included, comprising acute bronchiolitis patient groups and a healthy control group. Protein levels in serum samples obtained from volunteers were measured using the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method.

The results of our study suggest that decreased levels of ABI3, PIAS4, DDIT4L, and IDO could serve as potential markers in diagnosing acute bronchiolitis and assessing disease severity, while increased levels of these proteins may serve as indicators of treatment response. Additionally, the observed tendency for lower levels of CLEC12B, ZFP1, and PPP2R4 in patient groups compared to healthy controls suggests that these markers could be used to assess treatment response. Finally, the lower WDR33 levels in healthy controls compared to patient groups suggest that this protein may serve as a potential marker for chronic infections in expanded study groups.

Keywords: ABI3, CLEC12B, DDIT4L, ZFP1, PIAS4, PPP2R, WDR33, IDO

BUÜ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TEZ KONUSUNUN KÜRESEL SÜRDÜRÜLEBİLİR KALKINMA HEDEFLERİ İLE İLİŞKİSİ



Doktora/ Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum **"Akut Bronşiolit Tanısı ve Hastalık Şiddetinin Belirlenmesinde Yeni Markerlerin Rolü"** başlıklı tez **3.** Küresel Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri ile ilişkilidir.

1. GİRİŞ

Akut bronşiolit, iki yaşından küçük çocuklarda sıklıkla Ocak ve Mart ayları arasında görülen, genellikle viral etkenler sebebiyle ortaya çıkan, bronşiollerdeki enflamasyon ile karakterize akut alt solunum yolu hastalığı olarak tanımlanmaktadır (Ralston ve ark., 2014). Özellikle kış aylarında epidemiler halinde ortaya çıkmaktadır. Prematüre doğum, konjenital kalp hastalıkları, down sendromu (trizomi 21), nöromüsküler bozukluklar, immün yetmezlik ve kronik akciğer hastalıkları dahil olmak üzere çeşitli faktörler hastalık riskini arttıran etkenlerdir. Klinikte genellikle hışıltı ve solunum sıkıntısı ile kendini gösterir. Hastaların çoğunda semptomlar bir haftadan kısa sürer fakat kliniği ağır hastalarda bu süre daha da uzun olabilmektedir (Biagi ve ark., 2023). Akut bronşiolit 0-6 haftalık bebeklerde veya prematüre doğanlarda sekonder bir hastalık veya ko-enfeksiyon durumunda hastaneye yatışı gerektirecek kadar ağır seyredebilir (Sankuntaw, Punyadee, Chantratita & Lulitanond, 2024).

Akut bronşiolitin başlıca etkeni olan Respiratuvar Sinsityal Virus (RSV); ikisi yapısal olmayan ve dokuzu yapısal olmak üzere 11 farklı protein kodlayabilen, tek sarmallı RNA genomuna sahip, pleomorfik zarflı bir virüstür. Paramiksovirüs ailesi içinde yer alır. G (bağlanma), F (füzyon) ve SH (small hydrophobic, kısa hidrofobik bölge) olmak üzere enfektivitede önemli olan 3 adet hidrofobik transmembran yüzey glikoproteinine sahiptir. Maksimum verimli bir füzyon için bu üç yüzey glikoproteininin hepsinin katılımı gereklidir (Van Royen, Rossey, Sedeyn, Schepens & Saelens, 2022). Virus dış kapsülünde solunum yolu epiteline tutunmayı sağlayan G proteinleri ve hastalığa sebep olan füzyon antijenlerinin olduğu bilinmektedir. Bu yüzey glikoproteinleri ayrıca koruyucu antikorların potansiyel terapötik hedefleridir. Doğada RSV-A ve RSV-B olarak iki alt grupta bulunabilir (Collins & Graham, 2008).

RSV ile enfeksiyon, enfekte bir bireyle yakın temas veya salgıların gözlere ve buruna doğrudan bulaşması ile gelişir. Diğer birçok solunum yolu virüsü gibi RSV'nin de yayılmasını önlemeye yönelik adımlar temeldir. Yakın temastan kaçınmak, kontamine olan veya olabilecek yüzeylerin sık sık dezenfekte edilmesi ve ellerin en az 20 saniye boyunca sabun ve suyla yıkanması RSV'nin bulaşmasını azaltabilir. Genel önleyici tedbirlere rağmen RSV, Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda en az 3 milyon hastaneye yatışa neden olmaktadır (Bohmwald ve ark., 2016). Artan hastaneye yatış

oranları ve yüksek sağlık bakım maliyetleri nedeniyle RSV enfeksiyonlarının ekonomik yükü oldukça yüksektir (Geoghegan ve ark., 2017).

Akut bronşiolitte, bronş epitelinde ödem, artmış mukus ve nekrotik debris mevcuttur. Bronşiyol düz kaslarında spazm yoktur ve ateş yüksek değil subfebril ateş şeklinde görülür. Hastalarda, burun akıntısı, öksürük, nefes darlığı, beslenme bozukluğu ve dehidratasyon gözlenir (Ralston ve ark., 2014). Akut bronşiolitte tanı klinik bulgular değerlendirilerek koyulur, laboratuvar testi gerekmez fakat ayırıcı tanıya giren başka klinik tablolar ya da hastanın kronik bir hastalığı olması durumunda tetkik istenebilir. Hastalık tedavisinde destek tedavileri uygulanmaktadır. Destek tedavisi temel olarak 4 adımdan oluşmaktadır; yeterli oksijen desteğinin sağlanması-sürdürülmesi, sıvı ve elektrolit dengesinin korunması, beslenmenin desteklenmesi ve ilaç tedavileri (Varkal, Yıldız & Ünüvar, 2016).

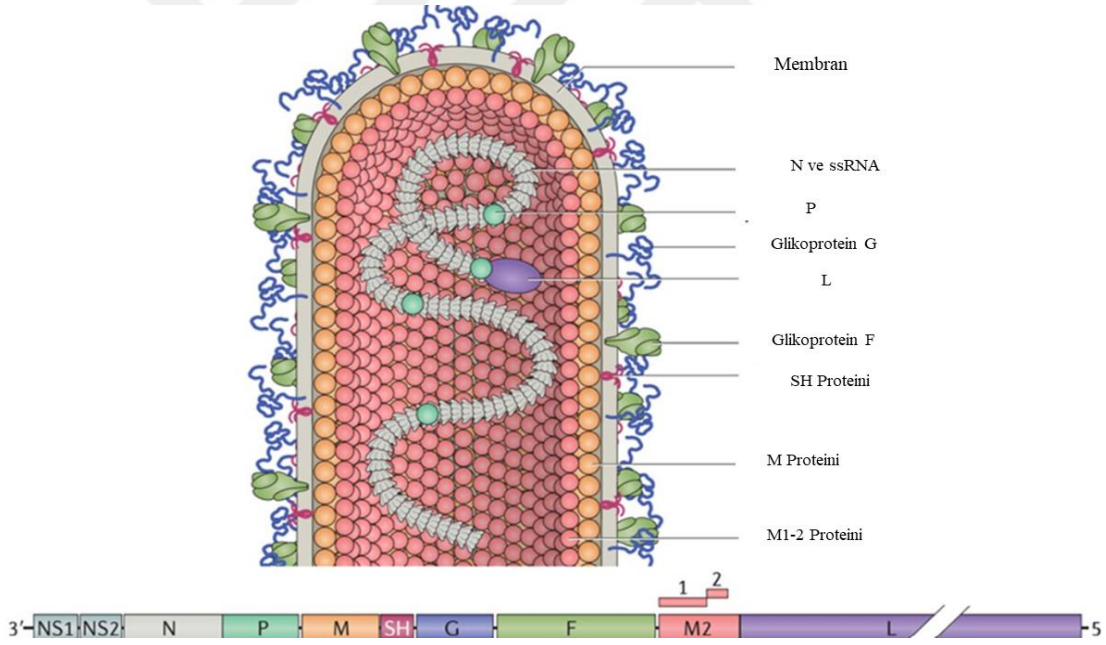
ABI3, CLEC12B, ZFP1, PPP2R4, WDR33, PIAS4, DDIT4L ve IDO immün sistemin çeşitli hücresel ve moleküler süreçlerinde görev alan nispeten yakın zamanda keşfedilmiş protein gruplarıdır.

Çalışma ekibimizin gerçekleştirdiği "Bruselloz Olgularının Tanı ve Takibinde Yeni Biyolojik Markerler" başlıklı doktora tez çalışmasında, ABI3, CLEC12B ve PPP2R4 proteinlerinin artan seviyelerinin brusellozun kronikleşmesini öngörmede, azalan seviyelerinin ise tedaviye yanıtı izlemede kullanılabileceği bulunmuştur. Ayrıca, DDIT4L, IDO, PIAS4 ve ZFP1 proteinlerinin azalan seviyelerinin brusellozun kronikleşmesini öngörmede, artan seviyelerinin ise tedaviye yanıtı değerlendirmede faydalı olabileceği görülmüştür. Bruselloz dışında diğer enfeksiyon hastalıklarının patogenezinin açıklanması, tanı, tedavi ve hastalık şiddetini öngörmede bu proteinlerin rutin kullanımının uygun olup olmadığı konusu halen araştırmaya açıktır. Bu çalışmada, yeni biyolojik belirteçlerin (ABI3, CLEC12B, ZFP1, PPP2R4, WDR33, PIAS4, DDIT4L, IDO), akut broşiolit hastalığının tanı ve tedavisindeki önemini ortaya koymak amaçlanmıştır. Araştırmanın sonuçları, akut bronşiyolitli hastalarda bu belirteçlerin, hastalığın prognozu ve tedavi yaklaşımları üzerinde önemli bir etkisi olabileceğini gösterebilir. Çalışma sonucunda elde edilecek veriler, klinik uygulamalarda yeni hedefler belirleme ve hastalığın daha etkili bir şekilde yönetilmesine yönelik stratejiler geliştirilmesine katkılar sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Respiratuvar Sinsityal Virüs

RSV, 10 genden oluşan, 15.2 kb'lik pleomorfik, tek sarmallı RNA virüsüdür. Viral zarfı üç transmembran proteininden oluşmaktadır; füzyon glikoproteini (F), bağlanma glikoproteini (G) ve küçük hidrofobik (SH) protein. Füzyon glikoproteini (F), yüksek oranda korunan ve virüsün yaşayabilirliği için gerekli olan ana nötralize edici antijendir. Nötralize edici antikorları ortaya çıkaran ikincil koruyucu antijen ise G proteinidir. Her iki nötrleştirici antijen de yeni aşılar ve monoklonal antikorlar için ana hedeflerdendir. Diğer yapısal proteinler ise nükleoprotein (N), büyük RNA polimeraz (L), fosfoprotein (P), matris proteini (M) ve transkripsiyon faktörleridir. Ayrıca RSV; NS1 ve NS2 (Negative Sense ssRNA) olmak üzere iki yapısal olmayan proteinin üretiminden de sorumludur (Efstathiou, Abidi, Harker & Stevenson, 2020).



Şekil 1. Respiratuvar Sinsityal Virüsüne ait genom organizasyonu (Coultas, Smyth & Openshaw, 2019).

RSV'nin iki farklı ana antijenik suşu mevcuttur; RSV-A ve RSV-B. Suşlardaki farklılık, F ve G proteinlerindeki epitoplardan ve çeşitli genlerindeki moleküler

değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Hastalık yapan suşun baskınlığı epidemiye bağlı olarak farklılık göstermektedir. Yapılan çalışmalar suşlar arasında anlamlı bir farklılık göstermese de RSV-A'nın daha yüksek morbidite ile ilişkili olduğuna dair bazı kanıtlar ortaya koymuştur (Anderson, Hendry, Pierik, Tsou & McIntosh, 1991).

Hem doğal hem de edinsel immün sistem hücreleri RSV'ye karşı antiviral yanıtta rol oynar. Viral enfeksiyonların etkili bir şekilde temizlenmesinden sorumlu sitokin IFN-γ (interferon gamma), solunum virüslerine ve diğer hücre içi patojenlere karşı aktiviteye sahip Th1 (T-helper 1) hücreleri tarafından üretilir. Buna rağmen, birçok çalışmanın aksine RSV enfeksiyonu olan bebeklerin Th1 yerine Th2 ilişkili sitokinleri ürettiği görülmüştür. Buradan da yola çıkarak RSV enfeksiyonuna yanıtta Th1/Th2 dengesinin önemi birkez daha öne çıkmaktadır (Gut ve ark., 2013).

RSV enfeksiyonu sırasında salgılanan tüm sitokinler ve kemokinler arasında IFN'ler antiviral özelliklerinden dolayı en iyi karakterize edilenlerdir. Bebeklerde solunum yolu virüslerine karşı savunmada IFN yanıtlarının, artan hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu bildiren çeşitli çalışmalar mevcuttur (García ve ark., 2012).

Tip-I IFN'ler (IFN-α/β), interferon kaynaklı genlerin (ISG'ler) ekspresyonu yoluyla hem enfekte olmuş hem de enfekte olmamış hücrelerde antiviral durumu endükleyen antiviral etkilere sahiptir. IFN-α, hava yolu epitel hücreleri, alveolar makrofajlar ve monositler gibi çok çeşitli hücre tipleri tarafından üretilir ancak RSV enfeksiyonunda plazmasitoid dendritik hücrelerin (pDH'ler) ana kaynak olduğu gösterilmiştir (Arruvito, Raiden & Geffner, 2015). RSV enfeksiyonu olan bebeklerden *ex-vivo* olarak toplanan pDH'ler, yetişkin pDH'lere kıyasla daha düşük IFN-α üretim kapasitesine sahiptir (Marr ve ark., 2014). Bu veriler, viral enfeksiyonlara karşı immün yanıtların yaşa ve ayrıca RSV'nin türüne göre farklılıklar ortaya koyduğunu gösterilebilir. Diğer yandan tip-I IFN'ler Th2 gelişimini de baskılayabilir. Tip-I IFN'ler, enflamatuvar miyeloid hücrelerin enfekte akciğerlere birikimini artırır. Bu miyeloid hücreler daha sonra makrofaj ve dendritik hücre (DH)'ye farklılaşır ve antijen sunma yeteneği kazanır, ardından $CD8^+$ T hücrelerini aktive eder ve $CD8^+$ T hücrelerinde IFN-γ üretimini tetikler (Russell, Unger, Walton & Schwarze, 2017). Ek olarak, tip-I IFN'ler, $CD8^+$ T hücrelerinin ve NK hücrelerinin zarı üzerindeki IFNAR1'i (Interferon-alpha/beta receptor alpha chain) hedefleyerek $CD8^+$ T hücreleri ve NK hücreleri üzerinde de doğrudan etki gösterebilir. Bu, muhtemelen naif $CD4^+$ T

hücrelerinden Th1 polarizasyonunu destekleyen, tip 1 immünite için anahtar bir aracı olan IFN-γ'nın üretilmesiyle sonuçlanır (Marr ve ark., 2014). IFN-γ ise ağırlıklı olarak NK (doğal öldürücü hücreler) ve tip I doğal lenfoid hücreler (ILC1'ler) tarafından, antijene özgü immün yanıt geliştikten sonra ise esas olarak $CD4^+$ Th1 ve $CD8^+$ T hücreleri dahil olmak üzere T hücreleri tarafından üretilir (Agac ve ark., 2023). IFN-γ yanıtları ile RSV enfeksiyonunun ciddiyeti arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. Hayvan modellerinde ve insanlarda yapılan çalışmalardan elde edilen ilk veriler daha yüksek IFN-γ yanıtlarının doğrudan hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar sunmuştur (van Schaik ve ark., 1999).

Düzenleyici T hücreleri (Treg), doğrudan veya sitokin üretimi yoluyla immün yanıtı düzenler. Treg hücrelerinin devamlılığını sağlayan bir sitokin olan IL-33'ün neonatal farelerde RSV enfeksiyonu sırasında Th2 ilişkili immün patogenezin indüksiyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. RSV enfeksiyonunun ardından yüksek miktarda IL-33 hızla salınır. Bu sitokin, Th2 hücrelerinin farklılaşmasını desteklemek, mukus üretimini ve hava yolu duyarlılığını arttırmak için hem DH'ler hem de ILC-2 üzerinde etki gösterir. IL-33, ILC2 üzerindeki hücresel reseptörü ST2 (suppressor of tumorigenicity 2) yoluyla ILC2 aracılı IL-13/IL-4 üretimini ortaya çıkarabilir. ILC2 kökenli IL-13/IL-4 daha sonra DH'de eş-uyaran moleküllerin (CD86 ve MHC-II) ekspresyonunu arttırarak Th2'nin klonal genişlemesini kolaylaştırabilir. ILC2 kökenli IL-4 ayrıca Th2 hücrelerinin proliferasyonunu da destekler. Benzer şekilde IL-33, DH üzerindeki ST2 reseptörleri yoluyla DH'yi hedefleyerek naif $CD4^+$ T hücrelerinden Th2 polarizasyonunu destekleyebilir ve daha sonra DH üzerinde OX40L'nin ekspresyonunu güçlendirebilir. $OX40L^+$ ILC2'nin OX40 eksprese eden T hücreleri ile etkileşimlerinin, Th2 popülasyonlarının hayatta kalmasını ve genişlemesini desteklediği gösterilmiştir (Zhou, Yan & Liu, 2020). RSV'nin TSLP ve IL-33 seviyelerini artırma ve dolayısıyla bir Th2 tepkisini destekleme yeteneğinin genel antiviral tepkiyi olumsuz etkilemekten sorumlu olabileceği düşünülebilir.

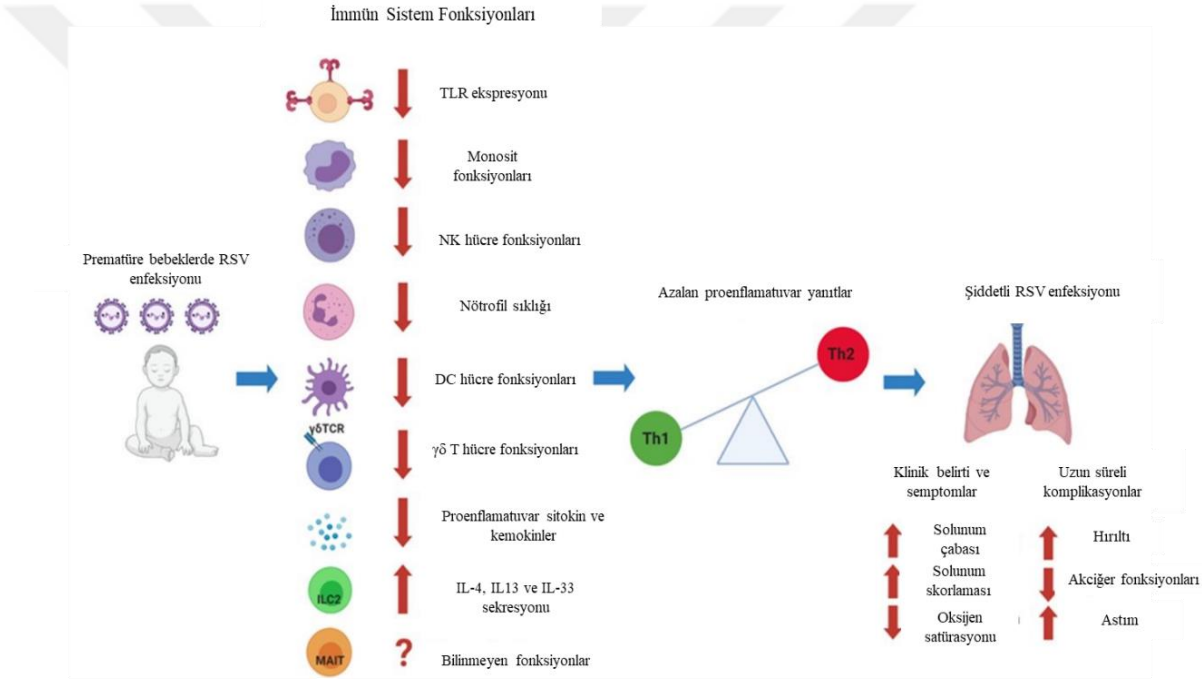
Bebeklerde gelişen RSV enfeksiyonunun astım gelişimiyle bağlantılı olan timik stromal lenfopoietin (TSLP) düzeyleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. TSLP, DH'ler aracılığıyla T hücre farklılaşmasını sağlar; TSLP ile uyarılan DH'ler, $CD4^+$ T hücrelerinin Th2 ilişkili sitokinleri eksprese etmesine neden olur. Diğer yandan TSLP alerjide önemli bir rol oynayan ILC2 hücrelerini de endükleyebilir (Efstathiou, Abidi,

Harker & Stevenson, 2020).

Farklı RSV suşlarının, konağın ürettiği sitokin türlerine göre farelerde farklı immün yanıtları endüklediği gösterilmiştir. *İn vitro* ve *in vivo* fare deneylerinde yaygın olarak kullanılan bir suş olan RSV A2, BALB/c farelerinde baskın bir Th1 tepkisine neden olurken RSV'nin diğer klinik izolatları BALB/c farelerinde Th2 sitokin üretimini endüklemiştir (Stokes ve ark., 2011). Viral suşa özgü tip 2 immün yanıtların insan enfeksiyonunda meydana gelip gelmediği tartışmalıdır ve devam eden bir araştırma konusudur. Th2 hücreleri IL-4, IL-5 ve IL-13'ün üretimiyle ilişkilendirilir. IL-13 sinyali, goblet hücresinde müsin ekspresyonunu ve hava yolu aşırı duyarlılığının gelişimini veya uyaranlara yanıt olarak hava yollarının daralmasını teşvik eder. IL-5 sinyali, eozinofilleri akciğerlere toplar ve hayatta kalmalarını arttırır. IL-4 sinyali, Th2 hücre farklılaşmasını destekler ve B hücresi antikor sınıfının IgE'ye geçişini teşvik eder. Bununla birlikte ILC2, birçok farklı akciğer hastalığında IL-13 ve diğer tip 2 sitokinlerin önemli bir kaynağıdır. Ayrıca epitel hücre kökenli sitokinler IL-33, IL-25 ve TSLP, ILC2 fonksiyonunu endükler, böylece tip 2 aracılı akciğer hastalıklarının ilerlemesini teşvik eder. Bu epitel hücre kökenli ve doğal sitokinler ILC2'nin şiddetli RSV enfeksiyonunun patogenezine katkılarının ortaya çıkarılması, hastalık tedavisine önemli katkılar sağlayabilir (Norlander & Peebles, 2020).

Nötrofiller, RSV kökenli bronşiolitli bebeklerin hava yollarında en çok bulunan hücre grubudur. Nötrofillerin koruyucu bir role sahip olup olmadığı veya hastalığın immünopatogenezine nasıl katkı sağladığı hala belirsizliğini korumaktadır. Nötrofiller, enfekte olmuş hücreleri ortadan kaldırarak viral replikasyonu ve yayılmayı sınırlar ancak aynı zamanda nötrofil hücre dışı tuzakları (NET'ler) yoluyla çevredeki dokulara zarar verebilecek enzimler de salgılarlar. RSV hastalığı sırasında mukus viskozitesini artırarak hava yolu tıkanıklığına katkıda bulundukları gösterilmiştir ve genellikle alveoler hasar bölgelerinde yer alırlar (Heinonen ve ark., 2019). Şiddetli RSV hastalığı olan preterm bebeklerde tam doğan bebeklere kıyasla artmış nötrofil TLR4 ekspresyonu varken TLR 2, 7, 8 ve 9 ise benzer seviyelerdeydi bu da RSV-F proteinini tespit etme yeteneğinin arttığını düşündürmektedir (Halfhide ve ark., 2009). RSV bronşiolitli bebeklerden alınan bronkoalveolar lavaj örneklerinde, preterm bebeklerde tam doğan bebeklere göre daha az nötrofil sayısı görülürken, enfekte olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında benzer seviyerlerde nötrofil sayıları

görülmüştür (McNamara, Ritson, Selby, Hart & Smyth, 2003). Nötrofiller; antijen sunumu, IFN-γ ve IL-18 üretimi yoluyla NK ve $CD8^+$ T hücrelerinin antiviral yanıtlarını uyarır. Ayrıca NK hücresi olgunlaşmasını ve IFN-γ üretimini desteklemek için CD18/ICAM-1 (hücreler arası adhezyon molekülü 1) etkileşimleri yoluyla DH'lerden IL-12 salgılanmasını da sağlar. Bu nedenle, RSV enfeksiyonu sırasında preterm nötropeni, zayıf antiviral yanıtlara yol açar. pDH'lerin tip-1 IFN üretme yeteneğinin bozulmasıyla birleştiğinde, preterm bebeklerin neden şiddetli RSV hastalığına karşı oldukça duyarlı olduğunu açıklayabilir (Anderson ve ark., 2021).



Şekil 2. Bebeklerde RSV gelişimi. Prematüre bebeklerde RSV enfeksiyonu, monositler, nötrofiller ve doğal öldürücü (NK) hücreler de dahil olmak üzere önemli immün sistem hücrelerinin bozulmuş aktivasyonu ve işleviyle ilişkili çarpık doğal immün yanıtlara yol açar. Bu durum Th1/Th2 dengesinde Th2 lehine bir bozulma ile sonuçlanır. Şiddetli RSV enfeksiyonları genellikle solunum desteğine ihtiyaç duyulması nedeniyle hastaneye yatışı gerektirir. Ayrıca hışıltı ve astım gibi uzun vadeli akciğer sekelleriyle de ilişkilidir (Anderson ve ark., 2021).

2.2. Akut Bronşiolit

Akut bronşiolit, yetişkinlerde ve genellikle 2 yaşından küçük çocuklarda görülebilen akut alt solunum yolu hastalığıdır ve on iki aylıktan küçük bebeklerde hastaneye yatış ve ölümün önde gelen nedenidir. Klinik olarak, bronşiyolitli bebeklerde hafiften şiddetliye doğru artan solunum sıkıntısına ve potansiyel olarak akut solunum yetmezliğiyle sonuçlanan çok çeşitli spesifik olmayan belirti ve semptomlara rastlanabilir (Baraldi ve ark., 2014).

Hastalığın başlıca sebebi olarak % 85 oranında RSV olmakla birlikte farklı viral patojenler de etkinlik göstermektedir (Calvo ve ark., 2015). Rinovirüs, adenovirüs, coronavirüs, metapnömavirüs, influenza virüs ve parainfluenza virüs sık saptanan diğer etkenlerdir (Ralston ve ark., 2014). Hastalarda, birden fazla etkenin birlikteliğinin % 29,8 oranında olduğu gösterilmiştir (Mansbach ve ark., 2012).

COVID-19 pandemisi nedeniyle, RSV salgın eğrisinde köklü değişiklikler meydana gelmiştir (Nenna ve ark., 2022). Tedbir kapsamında zorunlu tutulan COVID-19 halk sağlığı önlemleri, özellikle karantinalar ve okul kapatmaları, sosyal mesafe, el yıkama ve maske takma dünya çapında bronşiolit vakalarının sayısında önemli bir azalmaya sebep olurken bu tür önlemler kaldırıldığında RSV'nin yeniden yayılım göstererek yılın atipik dönemlerinde epidemilere neden olduğu bildirilmiştir. Kısaca RSV kaynaklı akut bronşiolitin dünya çapında sağlık sistemleri üzerinde önemli bir etkiye yol açtığı belirtilmiştir (Camporesi ve ark., 2022).

