



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA Y KSEK İHTİSAS SAğLIK UYGULAMA ve
ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK SAğLIğI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SOLUNUM YOLU VİR ÜSLERİ GEÇİRGEN BAğIRSAK
SENDROMUNA YOL AÇAR MI?

Dr. Şeyma Nur KARATAŞ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

BURSA / 2024



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS SAĞLIK UYGULAMA ve
ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SOLUNUM YOLU VİRÜSLERİ GEÇİRGEN BAĞIRSAK
SENDROMUNA YOL AÇAR MI?

Dr. Şeyma Nur KARATAŞ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Kaan DEMİRÖREN

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

BURSA / 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	ii
ŞEKİL LİSTESİ	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. AKUT BRONŞİOLİT.....	3
2.1.1. Patofizyoloji.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etiyoloji.....	4
2.1.4. Klinik.....	5
2.1.5. Tanı.....	6
2.1.6. Tedavi.....	7
2.2. BAĞIRSAK ANATOMİSİ ve FİZYOLOJİSİ.....	9
2.3. BAĞIRSAK BARIYERİ.....	10
2.3.1. Bağırsak Bariyerinin Bozulması.....	14
2.4. ZONULİN.....	17
2.4.1. Zonulin ve Hastalıklar.....	18
2.5. HUMAN THYMUS EXPRESSED CHEMOKİNE (TİMUSUN EKSPRESE ETTİĞİ KEMOKİN).....	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM	23
3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ.....	23
3.2. ÇALIŞMADAN HARİÇ TUTMA KRİTERLERİ.....	23
3.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ.....	23
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	27
4.BULGULAR	28
5.TARTIŞMA	48

6. SONUÇLAR	62
7. KAYNAKLAR.....	63
8. ÖZGEÇMİŞ.....	71
9. EKLER.....	73



TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecimde, bilgi ve tecrübelerini paylaşan, değerli vaktini ayırarak destek ve yardımlarını esirgemeyen, tez danışmanım saygıdeğer Doç. Dr. Kaan DEMİRÖREN hocama,

Tezimin her aşamasında ve asistanlık sürecimde her zaman yol gösteren değerli Doç. Dr. Eren ÇAĞAN hocama,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini aktaran kıymetli hocalarım Prof. Dr. Betül ORHANER, Doç. Dr. Elif GÜLER KAZANCI, Doç. Dr. İpek GÜNEY VARAL, Doç. Dr. Özlem KARA, Doç. Dr. Sevil YILDIZ, Doç. Dr. Cengiz HAVALI, Doç. Dr. Gaffari TUNÇ, Doç. Dr. Arzu EKİCİ'ye,

Asistanlığım süresince bilgi ve fikirleriyle desteklerini hissettiğim, kıymetli başasistanlarımız Uzm. Dr. Nevin KILIÇ ve Uzm. Dr. Muharrem BOSTANCI' ya, yan dal uzmanlarımız Dr. Okan AKACI, Dr. Bilgen IŞIK, Dr. Hamide MELEK, Dr. Havva Hasret DEMİR, Dr. Tolga AKBAŞ'a

Tezimin çalışma aşamasında değerli yardımları için Prof. Dr. Ferah BUDAK ve Uludağ Üniversitesi İmmünoloji Ana Bilim Dalı ekibine,

Asistanlık süresince birçok zorluğun üstesinden beraber geldiğimiz, Begüm BODUR, Pınar KURT, Gamze GÜR başta olmak üzere asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olup her alanda desteğini gösteren benim için çok değerli canım ailem ve sevgili eşim Mesut KARATAŞ'a,

Sevgilerimi, minnettarlığımı ve teşekkürlerimi sunarım ...

Dr. Şeyma Nur KARATAŞ

KISALTMALAR

AMP: Antimikrobiyal proteinler

ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu

ÇH: Çölyak hastalığı

CRP: C-reaktif protein

CXCR-3: Kemokin reseptörü 3

DH: Dentritik hücre

EBH: Enflamatuvar bağırsak hastalığı

GALT: Gut-Associated Lymphoid Tissue (Bağırsakla ilişkili lenfoid doku)

GİS: Gastrointestinal sistem

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

IL: İnterlökin

IFN- γ : İnterferon-gama

iMPV: İnsan metapnömovirüs

JAM: Junctional Adhesion Molecule (Bağlantısal yapışma molekülü)

MTS: Modifiye Tal skorlaması

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

RA: Romatoid artrit

RSV: Respiratuar sinsityal virüs

RV: Rinovirüs

SIgA: Salgısal immünoglobulin A

TECK: Thymus expressed chemokine (Timusun eksprese ettiği kemokin)

TJ: Tight junction (Sıkı bağlantı)

TLR: Toll like reseptör

TNF- α : Tümör nekrozis faktör-alfa

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Bronşiolit etiyolojisindeki virüslerin görülme oranları.....	5
Şekil 2.2. Bronşiolit akciğer grafi bulguları.....	6
Şekil 2.3. İnce bağırsak mikroskopik görüntüsü.....	9
Şekil 2.4. Bağırsak mukozal bariyerinin bileşimi.....	12
Şekil 2.5. Sıkı bağlantılar.....	14
Şekil 2.6. Kronik enflamatuvar hastalığa yol açan olaylar zinciri.....	15
Şekil 2.7. İnsan vücudunda mukozal kemokinlerin eksprese edildikleri bölgeler.....	21
Şekil 3.1. ELISA kit reaktifleri.....	24
Şekil 3.2. ELISA plağında maviden sarıya renk değişimi.....	26
Şekil 3.3. Spektrofotometre cihazında okutma.....	26
Şekil 4.1. Hasta grubunda sayısal verilerin karşılaştırılması.....	30
Şekil 4.2. Çalışma grubuna göre cinsiyet dağılımı.....	31
Şekil 4.3. Hasta gruplarında korelasyon analiz sonuçları.....	35
Şekil 4.4. Tüm gruplarda sayısal verilerin karşılaştırılması.....	40
Şekil 4.5. Tüm gruplarda korelasyon analiz sonuçları.....	45

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Bronşiolit şiddetini değerlendirmek için Modifiye Tal skorlaması.....	7
Tablo 3.1. Zonulin için standart dilüsyonlar.....	25
Tablo 3.2. TECK için standart dilüsyonlar	25
Tablo 4.1. Gruplara göre yaş dağılımları	28
Tablo 4.2. Yaş dağılımının post-hoc test sonuçları	28
Tablo 4.3. Hasta grubunda sayısal verilerin karşılaştırılması	29
Tablo 4.4. Gruplar arası cinsiyet dağılımının karşılaştırılması.....	31
Tablo 4.5. Hasta grupları arasında kategorik verilerin karşılaştırılması	32
Tablo 4.6. Akut bronşiolit şiddetinde risk faktörlerinin değerlendirilmesi	33
Tablo 4.7. Hasta gruplarında korelasyon analiz sonuçları	34
Tablo 4.8. Yeterli anne sütü alan ve almayan hastalar arasında sayısal verilerin karşılaştırması.....	38
Tablo 4.9. Prematür ve matür doğum öyküsü olan hastalarda sayısal verilerin karşılaştırması.....	38
Tablo 4.10. Çalışma grupları arasında sayısal verilerin karşılaştırılması	39
Tablo 4.11. Hasta ve kontrol grubunda zonulin ve TECK düzeylerinin karşılaştırması.....	42
Tablo 4.12. Çalışma grubunda; yaş kategorilerine göre zonulin ve TECK düzeylerinin karşılaştırması.....	42
Tablo 4.13. Yaş gruplarına göre zonulin ve TECK düzeylerinin post hoc analiz sonuçları.....	43
Tablo 4.14. Kontrol grubunda, yaş kategorilerine göre zonulin ve TECK düzeylerinin karşılaştırması.....	43
Tablo 4.15. Kontrol grubunda, yaş kategorilerine göre zonulin ve TECK düzeylerinin post hoc analiz sonuçları.....	43
Tablo 4.16. Bir yaş üzeri anne sütü alımına göre zonulin ve TECK düzeylerinin karşılaştırılması	44
Tablo 4.17. Tüm gruplarda korelasyon analiz sonuçları.....	44

ÖZET

Amaç: Bağırsak duvarında geçirgenliğin artması birçok alerjik ve otoenflamatuvar hastalığa yol açmaktadır. Gliadin başta olmak üzere, çevresel toksinlerin ve mikroorganizmaların bağırsak duvarında enflamasyon ve hasarlanmaya yol açarak geçirgen bağırsak sendromuna yol açtığı bilinmektedir. Zonulin bağırsak epiteli arasındaki sıkı bağlantıların ana düzenleyicisidir ve aynı zamanda artan bağırsak geçirgenliğinin göstergesidir. Bağırsakta meydana gelen hasarlanma çoğunlukla enflamasyon ile ilişkilidir. Thymus expressed chemokin (TECK) ise esas olarak mukozal immünitede görevli yeni keşfedilen bir kemokindir. Otoenflamatuvar hastalıkların geçirgen bağırsak sendromu ile ilişkisinin anlaşılmasından sonra, geçirgen bağırsak sendromuna yol açan nedenlerin tespit edilmesi ve insanların bu çevresel nedenlerden uzak tutulmaya çalışılması aynı zamanda bağırsak geçirgenliğini azaltmaya yönelik tedaviler güncel konular haline gelmiştir. Bu çalışmada, solunum yolu virüslerinin geçirgen bağırsak sendromuna yol açıp açmadığını, zonulin ve TECK düzeyinin hastalık şiddeti ile korele olup olmadığını ve bir tedavi hedefi olabilecek zonulin ve TECK'in bu duruma olan katkısını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine Ekim 2023-Nisan 2024 tarihleri arasında başvuran 1-24 ay yaşında akut bronşiolit tanısı alan hastalar çalışma grubu olarak, aynı dönemde tamamen sağlıklı, ek hastalığı olmayan, sağlam çocuk polikliniğine başvuran çocuklar kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Hasta grubu Modifiye Tal skoru kullanılarak hafif ve orta- ağır olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hem hasta grubundan hem de sağlıklı gruptan elde edilen serum örneklerinden ELISA yöntemi ile zonulin ve TECK düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: Çalışmaya hafif ve orta-ağır olarak gruplanan, her bir grupta 40 hasta bulunan 80 bronşiolit tanılı hasta ile kontrol grubu olarak 40 sağlıklı çocuk dahil edildi. Laboratuvar verileri elde edildikten sonra çalışma kitlerinin ölçüm duyarlılığının altında veya üstünde değerlere sahip olan ve/veya aşırı uç değerleri olan ikisi kontrol grubundan, ikisi de hastalık grubundan olmak üzere dört hasta çalışma dışında bırakıldı ve 116 olgu üzerinden çalışma tamamlandı. Katılımcıların yaş ortalaması $9,9 \pm 6,9$ aydı. Yaş dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı

fark tespit edildi ($p<0.001$). Katılımcıların çoğunluğu erkeklerden oluşurken (%56,9), cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.14$). Tüm gruplar üzerinde yapılan korelasyon analizinde zonulin ve TECK arasında pozitif yönlü orta-yüksek düzeyde korelasyon saptandı. Hastalar 0-6 ay, 7-12 ay ve 13-24 ay olarak kategorize edildiğinde zonulin düzeyinin ilk altı ayda en düşük olduğu, ikinci altı ayda maksimum seviyeye ulaştığı sonraki dönemde tekrar azaldığı bulundu ($p<0.001$). TECK için de benzer şekilde anlamlı farklılıklar saptandı. Gruplar arasında zonulin değerlerinin post-hoc analizinde farklılığın orta-ağır ile kontrol grubu arasındaki farktan kaynaklandığı, kontrol grubunda zonulin düzeylerinin orta-ağır gruba göre oldukça yüksek olduğu bulundu. Gruplar arasında TECK düzeyinde istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Bronşiolite neden olan solunum yolu virüsleri ile karşılaşma sırasında zonulin ve TECK düzeylerinde artış olmadığı, yaşamın ikinci altı ayında zonulin ve TECK düzeyinin en yüksek düzeyde olduğu, zonulin ve TECK arasında pozitif yönlü yüksek düzeyde korelasyon olduğu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Akut bronşiolit, Bağırsak geçirgenliği, Mukozal İmmünite, TECK, Zonulin

ABSTRACT

Objective: Increased permeability of the intestinal wall leads to many allergic and autoinflammatory diseases. Environmental toxins and microorganisms, particularly gliadin, are known to cause inflammation and damage to the intestinal wall, leading to leaky gut syndrome. Zonulin is the main regulator of tight junctions between the intestinal epithelium and is also a marker of increased intestinal permeability. Damage to the gut is often associated with inflammation. Thymus-expressed chemokine (TECK) is a newly discovered chemokine mainly involved in mucosal immunity. After the understanding of the relationship between autoinflammatory diseases and leaky gut syndrome, identifying the causes of leaky gut syndrome and trying to keep people away from these environmental causes as well as treatments to reduce intestinal permeability have become current issues. In this study, we aimed to evaluate whether respiratory viruses cause leaky gut syndrome, whether zonulin and TECK levels correlate with disease severity, and the contribution of TECK which may be a therapeutic target to this condition.