2.2.1. Epidemiyoloji

Akut bronşiolit genellikle viral patojenlerle temas sonucu meydana gelir. RSV, akut bronşiolitte en sık karşılaşılan viral patojendir. Hastalık, mevsimsel olarak sonbahar sonu, kış ve ilkbahar mevsiminin başlarında epidemilere neden olur bu durumun temel nedeni kapalı alanlarda daha fazla vakit geçirilmesi ve viral bulaşın yüksek olmasıdır. RSV'den sonra hastalık patogenezinde rinovirus yaygın olarak görülmektedir ve bunu adenovirus, influenza, parainfluenza, insan metapnömovirüsü takip eder (Geoghegan ve ark., 2017). 2019 yılında, RSV ile ilişkili akut solunum yolu enfeksiyonlarının tahminen 33 milyon vakaya neden olduğu, bu vakaların 3,6 milyonunun hastane başvurusu gerektirdiği ve 5 yaş altı çocuklarda 101.400 ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir. 0-60 ay arası çocuklarda RSV kaynaklı ölümlerin

%97'sinin düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana geldiği tahmin edilmektedir (Li ve ark., 2022). Yüksek riskli hastalarda monoklonal antikorların (mAb) kullanımı ve bebekleri korumak için anneye aşı yapılması gibi önleyici stratejiler, küçük çocuklarda viral kaynaklı hastalık şiddetinin azaltılmasında büyük önem taşımaktadır (Gatt, Martin, AlFouzan & Moraes, 2023).

Ülkemizden bir çalışmada, ağır akut bronşiolit ile hastaneye başvuran 74 hastadan nazofarengeal sürüntü örnekleri alınmıştır. Araştırma sonucunda 28 hastada en az bir virüsün hastalık etkeni olduğu gösterilmiştir. 46 hastada ise herhangi bir etken bulunmamıştır. 25 hastada tek tür virüs etken gösterilirken, 3 hastada enfeksiyona birden fazla virüsün varlığı sebep gösterilmiştir. Koenfeksiyon varlığında hastanede yatış süresinin normale göre uzun sürdüğü ve ataklarının ilerleyen zamanlarda tekrarladığı görülmüştür (Karakoyun, Ataoğlu, Büyükkayhan & Elevli, 2018).

2.2.2. Patofizyoloji

Akut bronşiolit patogenezinde öncelikle RSV başta olmak üzere viral patojenler solunum yolunun epitel hücrelerine saldırır. Virüslerin epitele saldırısı sonucunda silya kaybı ve epitelyal nekroz oluşur. RSV kaynaklı akut bronşiolit, enfekte nazofarengeal salgıların aspirasyonu sonucu oluşur. Virüsler için hedef genellikle küçük hava yolu epitelidir. RSV'nin epitel hücrelerinden replikasyonuna karşı verilen immün yanıt, epitel hücrelerde lizis ve nekroza sebep olur. Akciğer dokusunda oluşan hasarın büyüklüğü viral yük ve hastanın immün yanıtına bağlıdır. Epitel nekrozunun ardından kılcal damarlar daha geçirgen hale gelir. Sekresyonun artmasını takiben kemokinler, histaminler, IL-1/IL-6 gibi sitokinler, makrofajlar, nötrofiller, eozinofiller ve NK hücreleri enfeksiyon bölgesine çekilir ve bu durum aşırı mukus sekresyonuna yol açar. Lenfosit yoğunluğuyla birlikte salgılanan sitokinlerin oluşturduğu enflamatuvar yanıt ve artmış mukus sekresyonu, submukozal bölgedeki ödem, nekrotik debris dökümtüleri ile birlikte lümen tıkanıklığına sebep olur. Bronşiollere kıyasla alveoller normaldir ancak enfekte bronşiollere komşu olan alveollerde de enfeksiyon görülebilir. Bebek ve çocuklarda akciğer mukozası akciğere daha gevşek tutunarak, submukozal bölgede ödem oluşma potansiyelini azaltır ayrıca kollateral ventilasyon bebeklerin akciğerlerindeki Khorn porlarının azlığı ile erişkinlere oranla azdır bu da alveollerde gaz değişiminde zayıflığı, hava akışında azalmayı ve kan

oksijen seviyelerinde düşüklüğü meydana getirir (Kaler, Hussain, Patel, Hernandez & Ray, 2023). Mukus artışı ve birikimi sebebiyle solunum yollarında oluşan tam tıkanmalar atelektazilere neden olur.

Bebek ve çocuklar enfekte olduktan sonra enfeksiyon geliştirmeye yetişkinlere kıyasla çok daha fazla yatkındır. Yenidoğan immün sistemi henüz gelişmediğinden enfeksiyon durumunda yalnızca annenin antikorlarına ve doğal immün yanıtlara göre düzenlenir. Buna ek olarak enfeksiyon sırasındaki koruyucu hücrelerin yenilenme potansiyelleri yetişkinlere göre daha düşük olduğundan RSV enfeksiyonunun, bebeklerde bronşiolit olarak görülürken yetişkinlerde rinit şeklinde seyrettiği belirtilmiştir (Coultas, Smyth, & Openshaw, 2019). Akut bronşiolitte iyileşme 3-4 gün içinde bronşiyal epitelin yenilenmeye başlaması ile başlarken silyalardaki iyileşmenin başlaması iki haftaya yakın bir zaman alır. Hastalık sürecinde oluşan mukus plakları da makrofajlar tarafından temizlenerek enfeksiyon ortadan kaldırılır (Kaler, Hussain, Patel, Hernandez & Ray, 2023).

2.2.3. Klinik

Akut bronşiolitte klinik, hastalık tanısını koymada temel adım olduğundan çok dikkatli öykü ve fiziki muayene gerektirir. Akut bronşiolitte süt çocukluğu viral insidansın en fazla olduğu dönemdir. Hastalık önce üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) belirtileri ile ortaya çıkar, üçüncü günden sonra alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) belirti ve bulguları görülür. Hastalığın şiddeti yaklaşık 3-5 gün sonra kendini gösterir ve iyileşme 7-14 gün içinde gerçekleşir. Bebeklerin %90'ında öksürük 2-3 hafta içinde düzelir. Alt solunum yolları etkilendiği için öksürük, hışıltı (wheezing) ve takipne de belirtiler arasındadır. Hastalarda burun tıkanıklığı otit, konjonktivit ve faranjit gibi solunum yolu hastalıklarıyla yaygın bir bulgu olduğundan klinik değerlendirmeyi zorlaştırabilir bu sebeple nazal aspirasyon bulguların alt solunum yolundan kaynaklanıp kaynaklanmadığını göstermede yardımcıdır. Akut bronşiolit için ayırıcı tanı çok önemlidir. Üst solunum yolu şikayetlerinin olmadığı durumlarda ayırıcı tanıda astım, yabancı cisim aspirasyonu, konjenital kalp hastalıkları ve konjenital hava yolu anomalileri de hastalığın tanısının konması için şüphelenilmesi ve değerlendirilmesi gereken durumlardır (Florin, Plint & Zorc, 2017).

2.2.4. Tanı

Akut bronşiolitte tanı, öykü ve fiziki muayene ile klinik olarak konulmaktadır. Hastalar soğuk algınlığı bulgularına ek olarak balgamlı öksürük ve hışıltı ile başvuracağı gibi apne, ciddi solunum sıkıntısı, beslenme zorluğu gibi hastalığın ciddiyetini gösteren belirtilerle de başvurabilirler. Hastalığın tanısını koymak için radyolojik görüntüleme gerekli değildir fakat kardiyopulmoner hastalığı olan çocuklarda, ikinci enfeksiyon ihtimalinin olduğu olgularda ihtiyaç duyulabilir. Radyolojik görüntülerde özellikle atelektazi alanları ve peribronşial infiltrasyon belirgin bir şekilde görülür. Akut bronşiolitte tam kan sayımı rutin olarak istenmemektedir fakat hastaların tam kan sayımı değerlendirildiğinde lökosit sayıları normal seyrederken lenfosit sayılarının yüksek olduğu izlenmiştir. (Kaler, Hussain, Patel, Hernandez & Ray, 2023).

Akut bronşiolitte hastalık şiddeti ve tedavi yaklaşımının belirlenmesinde Modifiye Tal Skorlaması kullanılmaktadır. Kriterler 2022 yılında güncellenerek dakikadaki solunum sayısı, satürasyon değeri (SaO_2), solunum çabasında artma ile apne varlığı ve süresi olarak belirlenmiştir. Her parametre 0 ile 3 arasında puanlanarak toplamda 0 ile 12 arası bir puan verilir. Skorlama sonunda akut bronşiolitli vaka, hafif (toplam skor 5), orta (6 ile 10 arasındaki skor) ve şiddetli (skor < 11) olmak üzere gruplandırılır (Golan-Tripto ve ark., 2018).

Skorlama sisteminde;

- Hafif (1-3): Hastanın dakikadaki solunum sayısı 45'in altında, ronküsler sadece stetoskopla ve ekspiryum sonunda duyulabilir, retraksiyon yoktur.
- Orta (4-8): Hastanın dakikadaki solunum sayısı 45-60, hışıltı stetoskopsuz ekspiryumda duyulabilir. Hastada retraksiyon vardır, siyanoz yoktur.
- Ağır (9-12): Hastanın dakikadaki solunum sayısı 60'ın üstündedir, stetoskopsuz duyulabilen hışıltı vardır. Hastada siyanoz, dehidratasyon ve ciddi solunum sıkıntısı vardır.

Tablo 1. Akut Bronşiolitte Modifiye Tal Skorlaması (Manti ve ark., 2023).

	Solunum Hızı	Satürasyon	Solunum Çabası	Apne	Beslenme
Hafif	Normal/Hafif Artmış	Oksijen ihtiyacı yok, SaO_2 >95	Hafif interkostal çekilme	Görülmez	Normal/ Hafif azalmış
Orta	Artmış	90 < SaO_2 <95	Burun kanadı solunumu, trakeal çekilme, orta derecede interkostal çekilme	Kısa süreli izlenir	%50-75 (Normale göre)
Ağır	Olması gereken yaş aralığı değerlerine göre artmış. (< 2 ay: <60/dk) (2-12 ay: <50/dk)	SaO_2< 90 (Oksijen ile yükselmeyebilecek şekilde)	Burun kanadı solunumu, ileri derecede interkostal çekilme, huzursuzluk	Uzun süreli izlenir	%0-50 (Normale göre)

2.2.5. Tedavi

Akut bronşiolitte tedavi, hasta için yeterli hidrasyon ve oksijenizasyonun sağlanması temeline dayanmaktadır. N-asetilsistein, %3 hipertonik salin, salbutamol, albuterol gibi bronkodilotörler, epinefrin, glukokortikoidler, lökotrien inhibitörleri gibi tedavilerle ilgili farklı çalışmalar mevcuttur ancak hidrasyon ve oksijenasyonun faydası kanıtlanan iki destek tedavisi olduğuna karar verilmiştir. (Friedman, Rieder & Walton, 2014). Bununla birlikte RSV'yi hedef alan tedavilerin, kemik iliği ve akciğer nakli alıcıları gibi seçilmiş pediatrik popülasyonlarda faydaları olduğu gösterilmiştir. Bu terapötik önlemlerin temel amacı semptomları hafifletmek, hastalığın süresini, şiddetini ve bulaşma riskini azaltmaktır. Üzerinde çalışılan tedavi seçenekleri arasında ribavirin, palivizumab, motavizumab ve RSV-immün globulin (RSV-IVIG) yer almaktadır (Gatt, Martin, AlFouzan & Moraes, 2023).

Ribavirin, akut bronşiolit tedavisinde yer alan antiviral bir ajandır. RSV enfeksiyonu tedavisinde FDA (U.S. Food and Drug Adminrstration) tarafından onaylanan tek antiviral ilaçtır. Ribavirin bir guanozin analoğu olup geniş spektrumlu bir etkiye sahiptir. Hem DNA hem de RNA virüslerinin replikasyonunu inhibe eder ancak genel olarak yüksek maliyet ve potansiyel olumsuz yan etkiler nedeniyle ribavirin şu anda sağlıklı olan çocuklar için önerilmemektedir. Ribavirin, intravenöz, oral ve aerosol olarak çeşitli şekillerde uygulanabilmektedir. İmmün sistemi ciddi

düzeyde baskılanmış hastalarda faydaların gözlemlendiği göz önüne alındığında, tedavinin bu popülasyonlarda klinik kullanımında dikkatli olunması gerekmektedir. (Tejada, ve ark., 2022).

Palivizumab, seçilmiş yüksek riskli gruplarda ağır RSV enfeksiyonuna karşı profilaksi için 1998 yılında onaylanmış, rekombinant hümanize monoklonal immünoglobulindir. Palivizumab, virüsün F proteinine bağlanarak nötralize eder ve epitel hücreye füzyonunu engeller. Bu etkinliği göz önüne alındığında, çalışmalar palivizumabın akut enfeksiyonu tedavi etmek için kullanılabilme olasılığını incelemiştir fakat kanıtlanmış RSV pozitif akut bronşiolit hastalarından oluşan palivizumab veya plasebo grupları arasında klinik sonuçlar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (Kaler, Hussain, Patel, Hernandez & Ray, 2023).

Motavizumab**,** palivizumab'dan geliştirilen ikinci nesil hümanize anti-RSV monoklonal antikorudur. Araştırmacılar, palivizumab örneğinde olduğu gibi, motavizumab'ın herhangi bir terapötik fayda sağlayıp sağlamadığını araştırmışlardır. 12 aylık takip sırasında motavizumab veya plasebo ile tedavi edilen çocuklarda hastanede kalış süresi, hastalığın şiddeti veya gelecekteki hışıltılı solunum atakları açısından herhangi bir fark bulununamamıştır (Ramilo ve ark., 2014).

Akut RSV bronşiolitinin tedavisinde spesifik olmayan yaklaşımlar değerlendirilecek olursa; hastalık patofizyolojisinde mukozal bölgede ödem mevcuttur ve tedavide beta-2 antagonistlerinin herhangi bir katkısının olmadığı görülmektedir. Enfeksiyona ek olarak bronkospazmın da görüldüğü vakalarda inhale beta-2 antagonistlerinin fayda sağlayabileceği belirtilmiştir. Akut bronşiolit hastalarının tedavisinde salbutamol kullanımının hastalık seyrini pozitif yönde etkilediğine dair kesin kanıtlar mevcut değildir (PÖ, 2007). Adrenalin'in inhale yoldan tedavide bronşiollerdeki ödemi azaltarak kısmi fayda sağlayabileceği ve akut solunum sıkıntısı durumlarında kısa etkisi sebebiyle kullanıma uygun olabileceği bildirilmiştir. Kortikosteroidlerin tedavide rutin olarak kullanımı tartışma konusudur, sistemik olarak uygulanan steroid tedavisinin, atopik çocuklarda faydası görülebilir ancak; inhale uygulanan kortikosteroid tedavilerinin herhangi bir etkisi görülmemiştir (Inamo ve ark., 2011). İnhale hipertonik salin (%3 NaCl) ile ilgili çalışmalar umut vericidir. Bunun yanında inhale hipertonik salin ve beta-2- antagonist kullanımının tedaviye

yanıtta daha yüksek etki gösterebileceği de bildirilmiştir. İnhale hipertonik salinin hastanede yatan takipli bebeklerde hastanede kalış süresinde kısalma sağlarken ayaktan takip edilen hastaların klinik bulgularında iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir. Fizyolojik kanıtlar, hipertonik salin ile tedavinin akciğerlerde mukosiliyer klirensi arttırdığını göstermektedir. Fakat buna rağmen akut bronşiolit tedavisinde rutin kullanımında ilk doz sonrasında iyileşme görülen hastalarda kullanıma devam edilebileceği belirtilmiştir (Ralston ve ark., 2014).

Son olarak RSV tedavisine yönelik piyasaya sunulan adjuvanlı monovalan (Arexvy) ve adjuvansız bivalan (Abrysvo) iki tür aşı bulunmaktadır. Her ikisi aşı da semptomatik RSV enfeksiyonlarına ve ilişkili alt solunum yolu hastalıklarına karşı korumada %80'den fazla koruma göstererek hamilelerde ve yaşlı yetişkinlerde kullanım için 2023 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (Pley & Kampmann, 2024).

Tablo 2. Akut Bronşiolit tedavi seçenekleri (Gatt, Martin, AlFouzan & Moraes, 2023).

Mukus tedavileri		
Deoksiribonükleaz (hrDNaz)	Nebulize solüsyon Mukolitik bileşik Hücre dışı DNA'yı parçalar	Önerilmez Konvansiyonel tedavinin başarısız olduğu ciddi vakalarda atelektazi için tedavi seçeneği olarak düşünülebilir
N-asetilsistein	Nebulize solüsyon Oral preparatın zayıf biyoyararlanımı Mukolitik bileşik Mukus proteinlerinin disülfit bağlarını hidrolize eder	Yetersiz veri, ileri çalışmalara ihtiyaç var Önerilmez
%3 hipertonik salin	Nebulize solüsyon Ozmotik gradyan oluşturur ve suyu mukus tabakasına çeker Siliyer aktiviteyi iyileştirir Öksürüğü uyarır Hava yolu ödemini azaltabilir	Acil servis hastaneye yatış riskini azaltabilir Yatarak tedavi edilen hastalar için önerilmez 72 saat ve daha fazla yatışlı bebek hastalarda, yatış süresini azaltabilir.
Bronkodilatörler		
Salbutamol, albuterol vb.	Nebulize solüsyon β-2 adrenerjik reseptör agonisti, düz kasları gevşetir ve solunum yollarını açar	Önerilmez Belirli durumlarda yanıtı değerlendirmek için denenebilir ve fayda görüldüğünde verilebilir
Epinefrin	Nebülize solüsyon Bazı β-2 adrenerjik etkiler α-1 adrenerjik reseptör etkilerine bağlı vazokonstriksiyon aynı zamanda hava yolu ödemini de azaltır	Acil servis ortamında hastaneye yatış riskini azaltabilir. Önerilmez
Enflamasyonu hedef alan tedaviler		
Glukokortikoidler (deksametazon, prednizolon, budesonid vb.)	Oral solüsyon, inhale veya nebülize preparatlar Geniş spektrumlu antienflamatuvar Proenflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu baskılar	Önerilmez Reaktif hava yolu hastalığından şüphelenildiği durumlarda (astım, bronkopulmoner displazi, vb.) düşünülebilir ancak tedavi edici bulgular yeterli değildir
Lökotrien inhibitörleri (montelukast vb.)	Oral çözelti Enflamasyonun endojen aracıları olan lökotrienleri inhibe eder	Yetersiz bulgular, önerilmez

2.2.6. Korunma

RSV, mevcut bir aşısı olmayan şiddetli pediatrik enfeksiyonların birkaç önemli nedeninden biridir. RSV enfeksiyonu, temas (doğrudan veya dolaylı), damlacık ve aerosoller ile gelişebilir. Araştırmalar, RSV'nin bulaşıcılığının altı saate kadar kalabildiğini kanıtlamıştır (Kaler, Hussain, Patel, Hernandez & Ray, 2023). Alınacak temel önlemler ile RSV bulaştırıcılığı önemli ölçüde azaltılabilir. Bulunulan yerlerin iyi havalandırılması, el yıkamanın sık ve dezenfektan veya alkol gibi maddelerle yapılması, sekresyonlar ile bulaşı engellemek için maske kullanımı önerilmektedir.

RSV, küresel bir sağlık sorunu olarak kabul edilse de şu anda önleyici bir korunma stratejisi bulunmamaktadır. 20 yılı aşkın süredir kullanılan palivizumab, RSV'ye karşı mevcut tek profilaksidir. Ancak aşı uygulamaları 35 yaş ve üzeri gebelerde, 6 aydan küçük bebeklerde ve altta yatan sekonder bir hastalığa sahip çocukları içeren pediatrik popülasyon kümesiyle sınırlıdır ve bebeklerin çoğunu RSV'ye karşı korumada etkisiz kalmaktadır (Committee on Infectious Diseases and Bronchiolitis Guidelines, 2014).

Tüm bebeklerin RSV'ye karşı korunmasına yönelik şu anda geliştirilmekte olan önleyici stratejiler arasında, gebe kadınların aşılanması yoluyla küçük bebeklerin pasif immünizasyonu (maternal immünizasyon), daha büyük bebeklerin ve küçük çocukların aktif immünizasyonu, yeni doğanlara ve bebeklere tedavi edici mAb'lerin uygulanması yer almaktadır (Eichinger, Kosanovich, Lipp, Empey & Petrovsky, 2021).

2.3. Yeni Belirteçler

2.3.1. ABI3

Memelilerde aktin hücre iskeletinin düzenlenmesinde görev alan Abl Interactor (ABI) ailesi proteinleri, üç ana üye olan ABI1, ABI2 ve ABI3'e sahiptir (Miyazaki ve ark., 2000). İnsan ABI Gen Ailesi Üyesi 3 (ABI3), Src homology 3 (SH3) domaini içeren bir gen olarak tanımlanmış ve benzer amino asit dizilişi nedeniyle daha sonradan ABI ailesine dahil edilmiştir (Ichigotani, Fujii, Hamaguchi, & Matsuda, 2002).

Yapılan araştırmalar, ABI proteinlerinin aktin dinamiklerini düzenleme konusundaki önemli rolünü ortaya koymaktadır. Özellikle, ABI1 ve ABI2, Rac GTP'aza karşı aktin ağlarının oluşumunda ve aktin filamentlerinin düzenlenmesinden sorumlu WAVE (WASP family Verprolin homolog) kompleksinde bulunur (Eden, Rohatgi, Podtelejnikov, Mann, & Kirschner, 2002; Hossain, Dubielecka, Sikorski, Birge & Kotula, 2012). ABI1 ve ABI2, c-Abl (hücresel / cellular Abl) aracılı sinyal iletimi ve hücrelerin yeniden düzenlenmesinde de etkili olmaktadır (Hossain, Dubielecka, Sikorski, Birge, & Kotula, 2012). ABI1 ve ABI2‘nin aksine ABI3 proteininin fonksiyonları henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

ABI3, timüs ve dalak dokularında yoğun bir şekilde bulunmakta olup çeşitli kan hücreleri tarafından ifade edilmektedir. ABI3 proteinleri, aktin tabanlı hücre iskelet sisteminin düzenlemesini sürdürebilmek için WAVE2 kompleksine ihtiyaç duymaktadır. ABI3, bu komplekste kritik bir rol oynamaktadır. ABI3’ün makrofajlar ve epitel hücrelerden üretilen podozomların yapısına katıldığı düşünülmektedir (Sekino ve ark., 2015). Yapılan bir çalışmada, sıçan hipokampüslerinde direkt olarak F-aktine bağlanan ABI3’ün DH kıvrımlarının oluşmasında, sinaps yapısının düzenlenmesinde görev aldığı belirtilmiştir (Bae, Sung, Cho, Kim, & Song, 2012). ABI3, WAVE2 kompleksine katılır ancak ABI1 ve ABI2’den farklı olarak c-Abl’ye bağlanmaz ve WAVE2 kompleksinin c-Abl aracılı fosforilasyonuna katılmaz. Metastatik hücrelerde ABI3’ün aşırı ekspresyonunun hücre hareket yeteneğini ve metastaz potansiyelini azalttığı görülmüştür (Ichigotani, Fujii, Hamaguchi & Matsuda, 2002).

2.3.2. CLEC12B

CLEC12B, insanlarda bulunan C-tipi lektin ailesinin (CLR) üyesi olarak sınıflandırılan dektin-1 kümesinin 17 alt üyesinden biridir. Bu gen, fare ve insanlarda sırasıyla 16q3 ve 12p13.2 lokasyonlarında bulunmaktadır. Başta testis ve deri olmak üzere dalak ve kemik iliğinde de eksprese edilmektedir (Zelensky & Gready, 2005).

CLR'ler, hücre bağlantıları, patojenlere immün yanıt, apoptoz gibi çeşitli hücresel süreçlere katılmaktadır (Zelensky,& Gready, 2005). İmmün sistemin aşırı aktivasyonu sonucunda ortaya çıkabilecek zararlı etkileri engellemede büyük önem taşımaktadır. C-tipi lektin ailesinin, immün regülasyonun sağlanmasında önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. CLEC12B'nin hücre içinde doğrudan bir fonksiyonu bulunmazken plazma membranı üzerinde belirli reseptörlere bağlanarak hücresel fonksiyonları engeller. CLEC12B, myeloid hücreler üzerinde bulunan bir inhibitör reseptör olarak işlev görür. CLEC12B'in hücre dışı domaini, NK hücrelerinin NKG2D reseptörleri ile homolog bir yapı sergilerken hücre içi domaini tirozin bağımlı immün reseptör inhibisyon motifi (ITIM) içerir. CLEC12B, NKG2D'nin ligandlarına bağlanmadığı bunun yerine NKG2D-aracılı sinyallemeyi engelleyebildiği gösterilmiştir. CLEC12B mRNA'sı tüm dokularda eksprese edilebilir. Çalışmalar insanlarda, CLEC12'nin *in vitro* farklılaşmış makrofajlarda bulunduğunu ancak izole edilmiş monositlerde veya herhangi bir diğer periferik kan lökosit popülasyonlarında bulunmadığını göstermiştir (Nieto-Pelegrín ve ark., 2020).

2.3.3. ZFP1

Çinko parmak proteinleri, insan genomundaki en büyük transkripsiyon faktörü ailesidir. ZFP motiflerinin sistein ve histidin amino asitleri ile çeşitli kombinasyonları çinko parmak proteinlerini gelişim, farklılaşma, metabolizma ve otofaji dahil olmak üzere biyolojik süreçlerde çok yönlü hale getirir. Diğer proteinlerle etkileşimde 3 temel domain yer alır; DNA, RNA ve poli-ADP-ribose (PAR). ZFP'ler, gen ekspresyonunu düzenleme yetenekleri sayesinde hücre çoğalması, farklılaşması, DNA tamiri, sinyal iletimi ve apoptoz olmak üzere çok sayıda hücresel sürece katılır. C2H2, RING, PHD ve LIM dört farklı çinko parmak protein yapısı vardır. (Cassandri ve ark., 2017)

Çinko parmak motiflerinin farklı türleri biyolojik işlevlerin büyük bir çeşitliliğini göstermektedir. Özellikle, DNA bağlanmasına ek olarak, çalışmalar son zamanlarda

çinko parmak motiflerinin RNA, protein ve lipitlerle etkileşime girme yeteneklerini de ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle, çoklu çinko parmak motiflerinin farklı kombinasyonları farklı hücre etkileşimleri veya uyaranları altında gen düzenlemelerindeki farklı rollerini büyük ölçüde genişletebilir. Gen transkripsiyonu, mRNA trafiği, kromatin yapılanması, protein katlanması gibi farklı süreçlerde büyük roller oynar (Jen & Wang, 2016).

ZFP ailesi içinde yer alan memeli transkripsiyon faktörlerinde biri de C2H2'dir (Cys2His2-like fold group). C2H2 proteinleri, bir zincir üzerindeki iki histidin ve buna eş diğer zincir üzerindeki iki sistein ile bir çinko iyonu arasında koordinasyon sağlarlar ve ZFP ailesinde en iyi tanımlanmış protein grubudur (Li & Liu, 2020).

2.3.4. PPP2R4

PP2A (ing. *Human protein phosphatase 2A activator regulatory subunit 4*), 65 kD'lik bir iskele A alt birimi (PP2AA), bir düzenleyici B alt birimi (PP2AB) ve bir 36 kD'lik katalitik C alt birim olmak üzere üç farklı alt birimden (PP2AC) oluşan çok çeşitli bir yapıya sahip, yüksek oranda korunmuş bir heterotrimerik serin-treonin fosfatazdır. Hücre çoğalmasının ve sinyal iletiminin düzenlenmesinde rol oynayan önemli bir moleküldür. Literatürde majör tümör baskılayıcılar olarak kabul edilirler. Çeşitli sinyal yolaklarında inhibitor etki göstermeleri sebebiyle enflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılabilecekleri düşünülmektedir (Clark, & Ohlmeyer, 2019). PPP2R4, PP2A'nın B subunitlerinden biridir. PPP2R4 proteinlerinin fonksiyonları hakkında yeterli veri bulunmamaktadır.

PP2A, T hücre aktivasyonu ve farklılaşmasında rol alır. PP2A, Th2 hücre farklılaşmasını desteklerken Th1 hücre farklılaşmasını baskılar. PP2A'nın genetik olarak delesyonu, Mammalian Target of Rapamycin Complex 1 (mTORC1) sinyallemesinin hiperaktivasyonu nedeniyle Forkhead Box P3 (Foxp3) ekspresyonunu bozar ve bu da Treglerin gelişimini ve immünosüpresif fonksiyonlarını baskılar (Meeusen, Cortesi, Omella, Sablina, Ventura & Janssens, 2021). PPP2R4, PP2A'nın B subunitlerinden biridir ve fonksiyonel çeşitliliğe katkıda bulunmaktadır. PPP2R4, PP2A'nın aktivitesini düzenleyerek bu enzimin substratları üzerindeki fosforilasyon durumunu etkiler (Cho, & Xu, 2007).

PPP2R4'ün spesifik fonksiyonları ve hücresel rolü, PP2A'nın hücre içi sinyal

iletimi, hücre döngüsü kontrolü ve hücresel farklılaşma gibi süreçlerdeki etkileşimleri üzerinden çalışılmaktadır. Bu proteinler, hücresel homeostazın korunması için kritik öneme sahiptir ve hücreler arasında düzenli bir iletişim sağlamak için karmaşık bir ağ oluştururlar.

2.3.5. WDR33

WD tekrarı içeren proteinler, hem işlevleri hem de etki alanları bakımından çeşitlilik gösteren büyük bir aile oluşturur. Tipik olarak aspartik asit ve Trp tekrarlarından oluşan 40 aminoasitlik minimum düzeyde korunmuş bölgeler içerirler. Ökaryotlardaki en büyük protein ailelerinden birini oluştururken prokaryotlarda nadir bulunurlar. WD40 protein ailesi üyeleri, DNA replikasyonu, transkripsiyonel düzenleme ve hasar tepkileri, RNA işlenmesi ve modifikasyonu, protein bozunumu ve apoptoz gibi birçok temel biyolojik süreçte hayati roller oynar (Silva, Hamamoto, Nakamura, & Furukawa, 2005). Protein ailesi içerisinde belirlenme sırasına göre isimlendirilmeleri yapıldığından WDR33 olarak adlandırılmıştır. İnsanlarda WDC146 olarak da adlandırılır (Ito ve ark., 2001).

WDR33 proteinleri, hücre döngüsü, sinyal iletimi, apoptoz ve gen düzenleme gibi hücresel süreçlerde görev almaktadır. Bu gen için farklı izoformları kodlayan çok sayıda alternatif olarak birleştirilmiş transkript varyantları bulunmuştur. WDR33 proteinleri mRNA'nın AAUAAA bağımlı adenilasyonu ve bölünmesinde görev yapan CPSF'nin (bölünme ve poliadenilasyon spesifik faktör) bir alt birimidir (Ito ve ark., 2001). CPSF'nin RNA'ya bağlanması ve poliadenilasyonun başarılı bir şekilde başlatılabilmesi için WDR33 gereklidir. WDR33, AAUAAA sinyalini spesifik olarak tanır ve bağlanmayı sağlar. Bu önemli işlevinin yanında protein-protein etkileşimlerinde, sinyal iletiminde, hücre döngüsü ve gen ekspresyonunun kontrolünde de görev alırlar (Silva, Hamamoto, Nakamura, & Furukawa, 2005). İnsanlarda testiste yüksek oranda eksprese edilirken ratlarda timus, dalak ve lenfositlerde bol miktarda eksprese edildiğini göstermiştir. Ayrıca insanlarda bağırsaklar dışında tüm dokularda ekspresyonu vardır (Ito ve ark., 2001).

2.3.6. PIAS4

PIAS proteinleri transkripsiyonel düzenleyiciler olarak gen ekspresyonlarının kontrolünde görev alırlar. İnsanlarda PIAS4 geni tarafından kodlanmaktadırlar (Liu ve ark., 1998). JAK-STAT yolağı çalışmalarında keşfedilmiş ve yer aldığı yolağı inhibe etme özelliğine göre adlandırılmışlardır. PIAS1 ve PIAS2 sırasıyla STAT1 ve STAT2 aktivasyonunu engeller (Chung ve ark., 1997). STAT4 (Signal Transducer and Activator of Transcription 4), transkripsiyon faktörüdür. Naif $CD4^+$ T hücrelerinin Th1'e farklılaşması ve IFN-γ aracılı immün yanıtlarda görev alır (Bacon ve ark., 1995).

PIAS4, STAT4 ekspresyonunu baskılayarak immünsüpresif bir ortam oluşturur ve immün sistemin aşırı yanıt vermesini önleyerek immünolojik homeostazın korunmasında önemli rol oynar. SUMOlasyon (small ubiquitin-related modifier), proteinlerin küçük ubiquitin benzeri modifikasyonlarla değiştirilmesini içeren bir süreçtir ve immün sistemdeki kritik düzenleyicilerin kontrolünde etkili bir mekanizmadır. PIAS4 proteinleri ise bu süreçten sorumlu proteinler olarak görev yaparlar. Enfeksiyon gelişiminde IFN yolağında immünsüpresif etki göstererek doğal immün sistemin negatif regülasyonuna sebep olur (Conn ve ark., 2016). STAT4 ve PIAS4, immün sistemi düzenleyen karşılıklı etkileşimlere sahip önemli moleküllerdir. STAT4, Th1 yanıtlarının düzenlenmesinde kilit bir rol oynarken, PIAS4 ise bu yanıtları dengeler ve aşırı aktivasyonu önler.

2.3.7. DDIT4L

DDIT4L, insanlarda DDIT4 geninden kodlanmaktadır (Shoshani ve ark., 2002). mTOR'un negatif düzenleyicisi olarak görev yapan DDIT4L, hücre büyümesi ve çoğalması, protein sentezi, otofaji ve hücrelerin DNA hasarı, oksidatif stres veya diğer stres faktörlerine yanıt vermesinde de etkilidir. Hücrelerin hipoksik durumlarında DDIT4L'ün yukarı regülasyonu ve mTOR'un aşağı regülasyonu ile sonuçlanır. Hipoksik duruma ek olarak DNA hasarı veya hücredeki yüksek enerji stresi de DDIT4L'nin aktivasyonunu arttırmaktadır (Ellisen ve ark., 2002).

mTOR ile ilişkili çeşitli ilaçlar kanser ve otoimmün hastalıkların tedavisinde alternatif olarak kullanılmaktadır (Eiden, Zhang, Gary, Simmons & Mock, 2016). Yapılan araştırmalarda DDIT4L, mTOR üzerinden yaşlanmayla ilişkilendirilirken

özellikle diyabet ve kanser patogenezinde de önemli rol oynadığı gösterilmiştir. (Sarbassov, Ali, & Sabatini, 2005). 2011 yılında diyabetle ilgili bir çalışmada DDIT4L ekspresyonun artmasının kanser riskini azalttığına dair bulgular sunulmasından sonra DDIT4L ile ilgili çalışmalar önem kazanmıştır (Ben Sahra ve ark., 2011).

2.3.8. IDO

İnsanlarda 8p12 kromozomu üzerinde bulunan IDO1 geni tarafından kodlanan İndolamin 2-3 dioksijenaz bir triptofan (Trp) enzimi olup iki sarmal α-domeinden oluşmaktadır. 407 aminoasitten oluşan ve sitoplazmik bir protein olan IDO; IDO1 ve IDO2 olmak üzere 2 farklı formda bulunabilmektedir. IDO, birçok dokudan ve hücreden fizyolojik olarak ekprese edilmektedir (Benavente ve ark., 2019).

IDO, Trp katabolizmasında önemli bir role sahiptir ve Trp'nin kinürenin (Kyn) adı verilen bir metabolite dönüşmesini katalize eden üç enzimden biridir. Trp eksikliğinin T hücre ölümüne ve hücre içi tRNA'nın (taşıyıcı RNA) artışına yol açtığı, bu durumun GCN2 tarafından algılandığı ve bunun sonucunda GCN2'nin eIF2α'yı fosforile ederek hücre büyümesini, protein sentezini, G1'den S fazına geçişi ve T hücre aktivasyonunu inhibe ettiği ifade edilmiştir (Munn ve ark., 2005).

Kyn, T hücrelerinde bir transkripsiyon faktörü olarak işlev gören ve nükleusa göç ederek Treg fenotipine doğru farklılaşmayı ve IL-22 geninin transkripsiyonunu teşvik eden aril hidrokarbon reseptörüne (AhR) ligand olarak görev yaptığı belirtilmiştir. Ayrıca Kyn'nin, DH'lerde IDO ve IL-10 ekspresyonunu indüklediği de belirli çalışmalar ile kanıtlanmıştır (Rajan ve ark., 2017).

Fizyolojik koşullar altında IDO'nun Th1 ve Th2 yanıtlarının düzenlenmesinde farklı roller oynadığı düşünülmektedir. DH'lerde, IDO aktivitesinin Th1 yanıtları üzerinde baskılayıcı bir etkisi vardır bu durum muhtemelen konakçıya zarar verebilecek hücresel yanıtların aşırı reaksiyonundan kaçınmayı sağlar. *İn vitro* ve *in vivo* modeller, enzim aktivitesinin T hücrelerinin apoptozuyla ilişkili olduğunu göstermiştir ancak bu etkinin tercihen Th1 hücrelerinde meydana geldiği ve enfeksiyon durumunda IDO'nun, Th1 yanlı bir tepki gösterdiği ortaya koyulmuştur (Benavente ve ark., 2019). 2017 yılında Rajan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada IDO'nun RSV enfeksiyonuna IFN-γ ile ilişkili etkilerle katkıda bulunduğu gösterilmiştir. IDO'nun, IFN-γ'nin virüs replikasyonunu inhibe etmesine katkıda

bulunduğunu ve IFN-γ ilişkili olarak indüklenen IL-6, IL-8, CCL4 ve CXCL10'un yukarı regülasyonunu azalttığı raporlanmıştır (Rajan ve ark., 2017).

IDO'nun immünolojik rolü, özellikle immün tolerans ve enflamasyon kontrolünde ortaya çıkar. IDO'nun aktivasyonu, immün sistemi düzenleyerek otoimmün hastalıkların ve aşırı immün yanıtların önlenmesine katkıda bulunabilir. Bununla birlikte, aşırı IDO aktivasyonu, kanser hücreleri ve patojenler için immün sistemden kaçma stratejilerinin bir parçası olarak da kullanılabilir (MacKenzie, Hadding, Xe, & Ubener, 1998; Obojes, Andres, Kim, Däubener, & Schneider-Schaulies, 2005).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastaların Seçimi ve Çalışma Planı

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (19.09.2023 Karar no: 2023-17/14) onayının alınmasıyla birlikte çalışma planlaması yapıldı. Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı ve Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim dalında, akut bronşiyolit tanısı alan 63 hasta (21 hafif, 21 orta ve 21 ağır) çalışmaya alındı. Sağlıklı kontrol grubuna, herhangi bir hastalığı olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların onamları alınarak 21 sağlıklı çocuk dahil edildi.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri;

Akut Bronşiolit Hasta Grubu
* 3 ay- 2 yaş aralığında olması
* Bilinen bir enflamatuvar hastalığın olmaması.
* Eşlik eden başka viral veya bakteriyal enfeksiyonun olmaması.
* İlk bronşiyal atağın gerçekleşmesi.
* Sistemik herhangi bir tedavi almaması (antibiyotik vs.)

Sağlıklı Kontrol Grubu
* 3 ay-2 yaş aralığındaki kişiler
* Bilinen herhangi bir hastalığı bulunmayan kişiler

Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;
Hasta grubu için
* Bilinen bir enflamatuvar hastalığın olması,
* Eşlik eden başka viral veya bakteriyal enfeksiyonun olması,
* Tekrarlayan bronşiolit atağın olması,
* Sistemik ilaç kullanıyor olması.

Sağlıklı kontrol grubu için

* İmmün yetersizlikleri olanlar,
* Kanser tanısı almış hastalar,
* Otoimmün veya enfeksiyon hastalığı riski taşıyan hastalardan oluşmaktadır.

Hasta ve kontrol grubundaki hastaların takip ve tedavisi sırasında hekim tarafından istenen kan tetkiklerinden sarı kapaklı jelli tüplere (5ml) kan örnekleri alındı ve BUÜ İmmünoloji A.D. laboratuvarında 2000 g'de 10 dakika 4°C'de santrifüjlenerek daha sonraki analize kadar porsiyonlanarak -20°C'de saklandı.

3.2. Protein Düzeylerinin Saptanması

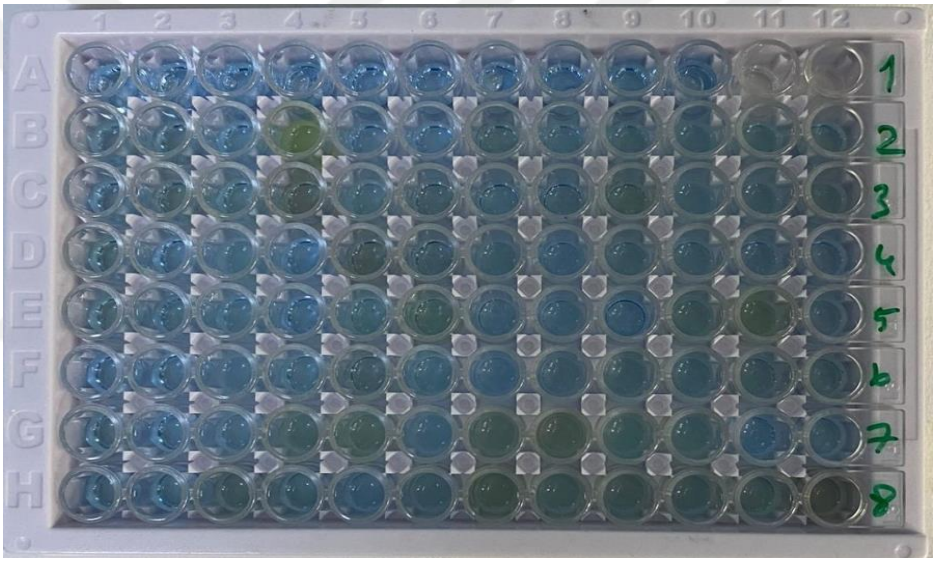
Çalışma için belirlenen tüm proteinlerin seviyeleri, biotin etiketli antikorlar içeren sandviç ELISA kiti (YLBiont, Shanghai, China) ile kit prosedürlerine uygun şekilde tespit edilmiştir.



Şekil 3. ELISA kiti ve reaktifleri

- Çalışmada kullanılacak her belirteç için istenen oranda standartlar dilüe edildi.
- Örnek için ayrılan kuyucuklara 40 µl serum, 10 µl protein antikoru ve 50 µl streptavidin-HRP sırasıyla eklendi.
- Standartlar için ayrılan kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP ve 50 µl standart eklendi.

- Hazırlanan plak yüzeyi yapışkan bir membran ile kapatılarak hafifçe dairesel hareketlerle çalkalandı ve 37ºC'de 60 dakikalık inkübasyona bırakıldı.
- Yıkama tampon ve distile su kullanılarak 30x'lik yıkama solüsyonları hazırlandı.
- İnkübasyonu tamamlanan kuyular yıkama işlemine alındı. Tüm kuyucuklar 350 µl yıkama solüsyonu eklenerek 30 saniye kadar bekletildi ve yıkama solüsyonu plaklardan uzaklaştırılarak yıkama işlemi tamamlandı.
- Yıkama işlemi üç kez tekrarlandı.
- 50 µl kromojen A solüsyonu ve sonrasında kromojen B solüsyonu tüm kuyucuklara eklendi. Hafifçe çalkalandıktan sonra karanlıkta 37ºC'de 10 dakika etüvde bekletildi.



Şekil 4. ELISA plağında renk değişimi.

- Son adımda 50 µl stop solüsyonu tüm kuyucuklara eklenerek gerçekleşen renk değişimi gözlendi.
- Daha sonra ELISA okuma cihazında (Tecan, Austria) plak üzerinde her bir kuyucuğun absorbansı 450 nm dalga boyu olacak şekilde okutuldu.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizi, SPSS'in 21. versiyonu (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) kullanılarak gerçekleştirildi. Değerlerin normal dağılıma uygunluğu, hem görsel yöntemlerle (histogram ve olasılık grafikleri) hem de analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Normal dağılıma uyan değişkenler için tanımlayıcı analizler ortalama ve standart sapma üzerinden, normal dağılıma uymayan veriler için ise ortanca ve çeyrekler arası değerlerle yapıldı. Normal dağılıma uyan bağımsız sayısal grupların karşılaştırılması için tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi ve p değeri 0.05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanan durumlarda, Tukey testi ile ikişerli posthoc karşılaştırmalar yapıldı. Normal dağılıma uymayan çok sayısal veri içeren gruplar arasındaki karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İkişerli karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile gerçekleştirildi ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise çok gözlü ki-kare testleri kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza; akut bronşiolit tanısı alan her üç grup için (hafif, orta, ağır) 21'er hasta ve kontrol grubuna 21 sağlıklı çocuk dahil edildi. Gruplar kendi içlerinde 3-6 ay, 7-12 ay ve 13-24 ay olacak şekilde yaş aralıklarına göre sınıflandırıldı. Hastalardan alınan periferik kan örnekleri ile belirlenen belirteçlerin protein seviyeleri ELISA yöntemi ile tespit edildi. Çalışma verileri; hafif, orta, ağır ve sağlıklı olarak ve her grup kendi içerisinde ve yaş aralıklarına göre değerlendirildi.

Çalışmaya alınan 84 olguda cinsiyet (p=0.412) dağılımı açısından istatiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Yaş dağılımlarına baktığımızda p değerleri 3-6 grubunda (p=0,238), 7-12 ay grubunda (p=0.613) ve 13-24 ay grubunda (p=0,305) olarak bulunmuştur. Çalışma gruplarına ait yaş ve cinsiyet dağılımları tablo halinde (Tablo 3), çalışma sonuçları ise grafikleri ile birlikte aşağıda verilmiştir.

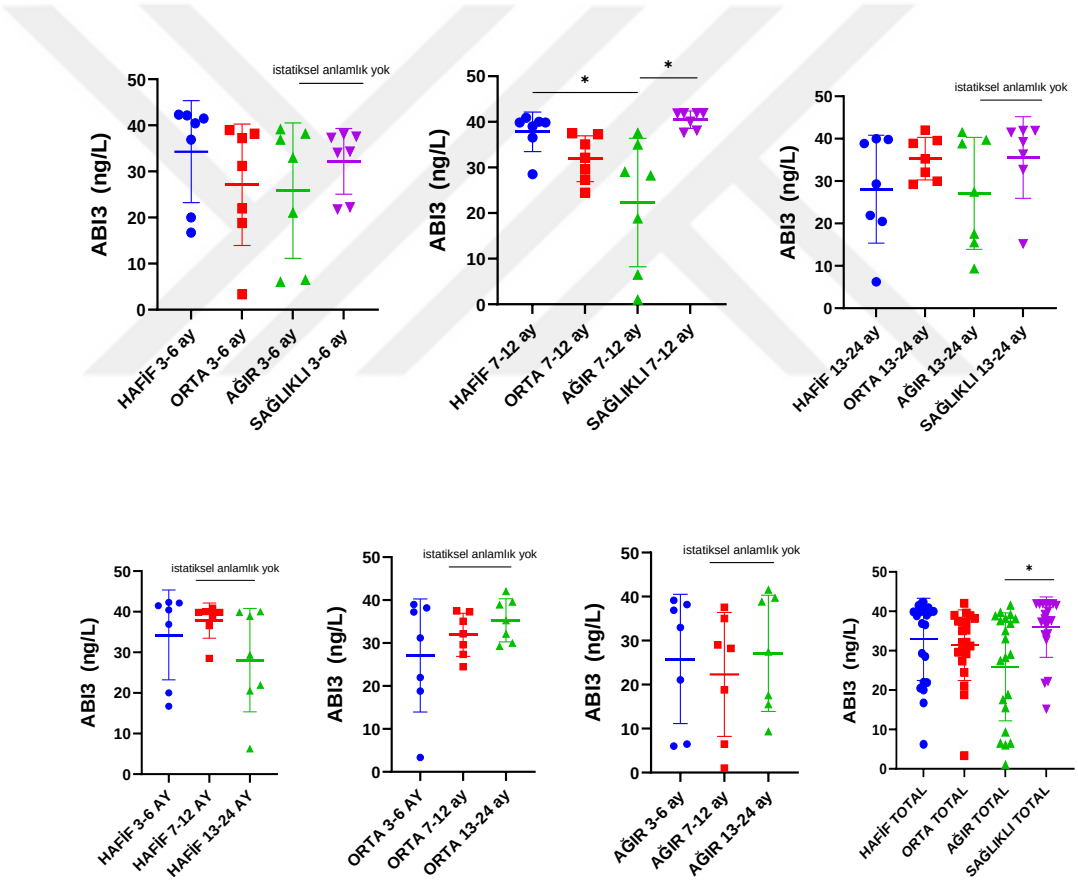
Tablo 3. Çalışma gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımları.

	Hafif	**Orta**	**Ağır**	**Sağlıklı**	**Toplam**
Yaş (Ay)*	10,6	9,95	10,24	10,76	10,39
Kız (n,%)	7 (8,3)	9 (10,7)	10 (11,9)	10 (11,9)	36 (42.8)
Erkek (n,%)	14 (16,7)	12 (14,3)	11 (13,1)	11 (13,1)	48 (57.2)
Toplam (n,%)	21 (25)	21 (25)	21 (25)	21 (25)	84 (100)

*Sonuçlar ortalama olarak verilmiştir.

4.1. ABI3

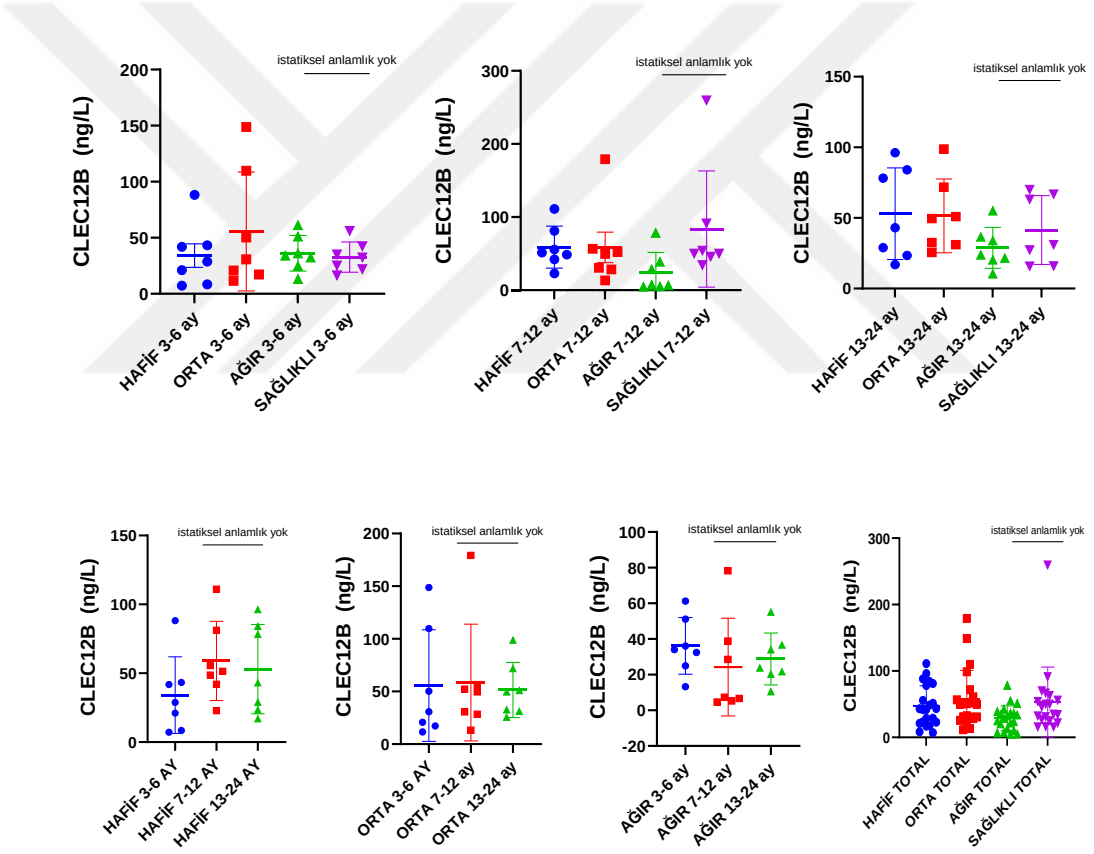
Çalışmamızda ABI3 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0.01$). Gruplar arası total karşılaştırmada ağır grubun ABI3 seviyeleri, sağlıklı gruba göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0.015$). Hafif ve orta grubun ABI3 seviyeleri birbirine yakın seyrederken sağlıklı kontrol grubuna göre düşüktü. Yaş aralıklarına göre yapılan değerlendirmede 7-12 ay grubu hastalarının ABI3 seviyeleri ağır hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0.001$), diğer yandan hafif hasta grubunun protein seviyesi sağlıklı kontrol grubu ile benzerlik gösterirken, orta ve ağır hasta gruplarına göre yüksek bulundu ($p=0.006$) (Şekil 5).



Şekil 5. ABI3 protein seviyelerinin total ve yaş grupları arasındaki istatiksel karşılaştırma.