Materials and Methods: Patients aged 1-24 months diagnosed with acute bronchiolitis, who were admitted to the Department of Pediatrics at the University of Health Sciences, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, between October 2023 and April 2024, were included in the study. Healthy children without any additional diseases, who were admitted to the healthy children outpatient clinic during the same period, were included as the control group. The patient group was divided into two groups, mild and moderate-severe, using the Modified Tal score. The levels of zonulin and TECK in serum samples obtained from both the patient group and the healthy group were measured using the ELISA method.

Results: The study included 80 patients diagnosed with bronchiolitis, with 40 patients in each group categorized as mild and moderate-severe, and 40 healthy children as the control group. After obtaining laboratory data, four patients—two from the control group and two from the disease group—who had values below or above the measurement sensitivity of the study kits and/or extreme values were excluded from the study. The study was completed with 116 patients. The mean age of the participants was 9.9 ± 6.9 months, and a statistically significant difference was found

between the groups in terms of age distribution ($p < 0.001$). The majority of the participants were male (56.9%), and no statistically significant difference was found between the groups in terms of gender distribution ($p = 0.14$). In the correlation analysis performed on all groups, a positive moderate-high correlation was found between zonulin and TECK. When the patients were categorized as 0-6 months, 7-12 months, and 13-24 months, it was found that the zonulin level was the lowest in the first six months, reached the maximum level in the second six months, and tended to decrease again in the following period ($p < 0.001$). Similarly, significant differences were also detected for TECK. In the post-hoc analysis of zonulin values between the groups, it was found that the difference was due to the difference between the moderate-severe and the control group, and zonulin levels in the control group were significantly higher than in the moderate-severe group. There was no statistically significant difference in TECK level between the groups.

Conclusion: It was found that zonulin and TECK levels did not increase during exposure to respiratory viruses causing bronchiolitis. Zonulin and TECK levels were highest in the second six months of life, and there was a high positive correlation between zonulin and TECK.

Keywords: Acute bronchiolitis, Intestinal permeability, Mucosal immunity, TECK, Zonulin

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Akut bronşiolit genellikle yaşamın ilk yılında görülen bir hastalıktır; bir yaşından küçük bebeklerin %2-3'ü her yıl bronşiolit nedeniyle hastaneye yatırılmaktadır (1, 2). Tüm solunum virüsleri bronşiolite yol açabilir, vakaların %95'inde viral bir etiyoloji belirlenebilir ve en sık etiyolojik ajan respiratuar sinsityal virüstür (RSV) (3-5). Bronşiolitlerdeki enflamasyon; peribronşial infiltrasyon, submukoza ve adventisya ödemi ile karakterizedir (6). Hasar, solunum yolu epitelinde doğrudan viral bir etkiye veya dolaylı olarak immün yanıtın uyarılmasına bağlı olarak meydana gelebilir (7, 8).

Akut bronşiolit tanısı klinik olarak konulmaktadır, hastalık şiddetini değerlendirmek için birçok skorlama geliştirilmiştir. En yaygın kullanılanı ise Modifiye Tal skorlamasıdır (MTS) (9).

Bağırsak mukozal bariyeri, potansiyel olarak zararlı maddelere ve mikrobiyal ajanlara karşı ana savunma hattı olarak işlev görür ve temel olarak fiziksel, kimyasal, immün ve mikrobiyal bariyerlerden oluşur (10, 11). Fiziksel bariyerlerin temelini oluşturan sıkı bağlantılar, fizyolojik ve patolojik durumlarda birçok fonksiyona sahip bağırsak epitelinin dinamik yapıları olarak kabul edilmektedir (12). Hücreler arası sıkı bağlantıların bilinen tek fizyolojik modülatörü olan zonulinin up-regülasyonuna sekonder bariyer fonksiyonunun kaybı, diyet ve mikrobiyal antijenlerin kontrolsüz akışına yol açar (13). Artan bağırsak geçirgenliğinin, alerjik, otoimmün ve metabolik hastalıklar da dahil olmak üzere kronik enflamatuvar hastalıkların patogeneğinde genetik yapı ve çevresel tetikleyicilerle birlikte tamamlayıcı bir unsur olduğu düşünülmektedir (13-15). Artan bağırsak geçirgenliği yani zonulin salınımı; romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus, Tip 1 diyabet, çölyak hastalığı (ÇH), enflamatuvar bağırsak hastalığı (EBH), multiple skleroz, ankilozan spondilit, obezite, otizm gibi birçok hastalıkların gelişiminde rol oynar (15, 16).

Thymus expressed chemokin (TECK); enfeksiyonun ve doku hasarının kontrolünde rol alan enflamatuvar kemokinlerdendir (17). TECK'in otoimmün hastalıklar ve kardiyovasküler hastalık, hepatit, RA, EBH ve astım gibi çeşitli enflamatuvar hastalıklarda rolü olduğu düşünülmektedir (18).

Bu alışma akut bronşiolit etiyolojisindeki solunum yolu virüslerinin, alerjik ve otoimmün hastalık gelişiminde rolü olduğu düşünölen artmış bağırsak geçirgenliğine yol açıp açmadığının, zonulin ve TECK ile hastalık şiddeti arasında korelasyon olup olmadığının ve aynı zamanda bir tedavi hedefi olabilecek zonulin ve TECK'in bağırsak geçirgenliğindeki fonksiyonunun tespit edilmesi için planlandı. Bağırsak geçirgenliğinin artışına yol açacak mikroorganizmaları tespit ederek insan bulaşının engellenmesinin, hem primer hastalık ve komplikasyonlarını önlemek hem de geç dönemde alerjik ve otoenflamatuvar hastalık gelişimini engellemek için önemli bir strateji olacağı vurgulanmak istendi.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT BRONŞİOLİT

Akut bronşiolit terimi, çeşitli viral alt solunum yolu enfeksiyonlarının (ASYE) neden olduğu klinik bir tabloyu tanımlamak için kullanılır (19).

Solunum yolu virüsleri, küçük hava yollarının epitel hücrelerini istila eder ve sonuç olarak aşırı mukus üretimine, epitel hücrelerinde ödeme, bronşiollerin tıkanmasına, farklı derecelerde bronkospazm ve hava hapsine neden olurlar, bu da bronşiolit tablosunun oluşmasına yol açar (20).

Akut bronşiolit genellikle yaşamın ilk yılında görülen bir hastalıktır; bir yaşından küçük bebeklerin %2-3'ü her yıl bronşiolit nedeniyle hastaneye yatırılmaktadır (1, 2). Tüm solunum virüsleri bronşiolite yol açabilir, ancak vakaların %50'sinden fazlasında RSV başlıca etkindir (5). Üç yaşına gelindiğinde neredeyse tüm çocuklar RSV enfeksiyonunun serolojik kanıtlarına sahiptir (1, 6). Enfeksiyonun uzun süreli koruyucu bağışıklık oluşturmaması nedeniyle reenfeksiyon yaygındır (1).

Yenidoğan için transplental yol ile kazanılmış maternal anti-RSV IgG antikorları kısmi koruma sağlayabilir. Anneden daha az immünoglobulin geçişi olan prematürelere dışında maternal immünoglobulinler yaşamın ilk 4-6 haftasında RSV enfeksiyonunun daha hafif seyirde ve daha az sıklıkta görülmesinin sebebi olabilir (6).

2.1.1. Patofizyoloji

Bronşiolit, ekspirasyon sırasında küçük hava yollarının obstrüksiyonu ve kollabe olması nedeni ile ortaya çıkar. Bebekler bronşiol boyutlarının daha küçük olması sebebiyle hava yolu obstrüksiyonuna eğilimlidirler (6).

Enfeksiyon üst solunum yollarında başlayarak birkaç gün içinde alt solunum yollarına yayılır (6). Bronşiolit; bronş ve bronşiollerde enflamasyon ve ödem, artmış mukus üretimi ve hava yolu epitel hücrelerinin nekrozu ile karakterizedir (6, 8). Hasar, solunum yolu epitelinde doğrudan viral bir etkiye veya dolaylı olarak immün yanıtların uyarılmasına bağlı olarak meydana gelebilir (7, 8). Bu değişiklikler sonucunda oluşan mukus tıkaçları, bronşiollerin tıkanmasına neden olur ve bunun sonucunda distal akciğer dokusunun hiperenflamasyonu ve kollapsı meydana gelir (6).

Küçük hava yolu geçişlerindeki direnç hem inspiryumda, hem ekspiryumda artar. Ancak ekspiryum esnasında hava yolu çapının daha küçük olması nedeniyle

tıkanıklık ekspiratuvar hışıltıya, hava hapsine ve akciğerlerde aşırı havalanmaya yol açar (19). Hipoksemi, ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğunun bir sonucudur (7, 8, 19).

2.1.2. Epidemiyoloji

Bronşiolit tipik olarak bebekleri ve iki yaşından küçük çocukları, özellikle sonbahar ve kış aylarında etkiler (21). Bronşiolit mevsimsel bir enfeksiyondur ve genellikle ılıman kuzey yarımkürede Ekim sonlarında başlar, Ocak- Şubat aylarında zirveye ulaşır ve Nisan ayında sona erer (8). RSV dünya çapında yaygın bir virüstür ve yılda yaklaşık 4-5 ay süren epidemiler şeklinde görülür (6, 8). Bu salgınların süresi ve zirve dönemi değişiklik gösterse de bir ülke içinde yıldan yıla tutarlıdır. Soğuk veya yağmurlu aylarda özellikle nüfusun yoğun olduğu bölgelerdeki kapalı mekanlardaki kalabalık viral bulaşmayı kolaylaştıran bir faktör olabilir (8).

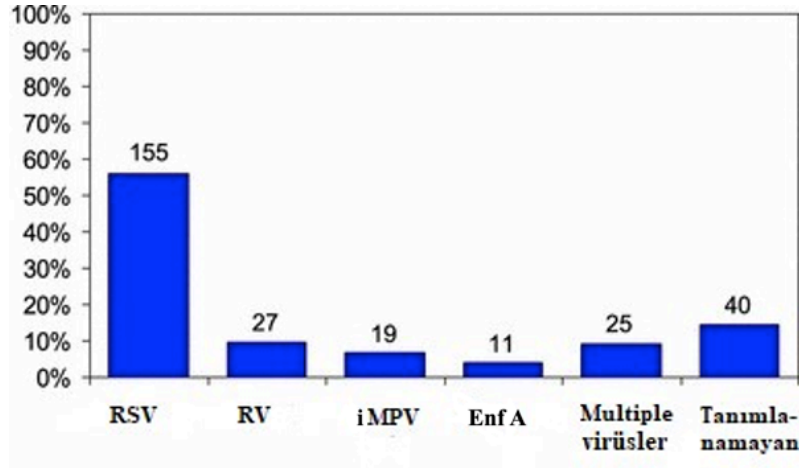
Hastaneye yatış oranı; bölge, cinsiyet, sosyoekonomik düzey, tütün maruziyeti, gebelik yaşı ve ailede atopi öyküsüne bağlı olarak değişebilir (6). Çevresel tütün dumanına maruz kalma RSV'ye bağlı yatış ve hastalık şiddeti riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (8). Anne sütü almayanlarda da benzer bir risk bulunmuştur (19).

Bronşiolit erkeklerde kızlardan 1,5-2 kat daha fazla görülmektedir (6). Diğer solunum yolu viral enfeksiyonlarında olduğu gibi, ciddi RSV bronşioliti riski erkeklerde kızlardan daha fazladır. Bu farklılığın akciğer ve hava yolu gelişimindeki farklılıklardan ve genetik faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (8).

2.1.3. Etiyoloji

Bronşiolit, genellikle akut viral bir hastalığın neden olduğu bronşiol iltihaplanmasıdır (2). Yapılan araştırmalarda bronşiolit tanısı konan çocukların %93-96,1'inde etken olarak en az bir virüs tespit edilmiştir (3, 4).