4.2. CLEC12B

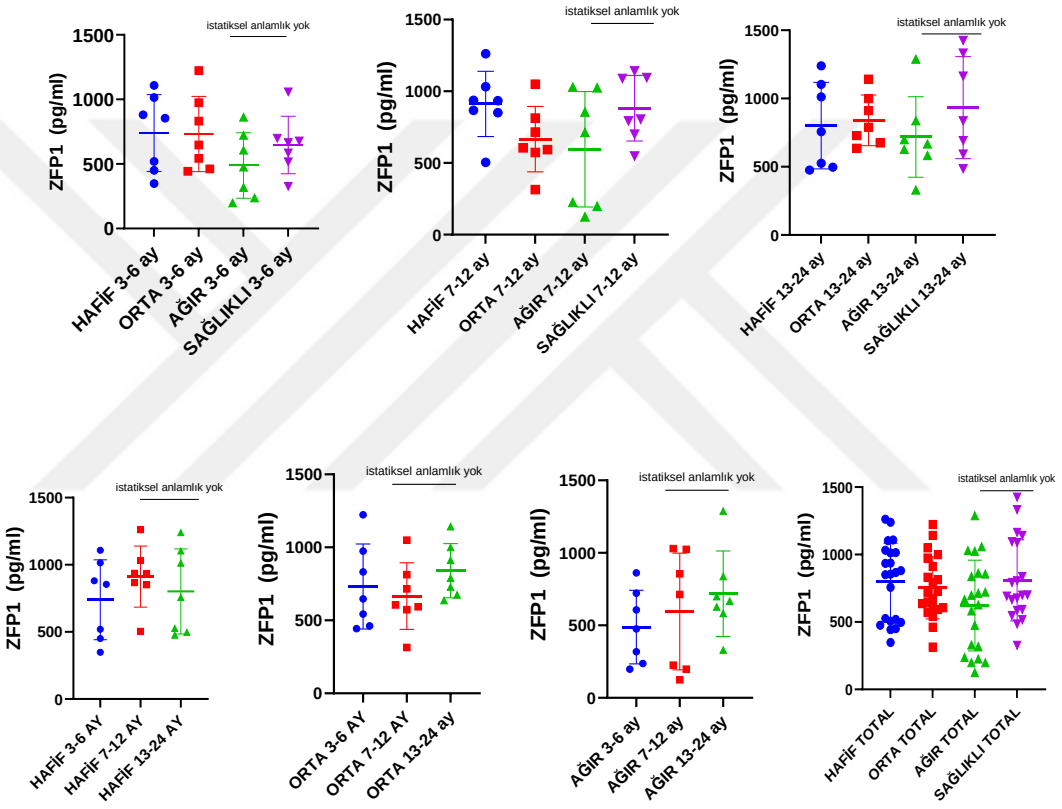
Çalışmamızda CLEC12B seviyelerinde yaş gruplarında ve gruplar arası değerlendirmede istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.089). Total değerlendirmede dört grubunda CLEC12B seviyeleri birbirine yakındı fakat sağlıklı kontrol grubu tüm gruplara göre yüksek bulundu. Yaş grupları değerlendirmesinde ise 13-24 ay hastalarında hafif grubun CLEC12B seviyeleri diğer hasta gruplarından ve sağlıklı kontrol grubundan yüksekti. 7-12 hastalarında sağlıklı kontrol gurubunun protein seviyeleri tüm hasta gruplarından yüksekken hafif ve orta grubun protein seviyeleri birbirine çok yakın bulundu. 3-6 ay hasta grubunda ise orta grubun protein seviyeleri tüm hasta gruplarına göre yüksek bulundu (Şekil 6).



Şekil 6. CLEC12B protein seviyelerinin total ve yaş grupları arasındaki istatiksel karşılaştırma.

4.3. ZFP1

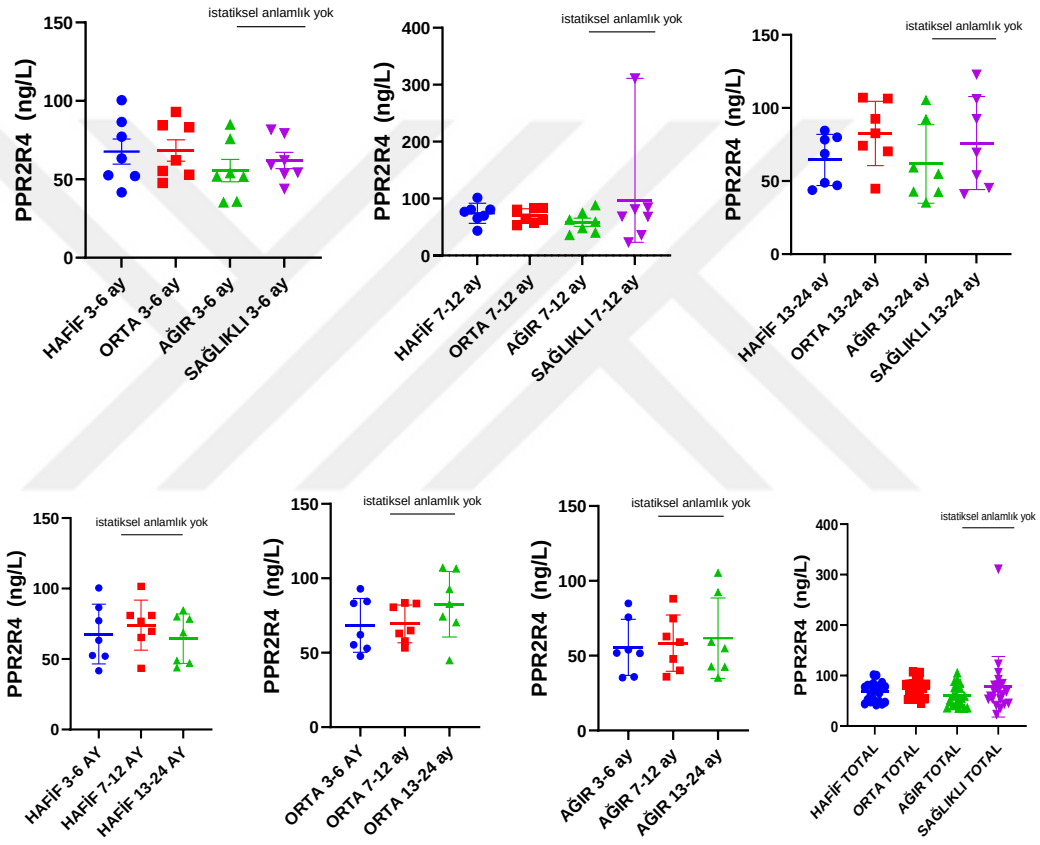
Çalışmamızdaki tüm gruplar değerlendirildiğinde ZFP1 seviyeleri bakımından gruplar arasında istatiksel olarak anlamlılık saptanmamasına (p=0.145) rağmen hastalık şiddeti ile ters orantılı bir artış trendi görüldü. Yaş gruplarına bakıldığında hafif hasta grubunda 7-12 ay grubu diğer iki yaş grubuna göre; orta ve ağır hasta gruplarında ise 13-24 ay grubu hastalarının ZFP seviyesi yine diğer iki yaş grubuna göre yüksek bulundu (Şekil 7).



Şekil 7. ZFP1 protein seviyelerinin total ve yaş grupları arasındaki istatiksel karşılaştırma.

4.4. PPP2R4

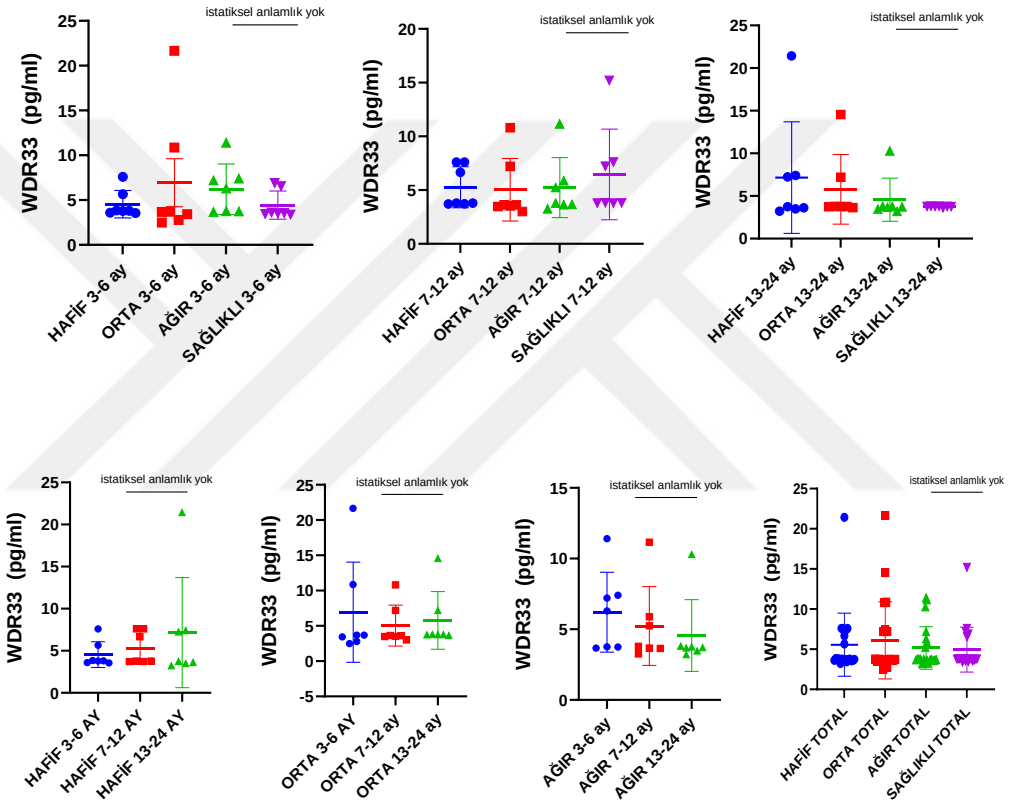
Çalışmamızda PPP2R4 seviyeleri hafif, orta, ağır ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere dört grupta da birbirine yakındı ve hasta gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre azalma eğilimi gözlendi (p=0.341). Yaş grupları arası değerlendirmede hafif hasta grubunda 7-12 ay grubu; orta ve ağır hasta grubunda ise 13-24 ay grubunda PPP2R4 seviyeleri diğer yaş gruplarına göre yüksek bulundu fakat bu durum istatistiksel anlamlılık göstermedi (Şekil 8).



Şekil 8. PPP2R4 protein seviyelerinin total ve yaş grupları arasındaki istatiksel karşılaştırma.

4.5. WDR33

Çalışmamızda WDR33 seviyelerinde çalışma grupları ve yaş grupları arasında yapılan değerlendirmede istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı (p=0752). Total değerlendirmede hafif ve orta grubun WDR33 seviyelerinde sağlıklı kontrol grubuna göre artış eğilimi gözlendi. Diğer yandan 13-24 ay grubundaki hastalarda da benzer profil de seyretti. 7-12 ay hasta grubunda WDR33 seviyeleri birbirine yakın seyrederken sağlıklı kontrol grubuna göre düşük gözlendi (Şekil 9).

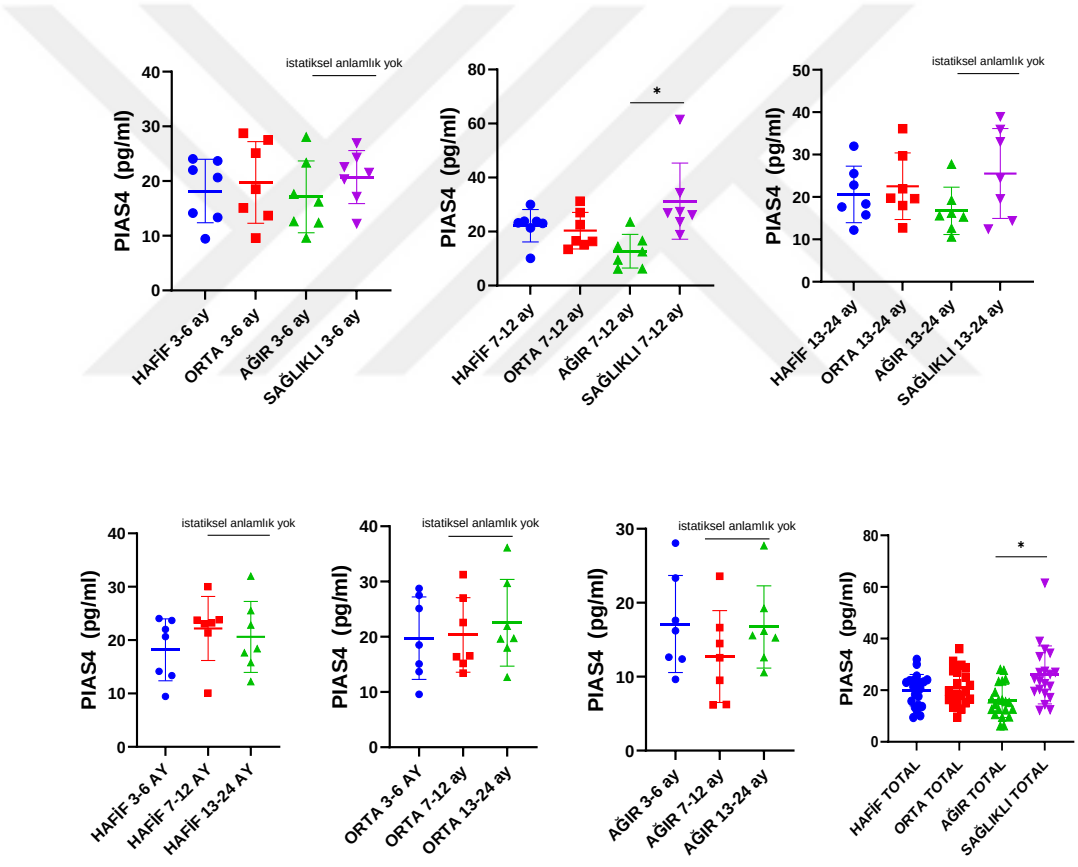


Şekil 9. WDR33 protein seviyelerinin total ve yaş grupları arasındaki istatiksel karşılaştırma.

.

4.6. PIAS4

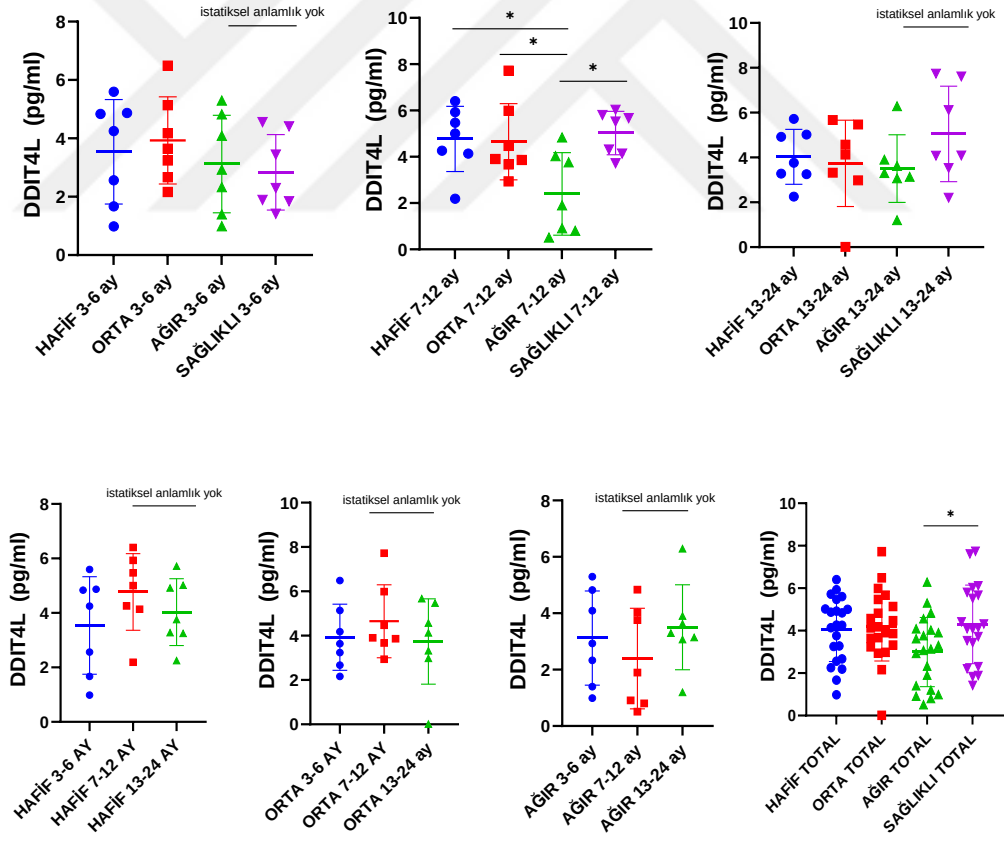
Çalışma sonuçlarımıza göre ağır hasta grubunun PIAS4 seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (p=0.001). Orta grubun PIAS4 seviyeleride ağır gruba göre yüksekken sağlıklı kontrollere göre düşüktü fakat istatistiksel olarak anlamlılık bulunamadı. Yaş gruplarına bakıldığında ise yalnızca 7-12 aylık hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü. 7-12 ay ağır hasta grubunun PIAS4 seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktü (p=0.004). 3-6 ay ve 13-24 grubu hastalarının PIAS4 seviye grafikleride birbirine benzerdi. Her iki gruptada orta grubun protein seviyeleri hafif ve ağır gruba göre yüksekken sağlıklı kontrollere göre düşük gözlendi (Şekil 10).



Şekil 10. PIAS4 protein seviyelerinin total ve yaş grupları arasındaki istatiksel karşılaştırma.

4.7. DDIT4L

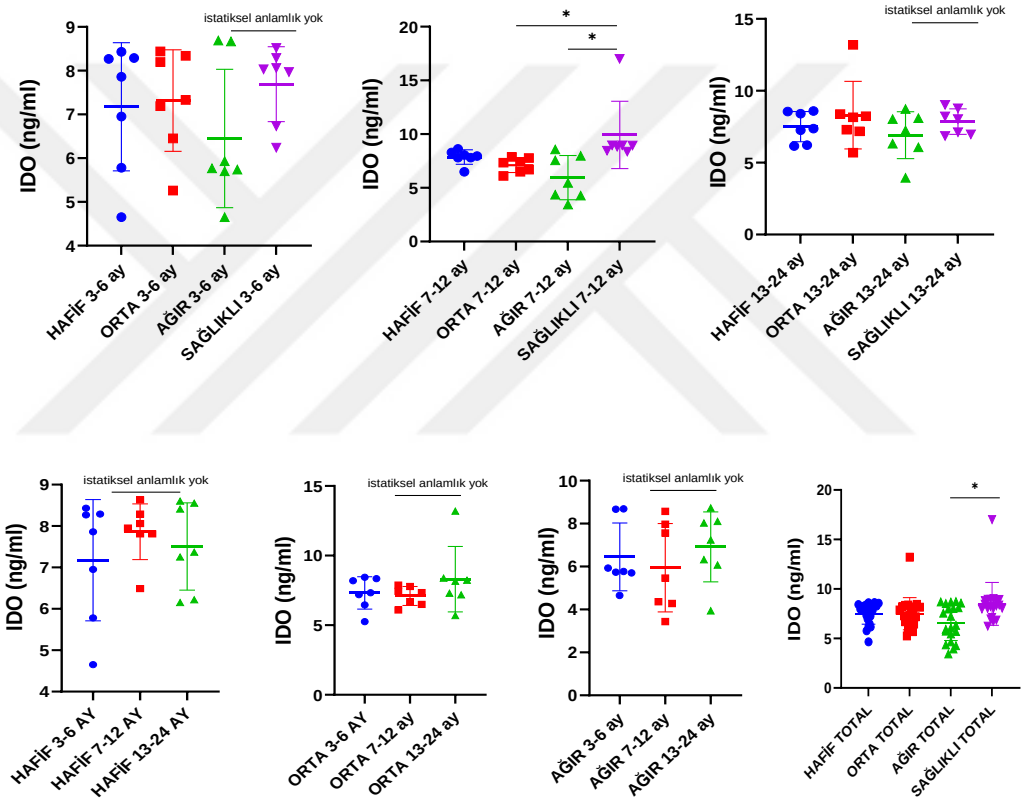
Çalışma gruplarımızda DDIT4L seviyelerinde total karşılaştırmada gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görüldü ($p<0.001$). Sağlıklı kontrol grubunun DDIT4L protein seviyeleri tüm hasta gruplarına göre yüksek olsa da sadece ağır hasta grubu ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlendi ($p=0.046$). Yaş grupları değerlendirmesinde 7-12 ay grubunda anlamlı farklılıklar elde ettik. Ağır hasta grubu protein ekspresyon seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre oldukça düşüktü ($p=0.014$). Diğer yandan ağır hasta grubu, hafif hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0.029$) ve orta hasta grubuna göre de anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0.041$). 13-24 ay hasta grubu DDIT4L grafiği, 7-12 ay hasta grubuna yakın bir profil gösterdi fakat anlamlı bir fark elde edilemedi (Şekil 11).



Şekil 11. DDIT4L protein seviyelerinin total ve yaş grupları arasındaki istatiksel karşılaştırma.

4.8. IDO

Çalışma gruplarımızda IDO seviyeleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p<0.01$). Total karşılaştırmaya baktığımızda ağır hasta grubunun IDO seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0.003$). Gruplar yaş aralıklarına göre değerlendirildiğinde ise 7-12 ay ağır ($p=0.004$) ve orta hasta grupları ($p=0.042$) sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük gözlendi. Hafif grubun IDO seviyeleri orta ve ağır gruba yakın olsa da sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Şekil 12).



Şekil 12. IDO protein seviyelerinin total ve yaş grupları arasındaki istatiksel karşılaştırma.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Akut bronşiolit, bronşiollerin enflamasyonu ile karakterize olan, başta RSV olmak üzere genellikle viral patojenlerin sebep olduğu alt solunum yolu enfeksiyonudur (Ralston ve ark., 2014). 0-2 yaş arası çocuklarda yaşamın ilk altı ayında hastalığa yakalanma oranı %70 olarak tanımlanmıştır (Ghazaly, Abu Faddan, Raafat, Mohammed & Nadel, 2021). Akut bronşiolit tanısında, anamnez ve fiziki muayene temeldir. Bebekler ve çocuklarda 2-4 gün süren subfebril ateş, burun tıkanıklığı/akıntısının ardından öksürük, hışıltı, takipne ve solunum çabasında artış hastalığın tipik belirtileridir. Akut bronşiolite; otit, konjonktivit ve faranjit gibi diğer üst solunum yolu enfeksiyonları da eşlik edebildiği gibi ağır vakalarda apne ve siyanoz da görülebilir. Fiziki muayenede ise en belirgin bulgu hışıltıdır (Ralston ve ark., 2014). Akut bronşiolit, bebek ve küçük çocuklarda önde gelen küresel morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir (Nair ve ark., 2010). Hastalık yaygınlığı ve mevcut tedavinin yalnızca destekleyici tedavilerden oluşuyor olması göz önüne alındığında, önleme, erken teşhis ve belirli tedavilerin küresel sağlığı iyileştirmek için yüksek bir potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir (Jha, Jarvis, Fraser & Openshaw, 2016).

Solunum yolu virüslerinin ilk hedefi hava yolu epitel hücreleridir. Gelişen enfeksiyonlar üst solunum yolu ile sınırlı kalabilir veya alt solunum yoluna ilerleyerek bronşiolit veya pnömoniye de neden olabilir. İmmün yanıt ile viral enfeksiyon arasındaki denge, yaş, konak savunma mekanizmaları, viral yük ve özelliklere göre önemli ölçüde farklılık gösterir (Gambadauro, Galletta, Li Pomi, Manti & Piedimonte, 2024). Virüslere karşı konak savunması mukozal, doğal ve edinsel immün yanıtlar dahil olmak üzere immün sistemin çeşitli bileşenlerini içerir. Doğal immünite, enfeksiyonu kontrol etmede çok yönlü bir savunma mekanizmasıdır. Patojen tanıma, antijen sunumu, proenflamatuvar sitokin üretimi ve sitotoksik tepkiler, edinsel immün yanıtların düzenlenmesi ve enfeksiyonunun çözülmesinde son derece önemlidir. Bu nedenle, doğal immünitenin farklı bileşenlerindeki eksiklikler, çocuklar ve özellikle prematüre bebeklerde RSV kaynaklı ağır akut bronşiolit gelişimiyle ilişkilidir (Anderson ve ark., 2021). Primer enfeksiyon sırasında, RSV'ye karşı edinsel immün yanıtlar, virüsü ortadan kaldırmak ve uzun vadeli bağışıklığı sağlamak için çok önemlidir. Viral enfeksiyonların temizlenmesinden Th1 odaklı proenflamatuvar yanıtlar sorumludur ancak, bebeklerde doğal immün sistem hücrelerinin antijen sunma

ve uygun proenflamatuvar yanıtları başlatma kapasitesi düşüktür. Bunlar viral temizleme yeteneğinin azalmasıyla ilişkili olan Th2 yanıtına doğru bir yönelim olduğunu gösterir (Lambert, Sagfors, Openshaw & Culley, 2014). Bu durum, RSV kaynaklı ağır bronşiyolitli bebeklerde daha yüksek IL-4/IFN-γ oranı ve azalmış Th1 ilişkili sitokin salınımı ile karakterizedir. Ancak, daha yakın zamanlarda, ağır RSV enfeksiyonuna duyarlılığın Th2'e yönelimden ziyade azalmış Th1 yanıtlarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. B hücreleri, RSV proteinlerini hedefleyen antikorlar üretir (Vissers, Ahout, de Jonge & Ferwerda, 2016). RSV ile enfekte olan yenidoğan B hücreleri, artan patolojiye ve Th2 tepkisine katkıda bulunur. Son bulgular, RSV'ye karşı B hücresi tepkisi ile tip-1 IFN reseptörlerinin ifadesi arasında bir bağlantı olduğunu ve bunun da RSV tarafından uyarılan IFN tepkilerinin azalması nedeniyle yenidoğanlarda B hücresi fonksiyonunun azalmasıyla sonuçlanabileceğini göstermektedir (Gambadauro, Galletta, Li Pomi & Piedimonte, 2024).

RSV, konak immün yanıtlarından kaçınmak ve enfeksiyon oluşturmak için çeşitli stratejiler kullanır. NS1 ve NS2 gibi protein yapıları tip-1 IFN üretimini ve sinyalini baskılayarak, konakçının virüse karşı etkili bir immün yanıt oluşturma yeteneğini azaltır (Kikkert, 2020). Ek olarak RSV, sahip olduğu G, N, M ve SH proteinleri aracılığıyla konakçının doğal immün sistemini bozar, Patern Tanıma Reseptörleri (*pattern recognition receptors;* PRR) tarafından viral bileşenlerin tanınmasına müdahale eder böylece özellikle bebekler ve yaşlılar gibi savunmasız popülasyonlarda kalıcı enfeksiyon ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarını kolaylaştırır (Van Royen, Rossey, Sedeyn, Schepens & Saelens, 2022).

ABI-1, ABI-2 ve ABI-3'ü kapsayan ABI protein ailesi, hücresel yapışma ve hareketlilik için gerekli olan Rac aracılı aktin polimerizasyonunda önemli rol oynar (Yu ve ark., 2008; Chen ve ark., 2014). Memeli hücrelerinde, Abi proteinleri WAVE gibi proteinlerle kompleks oluşturur. WAVE kompleksi, aktin nükleasyon faktörü aktinle ilişkili protein 2/3 kompleksini düzenler ve böylece göç eden hücrelerin ön saflarında yer alan aktin dinamiklerini kontrol eder (Grove ve ark., 2004; Law ve ark., 2013; Schaks ve ark., 2019). ABI ailesi proteinleri hücresel yapışmayı ve göçü düzenleyerek, lösemi, kolorektal kanser ve meme kanseri gibi çeşitli malignitelerin ilerlemesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu kapsamlı bir şekilde belgelenmiştir (Wang ve ark., 2007; Chorzalska ve ark., 2014; Steinestel ve ark., 2014). Ek olarak,

ABI ailesi proteinleri Rac-WAVE2 sinyal yolu aracılığıyla da melanomu düzenleyebildiğine dair çalışmalar mevcuttur (Kurisu ve ark., 2005). Aynı zamanda SH3 alanı içeren molekül olarak da adlandırılan ABI3 proteinleri, ABI3 ekspresyon seviyeleri ile kanser başlangıcı ve ilerlemesi arasındaki çok sayıda çalışma bu korelasyonu kanıtlamıştır ((Leng ve ark., 2005; Matsuda ve ark., 2008; Kanduri ve ark., 2010; Pathania ve ark., 2015). Tümör yayılması, çok yönlü ve dinamik bir süreçtir (Tsai & Yang, 2013). ABI3 geni tarafından kodlanan protein, potansiyel olarak hücre hareketliliğinde rol oynayan PAK gibi temel hücre içi moleküllerle etkileşimler yoluyla kanser hücrelerinin yayılmasını ve hareketliliğini engellemekle görevlidir (Ichigotani ve ark., 2002). Sağlıklı dokularda yaygın ekspresyonuna rağmen, ABI3 ekspresyonu invaziv malignitelerde sıklıkla azalmış ve bu azalma, tiroid tümörleri ve kolorektal karsinom hücre hatlarını kapsayan çeşitli kanser türleriyle ilişkilendirilmiş (Latini ve ark., 2011; Miyazaki ve ark., 2000).