RSV, bronşiolit ile ilişkili en yaygın virüstür, ardından rinovirüs (RV), paraenfluenza virüs, insan metapnömovirüs (iMPV), enfluenza virüs (Enf A), adenovirüs, koronavirüs ve bocavirüs diğer etkenler olarak sıralanabilir (Şekil 2.1) (1, 7, 20, 22).



Şekil 2.1. Bronşiolit etiyolojisindeki virüslerin görülme oranları (23).

İki yaşından küçük çocuklarla ilgili prospektif çok merkezli veriler, acil servise bronşiolit nedeniyle başvuranlarda RSV'nin en yaygın etiyoloji olduğunu net bir şekilde göstermektedir. Ancak aynı zamanda rinovirüsün neredeyse her altı çocuktan birinde görüldüğünü de ortaya koymuştur (23). Farklı çalışmalarda, RSV'nin bronşiolit olgularının %50-80'inden sorumlu olduğu gösterilmiştir (19, 24).

2.1.4. Klinik

Bronşiolit tanısı klinik belirtilere dayanır ve bu nedenle bir klinisyenin, küçük çocuklarda viral ASYE belirtilerini ve semptomlarını iyi tanıması gerekir. Tepe insidans genellikle 3-6 ay arasında görülür (8). Maruziyetten ilk semptoma kadar geçen inkübasyon süresi yaklaşık 3-5 gündür (6).

Bronşiolit, rinore gibi üst solunum yolu semptomları ile başlar ve ardından üç-beş günde şikayetlerin zirve yaptığı görülür (6, 8). Rinore ardından inatçı öksürük, takipne, göğüs duvarında çekilmeler, yaygın raller ve hırıltılı solunum gelişir (8, 20). Hastalık hafifse öksürük ve hırıltı olabilir ancak daha ileri aşamaya ilerlemez. Ancak hastalık ilerlerse öksürük ve hırıltı kötüleşir; hava açlığı ile birlikte artmış solunum hızı, interkostal ve subkostal çekilmeler ve periferik siyanoz ortaya çıkar (6).

Bronşiolitin ayırt edici bir özelliği, klinik durumun; solunum yollarındaki mukusun öksürmeyle temizlenmesiyle, uyku ve ajitasyon durumuna göre gün içinde değişiklik gösterebilmesidir. Burun tıkanıklığı da klinik değerlendirmeyi zorlaştırabilir. Nazal aspirasyon, hangi bulguların gerçekten alt solunum yollarından geldiğini belirlemede yardımcı olabilir (8).

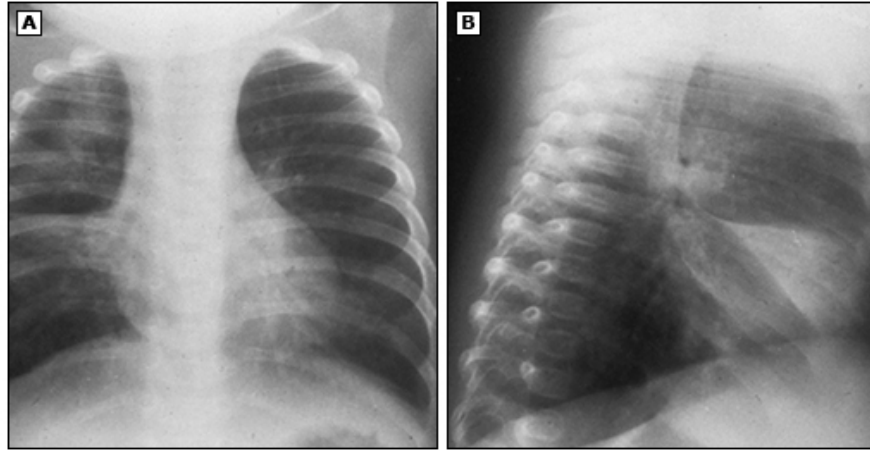
Akut bronşiolit nedeniyle hastaneye yatırılan çocukların çoğu stabil bir seyir gösterir, ancak hastaların yaklaşık %2-6'sı pediatrik yoğun bakım ünitesine yatış gerektirir ve hastaneye yatışların %2-3'ü invaziv mekanik ventilasyon gerektirir (25).

Çeşitli risk faktörleri, bronşiolit şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek risk olarak kabul edilen durumlar arasında immün yetmezlik, nöromusküler bozukluklar, prematüre kronik akciğer hastalığı ve hemodinamik açıdan anlamlı konjenital kalp hastalığı yer alır. Küçük bebekler (<2-3 aylık) ve erken doğum öyküsü olanlar (özellikle <32 haftalık gebelik) progresyon açısından yüksek risk altındadırlar ve ek klinik bulgular olmaksızın sadece apne ile başvurabilirler (8).

2.1.5. Tanı

Bronşiolit esas olarak klinik bir tanıdır (6). Hastalığın tanısı ve ciddiyeti, hastanın mevcut hastalık öyküsü alındıktan sonra ve klinik belirtileri sorgulandıktan sonra belirlenmelidir (2). Yılın hangi mevsiminde olduğu, evde yaşayan bireylerde soğuk algınlığı olup olmadığı ve çocuğun yaşı gibi faktörler, tanıya yardımcı olabilecek veriler arasındadır (6).

Akciğer grafileri, yalnızca başvuru kliniği bronşiolit için tipik olmayan hastalarda düşünülmelidir (8). Bronşiolit nedeniyle yatış gerektiren hastaların akciğer grafilerininin yaklaşık %30'unda normal bulgular görülürken, %70'inde bronşiolit ile uyumlu bulgular görülür (Şekil 2.2) (6).



Şekil 2.2. Bronşiolit akciğer grafi bulguları

Yamalı atelettazi (özellikle sağ orta lobda), hava bronkogramları ile bilateral peribronşial infiltrasyonlar, diyaframın düzleşmesiyle birlikte akciğerlerin aşırı havalanması bronşiolit için tipik akciğer grafisi bulgularıdır (26, 27).

Nazofarenkste solunum virüslerini tespit etmek için PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) kullanılabilir, ancak virolojik testler genellikle tedavide yardımcı olmaz ve sonuçları öngörmeye yetersiz kalabilir. Bu nedenle birçok ulusal kılavuz, bronşiolitte virolojik testlerin rutin kullanımını önermemektedir (8). Kan ve idrar testleri, bronşiolitin tanısal değerlendirilmesinde rutin olarak önerilmemektedir (6, 8). Ciddi solunum sıkıntısı belirtileri olmadıkça rutin olarak kan gazı ölçümü yapılmasına gerek yoktur (8).

Pediyatrik popülasyonda akut bronşiolitin ciddiyetini laboratuvar testleri veya solunum fonksiyon testleri kullanarak değerlendirmek zordur, bu nedenle klinik değerlendirilerek bir çok skorlama geliştirilmiştir, en yaygın kullanılanı ise MTS'dir (Tablo 2.1) (9).

Tablo 2.1. Bronşiolit şiddetini değerlendirmek için Modifiye Tal skorlaması (9, 28).

SKOR	Solunum Sayısı 6 ay üzeri	Solunum Sayısı 6 ay altı	Wheezing	SpO ₂	Yardımcı Solunum Kaslarının Kullanımı
0	<30	<40	Yok	>95	Yok
1	31-45	41-55	Sadece inspiryumda	92-94	Hafif İnterkostal Çekilme
2	46-60	56-70	Steteskop ile duyulan inspiryum ve ekspiryumda	90-91	Orta İnterkostal Çekilme
3	>61	>71	Steteskopsuz duyulan inspiryum ve ekspiryumda	<89	Belirgin interkostal çekilme, baş hareketi, trakeal çökme

Hafif (toplam puan ≤ 5), orta (puan 6 ile 10 arasında) veya şiddetli (puan ≥ 11) olarak tanımlanmıştır.

2.1.6. Tedavi

Akut bronşiolitin yönetimi genellikle destekleyicidir, çünkü hastanede kalış süresi veya yoğun bakım ünitesine transfer gibi önemli klinik sonuçları değiştirmede hiçbir tıbbi tedavinin etkili olduğu gösterilememiştir (7). Komplike olmayan bronşiolit vakalarının tedavisi semptomatik tedavi ile sınırlıdır (6). Solunum yetmezliği belirtileri ve mekanik ventilasyon ihtiyacı için yakın izlem gereklidir (2).

Hipoksik bebeklerde nazal kanül veya yüz maskesi ile oksijen uygulanmalıdır (7). Oksijen saturasyonu sürekli olarak %92'nin altında olmadıkça ek oksijen rutin olarak verilmemelidir (29, 30).

Hipertonik salin nebulizasyonları tedavide yardımcı olabilmektedir (2). Ateş gelişirse antipiretikler verilebilir. Bir yaşından küçük çocuklarda bronkodilatörlere yanıt öngörülemez; semptom günlerini, yatış oranlarını veya kalış sürelerini kısaltmamaktadır (2, 8, 19). Sistemik steroidler ve rasemik epinefrin de önerilmemektedir. Antibiyotikler sadece bronşiolite ek olarak sekonder bakteriyel enfeksiyon varsa kullanılmalıdır (2).

Hidrasyon ve aspirasyon, destekleyici tedaviler olarak önerilmektedir (8). Sık sık oral ve nazal sekresyonların temizlenmesi solunum sıkıntısını hafifletir, solunum iç yükünü azaltır, beslenmeyi arttırır. Ancak derin trakeal aspirasyonun ek yararı kanıtlanmadığı için aspirasyon orofarenks ve burunla sınırlı tutulmalıdır (19). Bebekler, burun tıkanıklığı ve artan nefes alma zorluğu nedeniyle beslenmede güçlük çekebilirler; bu nedenle hidrasyon, tedavinin temeli olmaya devam etmektedir. Ortalama hastanede kalış süresi, yoğun bakım ünitesine yatış, ventilatör desteği ihtiyacı açasından nazogastrik sonda ile sıvı uygulamasına kıyasla intravenöz sıvıların hiçbir yararı olmadığı gösterilmiştir (8). Ancak takipne nedeniyle emmenin zorlaştığı durumlarda yardımcı olabilir (6).

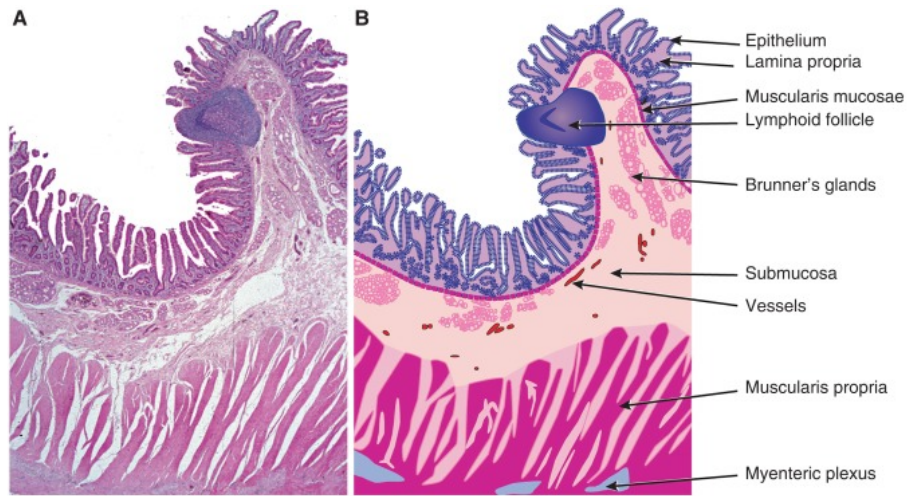
Palivizumab profilaksisi, RSV kaynaklı bronşiolitleri engellemek amacıyla geliştirilmiştir ve hastane yatışlarının yaklaşık yarısını önleyebilir (2, 6). Palivizumab tedavisi, her hasta için uygun olmayıp Amerikan Pediatri Akademisi tarafından belirlenen kesin kriterlere uyan hastalara uygulanır (2). Son zamanlarda, RSV enfeksiyonunun önlenmesi için yeni bir monoklonal antikor olan nirsevumab, Avrupa'da bir yaşın altındaki bebeklerde kullanım için onaylanmıştır (31). Bu monoklonal antikor, RSV füzyon proteinini bağlayarak konak hücreye viral girişi engeller; palivizumab'tan farklı olarak, tüm RSV mevsimini kapsayan uzun bir yarı ömre (beş ay) sahiptir ve kullanımı preterm bebeklerle sınırlı değildir (31). Doğumun RSV sezonu içinde olmasının beklendiği durumda, 32 ila 36 haftalık gebelik döneminde bir doz RSV aşısı yapılması önerilir. Bu, bebeğin doğduğunda RSV' ye karşı doğuştan koruma kazanmasını sağlar. Bu aşı, doğum sonrası dönemde bebeğe ciddi RSV hastalığına karşı altı aya kadar koruma sağlar (32).

2.2. BAĞIRSAK ANATOMİSİ ve FİZYOLOJİSİ

Bağırsak epiteli, mikrovilluslu tek sıralı kolumnar hücrelerden oluşan, vücudun iç ortamını bağırsak lümeninden ayıran en büyük mukozal yüzeydir (16, 33, 34). İnce bağırsak mukoza, submukoza, muskularis propria ve adventisya (serosa) olmak üzere dört katmandan oluşur (Şekil 2.3) (35).

İnce bağırsağın lümenine bakan yüzeyi mukoza olarak adlandırılır ve epitel, lamina propria ve muskularis mukoza olmak üzere üç farklı katmandan oluşur. Epitelin baskın hücre tipi emici hücreler olan enterositlerdir. Her enterositin luminal yüzeyinde yaklaşık 3000 mikrovillus bulunur (35). Hem lamina propria hem de epitel, ince bağırsağın villus ve kripte oluşumuna katkıda bulunur (34). Villuslar, mikrovilluslar ve plika halkalarının birlikte çalışmasıyla, ince bağırsağın emici yüzeyi 600 kat artırılır (35).

Lamina propria tabakası, gevşek bir bağ dokusu katmanıdır ve lenfatikleri, bağışıklık hücrelerini, kan damarlarını ve diğer bileşenleri içerir (34). Altında bulunan muskularis mukoza, mukozanın en derin bölümünü oluşturur ve mukozayı submukozadan ayırır ve bağırsak peristaltizminde ufak bir rolü vardır (34, 35). Submukoza fibroblastlardan ve mast hücrelerinden oluşan bir bağ dokusu tabakasıdır ve daha büyük damarları, lenfatikleri, yağ dokusunu ve bağışıklık hücrelerini içerir. Submukozanın mukozayı peristaltizm sırasında uygulanan kuvvetlerden koruduğu düşünülmektedir (34). Muskularis propria ise ince bağırsağın peristaltizminden sorumludur (35).



Şekil 2.3. İnce bağırsak mikroskopik görüntüsü (34)

2.3. BAĞIRSAK BARIYERİ

Gastrointestinal sistemin (GİS) sindirim, emilim, immünolojik ve nöroendokrin fonksiyonları vardır (16, 36). Bağırsak mukozası, besinlerin ve iyonların emilmesi, sıvıların salgılanması ve lümeninde bulunan mikroorganizmalar, diyet antijenleri ve toksinler arasındaki dengeyi sağlamakla görevlidir (13, 36).

Epitel, lümen ile mukozal dokular arasında patojenlerin, toksinlerin ve alerjenlerin difüzyonunu engelleyen fiziksel ve biyokimyasal bir bariyer işlevi görerek homeostazın korunmasına katkıda bulunmaktadır (36, 37).

Bağırsak fiziksel bariyeri (Şekil 2.4); bağırsak epitel hücreleri, goblet hücreleri, paneth hücreleri ve M hücrelerini içerir, konak organizmanın enterik savunmasında merkezi bir rol oynar (10). Özellikle goblet hücreleri tarafından salgılanan yüksek derecede glikozillenmiş bir müsin olan mukus, bağırsak fiziksel bariyerinin önemli bir bileşeni olup bağırsak epitel hücrelerinin yüzeyini kaplar ve fiziksel bir izolasyon rolü oynar (38). Bu hücreler sadece hızlı çoğalma ve yenilenme kapasitesine sahip olmakla kalmayıp aynı zamanda mukus beraberinde antimikrobiyal proteinler (AMP) ve salgısal immünoglobulin A (SIgA) gibi bariyer fonksiyonlarını sürdürmek için gerekli olan maddeleri salgılayabilirler (39). Nihayetinde fiziksel bariyerin devamlılığı, bağırsak epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların (TJ) varlığına bağlıdır (10).

Kimyasal bariyer; mide asidi, safra, çeşitli sindirim enzimleri, lizozim ve AMP'ler gibi birbirleriyle etkileşime giren bileşenlerden oluşur. Mide asidi, pankreas ve safra salgıları bazı mikroorganizmaları ve antijenleri spesifik olmayan bir şekilde parçalayabilirken; sindirim enzimleri ve lizozimler, bakterisidal ve bakteriyolitik etkiler göstermek üzere hücre duvarlarını tahrip ederek mikroorganizmalar üzerinde toksik etkiye sahiptir (10). AMP'ler bakterisidal aktiviteye sahip olup mikroorganizmaların çoğunu ortadan kaldıracaktır ve kimyasal bariyer fonksiyonunu sürdürmek için antijenlerin bağırsak lümenindeki konakçı hücrelere erişimini önleyebilir (40).

Bağırsak bağışıklık bariyeri; doğal immün sistem ve edinsel immün sistemi içerir. Doğal immün sistem, zararlı mikroorganizmaları ortadan kaldırmak için spesifik olmayan ve bağırsak mukozal bariyer fonksiyonunun korunmasında önemli bir rol oynadığı kanıtlanmış olan müsinler ve AMP'ler gibi maddelerden oluşur (41).

AMP'ler, patojenlerin yerel olarak tutulmasına katkıda bulunmanın yanı sıra antienflamatuvar etkiler de gösterirler (42).

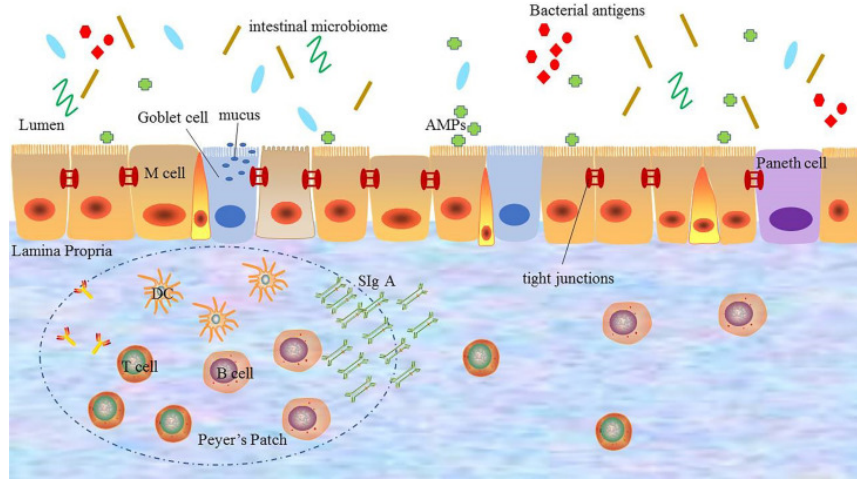
Toll-like reseptörler (TLR), farklı bağışıklık yanıtlarını tetiklemek için patojen ilişkili moleküler paternleri tanıyan, doğal immün sistemdeki bir tür hücre transmembran sinyal iletim proteini (10). TLR'ler/MYD88 sinyal yolağı üzerinden bağırsak mikrobiyomunun penetrasyonunu kısıtlamaktadır ve normal bir bağırsak mukozal bariyerinin korunması ve bağırsak homeostazisinin düzenlenmesi için gerekli olduğu düşünülmektedir (43).

TLR'lerin çoğu barsak epitelyal hücrelerinde ifade edilir ve aktivasyonu özellikle goblet hücreleri olmak üzere sekretuar barsak epitelyal hücrelerinin gelişimi ve olgunlaşması ile ilişkilidir (10). TLR'lerin barsak mukozal bariyerin bütünlüğünü düzenleyerek mukozal hasar ve barsak iltihabını etkileyebileceği doğrulanmıştır (44).

Edinsel immün sistem, bağışıklık sisteminin önemli bileşenlerinden biri olan bağırsakla ilişkili lenfoid dokuyu (GALT) ve SIgA'yı içerir (45). Vücuttaki en büyük lenfoid doku olan GALT, antijenleri sindirerek, işleyerek ve sunarak yabancı antijenleri ve anormal antijenleri zamanla tanıdıktan sonra bağışıklık yanıtıyla koordineli çalışacak sitokinlerin ve antikörlerin üretimini teşvik eder (10). Ayrıca etkili adaptif bağışıklık tepkisi oluşturmak ve mukozal bağışıklık tepkisini veya bağışıklık toleransını indüklemek için T ve B lenfositleri de aktive eder (46). Bağırsak bağışıklık bariyerindeki edinsel immün sistemin bir diğer bileşeni, B hücreleri tarafından salınan vücutta en bol bulunan immünooglobulin olan SIgA'dır (10).

Mukozal immün sistem, istilacı patojenlere karşı fiziksel ve immünolojik savunmanın ilk hattıdır (47). Mevcut çalışmalar, zonulin yolunun, bağırsak mikrobiyomunun ve TLR sinyal yolunun, bağırsak mukozal bariyerinin düzenleyici mekanizmaları olarak görev yapabileceğini ve vücuttaki homeostazis ve enflamasyonun düzenlenmesine katılabileceğini göstermektedir (10).

Mikrobiyal Bariyer; insan bağırsağında esas olarak *Bacteroides*, *Firmicutes*, *Proteobakteriler* ve *Actinomyces*'ten oluşan çok sayıda mikrobiyom vardır (10). Bağırsak mikrobiyomları patojenlerin istilasını önler ve antibakteriyel maddeler salarak zararlı veya patojen bakteri türlerinin kolonizasyonuna karşı direnci arttırmakla birlikte bağışıklık toleransını ve homeostaziyi korumak için bağırsak bağışıklık sisteminin antijenlere aşırı tepkisini sınırlar (48).



Şekil 2.4. Bağırsak mukozal bariyerinin bileşimi (10).

Besinlerin bağırsak epitelinden geçişi, su ve iyonların emilimi, bağırsak lümeni ile mukoza arasında hem aktif (taşıyıcılar) hem de pasif (difüzyon) süreçlerin bir sonucu olarak gerçekleşir ve buradan kan dolaşımına ulaşabilirler. Enterositler, apikal ve bazolateral membrandaki iyon kanalları, taşıyıcıları ve pompaları nedeniyle taşıma rolünde oldukça aktiftirler. Epitel boyunca taşıma için paraselüler ve transselüler yol olmak üzere iki ana yol kullanılır(49).

Transselüler yol, enterosit zarı boyunca çözünen maddenin taşınmasına izin verir. Daha küçük hidrofilik ve lipofilik bileşikler, pasif yollarla enterosit zarının lipid çift tabakası boyunca yayılır. Ayrıca, epitelyal geçirgenlik, taşıyıcıların aracılık ettiği aktif taşıma mekanizmaları ve iyonlar, amino asitler ve spesifik antijenler için çeşitli endositoz, transsitoz ve ekzositoz mekanizmaları tarafından düzenlenir. Proteinler ve bakteriyel yan ürünler gibi daha büyük maddeler, endositoz kullanılarak hücreler tarafından yakalanır ve sitoplazma boyunca aktif olarak taşınır (50). Bakteriler, virüsler ve diğer parçacıklar, moleküllerin reseptörler yoluyla hücre zarına bağlanmasını içeren endositoz veya fagositoz yoluyla bu konakçı giriş mekanizmalarından yararlanır (51).

Paraselüler yol, iki bitişik epitel hücresi arasındaki boşluk boyunca moleküllerin toplam pasif transepitelyal akışının %85'ine izin verir ve partikül girişini sınırlamak için farklı boyutta gözenekler sergileyen sıkı bağlantılarla düzenlenir. Bu yol, lümen antijenlerine karşı etkili bir bariyer ve bağırsak geçirgenliğinin bir belirleyicisidir (52).

Bağırsak lümeni ve submukoza arasındaki moleküler geçişi düzenleyen paraselüler boşluk 19. yüzyılda tanımlanmış olup daha sonra sıkı bağlantılar, yapışık bağlantılar ve desmozomlar olarak ayrılmıştır (13, 49, 53).

Bu bileşenler arasında bulunan sıkı bağlantılar bağırsak fiziksel bariyerinin ana belirleyicisidirler (33, 36). Sıkı bağlantılar, çok sayıda proteinin bir araya gelmesiyle oluşan ve epitel hücrelerinin en apikal bölgesinde yer alan hücreler arası bağlantılardır (36, 49, 54). Su, iyonlar ve makromoleküllerin paraselüler geçirgenliğini düzenlerler (36, 49, 53). Aynı zamanda apikalden bazolateral membran bölgesine lüminal antijen (organizmalar ve toksinler) translokasyonu için anahtardırlar (Şekil 2.5) (49).