Enfeksiyonlar sırasında enfekte bölgeye göç eden makrofajlar, aktin yapısında yeniden yapılanmaya ihtiyaç duyarlar. ABI3 proteini, bu yeniden yapılanmada rol alarak makrofajların hareketine yardımcı olur. ABI3'ün eksikliği veya fonksiyonel bozukluğu, makrofajların enfeksiyonlara ve enflamasyona yanıt verme yeteneğini azaltabilir dolayısıyla ABI3 seviyesindeki dengesizlik enfeksiyon gelişiminin kolaylaşmasını ve makrofaj fonksiyon bozukluğuna yol açması sebebi ile patojenin yok edilememesine sebep olabilir (Bae, Sung, Cho, Kim, ve ark., 2012; Ichigotani ve ark., 2002; Matsuda ve ark., 2008). *İn vitro* sistemlerde yapılan çalışmalar makrofaj alt gruplarının RSV'nin kontrolü için önemli olduğunu ve M1 makrofajların RSV enfeksiyonunu engellediğini göstermiştir (Ronaghan ve ark., 2022). Enfeksiyon sırasında alveolar makrofajlar ve DH'ler RSV yanıt olarak tip-1 IFN salgılarlar ve yaş gibi konakla ilişkili faktörler de RSV enfeksiyonuna yanıt olarak tip-1 IFN kullanılabilirliğini etkiler (Goritzka ve ark., 2015). Yenidoğanlar, edinsel immünite tepkilerinin eksikliği nedeniyle doğal immünite tepkilerine ve maternal antikorlara bağımlıdır. RSV ile enfekte olmuş bebeklerin periferik kanında yetişkinlere kıyasla daha düşük tip-1 IFN düzeyleri ölçülmüştür bu önemli antiviral sitokinin yaşa bağlı hastalık şiddetiyle ters orantılı olduğunu göstermektedir (Marr ve ark., 2014). Küçük bebeklerde, makrofajların enfeksiyona yanıt olarak mTOR ekspresyonunun, yetişkinlere kıyasla yenidoğan makrofajlarında azaldığı ve doğal olarak daha toleranslı

bir yanıtla sonuçlandığı bildirilmiştir (de Jong, Tenbrock, & Ohl, 2023). Yakın zamanlı çalışmalar ABI3 proteinini Alzheimer hastalığı (AD) ile yakından ilişkilendirmiş ve hastalık gelişiminde erken bir biyobelirteç adayı olarak kullanılabileceğini göstermiştir (Cao ve ark., 2022). Diğer bir çalışma da 2023 yılında yapılmış olup ABI3 fonksiyon kaybının, hastalık patolojisinin daha erken evrelerinden başlayarak amiloid-β plaklarının birikimini ve enflamasyonu artırarak AD ilerlemesini şiddetlendirebileceğini göstermiştir (Karahan ve ark., 2023). Mikroglialar üzerinde yoğun ABI3 immünoreaktivitesinin bağışıklık tepkileri ve fagositoz işlevleri, amiloid plakları temizleyerek AD'nin erken evrelerinde faydalı etkilere sahip olabileceği ancak, sürekli enflamatuvar tepkileri nedeniyle zararlı olabileceği de bildirilmiştir (Karahan ve ark., 2023; Satoh ve ark., 2017). RSV'nin amiloid plaklara bağlanarak amiloid-β birikimini hem hızlandırdığı hem de arttırdığı gösterilerek AD ile ilişkisi de ortaya konmuştur (Ezzat ve ark., 2019). Ayrıca RSV, mikroglial hücreleri enfekte edebilir. RSV ile enfekte mikroglia tarafından salgılanan TNF-α, IL-6 ve IL-8 gibi enflamatuvar sitokinlerin nöronal hücre hasarını destekleyebileceği ve hastalık şiddetini arttırabileceği gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2021). Enflamatuvar bir hastalık olan Ateroskleroz patogenezinde ABI3 baskılanması makrofaj yaşlanmasını ortadan kaldırırken artan ABI3 seviyelerinin NF-κB sinyal yolu üzerinden makrofaj yaşlanmasına katkıda bulunduğuna dair kanıtlar mevcuttur (Fu ve ark., 2024). Brusellozlu hastalarda değerlendirilen ABI3 seviyeleri akut ve kronik hasta gruplarında kontrol grubuna göre yüksek gözlenmiştir ve artan ABI3 seviyesi, enfeksiyonun kolaylaşması ve patojenin yok edilememesi ile ilişkilendirilmiştir (Çağan, 2022). Çalışmamızda ise Brusella enfeksiyonunda görülenin aksine; ABI3 seviyeleri ağır hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük gözlenmiştir. Bununla birlikte, diğer hasta gruplarında da bu seviye sağlıklı kontrol gurubuna göre azalma eğilimindedir. Yaş gruplarına baktığımızda ise 7-12 yaş grubunda orta ve ağır grupların ABI3 seviyeleri hafif ve sağlıklı gruplara göre anlamlı derecede düşük izlenmiştir. Sonuç olarak artan hastalık şiddeti ile azalan ABI3 ekspresyon seviyeleri tüm gruplarda görülmektedir. ABI3'ün makrofajlar üzerindeki aktiviteleri hem baskılayıcı hemde destekleyici niteliktedir fakat bu durumun neye bağlı olarak şekillendiği henüz keşfedilememiştir ve daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak RSV enfeksiyonu sırasında sağlıklı kontrol grubunda izlenen

yüksek ve ağır hasta grubunda görülen düşük ABI3 seviyeleri aslında ABI3'ün koruyucu rolünü yansıtabilir. Makrofajlar üzerindeki iki yönlü etkinin neye göre gerçekleştiği bilinmese de RSV enfeksiyonlarında ABI3'ün makrofajlar üzerindeki etkisinin enfeksiyon ile mücadeleye destek yönünde olduğu söylenebilir. Kısaca artan ABI3 seviyeleri makrofaj aktivitesini arttırarak tip-1 IFN ile antiviral savunmayı başarılı bir şekilde gerçekleştirebilirken; düşük ABI3 ekpresyonu zayıf makrofaj aktivitesine bağlı olarak artan enfeksiyon ile ilişkilendirilebilir. Sonuç olarak, elde ettiğimiz veriler ABI3'ün akut bronşiolit hastalığının tanısında ve şiddetinin belirlenmesinde belirteç adayı olarak kullanılabileceğine dair kanıtlar sunmaktadır.

C-tipi lektin reseptörleri immünite ve homeostazda önemli rol oynar. CLEC12B, dektin-1 kümesindeki diğer reseptörlerle karşılaştırıldığında daha zayıf şekilde karakterize edilmiştir. İmmün yanıtların aşırı aktivasyonunun önlenmesinde bir kontrol noktası gibi hareket etmesi önemli bir özelliğidir. Tüm hücrelerden eksprese edilebildiği gösterilmiştir. CLEC12B, sitoplazmik kuyruğunda SHP-1 ve SHP-2'yi toplayabilen ve bu hücrelere aktarıldığında antikor çapraz bağlanmasını takiben NK hücre fonksiyonunu inhibe edebilen klasik bir immünreseptör tirozin bazlı inhibisyon motifi (ITIM) içerir. Sonuç olarak NK'larda reseptör aracılı sinyalleşmeyi baskıladığı gösterilmiştir (Tone, Stappers, Willment & Brown, 2019). 2007 yılında yapılan bir çalışma ile CLEC12B'nin monosit kökenli immün sistem hücrelerinin aktivitesini sınırlamada rol oynadığı kanıtlanmıştır ve çalışmayla birlikte immünsüpresif bir rol atfedilmiştir (Hoffmann ve ark., 2007). Ayrıca farklı bir çalışmada CLEC12B'nin PI3K/Akt sinyal yolu aracılığıyla SHP-1 ekspresyonunu pozitif olarak düzenleyerek akciğer kanserinde tümör baskılayıcı bir gen olarak görev aldığı kanıtlamıştır (Chi ve ark., 2021). CLEC12B'nin anjiyogenezde yer aldığını gösteren bir çalışma da mevcuttur (Kulkarni, Liu, Qi, Zhu, Klinke II & Liu, 2013). Ülkemizden bir çalışmada kronik enflamatuvar bir hastalık olan Behçet hastalarında CLEC12B ve diğer immünsüpresif proteinlerin seviyeleri ölçülmüş ve azalan ekspresyon seviyeleriyle karşılaşılmıştır. Sonuç olarak CLEC12B gibi enflamasyon inhibitörlerin azalmasının, hastalığın geliştirdiği proenflamatuvar ortamdan sorumlu olabileceği şeklinde değerlendirilmiştir (Oğuz ark., 2016). C-tipi lektin benzeri alanın sekonder yapısını etkileyebilecek CLEC12B'deki bir polimorfizmin varlığı, çocukluk çağı kanserine yatkınlığı olan bir ailede çalışılmış ve sonuç olarak olarak, hem SHP-1 hem de SHP-

2, melanomlar da dahil olmak üzere kanserle de ilişkilendirilmiştir (Derpoorter ve ark., 2019). CLEC12B'nin immün sistem ve enflamasyonun ötesinde de işlev göstererek melanositlerde yüksek oranda ifade edildiğini ve cilt renginin düzenlenmesinde görev aldığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Sormani ve ark., 2022). HIV enfeksiyonunda akut evreden asemptomatik evreye geçişte, CLEC12B başta olmak üzere immünosüpresif genlerin artan ekspresyonu görülmüştür, bu da enfeksiyonun kısmi kontrolüne kanıt olarak sunulmuştur (Li ve ark., 2009). Brusella enfeksiyonu sırasında CLEC12B seviyeleri akut ve kronik brusellozlu hastalarda iyileşen ve kontrol grubu hastalarına göre oldukça yüksek bulunmuştur. Bu durum CLEC12B'nin immünsüpresif aktivitesinin aksine, Brusella'nın immün sistemden kaçınmak için kullandığı bir strateji olabileceği şeklinde yorumlanmış, ayrıca akut ve kronik hastalardaki yüksek CLEC12B seviyelerinin de Brusella'nın yaşam dengesini sağlama gayreti olabileceği düşünülmüştür (Çağan, 2022). Maryam ve ark., tarafından CLEC12B'nin SPH-1 üzerinden STAT3 sinyal yolunu inhibe ederek akciğer kanseri gelişimini engelleyebildiği gösterilmiştir (Maryam ve ark., 2018). STAT3, $CD8^+$ T hücre yanıtının olgunlaşmasını destekleyen bir transkripsiyon faktörüdür (Cui, Liu, Weinstein, Craft & Kaech, 2011). Yapılan bir çalışma ile RSV enfeksiyonunun, $CD8^+$ T hücrelerinde IL-21 tarafından indüklenen STAT3 fosforilasyonunu bozduğu ve $CD8^+$ T hücrelerinden granzim B üretimini azalttığı kanıtlanmıştır (Antunes ve ark., 2019). Diğer yandan CLEC12B'nin artan ekspresyonunun PI3K/Akt yolağını baskıladığına dair yayınlar mevcuttur. PI3K/Akt yolağı viral enfeksiyonlarda çoklu rol oynar. PI3K/Akt, virüsler için immün sistemden kaçış mekanizması olarak değerlendirilebilir fakat artan kanıtlar PI3K/Akt sinyallemesinin, IFN sitokin salınımını arttırdığı ve viral yayılımı engellemede görev aldığı şeklindedir (Ji & Liu, 2008). Çalışma sonuçlarımızda hasta ve sağlıklı grupların CLEC12B seviyeleri arasında istatiksel anlam yoktur. Ancak hasta gruplarının CLEC12B seviyeleri sağlıklı gruba yakın seyretse de hasta gruplarında azalma eğilimi gözlenmektedir. Yaş gruplarına bakıldığında özellikle 7-12 ay grubunda ağır vakalarda azalma eğilimi görülmektedir. CLEC12B'nin ağır grupta görülen düşük ekspresyon seviyeleri CLEC12B'nin koruyucu özelliğini destekler nitelikte bir bulgu olsada immünsüpresör olarak nitelendiremeyiz. Kısaca, hastalık durumunda görülen düşük ekspresyon seviyelerinin enfeksiyona karşı yok edici immün yanıtlar oluşturmada ve enfeksiyonu

ortadan kaldırmada yetersiz olduğu görülmektedir. Literatür taramamızda HIV ve Brusella enfeksiyonlarında hastalık durumunda artan seviyeler görülmesine rağmen RSV enfeksiyonu sırasında hastalık durumunda azalan seviyelerle karşılaştık. CLEC12B'nin enfeksiyonlarda hem pronflamatuvar hem de antienflamatuvar aktiviteler sergileyebildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Özetle CLEC12B'nin enfeksiyon durumundaki aktivitesi patojen özgüllüğüne göre farklılık gösterebilir. Çeşitli kanserlerde kanserli hücrelerinin çoğalmasına engel olarak tümör gelişiminde koruyucu rol oynayan CLEC12B'nin, RSV enfeksiyonları sırasında da koruyucu bir akitive sergilediği söylenebilir. Fakat kesin olarak bu yargıya varmak mümkün değildir ve konuyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Sonuç olarak elimizdeki veriler CLEC12B'nin RSV enfeksiyonlarında hastalık tanısı ve şiddetinin belirlenmesi için ideal bir belirteç adayı olmadığını düşündürmektedir.

ZFP ailesi üyeleri, hedef molekül DNA, RNA, DNA-RNA dizisine ve kendisine veya diğer ZFP'lere bağlanarak transkripsiyon ve translasyon düzeyinde immün yanıtları, hücre farklılaşmasını ve embriyonik gelişimi düzenler (Cassandri ve ark., 2017). ZFP1 proteinlerinin immün sistem üzerindeki etkileri henüz aydınlatılamamıştır fakat DNA, RNA, protein ve lipitler gibi farklı yapılarla etkileşime girebilme yetenekleri onların proenflamatuvar ve antienflamatuvar olmak üzere iki taraflı etkiye sahip olabileceklerini düşündürmektedir (Rakhra & Rakhra, 2021). Özellikle kanser hastalarında ZFP proteinlerinin ekspresyonu artabilir veya azalabilir, bu da ZFP'lerin aynı anda tümör süpresör veya onkogen olarak işlev görebileceğini düşündürmektedir (Liu, Sima, Liu & Chen, 2022). ZFP'ler, insan genomunda tanımlanan en büyük transkripsiyon faktörü ailesidir ve çok çeşitlidir. Yapılan bir çalışma ZFP1 gibi C2H2 yapısında olan Zfp362'nin (*ing. Zinc finger protein 362*), kolonda enflamasyonu teşvik etmede önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir ancak, bu doğrudan Th17 hücre farklılaşmasını teşvik etmekten ziyade Treg hücrelerinin efektör işlevini kısıtlamaktan kaynaklandığını göstermiştir (Herppich ve ark., 2023). Yine farklı bir çalışmada C2H2 yapısında olan diğer bir üye Zfp35'in Th2 hücre farklılaşmasını, alerjik hava yolu enflamasyonunu ve hava yolu aşırı duyarlılığını negatif bir şekilde kontrol ettiğini göstererek Zfp35'in alerjik astım gibi Th2'ye bağlı hastalıklarla ilişkili olduğuna dair kanıtlar sunmuştur (Kitajima ve ark., 2009). ZFP1, ZFP protein ailesinin bir üyesidir ve genellikle eşeyli üreme ile ilgili

çalışmalarda yer almaktadır (Li & Liu, 2020). 2019 yılında yapılan bir çalışmada, ZFP1'in insanlarda menenjite neden olan bir maya patojeni *Cryptococcus neoformans'ta* cinsel üreme ve fungal virülansı düzenleyen bir çinko parmak proteini olduğu gösterilmiştir (Fan ve ark.,2019). Diğer bir çalışmada ZFP1 proteinlerinin, bir protista olan *Tetrahymena thermophila'da* mayozun başlatılması için gerekli olduğunu ortaya koymuştur (Zhang, Tian, Chen, Yan, Xiong & Miao, 2022). ZFP'ler tip-I IFN sinyallemesi ile çeşitli antiviral genleri aktive edebilir, immün sistem hücrelerinin aktivasyonunu ve olgunlaşmasını teşvik edebilir. HEV (Hepatit E virüsü) enfeksiyonu sırasında ZFP proteinlerinin IFN-β ile viral replikasyonu inhibe ederek antiviral etki gösterdiği kanıtlanmıştır (Yu ve ark., 2021). ZFP ailesi üyelerinin COVID-19 hastalığın şiddetinin ve hastaların sağ kalım sonuçlarının belirlemede önemli olabileceği bildirilmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra hastaların ZFP protein ekspresyonu ve aktivitelerinde belirgin farklılıklar görülmüştür. Akciğer epitel hücreleri, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında hafif ve şiddetli hastalarda önemli ölçüde azalmış bir ZFP protein aktivitesi göstermektedir. Ayrıca makrofajlar, $CD8^+$ T hücreleri, $CD4^+$ T hücreleri ve NK hücreleri gibi immün sistem hücrelerinin ZFP protein aktivitelerinin hafif hastalarda arttığı, ancak şiddetli hastalarda önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (Esposito ve ark., 2022). Brusellozlu hasta gruplarında istatsitiksel bir anlam ortaya koymasada ZFP1 seviyelerinin sırayla akut, iyileşen ve kronik hasta gruplarında azaldığı görülmüştür ve bu durum Brusella'nın immün sistemden gizlenme stratejisi ve kronikleşme sürecinde ZFP1 düzeyini azaltarak etki edebileceği şeklinde yorumlamıştır (Çağan, 2022). Çalışmamızda ZFP1 seviyelerinde hafif ve orta hasta grupları, sağlıklı grup ile benzer bir profil seyrederken, ağır hasta grubunda azalma trendindedir. Sonuçlarımız COVID-19 enfeksiyonu sırasındaki ZFP seviyeleri ile benzerdir. Viral enfeksiyonlarda ZFP proteinlerinin sağlıklı kontrol gruplarındaki yüksek ekspresyon seviyeleri ile birlikte yüksek tip-1 IFN salgısıda gözlenmiştir. Bu durum viral replikasyon üzerine etki ederek enfeksiyonu sınırladığı şeklinde yorumlanabilir. Ağır hasta gruplarındaki düşük ZFP1 seviyeleri ise enfeksiyonla mücadelede yetersiz sitokin üretimi ve yetersiz antiviral yanıtı göstermektedir. Sonuç olarak RSV enfeksiyonlarında ZFP1 proteinlerinin koruyucu bir rol üstlendiği söylenebilir ancak bu durum RSV kaynaklı akut bronşiolit hastalık şiddetinin belirlenmesinde biyobelirteç adayı olabilmesi için yeterli değildir.

PPP2R4, PP2A'nın katalitik alt biriminin aktivasyonundan ve enzim kompleksinin doğru katlanmasından sorumludur. Bu aktivasyon, PP2A'nın çeşitli substratları üzerinde fosforilasyon sağlar. PPP2A ise, T hücrelerinin aktivasyonu, farklılaşması ve fonksiyonlarında önemli bir rol oynar (Clark & Ohlmeyer, 2019). Kısaca PPP2R4, PP2A'nın fonksiyonel bir enzim olarak çalışabilmesi için kritik öneme sahiptir. PP2A'nın bilinen ve tanımlanan fonksiyonlarına ragmen PPP2R4 ile ilgili literatürde çok az bilgi mevcuttur. PP2A ve alt birimi olan PPP2R4, mTORC yolağı üzerinden kanser türleri ile ilişkilendirilmiştir ve PP2A inaktivasyonunun çeşitli kanser karşıtı bileşiklere karşı tedavi direncini indüklediği bulunmuştur (Ho ve ark., 2016; Wu ve ark., 2014). PPP2R4'ün siRNA ile baskılanması, HeLa hücrelerinin apoptozuna ve büyüme inhibisyonuna yol açmış ve mitokondriyal bir yolla HEK-293 ve N2a hücre hatlarında apoptozu indüklemiştir (Fellner ve ark., 2003; Guo ve ark., 2014; Luo ve ark., 2014). Bununla birlikte, bir çalışmada hem PPP2R4 inhibisyonunun hem de aşırı ekspresyonunun insan ve keseli sıçan hücrelerinde hücre ölümünü indüklediğini raporlanmıştır (Azam, Drobetsky & Ramotar, 2007).

Kronik *Helicobacter pylori* enfeksiyonu sırasında, PPP2R4 transkripsiyonun inhibe edilmesiyle, PPP2R4/AKT/β-katenin yolağı ile kanser kök hücrelerinin arttığı ve gastrik karsinom oluşumunun desteklendiği görülmüştür. Çalışma sonucunda PPP2R4'ün tümör süpresif aktivitesi vurgulanmıştır (Lin ve ark., 2024). RSV enfeksiyonuna ek sigara dumanı maruziyetinin KOAH hastalığı üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada RSV enfeksiyonunun PP2A ekspresyonunu ve aktivitesini azalttığına dair kanıtlar mevcuttur (Foronjy, Dabo, Taggart, Weldon & Geraghty, 2014). Enfeksiyondaki rolüne dair bir diğer çalışmada Brusella enfeksiyonu sırasında hastaların PPP2R4 protein seviyeleri ölçülmüş ve çalışma sonucunda akut ve kronik hasta grubunda PPP2R4 seviyesi iyileşen ve kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. İmmünsüpresif aktiviteye sahip olan PPP2R4'ün hastalık durumunda seviyelerinin yüksek devam etmesi Brusella'nın immün yanıttan kaçmak için bu proteini kullanmış olabileceğini düşündürmektedir (Çağan, 2022). Diğer yandan farklı çalışmalar enfeksiyon durumunda RSV'nin viral fosfoproteini yoluyla PP2A'yı uyararak NF-κB alt birimi olan RelA'yı sürekli aktive ettiğini göstermiştir. Sonuçta aktive olan RelA viral enfeksiyon boyunca viral yükle doğru orantılı olarak artış göstermiş ve kronikleşen enfeksiyon ile ilişkilendirilmiştir (Underphosphorylated,

1998). Çalışma sonuçlarımızda PPP2R4 protein seviyeleri sağlıklı-hasta grupları ve yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya koymadı fakat ağır hasta gruplarında azalma eğilimi gözlenmektedir. Diğer yandan yaş grupları değerlendirildiğinde yine ağır hasta gruplarında belirgin bir azalma görülmektedir. RSV enfeksiyonu sırasında PP2A'nın enfeksiyonu arttırmak ve baskılamak üzere iki taraflı aktivite sergilediğine dair çalışmalar mevcuttur. Ancak bu durumun neye göre şekillendiği ve hangi yolaklar üzerinden gerçekleştiğine dair çalışmalar kısıtlı ve yetersizdir. Sonuç olarak elde ettiğimiz veriler ile PPP2R4'ün hastalık şiddeti ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde belirteç adayı olarak kullanılamayacağını öngörmekteyiz.

WDR33 proteinleri ile ilgili elimizde fazla bilgi mevcut olmasa da hücre döngüsü ve hücre bölünmesi süreçlerinin düzenlenmesi, embriyonik gelişim ve kök hücre farklılaşması gibi hücresel gelişim süreçlerine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Bir çok çalışmada, WDR33'ün mRNA translasyon mekanizmaları ile ilişkisi ortaya konmuştur (Clerici, Faini, Aebersold & Jinek, 2017; Gutierrez, Wei, Sun & Tong, 2022). WDR33'ün aşırı ekspresyonu veya mutasyonu kanser, nörodejeneratif hastalıklar ve enflamatuvar bozukluklara neden olabilir (Silva ve ark., 2005). WDR33 proteinleri özellikle mRNA 3' uç işlenmesi ve poliadenilasyon sürecinde önemli bir role sahiptir (Chan, Huppertz, Yao, Weng, Moresco, Yates & Shi, 2014). 2024 yılındaki son güncel çalışma WDR33 ve Alzheimer arasında da bir ilişki olduğunu ortaya koydu. Çalışmada geç başlangıçlı Alzheimer hastalarında WDR33'ün artan ekspresyon seviyeleri ile karşılaşılmıştır. Sonuç olarak hastalık şiddeti ve protein ekspresyon seviyesi arasında pozitif bir korelasyon olduğu sonucuna varılmıştır (Markid ve ark., 2024). Ek olarak farklı bir çalışmada bu durumu destekler nitelikte olup yine Alzheimer hastalığına sahip sıçanların hipokampüslerinde değerlendirilen gen ekspresyon seviyelerinde WDR33 seviyelerinde artış olduğunu göstermiştir (Wang ve ark., 2018).

İnsan WDR33 geni üç ana izoform kodlar. WDR33, iyi karakterize edilmiş bir nükleer mRNA poliadenilasyon faktörüdür, diğer ikisi ise WDR33v2 ve WDR33v3 olarak tanımlanmıştır. Bu proteinler sitozolik çift sarmallı DNA'ya hücresel yanıtı indükleyen bağışıklık faktörü olan STING ile etkileşime girer. STING, çeşitli immün yanıtları indükleyen bir faktördür. Endoplazmik retikulumda (ER) yerleşir ve

genellikle DNA virüs enfeksiyonu veya hücre içi hasardan kaynaklanan sitozolik çift sarmallı DNA (dsDNA) varlığında aktive olur. Bu alandaki son güncel çalışma 2024 yılının Nisan ayında yayınlanmış olup WDR33'ün STING aracılı immün yanıtların düzenlemede önemli bir rol oynadığını kesin olarak kanıtlamıştır (Liu & Manley, 2024). Viral enfeksiyonlar sırasında, virüsler bu hücresel mekanizmaları manipüle ederek kendi genomlarının stabilitesini ve translasyon verimliliğini artırırlar. WDR33, bu süreçlerde kilit bir bileşen olarak işlev görür ve çeşitli virüslerin enfeksiyon süreçlerini optimize etmelerine yardımcı olabilir (Liu & Manley, 2024). Birçok RNA virüsünün STING agonistleri tarafından inhibe edilmesine rağmen, RSV'nin bu inhibisyona direndiği gözlemlenmiştir. Bu farklı duyarlılık gözlemi, STING yolağı aktivasyonunu antagonize ederek RSV'nin konak immün yanıtlarından kaçışında rol oynayabileceği şeklinde yorumlanmıştır (Garcia ve ark., 2023). Enfeksiyon gelişimindeki rolleriyle ilgili influenza A virüsü (IAV) ile yapılan bir çalışma mevcuttur. Çalışmada IAV kökenli akciğer hasarı olan farelerin akciğer dokularında WDR33 seviyeleri incelenmiş ve kontrol hastalarına göre azalan seviyelerde WDR33 ekspresyonu gözlenmiştir. Diğer yandan yapılan bu çalışma ile WDR33'ü tetikleyen sinyal yollarının, enfeksiyon sırasında C-tipi lektin reseptörü sinyal yolu ve Notch sinyal yolu ile ilişkili olduğuna dair kanıt sunulmuştur (Wang, Zhang, Zhu, Chen, Wei, Zhu & Yang, 2021). Brusella enfeksiyonu geçiren hastalarda da WDR33 seviyeleri açısından anlamlı bir fark görülmemiştir fakat hastalık durumunda WDR33 seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek seviyede olması Brusella'nın immün sistemden kaçmak için kullandığı bir mekanizma olabileceği şekilde yorumlanmıştır (Çağan, 2022). Çalışmamızda gruplar arasında WDR33 seviyeleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Hafif ve orta hasta gruplarında ekspresyon seviyelerinin artış eğiliminde olduğu ancak ağır hasta grubunun sağlıklı gruba çok yakın bir profilde olduğu görülmüştür. Enfeksiyon sırasında artan WDR33 ekspresyon seviyeleri STING yolağı ile de etkileşimdedir fakat literatürde RSV'nin STING yolağına direnç göstererek bunu immün sistemden kaçış mekanizması olarak kullandığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Garcia ve ark., 2023). Çalışmamızda da sağlıklı kontrol grubuna göre hasta gruplarındaki artan WDR33 seviyeleri RSV'nin immün sistemden kaçış için kullanabileceği bir mekanizma olabileceğini destekler niteliktedir ve buna bağlı olarak kronikleşen enfeksiyon ile de ilişkilendirilebilir. Fakat

çalışma sonuçlarımızdan WDR33'ün akut bronşiolit hastalık tanı ve şiddetinin belirlenmesinde iyi bir belirteç adayı olarak kullanılmasını sağlayacak veriler elde edilememiştir.