Vücudun farklı bölümleri arasında bir bariyer oluşturmak için gerekli olan sıkı bağlantılar okludin ve claudin gibi farklı birleşme moleküllerinden oluşur (36, 53). Okludin, TJ'lerin birleştirilmesinde ve parçalanmasında rol oynar (33, 49). Claudinler, paraselüler boşluktan iyon geçişini kontrol ederler (49). Claudinlerin yanı sıra, TJ ile ilişkili MARVEL protein ailesi (okludin, triselülin, MarvelD3) ve bağlantısal yapışma molekülleri (JAM) sıkı bağlantılara lokalize olurlar (54, 55).

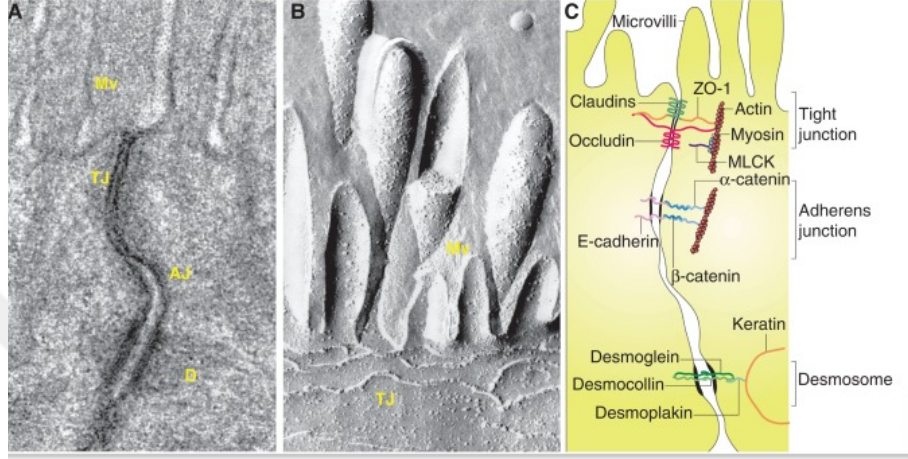
JAM'lar, epitelyal ve endotelyal hücrelerin yanı sıra lökositler ve trombositler tarafından eksprese edilen bir immünoglobulin alt ailesidir. JAM'lar, bağırsak geçirgenliği ve enflamasyonun düzenlenmesinde rol oynarlar (49).

Bir diğer molekül olan tricellulin, epitel bariyer stabilitesini ve oluşumunu kolaylaştırır ve özellikle iyon geçirgenliğini önemli ölçüde bozmadan makromoleküllere karşı epitel hücre tabakalarını kapatacak temaslarda bulunur (49).

Transmembran TJ proteinleri, claudinler, okludin ve JAM'lar, zonula okludens protein ailesinin üyeleri olan ZO-1, ZO-2 ve ZO-3 tarafından hücre iskeleti aktomyozin liflerine bağlanır (Şekil 2.5) (49, 54). Bu etkileşim sıkı bağlantının bütünlüğünü korur ve moleküllerin paraselüler boşluktan geçişini kontrol eder (13).

Yapışma bölgeleri, transmembran adezyon reseptörleri ve bunların aktin ile ilişkili düzenleyici proteinleri aracılığıyla bitişik hücreler arasındaki yapışmayı düzenler (56). Hücre-hücre iskeletleri arasındaki bu bağlantı, cadherin ve catenin familyasındaki transmembran adezyon molekülleri ve bunların hücre iskeletini birbirine bağlayan protein kompleksleri aracılığıyla gerçekleşir (49).

Esas olarak desmoglein, desmocollin ve desmoplakin'den oluşan desmozomlar, hücreler arasında güçlü yapışma sağlayan bağlantılardır (Şekil 2.5). Komşu hücrelerin hücre iskeletindeki ara filamentleri de bağlayarak, dokulara mekanik direnç kazandıran ve hücre morfolojisini sürdüren bir transselüler ağ oluştururlar ayrıca farklılaşma, çoğalma ve morfogenez dahil olmak üzere çeşitli hücre işlemlerinde rol oynayan sinyal odakları oluştururlar (57).



Şekil 2.5. Sıkı bağlantılar (34)

2.3.1. Bağırsak Bariyerinin Bozulması

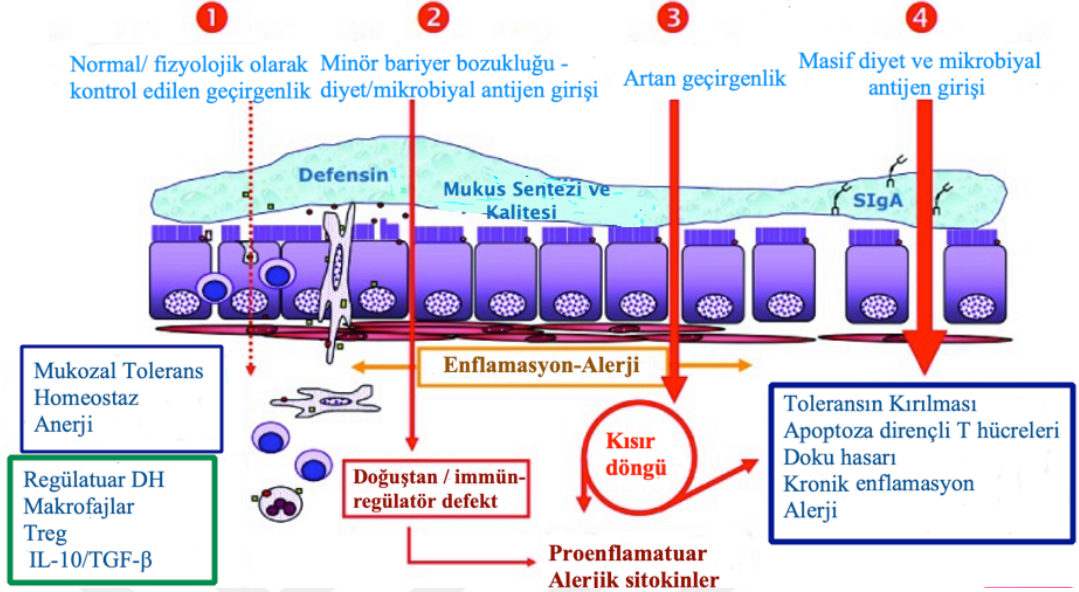
Bariyer işlevine sahip bağırsak epiteli, bağırsak lümeninden submukozaya sıkı bir şekilde kontrol edilen antijen geçişinden sorumludur. Bu geçiş, tolerans ile hastalığa neden olan bağışıklık tepkisi arasındaki hassas dengeyi belirler (13).

TJ bariyeri başarısız olduğunda transepitelyal emilim ve salgı durur ve antijenler ve mikroplar bariyeri aşabilir (Şekil 2.6) (58). TJ bariyerinin bozulmuş bütünlüğü ve yapısı, bağışıklık hücrelerinin aktivasyonuna ve farklı dokularda kronik enflamasyona yol açar (36, 58).

Bağırsak mikrobiyotası ve mukus tabakasındaki değişiklik ve luminal içeriğin bağırsak duvarının iç katmanlarına yer değiştirmesine neden olan epitelyal katmanın hasar görmesi gibi çeşitli faktörler bağırsak geçirgenliğini değiştirebilir. Sistemik bir incelemede, değişen bağırsak geçirgenliği için en güçlü risk faktörlerinin batı tarzı diyet, obezite, hiperglisemi, dislipidemi, enflamasyon olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular beslenme ve enfeksiyon faktörlerinin bağırsak geçirgenliğini değiştirebileceğini düşündürmektedir (12).

Mukozal İmmün Homeostaz Kaybı

Kronik Enflamasyon - Alerji



Şekil 2.6. Kronik enflamatuvar hastalığa yol açan olaylar zinciri (15)

1: Fizyolojik koşullar altında, spesifik bağışıklık hücreleri, kemokin ve sitokin aracılı ile uyum içinde anerjiye ve dolayısıyla mukozal toleransa yol açan mukozal antijen trafiğinin sıkı bir kontrolü vardır.

2: Bağırsak disbiyozu, artan miktarda zonulinin uygunsuz üretimine ve ardından bağırsak bariyer fonksiyonunun fonksiyonel kaybına neden olur, ardından mikrobiyotadan türetilmiş antijen ve endotoksin lümeninden lamina propriaya doğru taşınır ve pro-enflamatuvar bir mikro ortama neden olan doğuştan gelen ve immün düzenleyici tepkileri tetikler.

3: Bu süreç devam ederse, adaptif bir bağışıklık tepkisi oluşur ve interferon gama (IFN- γ) ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) dahil olmak üzere proenflamatuvar sitokinlerin üretimine neden olur ve bu da paraselüler yolun daha fazla açılmasına yol açar. Antijenlerin geçişi, kısrır bir döngü yaratır.

4: Sonuçta bu süreçler, doğası, hangi organ veya dokunun enflamatuvar süreç tarafından hedef alınacağını belirleyen spesifik konakçı genetik geçmişinden etkilenen kronik enflamatuvar hastalığın başlangıcıyla birlikte toleransın kırılmasına yol açar.

(DH, dendritik hücre; IL-10, interlökin 10; TGF- β , transforming growth factor beta; Treg, regülatuar T hücreleri)

Bağırsak bariyeri bir dizi faktörün rol oynadığı dinamik bir sistemdir ve artan geçirgenlik nedeniyle artan madde geçişi mutlaka işlev bozukluğu anlamına gelmez. Bağırsak geçirgenliğinin artmasından hastalık gelişimine doğru ilerleme, bariyer fonksiyonunu sürdüren faktörlerde bir dengesizlik anlamına gelir ve çeşitli gastrointestinal hastalıklarda enflamasyon ve bariyer fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişki düşünüldüğünde bağışıklık sistemi muhtemelen önemli bir etkidir. Normal

koşullar altında, artan geçirgenlik bağırsak hastalığının nedeni olarak yeterli olmayacaktır çünkü uyarıcı azaldığında epitel bariyeri iyileşebilmektedir. Bununla birlikte, belirli patolojik koşullar altında kendi kendini düzenleme yeteneği kaybolabilir ve geçirgenliğin artmasına katkıda bulunarak kronik bağırsak enflamasyonunu kolaylaştırabilir (49).

Enflamatuvar bağırsak hastalığı; etiyolojisi bilinmemekle birlikte, hastaların bağırsak geçirgenliği sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında artmıştır (49). Bunun TJ proteinlerindeki yapısal değişikliklerden, öncelikle azalmış claudin-3, 4, 5, 8 ve okludin ekspresyonundan, ayrıca artan claudin-2 ekspresyonundan kaynaklandığı tespit edilmiştir (59). Ancak aktif EBH'daki bu bağlantı değişiklikleri remisyondaki EBH hastalarında görülmez, bu da TJ değişikliklerinin hastalığın bir sonucu olduğunu düşündürür (60). Bu hastalarda artan IFN- γ ve TNF- α seviyeleri ve bu sitokinlerin epitelyal bariyer üzerindeki etkisi göz önüne alındığında, bu değişikliklerden abartılı bir enflamatuvar yanıtın sorumlu olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, genetik ve çevresel faktörlerin yanı sıra bariyer fonksiyonu problemleri de eklenince anormal bir bağırsak tepkisi ve bağırsak enflamasyon tablosu ortaya çıkar (49).

Çölyak hastalığı, gluten intoleransından kaynaklanan ve genellikle genetik olarak duyarlı bireylerde gelişen otoimmün bir hastalıktır (49). ÇH, bağırsak T hücrelerinin gliadine karşı anormal tepkisi nedeniyle bağırsak hastalığına neden olabilir (61). Bu anormal tepki sıkı bağlantıların yapısal değişiklikleriyle sonuçlanır, proteinin mukozaya girmesine izin verir ve bağırsak geçirgenliğinin artmasına katkıda bulunan sürekli bir bağırsak tepkisini tetikler. Bu hastaların yeniden düzenlenmiş aktin filamentleri ve bozulmuş okludin, claudin-3, claudin-4, ZO-1 ve E-cadherin ekspresyonu sergiledikleri görülmüştür (49). Artan geçirgenliğin, yüksek zonulin seviyeleri ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (62).

Bunlar dışında ev tozu akarları, okludin ve claudini parçalayan, bariyeri gevşeten ve teorik olarak alerjenlerin hava yolu ve cilt epitelinden geçmesine izin veren bir dışkı proteazı salgılar. Benzer şekilde, bazı alerjenik polen türleri, okludini parçalayan ve alerjen girişini artıran bir proteaz üretirler (58).

Hastalarda gıda alerjenlerinin yokluğunda bile bağırsak geçirgenliğinde artış görülmesi nedeniyle, bozulmuş bağırsak bariyer fonksiyonu gıda alerjisinin patofizyolojisinde de yer almaktadır (63). Alerjinin birincil nedeni olarak öne

sürülmese de, belirli çevresel faktörlerin (enfeksiyon, stres vs.) varlığı bağırsak geçirgenliğini ve normal koşullar altında epitel bariyerini asla geçemeyecek olan maddelerin geçişini artırır. Bu da duyarlı bireylerde gıda antijenlerine karşı alerjik yanıtı destekleyebilir (49).

İrritabl bağırsak sendromu, patofizyolojisi bilinmeyen kronik fonksiyonel bir hastalık olup farklı klinik alt tiplere (ishal, kabızlık, karışık) rağmen tüm hastalarda bağırsak geçirgenliğinde bir artış görülür (64).

Genişletilmiş epitelyal bariyer teorisi, epitelyal bariyerlerin çevresel ve toksik ajanlar tarafından bozulmasının, sıkı bağlantıların açılmasıyla mikrobiyal disbiyozis ve uzak organlara bakteriyel translokasyona yol açan lokal ve hatta sistemik enflamatuvar yanıtı indüklediğini belirtmektedir. Bu olaylar zincirinin alerjik, otoimmün ve metabolik hastalıklar gibi birçok kronik durumun gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (11). Otoimmün hastalıklar da dahil olmak üzere hızla artan sayıda hastalığın, sıkı bağlantılardaki değişikliklerle ilişkili bağırsak geçirgenliğindeki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir (14, 16).

2.4. ZONULİN

Zonula occludens toksini (Zot), *V. cholera* tarafından geliştirilen, hücreler arası sıkı bağlantıları açabilen ve bağırsak mukoza bariyerinin bozulmasına yol açabilen bir enterotoksindir (10, 12). *V. cholerae* tarafından üretilen Zot'un insandaki eşdeğeri olan zonulin proteininin keşfi, bağırsak bariyeri geçirgenliğinin bozulması ile hastalıkların mekanizması arasındaki bağlantının aydınlatılmasına önemli bir katkı sağlamıştır (65). Zonulin, ince bağırsakta bağırsak geçirgenliğini artıran ve bağırsakta doğal immün sistem'in bir parçası olan, pre-haptoglobin-2 (haptoglobin-2'nin öncüsü) olarak sınıflandırılan 47-kDa'lık bir proteindir (10, 12, 15). Serum zonulin, bağırsak geçirgenliğinin potansiyel bir belirteci olarak kabul edilir (12). Zonulinin bir başka olası fizyolojik rolü, proksimal bağırsakta mikroorganizma kolonizasyonuna karşı korumadır (doğal immün sistem'in parçası olarak) (66).

Zonulinin ana salgısı karaciğerden olmakla birlikte beyin, kalp, akciğerler, böbrek, deri, enterositler, yağ dokusu ve bağışıklık hücreleri gibi diğer organ ve dokular tarafından da salgılanır (12).

Zonulin, zonulin yolunu aktive etmek için bağırsak epitel hücrelerinin zonulin reseptörüne bağlanır (10). Zonulin yolu aktive edildiğinde, proteazla aktifleşen

reseptör-2 aktivasyon peptitleri tarafından epidermal büyüme faktörü reseptörü kopyalayacak ve aktive ederek proteazla aktifleşen reseptörü daha da tetikleyerek ZO-1 ve okludinin ayrılmasına yol açacaktır (10, 11, 15).

Fizyolojik durumlarda, zonulin, bakteriyel kolonizasyonu etkili bir şekilde önlemek için bağırsak lümenine antimikrobiyal özellikteki sıvının salgılanmasını sağlamak için sıkı bağlantıları açar (10). Ancak sıkı bağlantıların açılması geçicidir ve sıkı bir şekilde modüle edilir; zonulin sinyali bittiğinde sıkı bağlantı noktaları tekrar kararlı duruma döner (10). Ancak patolojik durumlarda, patojenler veya lipopolisakkarit (gram-negatif bakterilerin ana hücre duvarı bileşeni), kemokin reseptörü 3 (CXCR3)-MYD88 sinyal yolu üzerinde sürekli olarak etki ederek aşırı zonulin üretimine yol açabilir. Yüksek zonulin seviyesi, sıkı bağlantıların açılmasını uzatmak ve bağırsak mukozal bariyerinin geçirgenliğini arttırmak için zonulin yolunu sürekli olarak aktive eder, bu da bağırsak mukozal bariyeri boyunca antijen trafiğinin, proenflamatuvar sitokinler üretmek için bağışıklık hücrelerini aktive etmesine neden olur (10, 13).

2.4.1. Zonulin ve Hastalıklar

Otoimmün hastalıklar, belirli organlara yönelik bir bağışıklık tepkisi nedeniyle doku hasarı ve fonksiyon kaybı ile karakterize edilir. GALT ve nöroendokrin ağ ile birlikte, hücreler arası sıkı bağlantıları olan bağırsak epitel bariyeri, antijenlere karşı tolerans ve bağışıklık arasındaki dengeyi kontrol eder (16). Zonulin, makromoleküllerin kaçışında ve dolayısıyla tolerans/bağışıklık tepkisi dengesinde yer alan, şimdiye kadar açıklanan hücreler arası sıkı bağlantıların tek fizyolojik modülatörüdür, sağlık ve hastalıktaki rolü halen araştırma konusudur (15, 16).

İnsanlarda, zonulin serum konsantrasyonunun yaşlı erişkinlerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (14, 15). Bazı çalışmalarda plazma zonulin konsantrasyonunun; yaş, vücut kitle indeksi, yağ kütlesi ve yağ yüzdesi, günlük enerji alımı ve serum glukoz konsantrasyonu ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (12).

Otoimmün hastalıkların gelişiminin enfeksiyonlarla ilişkisi olduğu yani mikrobiyal antijenlere karşı bir bağışıklık tepkisinin indüklenmesi, kendi antijenleri ile çapraz reaksiyona ve otoimmünitenin indüklenmesine neden olduğu düşünülmektedir. Bu teoriye göre otoimmün süreç aktive edildiğinde, çevresel tetikleyiciye sürekli maruz kalmaktan bağımsız hale geldiği, kendi kendini devam edip

geri döndürülemez olduğu ve bazı hayvan modellerinde mikrobiyal antijenler ve kendi antijenleri arasındaki epitopa özgü çapraz reaktivitenin otoimmüniteyi başlattığı gösterilmiştir. Başka bir teori de mikroorganizmaların aktif enfeksiyon sırasında dokulara doğrudan zarar vererek kendi antijenlerini bağışıklık sistemine maruz bıraktığını ve bunun otoimmünite gelişimine yol açtığını ileri sürmektedir. Otoimmün hastalıklarda ortak bir payda, otoimmün bir sürece yol açan önceden var olan birkaç koşulun varlığıdır. Bu koşullardan ilki genetik duyarlılık, ikincisi, konağın antijene maruz kalması gerektiğidir (16).

Güncel teoride çoğu durumda, artan bağırsak geçirgenliği hastalıktan önce gelir ve otoimmün tepkiye yol açan çoklu organ sürecini tetikleyen antijen iletiminde bir anormalliğe neden olur (16). Artan bağırsak geçirgenliğinin, alerjik, otoimmün ve metabolik hastalıklar da dahil olmak üzere kronik enflamatuvar hastalıkların patogeneğinde genetik yapı ve çevresel tetikleyicilerle birlikte tamamlayıcı bir unsur olduğu öne sürülmüştür (13-15).

Zonulin inhibitörü larazotid asetatın hem hayvan modellerinde hem de insan klinik deneylerinde enflamasyonu hafifletmedeki etkisi, sadece zonulinin birçok enflamatuvar hastalıktaki patojenik rolünü doğrulamaktadır (15). Zonulin; RA, sistemik lupus eritematozus, Tip 1 diyabet, ÇH, EBH, multiple skleroz, ankilozan spondilit, obezite, otizm gibi birçok hastalıkların gelişiminde rol oynar (15, 16). Bu hastalıklara ek olarak serum zonulin düzeyleri ile astım şiddeti arasında anlamlı bir pozitif korelasyon olduğunu da gösterilmiştir (67).

Şimdiye kadar belirlenen zonulin salınımının en güçlü iki tetikleyicisi bakteriler ve gliadindir (13, 15, 65). Bağırsak bariyeri disfonksiyonu sepsisin patogenezi ve ilerlemesinin güçlü bir belirleyicisidir ve bu yönde birçok çalışma bulunmaktadır (65, 68, 69).

Fizyolojik koşullar altında bağırsak epiteli gliadin gibi makromoleküllere karşı neredeyse geçirimsizdir. ÇH genetik yatkınlığın (HLA-DQ2/DQ8), ekzojen tetikleyicinin (gluten) ve otoantijenlerden birinin (doku transglutaminaz A) bilindiği bir otoimmün hastalık örneğidir (70). Hastalıkta tipik bağırsak hasarına yol açan, genler (hem HLA hem de HLA ile ilişkili olmayan) ve çevre (yani gluten) arasındaki etkileşimdir (71). Fizyolojik koşullar altında, bu etkileşim, hücreler arası TJ tarafından engellenir (70, 72). Glutende bulunan gliadin, MyD88 ile birleşerek aktive olan

CXCR3 tarafından bir zonulin salınım tepkisini tetikler ve bunu takiben bağırsak geçirgenliğinde bir artış olur (65). Bu durum tedavide diyetten glutenin çıkarılmasına gerekçe sağlar. Glutenin kesilmesinin ardından semptomlar düzelir, otoimmün sürecin biyobelirteçleri normal sınırlara döner ve bağırsak otoimmün hasarı iyileşir. Bu sonuçlar, genler ve çevresel tetikleyiciler arasındaki etkileşimin önlenmesiyle, otoimmün sürecin tersine çevrilebileceği fikrini desteklemektedir (16).

Tip 1 diyabetli hastaların yaklaşık %50'sinde serum zonulin düzeylerinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Hem hayvan modellerinde hem de tip 1 diyabet hastalarında yapılan bir çok çalışma; bağırsak geçirgenliğinin tip 1 diyabet gelişiminden önce arttığını göstermiştir (15).

2.5. HUMAN THYMUS EXPRESSED CHEMOKINE (TECK/CCL25)

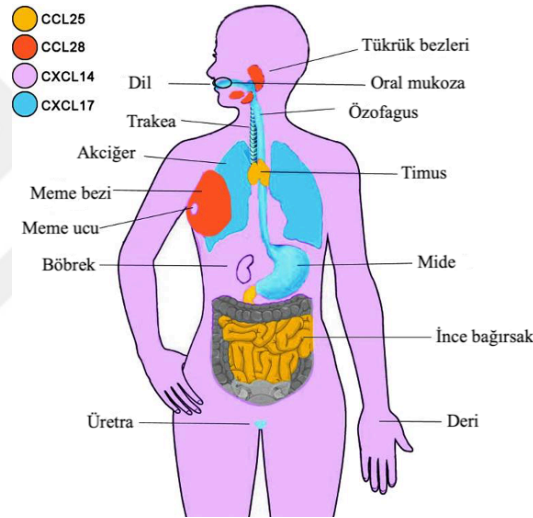
Kemokinler, çok çeşitli biyolojik fonksiyonlara aracılık eden geniş bir protein ailesidir (17). En iyi tanımlanmış işlevleri lökositlerin belirli enflamasyon bölgesine göçünü kontrol etmektir (73). Küçük sitokinler olarak tanımlanan kemokinler, bağışıklık hücrelerinin yerleşimini ve göçünü kontrol eden farklı kemokin reseptörleri ile etkileşime girebilirler. Vücut antijen tarafından uyarıldığında kemokinler, endotelial ve dendritik hücreler (DH) gibi çeşitli hücreler tarafından salgılanabilirler (18).

Bağışıklık sisteminin aktivasyonu üzerine eksprese edilen enflamatuvar kemokinler ve yapısal olarak eksprese edilen homeostatik kemokinler olmak üzere iki fonksiyonel gruptan oluşurlar (17, 18). Enflamatuvar kemokinler, enfeksiyonun ve doku hasarının kontrolünde bir role sahiptir, homeostatik kemokinler ise bağışıklık sisteminin yeterli fonksiyonu için gerekli olan sürekli bazal hücre göçü seviyesini koordine ederler (17).