PIAS4 proteinleri gen transkripsiyonunun düzenlenmesinde ve kontrolünde görev alan önemli protein gruplarıdır. PIAS4, STAT4 ekspresyonunu baskılayarak immün baskılayıcı özellik gösterir. STAT ailesi proteinleri ise $CD4^+$ T lenfositlerinin Th1'e dönüşümünde ve IL-2'ye yanıt olarak IFN-γ üretiminde görev alırlar (Bacon ve ark., 1995). Çalışmalar, PIAS4'ün ana işlevlerinin DNA hasarı onarımına katılmak ve protein SUMOlasyonunu düzenlemek olduğunu göstermiştir (Galanty ve ark., 2009; Kumar, Cheok, 2017). PIAS4'ün artışı, STAT ve NF-κB transaktivasyonunun PIAS4 aracılı antagonizması yoluyla doğal immünitenin baskılanmasına yardımcı olabilir (Tahk ve ark., 2007). PIAS proteinleri başlangıçta doğal immünitenin negatif düzenleyicileri olarak karakterize edilmiştir. Bu nedenle PIAS4'ün tükenmesinin IFN ve ISG üretimini arttırması ve IFN'e duyarlı virüslerin çoğalmasını kısıtlaması beklenebilir. Bu durumla tutarlı olarak yapılan bir çalışmada tip-I IFN'ların, $PIAS4^{-/-}$ fare embriyonik fibroblastlarında arttığı gösterilmiştir (Kubota ve ark., 2011). STAT1 veya NF-κB gen aktivasyonunda ise herhangi bir değişim gözlenmemiştir (Tahk ve ark., 2007). PIAS4 baskılanmasının doğal immünite sinyallemesi üzerindeki etkilerine rağmen, Sendai virüsünün çoğalması $PIAS4^{-/-}$ Fare Embriyonik Fibroblastlar'larda (FEF) kısıtlandığı gösterilmiştir (Kubota ve ark., 2011). Fakat bu çalışmanın aksine HSV-1 ile yapılan bir çalışmada, PIAS4'ün viral enfeksiyonda intrensek antiviral aktivite göstererek makrofajlara direnç kazandırdığı görülmüş ve bu proteinlerin immünsüpresif özellikleriyle çelişen yanları ortaya konmuştur. Çalışmada HFT (Human Fetal Timus) hücrelerinde PIAS4'ün tükenmesi, ICP0 (Infected Cell Protein 0)-eksik mutant HSV-1 çoğalmasının arttığını ortaya koydu (Conn ve ark., 2016). Alveolar makrofajların (AM), RSV enfeksiyonunda M1 ve M2 fenotipine polarize olabileceği bildirilmiştir. Polarize AM'ler, hastalığın ilerlemesini etkiler ve hava yolu aşırı duyarlılığı ile yakından ilişkili olan T lenfosit farklılaşmasının ve enflamatuvar yanıt tipinin düzenlenmesine katılır (Wang, Zheng, Wang, Yang & Zhao, 2022). Başka bir çalışmada farelerde RSV enfeksiyonu sırasında AM'lerin tip I IFN'lerin ana kaynağı olduğunu göstermiş ve enfeksiyon sırasında AM'ler tarafından tip I IFN üretiminin azalması, artan viral replikasyon ve hastalık şiddeti ile ilişkilendirilmiş

(Goritzka ve ark., 2015). Brusella enfeksiyonu sırasında PIAS4 ekspresyonunun fazla olması STAT-4 aracılı immünsüpresyon kabiliyeti ile enfeksiyonun kontrol edilememesine ve hastalığın ağırlaşmasına yol açabilirken, düşük ekspresyonun enfeksiyonun kronikleşmesine sebep olabileceği bildirilmiştir (Çağan, 2022). STAT4, viral enfeksiyona karşı hem doğal hem de edinsel immün yanıtlar için kritik bir proteindir. STAT4'ün RSV ile primer ve sekonder enfeksiyonlara karşı immün yanıtları düzenlediğini ancak RSV kaynaklı akciğer Th2 veya Th17 immün yanıtlarını sınırlamadığını göstermektedir. Bu bulgular, STAT4 ekspresyonunun primer ve sekonder RSV enfeksiyonlarını takiben akciğer bağışıklığını ve hastalığın şiddetini etkileyebileceğini düşündürmektedir (Dulek, Newcomb, Toki, Goliniewska, Cephus, Reiss & Peebles Jr, 2014). Çalışma sonuçlarımıza göre ağır grup PIAS4 seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktü. Tüm bulgular değelendirildiğinde azalan PIAS4 seviyeleri intrensek antiviral immün yanıtları etkileyerek makrofajların etkinliğini düşürebilir. Bu durum viral replikasyonun artmasına ve dolaylı olarak artan hastalık şiddeti ile ilişkilendirilebilir. Yaş grupları değerlendirildiğinde yalnızca 7-12 ay yaş hastalarında ağır grup sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü. Fakat 3-6 ve 13-24 ay gruplarında da istatistiksel açıdan bir anlam olmasa da yine ağır vakalarda azalma eğilimi görülmektedir. Artan PIAS4 seviyeleri enfeksiyon durumunda yeterli IFN üretilememesi ile sonuçlanır ve bu durum artan hastalık şiddeti ile ilişkilendirilebilir. Çalışmamızda ağır vakalardaki düşük PIAS4 seviyeleri, artan IFN salınımı sonucunda proenflamatuvar bir ortam oluşturur. Bu sebeple PIAS4'ün dolaylı olarak enfeksiyonlarda koruyucu bir rol üstlendiği söylenebilir. Sonuç olarak PIAS4'ün hastalık tanı ve şiddetinin belirlenmesinde belirteç adayı olarak kullanılabileceğini öngörmekteyiz.

DDIT4L ekspresyonu, DNA hasarı, hipoksi, hipoglisemi gibi durumlarda hücresel streslere yanıt olarak indüklenebilir (Tirado-Hurtado, Fajardo & Pinto, 2018). İmmün sistemde ise T ve B hücrelerinin gelişim ve dönüşümü, hücrelerden sitokin üretimi ve enfeksiyon için önemli olan DH migrasyonu gibi çok çeşitli moleküler ve hücresel süreçlerde yer almaktadır (Eiden ve ark., 2016). DDIT4L, en çok kanser ve diyabetteki rolüyle dikkat çekmiştir (Tirado-Hurtado, Fajardo & Pinto, 2018). DDIT4L, mTOR'un baskılarken diğer yandan otofajiyi ve mitokondriyal aktiviteyi de artırır (Britto,

Dumas, Giorgetti-Peraldi, Ollendorff & Favier, 2020). DDIT4L, drosophila, inek ve fare gibi çeşitli türlerde bulunmuştur ve bu da evrimsel olarak korunmuş olduğunu desteklemektedir (Gupta & Rath, 2014). Cuaz-Perolin ve arkadaşlarına ait bir çalışma makrofajlarda DDIT4L'nin (REDD2 veya RTP801L) aşırı ekspresyonunun ROS üretimini ve hücre ölümünü, özellikle oksitlenmiş LDL'ye (düşük yoğunluklu lipoprotein) yanıt olarak nekrozu artırdığını göstermiştir (Cuaz-Perolin,ve ark., 2004). Başka bir çalışma da, gökkuşağı alabalığı makrofajlarının LPS veya zimosan uyarımından sonra DDIT4L'nin arttığı gösterilmiştir (Iliev, Goetz, MacKenzie, Planas & Goetz, 2006). Buna ek olarak Brusella enfeksiyonu sırasında DDIT4L seviyeleri incelenmiş olup hasta gruplarındaki protein seviyelerinin sağlıklı gruba kıyasla oldukça düşük düzeyde olduğu görülmüştür. Bu çalışmada yüksek DDIT4L seviyelerinin enfeksiyonlara yatkınlığı artırabileceği, düşük DDIT4L seviyelerinin ise enfeksiyonun kalıcılığını destekleyebileceği bildirilmiştir (Çağan, 2022). Son olarak 2024 tarihli bir çalışma DDIT4L'nin yaşamın erken dönemlerinde miyeloid hücrelerde mitokondriyal ve doğal immünitenin aktivitesinin düzenlenmesinde ve metabolik strese adaptasyonda, fetal veya erken neonatal geçiş döneminde patolojik inflamasyonun önlenmesinde gelişimsel bir rolü olabileceğini göstermiştir (Michalski ve ark., 2024). DDIT4L'nin mTOR'un negatif düzenleyicisi olarak görev yaptığı yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (Ellisen ve ark., 2002). Shuchi ve arkadaşları RSV'nin otofaji yolu genlerini (NPC1 ve ATG3) indükleyerek ve mTOR sinyal yolu genlerini (AKT1, mTOR ve TSC1) baskılayarak konak immün sisteminden kaçtığına dair önemli kanıtlar sunmuştur (Shuchi ve ark., 2023). Farklı bir çalışmada da RSV'nin NS1 proteininin immün toleransı azaltarak solunum yolu enflamasyonunu ve aşırı duyarlılığı indüklediği belirtilmiştir. Bu süreçte NS1 uyarılı TSLP ve OX40L'nın, AKT-mTOR sinyal yollarının modüle edilmesiyle Treg'lerin indüksiyonunu inhibe ederek immün toleransı azalttığı gösterilmiştir (Fan ve ark., 2021). Çalışma sonuçlarımızda ağır grubun DDIT4L seviyeleri sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü diğer yandan hafif ve orta grubun protein seviyeleri sağlıklı gruba yakın seyretmektedir fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yaş grupları değerlendirildiğinde yalnızca 7-12 ay hasta grubunda anlamlı sonuçlar elde ettik ve sonuçlarımız; ağır hasta grubu sağlıklı gruba göre oldukça düşükken hafif ve orta grup sağlıklı gruba yakın bulunarak total değerlendirme ile benzerdi. Buradan hareketle

DDIT4L seviyelerinin ağır vakalarda düşükken hafif ve orta hasta grubunda sağlıklı gruba yakın olması enfeksiyonlar sırasında koruyucu bir etki gösterdiğini belirtir. Diğer yandan ağır vakalarda azalan protein ekspresyon seviyelerinin sebebi virüs için bir kaçış mekanizması olabilme ihtimalini de ortaya çıkarıyor. RSV'nin mTOR sinyal yolağını baskılayarak immün sistemden kaçabildiği kanıtlanmıştır. Diğer yandan DDIT4L mTOR yolağını baskılayabilir. Bu noktada DDIT4L ve RSV benzer aktivite gösterebilir diye yorum yapmak mümkündür. Böylece artan DDIT4L azalan mTOR aktivitesi sebebi ile hastalığın kronikleşmesiyle yakından ilişkili olabilir. Sonuç olarak RSV enfeksiyonlarında DDIT4L'nin proenflamatuvar yanıtları desteklediğinden söz edebiliriz ve hastalık şiddetinin belirlenmesinde bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini öngörmekteyiz.

IDO aktivitesi immün sistemi, hücreye sunulan Trp miktarını azaltmak ve hem IDO'yu eksprese eden ASH'leri hem de onlarla etkileşime giren T hücrelerini etkileyen Kyn miktarını artırmak üzere iki şekilde etkiler. Bu immünoregülasyon mekanizması, enfeksiyon sırasında T hücresi fonksiyonunun baskılanmasına yol açarak IDO aktivitesi sergileyen hücrelerin çevresinde immünosüpresif bir mikro ortam oluşturur (Prendergast ve ark., 2014). Bu gözlemler göz önüne alındığında, IDO patojenlerin temizlenmesine katkıda bulunabilir, ancak aynı zamanda konak immün sistem hücrelerinin fonksiyonunu etkileyerek toleransı ve kronik enfeksiyonu da teşvik edebilir. Bu iki yönlü aktivite sebebi ile enfeksiyonlar sırasında IDO'ya zıt biyolojik roller atfedilmiştir. Kronik hepatit C enfeksiyonlarında, IFN-β veya IFN-γ gibi enflamatuvar sitokinler IDO ekspresyonunu indükler (Schulz ve ark., 2015; Yoshio ve ark., 2016). Öte yandan, hepatit B replikasyonu, IDO aktivasyonu ve Trp tükenmesi yoluyla IFN-γ tarafından baskılanabilir ve enfekte hücrelerin antiviral tepkiler vermesine yardımcı olur (Mao ve ark., 2011). HIV ise bu immün düzenleyici yanıtı kendi avantajlarına kullanır ve IDO aktivitesini engelleyerek immünolojik kontrol noktalarından kaçar ve konak hücrelerinde kalıcı hale gelir (Planes & Bahraoui, 2013). Epstein-Barr virüsü de, IDO ile etkileşime girerek immün sistemden kaçan bir virus olarak tanımlanmıştır (Liu ve ark., 2014). *L. major* enfeksiyonu sırasında indüklenen IDO'nun, konak immün yanıtlarını zayıflatarak enfeksiyonun standart seyrini kolaylaştıran kritik bir faktör olduğu da yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (Makala ve ark., 2011). Son olarak Brusella enfeksiyonunda değerlendirilen IDO seviyeleri

hasta gruplarında düşük iken iyileşen ve kontrol gruplarında yüksek bulunmuştur. Bu durum da IDO'nun enfeksiyonda immünsüpresif aktivite gösterdiğini ve enflamatuvar sürecin halen devam ettiği şeklinde yorumlanmıştır (Çağan, 2022). Literatürdeki veriler ile IDO'nun enfeksiyonlardaki rolünün patojen özgüllüğüne bağlı olduğu söylenebilir.

RSV enfeksiyonları değerlendirildiğinde IDO antienflamatuvar yanıtları destekleyen bir rol atfedilmiştir. Cheung ve arkadaşları, IDO'nun RSV enfeksiyonu ile arttığını ve bu artışın IFN-γ ile birlikte virüs replikasyonunun inhibisyonunda ve enfeksiyona karşı bazı konak hücre tepkilerinin baskılanmasında rol oynadığını göstererek IDO'nun RSV enfeksiyonlarındaki koruyucu rolüne dair kanıtlar sunmuştur (Cheung ve ark,. 2016). 2015 yılında yapılan bir çalışma ile RSV enfeksiyonu sırasında IDO'nun Th1 ekspresyonunu baskılarken Th2 ekpresyonunu arttırdığı ve Th2'ye bağlı immün yanıtlara katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Böylece IDO, RSV enfeksiyonlarında Th2 yönünde immün yanıtları destekleyerek koruyucu olmasının yanısıra alerjik hastalıkların gelişimi için de potansiyel bir mekanizma olarak değerlendirilmiştir (Ajamian ve ark., 2015). Ayrıca IFN-γ, Th1'in güçlü bir belirtecidir ve RSV enfeksiyonlarının temizlenmesinde aktif görev alır. Bununla ilgili olarak yapılan bir çalışmada RSV ASYE'li bebeklerde, sistemik IFN-γ konsantrasyonları şiddetli hastalığı olanlara kıyasla daha düşük bulunmuştur (Russell, Unger, Walton & Schwarze, 2017). Diğer yandan, RSV enfeksiyonlarında immün yanıtları ve buna bağlı olarak hastalık şiddetini belirleyen iki başka T hücre alt kümesi Th17 ve Treg'lerdir. Enfeksiyon sırasında, her iki alt kümenin işlevleri viral temizlenme ve klinik şiddet açısından birbirine zıttır ve hücre grupları arasındaki dengesizliğin RSV enfeksiyonu patogenezinde farklı klinik tablolara sebep olabileceği bildirilmiştir (Mangodt, ve ark., 2015). Yapılan bir çalışma ile RSV'nin pDH'lerdeki IDO moleküllerini modüle ederek kinurenik asit üretimini azalttığı ve Th17'den $FoxP3^+$ Treg'lere dönüşümü engelleyerek Th17 yanlı bir aktivite sergilediği gösterilmiştir (Mangodt ve ark., 2015). Diğer bir çalışmada IDO'nun alerjik astımlı çocuklarda Th17/Treg dengesizliğine sebep olduğu ve kontrol grubuyla kıyaslandığında hasta grubunda IDO seviyeleri önemli ölçüde düşükken, IL-17 ve IL-6 seviyelerinin yüksek olduğu raporlanmıştır (Hu ve ark., 2020). Ek olarak, RSV enfeksiyonlarında azalan IFN-γ seviyeleri immün sistem hücrelerinin enflamatuvar

yanıtlarını zayıflatabilir ve hava yolu ilişkili hastalıkları şiddetlendirebilir. IFN-γ'nin Th17 hücrelerinden FoxP3^{+} Treg hücrelerine dönüşümü desteklediğini, RSV'nin ise bu dönüşümü baskılayarak Th17/Treg dengesini değiştirebildiğine dair kanıtlarda literatürde mevcuttur (Jin, Hu, Hu, Chen & Liao, 2020). Ayrıca enfeksiyon sırasında artan Th17 hücreleri tarafından salgılanan IL-17, RSV kaynaklı akut bronşiolit patogenezinde aşırı mukus içeren patojenik bir yanıta sebep olur (Lukacs ve ark., 2010). IL-17'ye ek olarak IL-23 ve RORγt konsantrasyonlarıda RSV enfeksiyonlu modellerde kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ve buna bağlı olarak RSV patogenezinde başta artan mukus olmak üzere ödem, bronşiyal kollaps ve deformasyon gibi fizyolojik bulgulara rastlandığı belirtilmiştir (Gao ve ark., 2017). Son olarak RSV enfeksiyonunun insan mezenkimal kök hücrelerini (MSC) enfekte ettiğide bildirilmiştir. Çalışma sonuçlarında RSV enfeksiyonunun, IFN-β ve IDO'yu yukarı düzenleyerek immün yanıtları düzenlediği, immün sistem hücrelerinin çoğalmasını etkilediğini ve bunun koruyucu RSV bağışıklığının eksikliğinde akciğer hastalıklarının kronikleşmesinden sorumlu olabileceğini ortaya koymuşlardır (Cheung ve ark., 2016). Çalışma sonuçlarımızda total değerlendirmede tüm hasta gruplarının IDO seviyeleri sağlıklı gruba kıyasla düşükken yalnızca ağır grup ile sağlıklı grup arasında anlamlı bir fark görüldü. Yaş gruplarına bakıldığında 7-12 ay grubunda ağır ve orta grubun IDO seviyeleri sağlıklı gruba göre anlamlı derecede düşük bulunurken 3-6 ay hasta grubunda da benzer bir profile rastladık. Kısaca 3-12 ay arası tüm hastalarda artan hastalık şiddeti ile azalan IDO ekspresyon seviyeleri görülmektedir. Elde ettiğimiz veriler literatürdeki RSV-IDO ile ilişkili çalışma sonuçlarını destekler niteliktedir. Enfeksiyon sırasında artan IDO seviyelerinin IFN-γ ile birlikte viral replikasyonu sınırlayabileceğini ve buna bağlı olarak azalan hastalık şiddeti ile ilişkilendirilebileceğini düşünmekteyiz. Diğer yandan orta ve ağır şiddetli hasta gruplarında görülen düşük IDO ekspresyonlarının, Th17/Treg dengesini artan Th17 yönünde bozması sebebiyle patojenik yanıtları ve buna bağlı olarak şiddetli viral bronşioliti meydana getirebileceğini düşünmekteyiz. Son olarak, 2020 tarihli bir çalışma Trp'nin metabolik tükenmesinin veya tam tersine kyn birikiminin, IDO'nun immün sistem hücrelerinin efektör fonksiyonlarını engellediğini ve T hücresi ölümünü kolaylaştırdığını göstererek IDO'nun immünosüpresif özelliğine dair kanıtlar sunmuştur (Zhai ve ark., 2020). Buradan yola çıkarak enfeksiyon durumunda azalan

immünsüpresif aktivite artan proenflamatuvar yanıtlara sebep olarak enfeksiyonun temizlenmesine katkı sağlar. Bu durum sağlıklı grubun IDO seviyelerinin ağır gruba göre neden yüksek olduğunu açıklar niteliktedir. Özetle çalışma sonuçlarımızdan elde ettiğimiz verilere göre, IDO'nun RSV kaynaklı akut bronşiolit patogenezinde antienflamatuvar aktivite sergileyerek hastalık şiddetinin belirlenmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde belirteç adayı olarak kullanılabileceğini öngörmekteyiz.

Akut bronşiyolit öykü ve fiziki muayeneye dayalı klinik bir tanıdır. Hekimler tanı için rutin olarak laboratuvar ve radyolojik çalışmalara ihtiyaç duymamaktadır. RSV için hızlı tanı testleri kabul edilebilir derecede geçerlidir ve diğer referans testlere göre orta-yüksek duyarlılık ve yüksek özgüllük sunar fakat bunlarda pozitif sonuç geçerlidir ancak negatif sonuç, enfeksiyonun yokluğunu kesin olarak kanıtlamaz. Nazofaringeal aspiratla elde edilen solunum örnekleri, RSV'nin tanımlanması için en geçerli örneklerdir. Kesin hastalık tanısı ise fiziki muayene sonucunda konur. Dünyanın her yerinde hastalık tanısında farklı kriterler ele alınmıştır. Bu karışıklığı ortadan kaldırmak için 2014 yılında Amerikan Pediatri Akademisi, gereksiz tanı testlerini ve müdahalelerini en aza indirmek adına RSV bronşiyolitinin tanısı ve yönetimi için klinik uygulama kılavuzu yayınladı. Akut bronşiolitte hastalık şiddetinin belirlenmesinde skorlama testi kullanılsada bu immünolojik açıdan değerlendirme için yeterli değildir. Yalnızca fiziki bulgulara dayanmaktadır. Literatür taramalarımızda hastalık şiddetinin belirlenmesi üzerine çeşitli belirteçlerle yapılan çalışmalara rastlasakta çalışma sonuçlarında herhangi bir anlam bulunamamıştır. Bu yüksek lisans tez çalışmamızda ABI3, CLEC12B, ZFP1, PPP2R4, WDR33, PIAS4, DDIT4L ve IDO olmak üzere sekiz farklı belirtecin enfeksiyon durumundaki seviyelerini ve hastalık üzerine etkilerini değerlendirdik. Bu belirteçler farklı özelliklerde olup immün sistemin çeşitli hücresel ve moleküler süreçlerinde yer almaktaktadır. Yaptığımız çalışma sonucunda ABI3, PIAS4, DDIT4L, IDO'nun azalan seviyeleri hastalık şiddeti ile doğru orantılı sonuçlar ortaya koymuştur. Sağlıklı kontrollere göre ağır hasta gruplarındaki düşük ekspresyon seviyeleri hastalık şiddetinin belirlenmesinde belirteç adayı olabileceklerini göstermektedir. Diğer yandan CLEC12B, ZFP1, PPP2R4, proteinleri ile çalışmalarımızda anlamlı farklılıklar elde edemesekte hasta gruplarında sağlıklı kontrollere göre düşük ekspresyon seviyeleri yalnızca tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir. Son olarak WDR33'ün ağır hasta gruplarında

artan seviyeleri kronik enfeksiyonlarda değerlendirilebileceğini ortaya koysada kesin sonuçlar elde edebilmemiz için daha büyük hasta gruplarında prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

Abd El-Fattah, E. E. (2022). IDO/kynurenine pathway in cancer: possible therapeutic approaches. *Journal of Translational Medicine*, *20*(1), 347.7 https://doi.org/10.1186/s12967-022-03554-w

Agac, A., Kolbe, S. M., Ludlow, M., Osterhaus, A. D., Meineke, R., & Rimmelzwaan, G. F. (2023). Host responses to respiratory syncytial virus infection. *Viruses, 15(10)*, 1999. https://doi.org/10.3390/v15101999

Ajamian, F., Wu, Y., Ebeling, C., Ilarraza, R., Odemuyiwa, S. O., Moqbel, R., & Adamko, D. J. (2015). Respiratory syncytial virus induces indoleamine 2, 3-dioxygenase activity: a potential novel role in the development of allergic disease. *Clinical & Experimental Allergy*, *45*(3), 644-659. https://doi.org/10.1111/cea.12498

Anderson, J., Do, L. A. H., Wurzel, D., Toh, Z. Q., Mulholland, K., Pellicci, D. G., & Licciardi, P. V. (2021). Severe respiratory syncytial virus disease in preterm infants: a case of innate immaturity. *Thorax*, *76*(9), 942-950. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216291

Anderson, L. J., Hendry, R. M., Pierik, L. T., Tsou, C., & McIntosh, K. (1991). Multicenter study of strains of respiratory syncytial virus. *Journal of Infectious Diseases*, *163*(4), 687-692.

Arruvito, L., Raiden, S., & Geffner, J. (2015). Host response to respiratory syncytial virus infection. Current opinion in infectious diseases, 28(3), 259-266. https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000159

Azam, S., Drobetsky, E., & Ramotar, D. (2007). Overexpression of the cis/trans isomerase PTPA triggers caspase 3-dependent apoptosis. *Apoptosis*, *12*, 1243-1255 https://doi.org/10.1007/s10495-006-0050-8

Bacon, C. M., Petricoin 3rd, E. F., Ortaldo, J. R., Rees, R. C., Larner, A. C., Johnston, J. A., & O'Shea, J. J. (1995). Interleukin 12 induces tyrosine phosphorylation and activation of STAT4 in human lymphocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *92*(16), 7307-7311.

Bahraoui, E., Serrero, M., & Planès, R. (2020). HIV-1 Tat–TLR4/MD2 interaction drives the expression of IDO-1 in monocytes derived dendritic cells through NF-κB dependent pathway. *Scientific reports*, *10*(1), 8177. | https://doi.org/10.1038/s41598-020-64847-y

Baraldi, E., Lanari, M., Manzoni, P., Rossi, G. A., Vandini, S., Rimini, A., ... & Corsello, G. (2014). Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Italian journal of pediatrics*, *40*, 1-13.