Kemokinlerin ekspresyonu, kemokinlerin salgılanmasını inhibe edebilen interlökin (IL)-10 ve glukokortikoidler gibi çeşitli faktörler aracılığıyla düzenlenirken, IL-1 ve tümör nekroz faktör (TNF)- α , kemokinlerin ekspresyonunu arttırabilir (74).

Pek çok kemokin mevcut olmakla birlikte bunlardan dördü (CCL25, CCL28, CXCL14 ve CXCL17), mukozal dokularda homeostatik olarak eksprese edildikleri için mukozal bağışıklıkta özellikle önemlidirler (Şekil 2.7) (75). Başlangıçta TECK olarak bilinen CCL25, önemli bir kemokindir ve kromozom 19p13.2 üzerinde bulunur (76, 77). Reseptörü CCR9'dur (76).

TECK'in timus ve ince bağırsakta yüksek seviyelerde eksprese edildiği görülmüştür ancak ana ekspresyon bölgesi ince bağırsaktır (Şekil 2.7) (73, 75). İntegrin homing reseptörü $\alpha 47$ ve CCR9'un up regülasyonu yoluyla bağırsağa özgü hafıza T hücrelerinin trafiğini düzenleyebildiği bulunmuştur (78). TECK, timositler, makrofajlar ve DH üzerinde etki gösteren ve timik öncüllerin toplanmasına, timositlerin timus içine göçüne ve timik DH toplanmasına neden olan kemotaktik bir faktördür (18, 76). T hücreleri ve progenitör hücreler, timik epitel ve çevre yapılar tarafından üretilen CCL21/SLC ve CCL25/TECK'e yanıt olarak timusa girer (79). $CD4^+$ ve $CD8^+$ T lenfositleri tarafından yüksek seviyelerde eksprese edilen CCR9 bu hücreleri subkapsüler bölgeye yönlendirir (79, 80).



Şekil 2.7. İnsan vücudunda mukozal kemokinlerin eksprese edildikleri bölgeler

CCR9 ve CCL25, çeşitli enflamatuvar hastalıklarda rol oynayan ve enflamatuvar yanıtları teşvik eden CC kemokin alt ailesinin üyeleridir. CCR9/CCL25'in otoimmün hastalıklar ve kardiyovasküler hastalık, hepatit, RA, EBH ve astım gibi hastalıklarda rolü olduğu düşünülmektedir (18). TECK, bağışıklık hücresi gelişimi için önemlidir, ancak kanserlerde karsinogeneze ve hastalığın ilerlemesine yol açabilir (76).

COVID-19 hastalarında CCL25 seviyeleri yükselmiştir ve CCL25'in bağırsaklarda enflamasyonu arttırarak bağırsak mukozal bozukluğuna katkıda bulunabileceği varsayılmaktadır (81).

CCL25 ve CCR9'un, GALT'daki aktivasyonları takiben ince bağırsak epiteline efektör lenfositlerin alınmasında işlev gördüğü bilinmektedir (75, 82). Bağırsaklara lenfosit geçişi, enterik patojenlere karşı savunma için kritik öneme sahiptir. Bununla birlikte, bu süreçler muhtemelen bağırsak otoimmün ve enflamatuvar hastalıkların patolojisine katkıda bulunmaktadır. Bu durum bağırsak lenfositlerinin alınmasına katılan CCL25 gibi kemokinleri, dokuya özgü anti-enflamatuvar ilaçların geliştirilmesi için cazip hedefler haline getirir (82). Bu sonuçlar hep birlikte değerlendirildiğinde, T hücre gelişimi ve ince bağırsak bağışıklığında CCL25/CCR9'un önemli bir rolü olduğunu ve CCL25/CCR9 yolunu hedef alan immünmodülatör ilaçlar geliştirilebileceğini düşündürmektedir (83).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine Ekim 2023-Nisan 2024 tarihleri arasında başvuran 1-24 ay arasında akut bronşiolit tanısı alan hastalar ve aynı dönemde tamamen sağlıklı, ek hastalığı olmayan rutin kontrol için sağlam çocuk polikliniğine başvuran, tetkik istenen sağlıklı çocuklar kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Çalışmaya katılacak olan hastalar öncesinde bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı. Prospektif olarak yürütülen bu çalışmada hastaların kliniğe başvurusundan, takip ve tedavinin sonlanmasına kadar olan süreç gözlemsel olarak değerlendirilip araştırma formu ile kayıt altına alındı.

3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

Bir ay ile 24 ay arası, daha önce bronşiolit geçirmemiş, bilinen bir hastalığı olmayan, büyüme ve gelişmesi yaş grubu ile uyumlu olan akut bronşiolit tanısı alan hasta, aynı dönemde aynı yaş grubunda bilinen hastalığı olmayan rutin kontrol için sağlam çocuk polikliniğine başvuran sağlıklı çocuklar çalışmaya dahil edildi.

3.2. ÇALIŞMADAN HARİÇ TUTMA KRİTERLERİ

Konjenital kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı (bronkopulmoner displazi, kistik fibrozis vs), immün yetmezlik, konjenital trakeaözefageal patoloji, immünsupresif ilaç kullanımı, metabolik hastalık gibi kronik hastalıkları, yapısal problemi olan olgular çalışma dışı tutuldu.

3.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ

Çalışmamız 80 akut bronşiolit olgusu ve kontrol grubunda yer alan 40 sağlıklı çocuk ile yürütüldü. Akut bronşiolit olgularının klinik şiddetinin belirlenmesi için MTS kullanıldı. Bu klinik skorlama kullanılarak hastalar hafif ve orta-ağır olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her bir gruba 40 hasta dahil edildi. Başvuru anındaki klinik skorları gözlem formuna not edildi. Servis veya yoğun bakım ünitesine yatan hastalar yattıkları dönem boyunca takip edildi ve aldıkları tedaviler kaydedildi.

Hastaların veri formuna yaş, cinsiyet, gebelik haftası, annenin gebelik yaşı, ne kadar süre anne sütü aldığı, tütün maruziyeti, çocukta ve ailede alerji öyküsü, tedavi öncesi MTS, servis ve/veya yoğun bakım yatış ihtiyacı, yatış süreleri, yatış süresince almış olduğu solunum desteği, medikal tedaviler, kan tetkiklerinde lökosit, nötrofil,

lenfosit, monosit sayıları ve CRP değeri not edilerek taburcu olana kadarki süreç olgu rapor formu ile kayıt altına alındı.

Hastanın takip ve tedavisi sırasında klinisyen tarafından istenen kan tetkik sonuçları kaydedildi. İstenilen kan tetkiklerinden zonulin ve TECK çalışılması için biyokimya tüplerine beş ml kan ayrıldı. Kanlar 20 dakika pıhtılaşma için bekletilip, 2000-3000 r.p.m.'de 20 dakika santrifüj edilerek süpernatant kısımları atıldıktan sonra serumları ayrılarak, ependorflara her hasta için çift numune olacak şekilde porsiyonlandı. Aşırı hemoliz içeren veya uygunsuz numuneler çalışma dışı bırakıldı. Kabul kriterlerine uygun numuneler -20 derece no-frost derin dondurucuda saklandı. Hedeflenen çalışma sayısına ulaşıldığında serum örnekleri oda ısısında bekletilerek eritildi ve kit protokollerine uygun olarak Uludağ Üniversitesi İmmünoloji Ana Bilim Dalı'nda çalışıldı.

ELISA ile Serum Zonulin ve TECK Düzeylerinin Saptanması

Sadece araştırma amaçlı ticari olarak üretilen ELISA kitlerinde human zonulin ve TECK/CCL25 (SunRed Bio, Shanghai, China) (Şekil 3.1) verilen çalışma prosedürü izlenerek protein miktarları ölçüldü. Kitlerin içerisinde konsantrasyonları bilinen protein standartlarının vermiş olduğu optik dansite değerleri ve konsantrasyon değerleri kullanılarak standart grafikler elde edildi. Numunelerdeki proteinlerin konsantrasyonu standart grafikler kullanılarak Microsoft Excel programı ile analizi yapıldı. Her bir protein için kitlerin ölçüm duyarlılığı TECK; 18.962 ng/ml (25 ng/ml→7200 ng/ml), zonulin; 0.223 ng/ml (0.25 ng/ml→70 ng/ml) olarak verilmiştir.



Şekil 3.1. ELISA kit reaktifleri

ELISA Protokolü

Human zonulin ve TECK/CCL25 (SunRed Bio, Shanghai, China) (Şekil 3.1) miktarları her iki protein için de aynı olan biotin double antikor kantitatif sandviç ELISA yöntemi kit prosedürlerine uygun şekilde basamaklar halinde aşağıdaki sıra ile yapıldı;

- * Çalışma öncesi tüm reaktifler oda ısısına getirildi.
- * Her bir kit için standartlar çalışma prosedürlerine göre dilüe edildi.

Tablo 3.1. Zonulin için standart dilüsyonlar

40 ng/mL	Standart No.5	120µl Orjinal Standart + 120µl Standart Dilüent
20 ng/mL	Standart No.4	120µl Standart No.5+ 120µl Standart Dilüent
10 ng/mL	Standart No.3	120µl Standart No.4 + 120µl Standart Dilüent
5 ng/mL	Standart No.2	120µl Standart No.3+ 120µl Standart Dilüent
2,5 ng/mL	Standart No.1	120µl Standart No.2 + 120µl Standart Dilüent

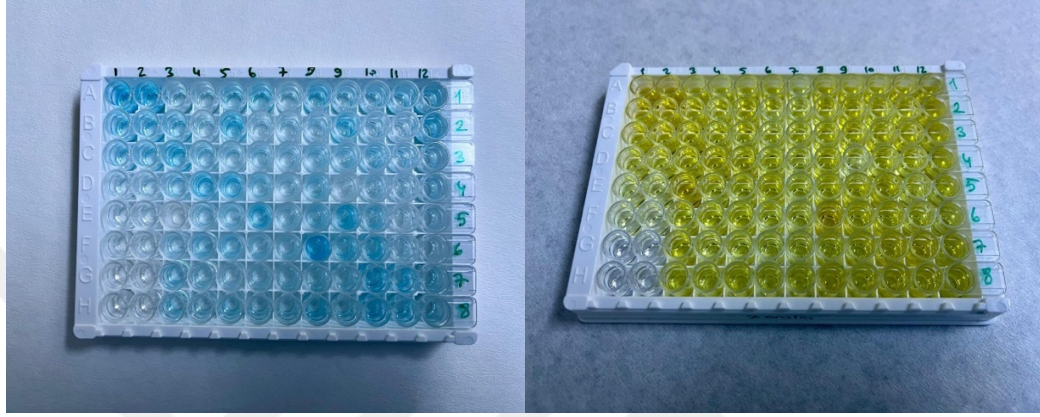
Tablo 3.2. TECK için standart dilüsyonlar

4000 ng/mL	Standart No.5	120µl Orjinal Standart + 120µl Standart Dilüent
2000 ng/mL	Standart No.4	120µl Standart No.5+ 120µl Standart Dilüent
1000 ng/mL	Standart No.3	120µl Standart No.4 + 120µl Standart Dilüent
500 ng/mL	Standart No.2	120µl Standart No.3+ 120µl Standart Dilüent
250 ng/mL	Standart No.1	120µl Standart No.2 + 120µl Standart Dilüent

- * Boş kuyucuklara kromojen solüsyon A, B ve stop solüsyonları eklendi.
- * Standart solüsyon kuyucuklarına 50'şer µl streptavidin-HRP ve 50'şer µl standart eklendi.
- * Örnek kuyucuklarına 40'ar µl örnek, 10'ar µl protein antikorları ve 50'şer µl streptavidin-HRP eklendi.
- * Seal plate, membrane ile kapatılarak yavaşça çalkalandı ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
- * Distile su ve washing buffer kullanılarak 30X sulandırma ile yıkama solüsyonları hazırlandı.
- * İnkübasyon sonrasında kuyucuklardaki sıvı alındı. Geri kalanlar silkeleme ile tamamen boşaltıldı. Sonrasında kuyucuklara yıkama solüsyonu eklendi. Otuz saniye beklendi sonra sıvı tekrar alındı. Yıkama işlemi bu şekilde beş kez tekrarlandı.