Basha, S., Surendran, N., & Pichichero, M. (2014). Immune responses in neonates. *Expert review of clinical immunology*, *10*(9), 1171-1184. https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.942288

Ben Sahra, I., Regazzetti, C., Robert, G., Laurent, K., Le Marchand-Brustel, Y., Auberger, P., ... & Bost, F. (2011). Metformin, independent of AMPK, induces mTOR inhibition and cell-cycle arrest through REDD1. *Cancer research*, *71*(13), 4366-4372. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-1769

Benavente, F. M., Soto, J. A., Pizarro-Ortega, M. S., Bohmwald, K., González, P. A., Bueno, S. M., & Kalergis, A. M. (2019). Contribution of IDO to human respiratory syncytial virus infection. *Journal of Leukocyte Biology*, *106*(4), 933-942. https://doi.org/10.1002/JLB.4RU0219-051RR

Biagi, C., Betti, L., Manieri, E., Dondi, A., Pierantoni, L., Ramanathan, R., ... & Lanari, M. (2023). Different pediatric acute care settings influence bronchiolitis management: a 10-year retrospective study. *Life*, *13*(3), 635. https://doi.org/10.3390/life13030635

Bohmwald, K., Espinoza, J. A., Rey-Jurado, E., Gómez, R. S., González, P. A., Bueno, S. M., ... & Kalergis, A. M. (2016, August). Human respiratory syncytial virus: infection and pathology. *In Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* (Vol. 37, No. 04, pp. 522-537). Thieme Medical Publishers. https://doi.org/10.1055/s-0036-1584799

Britto, F. A., Dumas, K., Giorgetti-Peraldi, S., Ollendorff, V., & Favier, F. B. (2020). Is REDD1 a metabolic double agent? Lessons from physiology and pathology. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, *319*(5), C807-C824. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00340.2020

Calvo, C., García-García, M. L., Pozo, F., Paula, G., Molinero, M., Calderón, A., ... & Casas, I. (2015). Respiratory syncytial virus coinfections with rhinovirus and human bocavirus in hospitalized children. *Medicine*, *94*(42), e1788 https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001788

Camporesi, A., Morello, R., Ferro, V., Pierantoni, L., Rocca, A., Lanari, M., ... & Buonsenso, D. (2022). Epidemiology, microbiology and severity of bronchiolitis in the first post-lockdown cold season in three different geographical areas in Italy: a prospective, observational study. *Children*, 9(4), 491. https://doi.org/10.3390/children9040491

Cao, M., Liu, J., Zhang, X., Yang, T., Wang, Y., Hou, Y., ... & Wang, P. (2022). ABI3 is a novel early biomarker of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *87*(1), 335-344. https://doi.org/10.3233/JAD-215635

Cassandri, M., Smirnov, A., Novelli, F., Pitolli, C., Agostini, M., Malewicz, M., ... & Raschellà, G. (2017). Zinc-finger proteins in health and disease. *Cell death discovery*, *3*(1), 1-12. https://doi.org/10.1038/cddiscovery.2017.71

Chan, S. L., Huppertz, I., Yao, C., Weng, L., Moresco, J. J., Yates, J. R., ... & Shi, Y. (2014). CPSF30 and Wdr33 directly bind to AAUAAA in mammalian mRNA 3′ processing. *Genes & development*, *28(21)*, 2370-2380. https://doi.org/10.1101/gad.250993.114

Cheung, M. B., Sampayo-Escobar, V., Green, R., Moore, M. L., Mohapatra, S., & Mohapatra, S. S. (2016). Respiratory syncytial virus-infected mesenchymal stem cells regulate immunity via interferon beta and indoleamine-2, 3-dioxygenase. *PloS one*, *11*(10), e0163709. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163709

Chi, D., Wang, D., Zhang, M., Ma, H., Chen, F., & Sun, Y. (2021). CLEC12B suppresses lung cancer progression by inducing SHP-1 expression and inactivating the PI3K/AKT signaling pathway. *Experimental Cell Research*, *409*(2), 112914. https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2021.112914

Cho, U. S., & Xu, W. (2007). Crystal structure of a protein phosphatase 2A heterotrimeric holoenzyme. *Nature*, *445*(7123), 53-57. https://doi.org/10.1038/nature05351

Chung, C. D., Liao, J., Liu, B., Rao, X., Jay, P., Berta, P., & Shuai, K. (1997). Specific inhibition of Stat3 signal transduction by PIAS3. *Science*, *278*(5344), 1803-1805.

Clark, A. R., & Ohlmeyer, M. (2019). Protein phosphatase 2A as a therapeutic target in inflammation and neurodegeneration. *Pharmacology & therapeutics*, *201*, 181-

201. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.05.016
Clerici, M., Faini, M., Aebersold, R., & Jinek, M. (2017). Structural insights into the assembly and polyA signal recognition mechanism of the human CPSF complex. *Elife*, *6*, e33111. https://doi.org/10.7554/eLife.33111
Collins, P. L., & Graham, B. S. (2008). Viral and host factors in human respiratory syncytial virus pathogenesis. *Journal of virology*, *82*(5), 2040-2055. https://doi.org/10.1128/JVI.01625-07
Committee on Infectious Diseases and Bronchiolitis Guidelines Committee, Brady, M. T., Byington, C. L., Davies, H. D., Edwards, K. M., Jackson, M. A., ... & Hernández-Cancio, S. (2014). Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*, *134*(2), e620-e638 https://doi.org/10.1542/peds.2014-1666
Conn, K. L., Wasson, P., McFarlane, S., Tong, L., Brown, J. R., Grant, K. G., ... & Boutell, C. (2016). Novel role for protein inhibitor of activated STAT 4 (PIAS4) in the restriction of herpes simplex virus 1 by the cellular intrinsic antiviral immune response. *Journal of virology*, *90*(9), 4807-4826. https://doi.org/10.1128/jvi.03055-15
Coultas, J. A., Smyth, R., & Openshaw, P. J. (2019). Respiratory syncytial virus (RSV): a scourge from infancy to old age. *Thorax*, *74*(10), 986-993. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212212
Cuaz-Perolin, C., Furman, C., Larigauderie, G., Legedz, L., Lasselin, C., Copin, C., ... & Rouis, M. (2004). REDD2 gene is upregulated by modified LDL or hypoxia and mediates human macrophage cell death. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *24*(10), 1830-1835. https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000142366.69080.c3
Çağan, E. (2022). Bruselloz olguların tanı ve takibinde yeni biyolojik markerler (Doctoral dissertation, Bursa Uludag University (Turkey)).
Çiftel, M., Biçer, S., & Şiraneci, R. (2009). Çocuklarda akut bronşiolit. *JOPP Derg*, *1*(3), 115-123.
de Jong, R., Tenbrock, K., & Ohl, K. (2023). New Insights in Immunometabolism in Neonatal Monocytes and Macrophages in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(18), 14173. https://doi.org/10.3390/ijms241814173
Derpoorter, C., Vandepoele, K., Diez-Fraile, A., Vandemeulebroecke, K., De Wilde, B., Speleman, F., ... & Laureys, G. (2019). Pinpointing a potential role for CLEC12B in cancer predisposition through familial exome sequencing. *Pediatric Blood & Cancer*, *66*(2), e27513. https://doi.org/10.1002/pbc.27513
Dulek, D. E., Newcomb, D. C., Toki, S., Goliniewska, K., Cephus, J., Reiss, S., ... & Peebles Jr, R. S. (2014). STAT4 deficiency fails to induce lung Th2 or Th17 immunity following primary or secondary respiratory syncytial virus (RSV) challenge but enhances the lung RSV-specific CD8+ T cell immune response to secondary challenge. *Journal of virology*, *88*(17), 9655-9672. https://doi.org/10.1128/jvi.03299-13
Eden, S., Rohatgi, R., Podtelejnikov, A. V., Mann, M., & Kirschner, M. W. (2002). Mechanism of regulation of WAVE1-induced actin nucleation by Rac1 and Nck. *Nature*, *418*(6899), 790-793. https://doi.org/10.1038/nature00859
Efstathiou, C., Abidi, S. H., Harker, J., & Stevenson, N. J. (2020). Revisiting

respiratory syncytial virus's interaction with host immunity, towards novel therapeutics. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *77*, 5045-5058. https://doi.org/10.1007/s00018-020-03557-0

Eiden, A. M., Zhang, S., Gary, J. M., Simmons, J. K., & Mock, B. A. (2016). Molecular pathways: increased susceptibility to infection is a complication of mTOR inhibitor use in cancer therapy. *Clinical Cancer Research*, *22*(2), 277-283. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-3239

Ellisen, L. W., Ramsayer, K. D., Johannessen, C. M., Yang, A., Beppu, H., Minda, K., ... & Haber, D. A. (2002). REDD1, a developmentally regulated transcriptional target of p63 and p53, links p63 to regulation of reactive oxygen species. *Molecular cell*, *10*(5), 995-1005 https://doi.org/10.1016/S1097-2765(02)00706-2

Esposito, S., D'Abrosca, G., Antolak, A., Pedone, P. V., Isernia, C., & Malgieri, G. (2022). Host and viral zinc-finger proteins in COVID-19. *International journal of molecular sciences*, *23*(7), 3711. https://doi.org/10.3390/ijms23073711

Ezzat, K., Pernemalm, M., Pålsson, S., Roberts, T. C., Järver, P., Dondalska, A., ... & El Andaloussi, S. (2019). The viral protein corona directs viral pathogenesis and amyloid aggregation. *Nature communications*, *10*(1), 2331. https://doi.org/10.1038/s41467-019-10192-2

Faber, T. E., Groen, H., Welfing, M., Jansen, K. J., & Bont, L. J. (2012). Specific increase in local IL-17 production during recovery from primary RSV bronchiolitis. *Journal of medical virology*, *84*(7), 1084-1088. https://doi.org/10.1002/jmv.23291

Fan, C. L., Han, L. T., Jiang, S. T., Chang, A. N., Zhou, Z. Y., & Liu, T. B. (2019). The Cys2His2 zinc finger protein Zfp1 regulates sexual reproduction and virulence in Cryptococcus neoformans. *Fungal Genetics and Biology*, *124*, 59-72. https://doi.org/10.1016/j.fgb.2019.01.002

Fan, P., Liu, Z., Zheng, M., Chen, M., Xu, Y., & Zhao, D. (2021). Respiratory syncytial virus nonstructural protein 1 breaks immune tolerance in mice by downregulating Tregs through TSLP-OX40/OX40L-mTOR axis. *Molecular Immunology*, *138*, 20-30. https://doi.org/10.1016/j.molimm.2021.07.019

Fellner, T., Lackner, D. H., Hombauer, H., Piribauer, P., Mudrak, I., Zaragoza, K., ... & Ogris, E. (2003). A novel and essential mechanism determining specificity and activity of protein phosphatase 2A (PP2A) in vivo. *Genes & development*, *17*(17), 2138-2150. https://doi.org/10.1101/gad.259903

Florin, T. A., Plint, A. C., & Zorc, J. J. (2017). Viral bronchiolitis. *The Lancet*, *389*(10065), 211-224. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30951-5

Foronjy, R. F., Dabo, A. J., Taggart, C. C., Weldon, S., & Geraghty, P. (2014). Respiratory syncytial virus infections enhance cigarette smoke induced COPD in mice. *PloS one*, *9*(2), e90567. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090567

Friedman, J. N., Rieder, M. J., Walton, J. M., Canadian Paediatric Society, Acute Care Committee, & Drug Therapy and Hazardous Substances Committee. (2014). Bronchiolitis: recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age. *Paediatrics & child health*, *19*(9), 485-491. https://doi.org/10.1093/pch/19.9.485

Fu, Y., Zhang, J., Liu, Q., Yang, L., Wu, Q., Yang, X., ... & Jiang, Y. (2024). Unveiling the role of ABI3 and hub senescence-related genes in macrophage senescence for atherosclerotic plaque progression. *Inflammation Research*, *73*(1), 65-82.

https://doi.org/10.1007/s00011-023-01817-w
Galanty, Y., Belotserkovskaya, R., Coates, J., Polo, S., Miller, K. M., & Jackson, S. P. (2009). Mammalian SUMO E3-ligases PIAS1 and PIAS4 promote responses to DNA double-strand breaks. *Nature*, *462*(7275), 935-939. https://doi.org/10.1038/nature08657
Gambadauro, A., Galletta, F., Li Pomi, A., Manti, S., & Piedimonte, G. (2024). Immune Response to Respiratory Viral Infections. *International Journal of Molecular Sciences*, *25*(11), 6178. https://doi.org/10.3390/ijms25116178
García, C., Soriano-Fallas, A., Lozano, J., Leos, N., Gomez, A. M., Ramilo, O., & Mejias, A. (2012). Decreased innate immune cytokine responses correlate with disease severity in children with respiratory syncytial virus and human rhinovirus bronch iolitis. *The Pediatric infectious disease journal*, *31*(1), 86-89. https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31822dc8c1
Garcia, G., Irudayam, J. I., Jeyachandran, A. V., Dubey, S., Chang, C., Cario, S. C., ... & Arumugaswami, V. (2023). Innate immune pathway modulator screen identifies STING pathway activation as a strategy to inhibit multiple families of arbo and respiratory viruses. *Cell Reports Medicine*, *4*(5). https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101024
Gatt, D., Martin, I., AlFouzan, R., & Moraes, T. J. (2023). Prevention and treatment strategies for respiratory syncytial virus (RSV). *Pathogens*, *12*(2), 154. https://doi.org/10.3390/pathogens12020154
Geoghegan, S., Erviti, A., Caballero, M. T., Vallone, F., Zanone, S. M., Losada, J. V., ... & Polack, F. P. (2017). Mortality due to respiratory syncytial virus. Burden and risk factors. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *195*(1), 96-103. https://doi.org/10.1164/rccm.201603-0658OC
Ghazaly, M. M., Abu Faddan, N. H., Raafat, D. M., Mohammed, N. A., & Nadel, S. (2021). Acute viral bronchiolitis as a cause of pediatric acute respiratory distress syndrome. *European Journal of Pediatrics*, *180*, 1229-1234. https://doi.org/10.1007/s00431-020-03852-9
Golan-Tripto, I., Goldbart, A., Akel, K., Dizitzer, Y., Novack, V., & Tal, A. (2018). Modified Tal Score: Validated score for prediction of bronchiolitis severity. *Pediatric pulmonology*, *53*(6), 796-801. https://doi.org/10.1002/ppul.24007
Goritzka, M., Makris, S., Kausar, F., Durant, L. R., Pereira, C., Kumagai, Y., ... & Johansson, C. (2015). Alveolar macrophage–derived type I interferons orchestrate innate immunity to RSV through recruitment of antiviral monocytes. Journal of Experimental Medicine, 212(5), 699-714. https://doi.org/10.1084/jem.20140825
Gupta, M., & Rath, P. C. (2014). Interferon regulatory factor-1 (IRF-1) interacts with regulated in development and DNA damage response 2 (REDD2) in the cytoplasm of mouse bone marrow cells. *International journal of biological macromolecules*, *65*, 41-50. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.01.005
Gut, W., Pancer, K., Abramczuk, E., Cześcik, A., Dunal-Szczepaniak, M., Lipka, B., & Litwińska, B. (2013). RSV respiratory infection in children under 5 yo–dynamics of the immune response Th1/Th2 and IgE. *Przegl Epidemiol*, *67*(1), 17-22.
Griffiths, C., Drews, S. J., & Marchant, D. J. (2017). Respiratory syncytial virus: infection, detection, and new options for prevention and treatment. *Clinical microbiology reviews*, *30*(1), 277-319. https://doi.org/10.1128/CMR.00010-16

Halfhide, C. P., Brearey, S. P., Flanagan, B. F., Hunt, J. A., Howarth, D., Cummerson, J., ... & Smyth, R. L. (2009). Neutrophil TLR4 expression is reduced in the airways of infants with severe bronchiolitis. *Thorax*, *64*(9), 798-805. https://doi.org/10.1136/thx.2008.107821

Heinonen, S., Rodriguez-Fernandez, R., Diaz, A., Rodriguez-Pastor, S. O., Ramilo, O., & Mejias, A. (2019). Infant immune response to respiratory viral infections. *Immunology and Allergy Clinics*, *39*(3), 361-376. https://doi.org/10.1016/j.iac.2019.03.005

Herppich, S., Hoenicke, L., Kern, F., Kruse, F., Smout, J., Greweling-Pils, M. C., ... & Huehn, J. (2023). Zfp362 potentiates murine colonic inflammation by constraining Treg cell function rather than promoting Th17 cell differentiation. *European Journal of Immunology*, *53*(10), 2250270. https://doi.org/10.1002/eji.202250270

Ho, W. S., Feldman, M. J., Maric, D., Amable, L., Hall, M. D., Feldman, G. M., ... & Heiss, J. D. (2016). PP2A inhibition with LB100 enhances cisplatin cytotoxicity and overcomes cisplatin resistance in medulloblastoma cells. *Oncotarget*, *7*(11), 12447. https://doi.org/10.18632/oncotarget.6970

Hoffmann, S. C., Schellack, C., Textor, S., Konold, S., Schmitz, D., Cerwenka, A., ... & Watzl, C. (2007). Identification of CLEC12B, an inhibitory receptor on myeloid cells. *Journal of Biological Chemistry*, *282*(31), 22370-22375. https://doi.org/10.1074/jbc.M704250200

Hossain, S., Dubielecka, P. M., Sikorski, A. F., Birge, R. B., & Kotula, L. (2012). Crk and ABI1: binary molecular switches that regulate abl tyrosine kinase and signaling to the cytoskeleton. *Genes & cancer*, *3*(5-6), 402-413. https://doi.org/10.1177/1947601912460051

Hu, Y., Chen, Z., Zeng, J., Zheng, S., Sun, L., Zhu, L., & Liao, W. (2020). Th17/Treg imbalance is associated with reduced indoleamine 2, 3 dioxygenase activity in childhood allergic asthma. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, *16*, 1-10. https://doi.org/10.1186/s13223-020-00457-7

Ichigotani, Y. A. S. U. K. A. T. U., Fujii, K. E. I., Hamaguchi, M., & Matsuda, S. (2002). In search of a function for the E3B1/Abi2/Argbp1/NESH family. *International journal of molecular medicine*, *9*(6), 591-595. https://doi.org/10.3892/ijmm.9.6.591

Iliev, D. B., Goetz, G. W., MacKenzie, S., Planas, J. V., & Goetz, F. W. (2006). Pathogen-associated gene expression profiles in rainbow trout macrophages. *Comparative Biochemistry and Physiology Part D: Genomics and Proteomics*, *1*(4), 416-422. https://doi.org/10.1016/j.cbd.2006.10.003

Inamo, Y., Hasegawa, M., Saito, K., Hayashi, R., Ishikawa, T., Yoshino, Y., ... & Fuchigami, T. (2011). Serum vitamin D concentrations and associated severity of acute lower respiratory tract infections in Japanese hospitalized children. *Pediatrics International*, *53*(2), 199-201. https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2010.03224.x

Ito, S., Sakai, A., Nomura, T., Miki, Y., Ouchida, M., Sasaki, J., & Shimizu, K. (2001). A novel WD40 repeat protein, WDC146, highly expressed during spermatogenesis in a stage-specific manner. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *280*(3), 656-663. https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.4163

Jha, A., Jarvis, H., Fraser, C., & Openshaw, P. (2016). Respiratory syncytial

virus. *SARS, MERS and other viral lung infections*.
Ji, W. T., & Liu, H. J. (2008). PI3K-Akt signaling and viral infection. *Recent patents on biotechnology*, *2*(3), 218-226. https://doi.org/10.2174/187220808786241042
Jin, L., Hu, Q., Hu, Y., Chen, Z., & Liao, W. (2020). Respiratory syncytial virus infection reduces kynurenic acid production and reverses Th17/Treg balance by modulating indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) molecules in plasmacytoid dendritic cells. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, *26*, e926763-1. https://doi.org/10.12659/MSM.926763
Kaler, J., Hussain, A., Patel, K., Hernandez, T., & Ray, S. (2023). Respiratory syncytial virus: A comprehensive review of transmission, pathophysiology, and manifestation. *Cureus*, *15*(3). https://doi.org/10.7759/cureus.36342
Karahan, H., Smith, D. C., Kim, B., McCord, B., Mantor, J., John, S. K., ... & Kim, J. (2023). The effect of Abi3 locus deletion on the progression of Alzheimer's disease-related pathologies. *Frontiers in Immunology*, *14*, 1102530. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1102530
Karakoyun, M., Ataoğlu, E. A., Büyükkayhan, D., & Elevli, M. (2018). Solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile başvuran 2 yaş altı çocuklarda respiratory syncytial virus enfeksiyonlarının sıklığı ve klinik özellikleri. *Online Turkish Journal of Health Sciences*, *3*(2), 56-69. https://doi.org/10.26453/otjhs.391181
Kikkert, M. (2020). Innate immune evasion by human respiratory RNA viruses. *Journal of innate immunity*, *12*(1), 4-20. https://doi.org/10.1159/000503030
Kitajima, M., Iwamura, C., Miki-Hosokawa, T., Shinoda, K., Endo, Y., Watanabe, Y., ... & Nakayama, T. (2009). Enhanced Th2 cell differentiation and allergen-induced airway inflammation in Zfp35-deficient mice. *The Journal of Immunology*, *183*(8), 5388-5396. https://doi.org/10.4049/jimmunol.0804155
Kubota, T., Matsuoka, M., Xu, S., Otsuki, N., Takeda, M., Kato, A., & Ozato, K. (2011). PIASy inhibits virus-induced and interferon-stimulated transcription through distinct mechanisms. *Journal of Biological Chemistry*, *286*(10), 8165-8175. https://doi.org/10.1074/jbc.M110.195255
Kulkarni, Y. M., Liu, C., Qi, Q., Zhu, Y., Klinke II, D. J., & Liu, J. (2013). Differential proteomic analysis of caveolin-1 KO cells reveals Sh2b3 and Clec12b as novel interaction partners of caveolin-1 and Capns1 as a potential mediator of caveolin-1-induced apoptosis. *Analyst*, *138*(22), 6986-6996. https://doi.org/10.1039/c3an36819j
Kumar, R., & Cheok, C. F. (2017). Dynamics of RIF1 SUMOylation is regulated by PIAS4 in the maintenance of Genomic Stability. *Scientific Reports*, *7*(1), 17367. https://doi.org/10.1038/s41598-017-16934-w
Lambert, L., Sagfors, A. M., Openshaw, P. J., & Culley, F. J. (2014). Immunity to RSV in early-life. *Frontiers in immunology*, *5*, 466. https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00466
Li, Q., Smith, A. J., Schacker, T. W., Carlis, J. V., Duan, L., Reilly, C. S., & Haase, A. T. (2009). Microarray analysis of lymphatic tissue reveals stage-specific, gene expression signatures in HIV-1 infection. *The Journal of Immunology*, *183*(3), 1975-1982. https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803222

Li, Y., Wang, X., Blau, D. M., Caballero, M. T., Feikin, D. R., Gill, C. J., ... & Nair,

H. (2022). Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, *399*(10340), 2047-2064. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00478-0

Li, Y.-H., & Liu, T.-B. (2020). Zinc Finger Proteins in the Human Fungal Pathogen Cryptococcus neoformans. International journal of molecular sciences, 21(4), 1361. https://doi.org/10.3390/ijms21041361

Lin, M., Tu, R. H., Wu, S. Z., Zhong, Q., Weng, K., Wu, Y. K., ... & Li, P. (2024). Increased ONECUT2 induced by Helicobacter pylori promotes gastric cancer cell stemness via an AKT-related pathway. *Cell Death & Disease*, *15*(7), 497. https://doi.org/10.1038/s41419-024-06885-2

Liu, B., Liao, J., Rao, X., Kushner, S. A., Chung, C. D., Chang, D. D., & Shuai, K. E. (1998). Inhibition of Stat1-mediated gene activation by PIAS1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *95*(18), 10626-10631. https://doi.org/10.1073/pnas.95.18.10626

Liu, L. T., Tang, L. Q., Chen, Q. Y., Zhang, L., Guo, S. S., Guo, L., ... & Mai, H. Q. (2015). The prognostic value of plasma Epstein-Barr viral DNA and tumor response to neoadjuvant chemotherapy in advanced-stage nasopharyngeal carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, *93*(4), 862-869. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.08.003

Liu, L., & Manley, J. L. (2024). Non-canonical isoforms of the mRNA polyadenylation factor WDR33 regulate STING-mediated immune responses. *Cell reports*, *43*(3). https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.113886

Liu, S., Sima, X., Liu, X., & Chen, H. (2022). Zinc finger proteins: functions and mechanisms in colon cancer. *Cancers*, *14*(21), 5242. https://doi.org/10.3390/cancers14215242

Lukacs, N. W., Smit, J. J., Mukherjee, S., Morris, S. B., Nunez, G., & Lindell, D. M. (2010). Respiratory virus-induced TLR7 activation controls IL-17–associated increased mucus via IL-23 regulation. *The Journal of Immunology*, *185*(4), 2231-2239. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000733

Luo, D., Fan, X., Ma, C., Fan, T., Wang, X., Chang, N., ... & Shi, X. (2014). A study on the effect of neurogenesis and regulation of GSK3β/PP2A expression in acupuncture treatment of neural functional damage caused by focal ischemia in MCAO rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2014*(1), 96234. https://doi.org/10.1155/2014/962343

MacKenzie, C. R., & Hadding, U. xe, & Ubener, W.(1998). Interferon-γ Induced Activation of Indoleamine 2, 3-Dioxygenase in Cord Blood Monocyte-Derived Macrophages Inhibits the Growth of Group B Streptococci. *The Journal of Infectious Diseases*, *178*(3), 875-878.

Makala, L. H., Baban, B., Lemos, H., El-Awady, A. R., Chandler, P. R., Hou, D. Y., ... & Mellor, A. L. (2011). Leishmania major attenuates host immunity by stimulating local indoleamine 2, 3-dioxygenase expression. *Journal of Infectious Diseases*, *203*(5), 715-725. https://doi.org/10.1093/infdis/jiq095

Mangodt, T. C., Van Herck, M. A., Nullens, S., Ramet, J., De Dooy, J. J., Jorens, P. G., & De Winter, B. Y. (2015). The role of Th17 and Treg responses in the pathogenesis of RSV infection. *Pediatric research*, *78*(5), 483-491. https://doi.org/10.1038/pr.2015.143

Mansbach, J. M., Piedra, P. A., Teach, S. J., Sullivan, A. F., Forgey, T., Clark, S., ...

& MARC-30 Investigators. (2012). Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, *166*(8), 700-706. https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.1669

Manti, S., Staiano, A., Orfeo, L., Midulla, F., Marseglia, G. L., Ghizzi, C., ... & Baraldi, E. (2023). UPDATE-2022 Italian guidelines on the management of bronchiolitis in infants. *Italian journal of pediatrics*, *49*(1), 19. https://doi.org/10.1186/s13052-022-01392-6

Mao, R., Zhang, J., Jiang, D., Cai, D., Levy, J. M., Cuconati, A., ... & Guo, H. (2011). Indoleamine 2, 3-dioxygenase mediates the antiviral effect of gamma interferon against hepatitis B virus in human hepatocyte-derived cells. *Journal of virology*, *85*(2), 1048-1057. https://doi.org/10.1128/jvi.01998-10

Markid, T. Y., Feizi, M. A. H., Talebi, M., Rezazadeh, M., & Khalaj-Kondori, M. (2024). Gene expression investigation of four key regulators of polyadenylation and alternative adenylation in the periphery of late-onset Alzheimer's disease patients. *Gene*, *895*, 148013. https://doi.org/10.1016/j.gene.2023.148013

Marr, N., Wang, T. I., Kam, S. H., Hu, Y. S., Sharma, A. A., Lam, A., ... & Turvey, S. E. (2014). Attenuation of respiratory syncytial virus–induced and RIG-I–dependent type I IFN responses in human neonates and very young children. *The Journal of Immunology*, *192*(3), 948-957.

Marr, N., Wang, T. I., Kam, S. H., Hu, Y. S., Sharma, A. A., Lam, A., ... & Turvey, S. E. (2014). Attenuation of respiratory syncytial virus–induced and RIG-I–dependent type I IFN responses in human neonates and very young children. *The Journal of Immunology*, *192*(3), 948-957. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302007

Matsuda, S., Ichigotani, Y., Okumura, N., Yoshida, H., Kajiya, Y., Kitagishi, Y., & Shirafuji, N. (2008). NESH protein expression switches to the adverse effect of imatinib mesylate. *Molecular oncology*, 2(1), 16. https://doi.org/10.1016/j.molonc.2008.03.003

Meeusen, B., Cortesi, E. E., Omella, J. D., Sablina, A., Ventura, J. J., & Janssens, V. (2021). PPP2R4 dysfunction promotes KRAS-mutant lung adenocarcinoma development and mediates opposite responses to MEK and mTOR inhibition. *Cancer Letters*, *520*, 57-67. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.06.022

Michalski, C., Cheung, C., Oh, J. H., Ackermann, E., Popescu, C. R., Archambault, A. S., ... & Lavoie, P. M. (2024). DDIT4L regulates mitochondrial and innate immune activities in early life. *JCI insight*, *9*(5). https://doi.org/10.1172/jci.insight.172312

Miyazaki, K., Matsuda, S., Ichigotani, Y., Takenouchi, Y., Hayashi, K., Fukuda, Y., ... & Hamaguchi, M. (2000). Isolation and characterization of a novel human gene (NESH) which encodes a putative signaling molecule similar to e3B1 protein. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression*, *1493*(1-2), 237-241. https://doi.org/10.1016/S0167-4781(00)00158-5

Munn, D. H., Sharma, M. D., Baban, B., Harding, H. P., Zhang, Y., Ron, D., & Mellor, A. L. (2005). GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2, 3-dioxygenase. *Immunity*, 22(5), 633-642. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.03.013

Nair, H., Nokes, D. J., Gessner, B. D., Dherani, M., Madhi, S. A., Singleton, R. J., ... & Campbell, H. (2010). Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, *375*(9725), 1545-1555. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60206-1

Nieto-Pelegrín, E., Álvarez, B., de la Riva, P. M., Toki, D., Poderoso, T., Revilla, C., ... & Domínguez, J. (2020). Porcine CLEC12B is expressed on alveolar macrophages and blood dendritic cells. *Developmental & Comparative Immunology*, *111*, 103767. https://doi.org/10.1016/j.dci.2020.103767

Norlander, A. E., & Peebles Jr, R. S. (2020). Innate type 2 responses to respiratory syncytial virus infection. *Viruses*, 12(5), 521. https://doi.org/10.3390/v12050521

Obojes, K., Andres, O., Kim, K. S., Däubener, W., & Schneider-Schaulies, J. (2005). Indoleamine 2, 3-dioxygenase mediates cell type-specific anti-measles virus activity of gamma interferon. *Journal of virology*, *79*(12), 7768-7776. https://doi.org/10.1128/jvi.79.12.7768-7776.2005

Oğuz, A. K., Yılmaz, S. T., Oygür, Ç. Ş., Çandar, T., Sayın, I., Kılıçoğlu, S. S., ... & Akar, N. (2016). Behçet's: A Disease or a syndrome? Answer from an expression profiling study. *PLoS One*, *11*(2), e0149052. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149052

Pinky, L., DeAguero, J. R., Remien, C. H., & Smith, A. M. (2023). How Interactions during Viral–Viral Coinfection Can Shape Infection Kinetics. *Viruses*, *15*(6), 1303. https://doi.org/10.3390/v15061303

Pley, C., & Kampmann, B. Vaccination against respiratory syncytial virus (RSV)-For the protection of infants and older adults. *Innere Medizin (Heidelberg, Germany)*.. https://doi.org/10.1007/s00108-024-01795-z

PÖ, Ş. (2007). Akut bronşiyolit tedavisinde inhale epinefrin ve salbutamolün klinik etkinliklerinin karşılaştırılması. *Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık tezi, Ankara*.

Prendergast, G. C., Smith, C., Thomas, S., Mandik-Nayak, L., Laury-Kleintop, L., Metz, R., & Muller, A. J. (2014). Indoleamine 2, 3-dioxygenase pathways of pathogenic inflammation and immune escape in cancer. *Cancer immunology, immunotherapy*, *63*, 721-735. https://doi.org/10.1007/s00262-014-1549-4

Prendergast, G. C., Smith, C., Thomas, S., Mandik-Nayak, L., Laury-Kleintop, L., Metz, R., & Muller, A. J. (2014). IDO in inflammatory programming and immune suppression in cancer. *Tumor-Induced Immune Suppression: Mechanisms and Therapeutic Reversal*, 311-346. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-8056-4_11

Rakhra, G., & Rakhra, G. (2021). Zinc finger proteins: insights into the transcriptional and post transcriptional regulation of immune response. *Molecular biology reports*, *48*, 5735-5743. https://doi.org/10.1007/s11033-021-06556-x

Ralston, S. L., Lieberthal, A. S., Meissner, H. C., Alverson, B. K., Baley, J. E., Gadomski, A. M., ... & Hernandez-Cancio, S. (2014). Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*, *134*(5), e1474-e1502. https://doi.org/10.1542/peds.2014-2742

Ramilo, O., Lagos, R., Sáez-Llorens, X., Suzich, J., Wang, C. K., Jensen, K. M., ... & Motavizumab Study Group. (2014). Motavizumab treatment of infants hospitalized with respiratory syncytial virus infection does not decrease viral load or severity of illness. *The Pediatric infectious disease journal*, *33*(7), 703-709. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000240

Ronaghan, N. J., Soo, M., Pena, U., Tellis, M., Duan, W., Tabatabaei-Zavareh, N., ... & Moraes, T. J. (2022). M1-like, but not M0-or M2-like, macrophages, reduce RSV infection of primary bronchial epithelial cells in a media-dependent fashion. *Plos one*, *17*(10), e0276013. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276013

Russell, C. D., Unger, S. A., Walton, M., & Schwarze, J. (2017). The human immune response to respiratory syncytial virus infection. *Clinical microbiology reviews*, *30*(2), 481-502. https://doi.org/10.1128/CMR.00090-16

Sankuntaw, N., Punyadee, N., Chantratita, W., & Lulitanond, V. (2024). Coinfection with respiratory syncytial virus and rhinovirus increases IFN-λ1 and CXCL10 expression in human primary bronchial epithelial cells. *New Microbiologica*, *47*(1), 60-67

Satoh, J. I., Kino, Y., Yanaizu, M., Tosaki, Y., Sakai, K., Ishida, T., & Saito, Y. (2017). Microglia express ABI3 in the brains of Alzheimer's disease and Nasu-Hakola disease. *Intractable & Rare Diseases Research*, *6*(4), 262-268. https://doi.org/10.5582/irdr.2017.01073

Schulz, S., Landi, A., Garg, R., Wilson, J. A., & van Drunen Littel-van den Hurk, S. (2015). Indolamine 2, 3-dioxygenase expression by monocytes and dendritic cell populations in hepatitis C patients. *Clinical & Experimental Immunology*, *180*(3), 484-498. https://doi.org/10.1111/cei.12586

Sekino, S., Kashiwagi, Y., Kanazawa, H., Takada, K., Baba, T., Sato, S., ... & Tani, K. (2015). The NESH/Abi-3-based WAVE2 complex is functionally distinct from the Abi-1-based WAVE2 complex. *Cell Communication and Signaling*, *13*, 1-15. https://doi.org/10.1186/s12964-015-0119-5

Shoshani, T., Faerman, A., Mett, I., Zelin, E., Tenne, T., Gorodin, S., ... & Feinstein, E. (2002). Identification of a novel hypoxia-inducible factor 1-responsive gene, RTP801, involved in apoptosis. *Molecular and cellular biology*. https://doi.org/10.1128/MCB.22.7.2283-2293.2002

Shuchi, S., Ratho, R. K., Mohi, G. K., Kumar Angurana, S., Sarkar, S., & Jangra, I. (2023). Modulation of autophagy and mTOR signaling pathway genes in respiratory epithelium by respiratory syncytial virus (RSV) in children suffering from acute lower respiratory tract infections. *Journal of Medical Virology*, *95*(3), e28666. https://doi.org/10.1002/jmv.28666

Silva, F. P., Hamamoto, R., Nakamura, Y., & Furukawa, Y. (2005). WDRPUH, A Novel WD-repeat—containing protein, is highly expressed in human hepatocellular carcinoma and involved in cell proliferation. *Neoplasia*, *7*(4), 348-355. https://doi.org/10.1593/neo.04544

Sormani, L., Montaudie, H., Blot, L., Heim, M., Leccia, N. C., Mhaidly, R., ... & Passeron, T. (2022). Clec12b is a melanocytic gene regulating the color of the skin. *Journal of Investigative Dermatology*, *142*(7), 1858-1868. https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.08.450

Stokes, K. L., Chi, M. H., Sakamoto, K., Newcomb, D. C., Currier, M. G., Huckabee, M. M., ... & Moore, M. L. (2011). Differential pathogenesis of respiratory syncytial virus clinical isolates in BALB/c mice. *Journal of virology*, *85*(12), 5782-5793. https://doi.org/10.1128/jvi.01693-10

Tahk, S., Liu, B., Chernishof, V., Wong, K. A., Wu, H., & Shuai, K. (2007). Control of specificity and magnitude of NF-κB and STAT1-mediated gene activation through PIASy and PIAS1 cooperation. *Proceedings of the National Academy of*

Sciences, *104*(28), 11643-11648. https://doi.org/10.1073/pnas.0701877104

Tejada, S., Martinez-Reviejo, R., Karakoc, H. N., Peña-López, Y., Manuel, O., & Rello, J. (2022). Ribavirin for treatment of subjects with respiratory syncytial virus-related infection: a systematic review and meta-analysis. *Advances in therapy*, *39*(9), 4037-4051. https://doi.org/10.1007/s12325-022-02256-5

Tirado-Hurtado, I., Fajardo, W., & Pinto, J. A. (2018). DNA damage inducible transcript 4 gene: the switch of the metabolism as potential target in cancer. *Frontiers in oncology*, *8*, 106. https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00106

Tone, K., Stappers, M. H., Willment, J. A., & Brown, G. D. (2019). C-type lectin receptors of the Dectin-1 cluster: Physiological roles and involvement in disease. *European Journal of Immunology*, *49*(12), 2127-2133. https://doi.org/10.1002/eji.201847536

Underphosphorylated, I. (1998). Persistent Activation of RelA by Respiratory. *J. Virol*, *72*(7), 5610.

Van Royen, T., Rossey, I., Sedeyn, K., Schepens, B., & Saelens, X. (2022). How RSV proteins join forces to overcome the host innate immune response. *Viruses*, *14*(2), 419. https://doi.org/10.3390/v14020419

van Schaik, S. M., Tristram, D. A., Nagpal, I. S., Hintz, K. M., Welliver II, R. C., & Welliver, R. C. (1999). Increased production of IFN-γ and cysteinyl leukotrienes in virus-induced wheezing. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *103*(4), 630-636. https://doi.org/10.1016/S0091-6749(99)70235-6

Varkal, M. A., Yildiz, İ., & Ünüvar, E. (2016). Akut Bronşiyolitte Güncel Yaklaşim. *Journal Of Istanbul Faculty Of Medicine/İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi, 79*(2).

Vissers, M., Ahout, I. M., de Jonge, M. I., & Ferwerda, G. (2016). Mucosal IgG levels correlate better with respiratory syncytial virus load and inflammation than plasma IgG levels. *Clinical and Vaccine Immunology*, *23*(3), 243-245. https://doi.org/10.1128/CVI.00590-15.

Wandstrat, T. L. (1997). Respiratory syncytial virus immune globulin intravenous. Annals of Pharmacotherapy, 31(1), 83-88. https://doi.org/10.1177/106002809703100114

Wang, J., Zhang, Y., Zhu, F., Chen, L., Wei, Y., Zhu, Q., ... & Yang, X. (2021). CircRNA expression profiling and bioinformatics analysis indicate the potential biological role and clinical significance of circRNA in influenza A virus-induced lung injury. *Journal of Biosciences*, *46*, 1-11. https://doi.org/10.1007/s12038-021-00152-8

Wang, Y., Zheng, J., Wang, X., Yang, P., & Zhao, D. (2022). Alveolar macrophages and airway hyperresponsiveness associated with respiratory syncytial virus infection. *Frontiers in Immunology*, *13*, 1012048. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1012048

Wu, M. Y., Xie, X. I. N., Xu, Z. K., Xie, L. I., Chen, Z., Shou, L. M., ... & Tao, M. (2014). PP2A inhibitors suppress migration and growth of PANC-1 pancreatic cancer cells through inhibition on the Wnt/β-catenin pathway by phosphorylation and degradation of β-catenin. *Oncology reports*, *32*(2), 513-522. https://doi.org/10.3892/or.2014.3266

Yang, F. F., Yu, S. J., Du, W. N., Wang, H. M., Yao, X. X., Xue, D. D., & Yu, Y. (2022). Global morbidity and mortality of lower respiratory infections: A population-based study. *Respiratory Medicine*, 205, 107042. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.107042

Zelensky, A. N., & Gready, J. E. (2005). The C-type lectin-like domain superfamily. *The FEBS journal*, *272*(24), 6179-6217. https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2005.05031.x

Zhai, L., Bell, A., Ladomersky, E., Lauing, K. L., Bollu, L., Sosman, J. A., ... & Wainwright, D. A. (2020). Immunosuppressive IDO in cancer: mechanisms of action, animal models, and targeting strategies. *Frontiers in immunology*, *11*, 1185. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01185

Zhang, J., Tian, M., Chen, K., Yan, G., Xiong, J., & Miao, W. (2022). Zfp1, a Cys2His2 zinc finger protein is required for meiosis initiation in Tetrahymena thermophila. *Cell Cycle*, *21*(13), 1422-1433. https://doi.org/10.1080/15384101.2022.2053449

Zhang, X. Y., Zhang, X. C., Yu, H. Y., Wang, Y., Chen, J., Wang, Y., ... & Huang, S. H. (2021). Respiratory syncytial virus infection of microglia exacerbates SH-SY5Y neuronal cell injury by inducing the secretion of inflammatory cytokines: A Transwell in vitro study. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, *24*(2), 213. https://doi.org/10.22038/ijbms.2020.49193.11263

Zhou, Z., Yan, F., & Liu, O. (2020). Interleukin (IL)-33: an orchestrator of immunity from host defence to tissue homeostasis. *Clinical & Translational Immunology*, *9*(6), e1146. https://doi.org/10.1002/cti2.1146

7. SİMGELER VE KISALTMALAR

ABI3	:	Human ABI gene family member 3
AD	:	Alzheimer
AhR	:	Aril hidrokarbon reseptörü
AM	:	Alveolar makrofaj
ASH	:	Antijen sunan hücre
ASYE	:	Alt solunum yolu enfeksiyonu
Aβ	:	Amiloid-β
Breg	:	Düzenleyici B hücreleri (regulatory B cells)
CD	:	Hücre yüzey antijenleri (cluster of differantiations)
CLEC12B	:	Human C-type lectin domain family 12, member B
CLR	:	C-tipi lektin proteinleri
CPSF	:	Bölünme ve poliadenilasyon spesifik faktör
CXCL10	:	C-x-c motif kemokin ligandı10 (C-x-c motif chemokine ligand 10)
DDIT4L	:	Human DNA damage inducible transcript 4 like
DH	:	Dendritik hücre
dsDNA	:	Çift sarmallı DNA
ER	:	Endoplazmik retikulum
FDA	:	Amerikan gıda ve ilaç dairesi (u.s. food and drug administration)
Foxp	:	Forkhead box P3
FOXP3	:	Forkhead/winged helix transcription faktor 3
GCN2	:	Kinase general control nonderepressible 2
HBV	:	Hepatit B virüsü
HCV	:	Hepatit C virüsü
HIV	:	İnsan immün yetmezlik virüsü
IAV	:	Influenza A virüsü
ICAM-1	:	Hücreler arası adhezyon molekülü 1
IFN	:	İnterferon
IFN-α	:	İnterferon-alfa
IFN-γ	:	İnterferon-gamma
Ig	:	İmmunglobulin
IL	:	İnterlökin
ILC	:	Doğal lenfoid hücreler
ISG	:	İnterferon kaynaklı gen
ITIM	:	Tirozin bağımlı immün reseptör inhibisyon motifi
Kyn	:	Kinürenin
LPS	:	Lipopolisakkarit
mAb	:	Monoklonal antikor
MSC	:	Mezenkimal kök hücre
mTORC	:	Mammalian target of rapamycin complex
MTS	:	Modifiye Tal Skorlaması
NET	:	Nötrofil hücre dışı tuzakları
NF-κB	:	Nükleer faktör kappa beta
NK	:	Natural killer cells (Doğal öldürücü hücreler)

NS	:	Negative Sense ssRNA
pDH	:	Plazmostoid dendritik hücreler (classical dendritic cells)
PI3K	:	Fosfotidilinozitol 3-kinaz
PIAS4	:	Human protein inhibitor of activated STAT4
PP2A	:	Human protein phosphatase 2A
PPP2R4	:	Human protein phosphatase 2A activator regulatory subunit 4
PRR	:	Pattern recognition receptors
RSV	:	Respiratuar sinsityal virüs
SaO_2	:	Saturasyon değeri
SH3	:	Src homology 3
SpO2	:	Oksijen saturasyonu
ST2	:	Suppressor of tumorigenicity 2
STAT	:	Signal transducer and activator of transcription
SUMO	:	Small ubiquitin-related modifier
TGF-β	:	Transforming growth factor beta
Th	:	T helper cells (Yardımcı T hücreler)
TLR:	:	Toll-like receptor (Toll benzeri reseptör)
TSLP	:	Timik stromal lenfopoietin
TNF-α	:	Tümör nekroz faktörü alfa
Treg	:	Düzenleyici T hücre
tRNA	:	Taşıyıcı RNA
Trp	:	Triptofan
ÜSYE	:	Üst solunum yolu enfeksiyonu
WDR3	:	Human WD Repeat-Containing Protein 33
ZFP1	:	Human zinc finger protein 1

8. EKLER

Etik Kurul Kararı

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Akut Bronşiolit Tanısı ve Hastalık Şiddetinin Belirlenmesinde Yeni Markerlerin Rolü**

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2011-KAEK-26
	AÇIK ADRESİ	
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Ferah Budak			
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ				
	YARDIMCI ARAŞTIRMACININ UNVANI/ADI/SOYADI	-Doktora Öğrencisi Muhammed Ali Kızmaz, Araş.Gör.Abdurrahman Şimşek -Doç.Dr.Eren Çağan -Yüksek lisans öğrencisi Tuğçe Bozkurt, Yüksek lisans öğrencisi Ali Eren Işkın, Yüksek lisans öğrencisi Tuğba Şenbuz			
	YARDIMCI ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ				
	DESTEKLEYİCİ	Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Prospektif araştırma			
	ARAŞTIRMANIN YAPILIŞ AMACI	Yüksek lisans tez çalışması			
	ARAŞTIRMANIN BAŞLAMA TARİHİ/ SÜRESİ	28.09.2023 / 2 yıl			
	GÖNÜLLÜ/DOSYA SAYISI	160			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

	Belge Adı	Tarihi	Dili
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR İÇİN BAŞVURU FORMU	04.08.2023	Türkçe
	Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu- Hasta grubu (3 ay-2 yaş çocuk ebeveyn için)	04.08.2023	Türkçe
	Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu-Sağlıklı kontrol grubu (3 ay-2 yaş çocuk ebeveyn için)	04.08.2023	Türkçe

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BÜTÇE FORMU	☒	Tarih: 04.08.2023
	ARAŞTIRICILAR İÇİN TAAHHÜTNAME FORMU	☒	Tarih: 04.08.2023
	PROSPEKTİF ÖZELLİKLİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMA TAAHHÜTNAMESİ	☒	Tarih: 04.08.2023
	İKU klavuzunu okuduğuna dair taahhütname	☒	Tarih: 04.08.2023
	SONUÇ ÖZET RAPORU	☐	
	DİĞER:	☒	Araştırma ilk başvuru ön yazısı (Tarih: 04.08.2023) (Etik kurulunuza iletildiği tarih: 01.09.2023), Biyolojik Materyal Transfer Formu, ilgili kurum izin yazısı, sorumlu araştırmacı özgeçmişi, tüm araştırmacılar tarafından imzalanmış Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi, literatür

Sayfa 1

Etik Kurul Kararı

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Akut Bronşiolit Tanısı ve Hastalık Şiddetinin Belirlenmesinde Yeni Markerlerin Rolü**

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 2023-17/14** **Tarih: 19 Eylül 2023**
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelendi. 1-Araştırmanın başvurusu dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna, 2- Araştırmanın yürütülmesi sırasında Etik kurul kaşesi bulunan "Onam" formlarının kullanılması ve bu formun çalışmaya katılan gönüllülere çalışma hakkında sözlü bilgi verilmesi sonrasında eksiksiz bir şekilde doldurulmasına, 3-Araştırmanın başlama tarihinin bildirilmesi ve araştırma tamamlandığında özet bir sonuç raporunun hazırlanarak kurulumuza iletilmesine, 4-Araştırma protokolünde ve başvuru formunda yapılacak tüm değişiklikler için Etik Kuruldan izin alınması gerektiğinin sorumlu araştırıcılara iletilmesine toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI/ADI SOYADI	Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU

ÜYELER

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Bursa UÜ.Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.ERİ BAŞAĞAN MOĞOL Başkan Yardımcısı	Anesteziyoloji	Bursa UÜ.Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.M.Sertaç YILMAZ Üye	Farmakoloji	Bursa UÜ.Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Hilal ÖZKAN Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Bursa UÜ.Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Yenidoğan BD	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Hasan ARI Üye	Kardiyoloji	Bursa Yüksek İhtisas EAH Kardiyoloji Kliniği	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Alpaslan TÜRKKAN Üye	Halk Sağlığı	Bursa UÜ. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Ozan ÖZ GÜL Üye	İç Hastalıkları Endokr.ve Metab.	BUÜ.Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Endokrinoloji ve Metabolizma BD	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Kağan HUYSAL Üye	Biyokimya	Bursa Yüksek İhtisas EAH Biyokimya	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr. Engin SAĞDİLEK Üye	Biyofizik	Bursa UÜ.Tıp Fakültesi Biyofizik AD	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doktor Öğretim Üyesi Sener ERER KAFA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	Bursa UÜ.Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik AD.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Av. Alanet BAYRAM	Hukuk	Bursa UÜ.Rektörlüğü Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Ayşe ŞEN Üye	Sağlık mesleği mensubu olmayan üye	Serbest Meslek	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunan

Sayfa 2

9. TEŞEKKÜR

En büyük teşekkürümü beni bu günlere getiren, hayatım boyunca aldığım her kararda arkamda duran ve beni destekleyen canım aileme etmek isterim. Annem Nesrin ŞENBUZ'a, babam İbrahim ŞENBUZ'a, ve kardeşim Uğur ŞENBUZ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tez sürecim boyunca sabrı ve özverisi ile her zaman bana destek olan; engin bilgisi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren danışmanım sayın Prof. Dr. Ferah BUDAK ŞENER hocama tüm emeklerinden dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürecimde önemli katkıları olan bilimselliği ile bizlere örnek olan İmmünoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Haluk Barbaros ORAL'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmamdaki, akut bronşiolit vakalarına ait örneklerin temini sürecindeki yardımlarından ve desteklerinden dolayı Eren ÇAĞAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmam boyunca bana yardımda bulunan, bilgileriyle ve destekleriyle bana yol gösteren, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum; çalışma arkadaşlarımdan başta Abdurrahman ŞİMŞEK olmak üzere Muhammed Ali KIZMAZ'a, Tuğçe BOZKURT'a ve Ali Eren IŞKIN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam boyunca immünoloji alanındaki bilgisiyle, hoşgörüsüyle, sıcakkanlılığıyla ve kibarlığıyla bizlere katkılar sağlayan Figen AYMAK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Bursa Uludağ Üniversitesi İmmünoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında çalışan Fatma GÜN, Fatmanur ALİBAZ, Deniz GÜLKAYA, Özge AKTAŞ, Halime KOÇDEMİR'e ve bu yolda bana en büyük desteği sağlayanlardan biri olarak anabilimdalı sekreterimiz Sabriye SÖNMEZ'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak bu çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından TYL-2024-1779 numaralı proje ile desteklenmiştir. Projeye verdiği destekten ötürü BUÜ BAP Birimine teşekkürlerimizi sunarız.

Tuğba ŞENBUZ
Aralık 2024

10. ÖZGEÇMİŞ

AD-SOYAD: Tuğba ŞENBUZ

EĞİTİM:
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ, 2022-Halen
Yüksek Lisans: İmmünoloji-Tıp Fakültesi
Bursa, TÜRKİYE
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ, 2017-2021
Lisans: Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü- Fen Fakültesi
Bursa, TÜRKİYE

SERTİFİKALAR:

Ekim, 2022: 5th International Molecular Immunology and Immunogenetics Congress (MIMIC-V), İzmir, Türkiye

BİLDİRİLER:
Sözlü Sunum

Bozkurt, T., Şimşek, A., Kızmaz, M. A., Çağan, E., Köse, H., Işkın, A. E., **Şenbuz, T** (2022). Regulation of Humoral Immune Response Differs from COVID-19 in MIS-C cases. 8. Klinik İmmünoloji Kongresi, Antalya, Turkey

Bozkurt, T., Şimşek, A., Kızmaz, M. A., Çağan, E., Köse, H., Işkın, A. E., ... **Şenbuz, T.**(2023). ADA izoenzimleri COVID-19'da Makrofajları Nasıl Yönlendiriyor? 7. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi ve 4. Ulusal Viroloji Günleri , Antalya, Turkey

Poster Sunum

Şenbuz, T., Kızmaz, M. A., Şimşek, A., Bozkurt, T., Tezcan, G., Işkın, A. E., ... Budak, F.(2022). Regulation of NLRP3 inflammasome-related gene expressions in the progression to chronicity in brucellosis with bone joint involvement. 5th International Molecular Immunology and Immunogenetics Congress, İzmir, Turkey

Işkın, A. E., Şimşek, A., Kızmaz, M. A., Bozkurt, T., Çağan, E., Köse, H., ... **Şenbuz, T.**(2022). COVID-19'da İmmün Sistem Hücrelerden Kökenlenen Eksozomların Değişimi. . 8. Klinik İmmünoloji Kongresi, Antalya, Turkey

Işkın, A. E., Şimşek, A., Kızmaz, M. A., Bozkurt, T., Çağan, E., Köse, H., ... **Şenbuz, T.**(2022). Altered Immune Cell-Derived Exosomes in COVID-19. 5th International Molecular Immunology and Immunogenetics Congress, İzmir, Turkey

Şimşek, A., Kızmaz, M. A., Bozkurt, T., Çağan, E., Işkın, A. E., **Şenbuz, T.,** ... Budak, F.(2022). MIS-C ve COVID-19'da Yardımcı (Th) ve Sitotoksik T Hücre (Tc) Alt Gruplarındaki Farklılıklar. 8. Klinik İmmünoloji Kongresi, Antalya, Turkey

Kızmaz, M. A., Şimşek, A., Bozkurt, T., Çağan, E., Köse, H., Işkın, A. E., ... **Şenbuz, T.**(2022). Sitotoksik T ve Treg hücre alt grupları ile Tükenmiş (exhausted) T hücrelerinin MIS-C patogenezindeki rolleri. . 8. Klinik İmmünoloji Kongresi Antalya, Turkey

Kızmaz, M. A., Şimşek, A., Bozkurt, T., Çağan, E., Köse, H., Işkın, A. E., ... **Şenbuz, T.**(2022). The role of cytotoxic T and Treg cell subsets and exhausted T cells in the pathogenesis of MIS-C. 5th International Molecular Immunology and Immunogenetics Congress, İzmir, Turkey

Bozkurt, T., Şimşek, A., Kızmaz, M. A., Çağan, E., Köse, H., Işkın, A. E., ... **Şenbuz, T.**(2022). Poorly regulated humoral immune responses in MIS-C. 5th International Molecular Immunology and Immunogenetics Congress, İzmir, Turkey