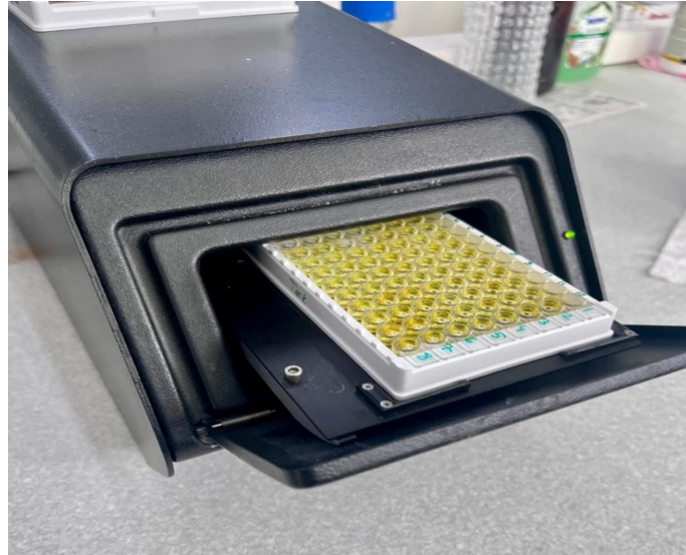
* Tüm kuyucuklara önce 50'şer µl kromojen A solüsyonu ve sonrasında kromojen B solüsyonu eklendi. Hafifçe çalkalandıktan sonra ışıktan korunarak 37°C'de 10 dakika inkübasyona bırakıldı.

* İnkübasyon bitiminde tüm kuyucuklara 50'şer µl stop solüsyonu eklenerek maviden sarıya olan renk değişimi gözlemlendi (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. ELISA plağında maviden sarıya renk değişimi.

* Stop solüsyonu eklendikten sonra boş kuyucuk sıfır olarak alınarak her bir kuyucuğun absorbansı 450 nm dalga boyunda ELISA okuma cihazında (Tecan, Austria) okutuldu (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Spektrofotometre cihazında okutma.

Bu tez çalışması için, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'ndan 11.01.2023 tarihi 2011-KAEK-25 2023/01-15 protokol numarası ile onay alındı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatiksel analiz IBM SPSS Statistics Windows, Version 21,0 (Chicago, USA) ile yapıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) değerlendirildi. Normal dağılıma uyan sayısal veriler ortalama ve standart sapma (SD) olarak verildi. Normal dağılıma uymayan veriler ortanca ve çeyrekler arası veya min-max olarak verildi. Normal dağılıma uyan bağımsız sayısal verilerin karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılım göstermeyen bağımsız grup karşılaştırmalarında Mann Witney U testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan ikiden fazla sayısal grup karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Varyansların homojenliğini değerlendirmek için Levene testi kullanıldı. Varyansların homojen olması durumunda Tukey HSD, varyansların homojen olmaması durumunda Tamhane T2 testleri ile ikili karşılaştırmalar yapıldı. Alt grupların ikili karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlılık için Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Normal dağılıma uymayan ikiden fazla sayısal verilerin karşılaştırılması Kruskal-Wallis varyans analizi kullanılarak yapıldı. Anlamli çıkan sonuçların ikili karşılaştırılmasında Mann Witney U testi ile yapıldı. İkili karşılaştırmalar için yine Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Oranlar sayı ve yüzde olarak verildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında yerine göre Pearson Chi-Square testi yerine göre Fisher's Exact testi kullanıldı. Orta-ağır akut bronşiolit gelişiminde risk faktörlerini belirlemek için tek değişkenli analizler ile incelenmesi sırasında yerine göre Ki-kare, Fisher, Student t testi ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde elde edilen faktörler kullanılarak orta ağır akut bronşiolit gelişimini öngörmedeki bağımsız prediktörler lojistik regresyon analizi kullanılarak incelendi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p \leq 0.05$ kabul edildi. Grafik çizim ve tasarımları GraphPad Prism (Version 10) programı ile yapıldı.

4. BULGULAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğine Ekim 2023-Nisan 2024 tarihleri arasında başvuran, çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 1-24 ay arasında 80 akut bronşiolit tanısı alan hasta ve aynı dönemde tamamen sağlıklı, ek hastalığı olmayan rutin kontrol için sağlam çocuk polikliniğine başvuran, tetkik istenen sağlıklı 40 çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Ancak laboratuvar verileri elde edildikten sonra çalışma kitlerinin ölçüm duyarlılığının altında veya üstünde değerlere sahip olan ve/veya aşırı uç değerleri olan, ikisi kontrol grubundan, ikisi de hastalık grubundan olmak üzere dört katılımcı çalışma dışında bırakılarak toplam 116 katılımcı ile çalışma verileri değerlendirildi. Katılımcıların 39'u hafif, 39'u orta-ağır hastalardan ve 38'i sağlıklı kontrollerden oluşmaktaydı.

Ağır bronşiolit olgusu sadece üç tane olduğundan, bundan sonraki bölümlerde orta-ağır grubu orta hastalık grubu olarak isimlendirildi.

Katılımcıların yaş ortalaması $9,9 \pm 6,9$ aydı, yaş dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.001$). Katılımcıların yaş ile ilgili demografik verileri Tablo 4.1 de sunuldu. Post-hoc analizler yapıldığında bu farklılığın hafif hasta grubundan kaynaklandığı görüldü ($p < 0.001$). Yaşlara ait post-hoc test sonuçları Tablo 4.2 de özetlendi.

Tablo 4.1. Gruplara göre yaş dağılımları*

Gruplar	Hafif	Orta	Kontrol	Tüm	p
Yaş	$5,2 \pm 3,3$	$10,9 \pm 7,6$	$13,9 \pm 6,1$	$9,9 \pm 6,9$	<0.001

*Sonuçlar ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir

Tablo 4.2. Yaş dağılımının post-hoc test sonuçları*

	Hafif	Orta	Kontrol
Hafif		<0.001	<0.001
Orta	<0.001		0.08
Kontrol	<0.001	0.08	

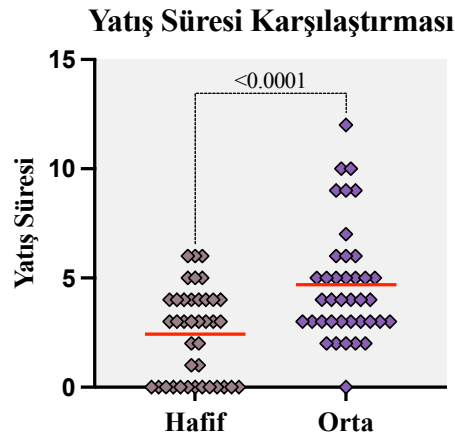
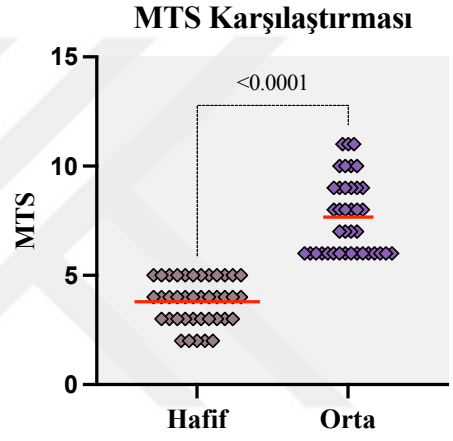
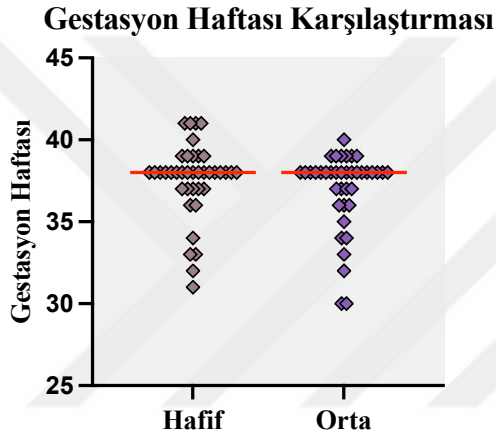
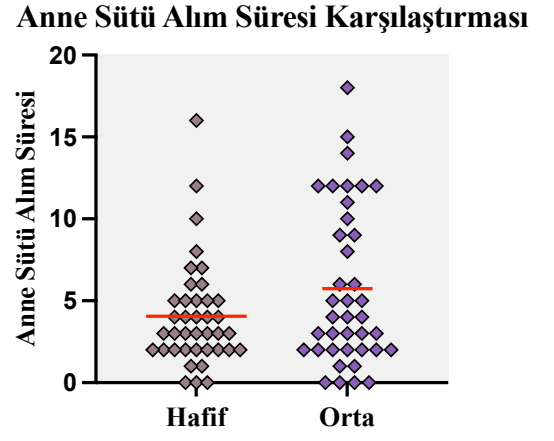
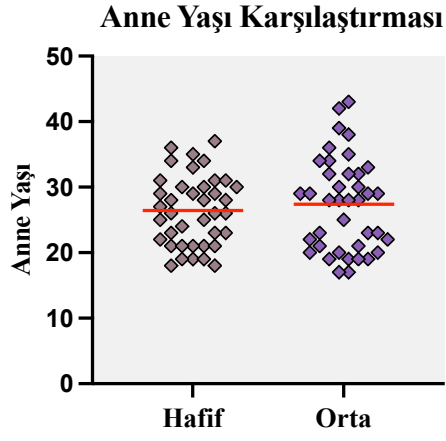
* Bonferroni düzeltmesine göre p değeri 0.016 kabul edilmiştir.

Bronşiolit grubundaki katılımcıların gestasyon haftasının ortanca değeri 39 iken, anne yaşları ve emzirme süresinin ortalaması sırası ile 26,9 ay ve 4,9 ay idi. Hasta gruplarında MTS'nin ortalaması 5,7 iken, hasta yatış günü ortalama 3,5 idi. Hasta gruplarına ait sayısal veriler ve istatistiksel karşılaştırmalar Tablo 4.3, yine aynı verilere ait grafikler de Şekil 4.1 de görsel olarak sunuldu.

Tablo 4.3. Hasta grubunda sayısal verilerin karşılaştırılması

Gruplar	Hafif	Orta	Tüm	p
Anne Yaşı*	26,4±5,3	27,3±7	26,9±6,2	0.50
Emzirme Süresi*	4±3,2	5,7±4,8	4,9±4,1	0.07
Yatış Gün Sayısı*	2,4±2	4,6±2,6	3,5±2,6	<0.001
Modifiye Tal Skoru*	3,7±1	7,6±1,7	5,7±2,4	<0.001
Gestasyon Haftası^{&}	38(31-41)	38(30-40)	39(30-41)	0.32

*Sonuçlar ortalama ve SD, &; Sonuçlar ortanca ve min-max olarak verilmiştir.

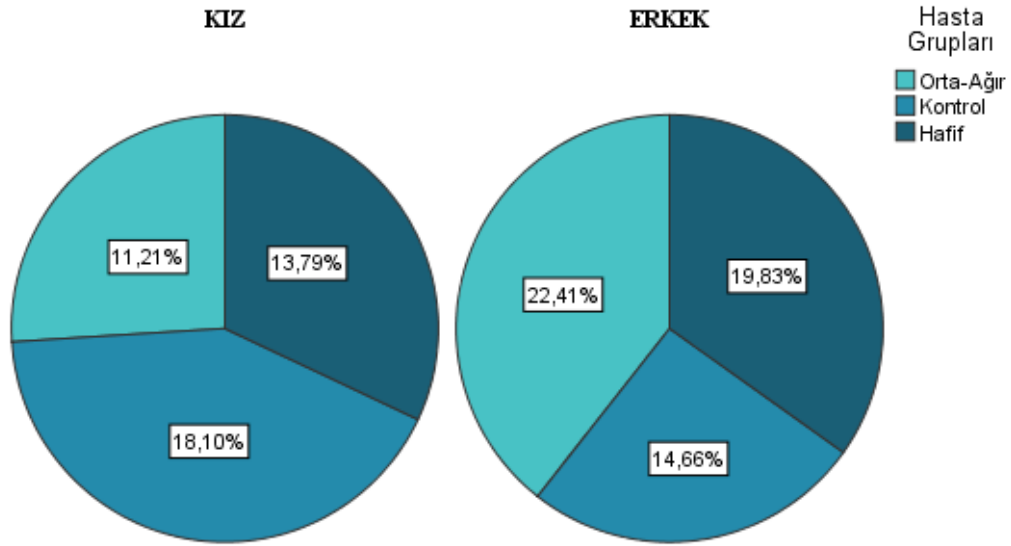


Şekil 4.1. Hasta grubunda sayısal verilerin karşılaştırılması

Katılımcıların çoğunluğu erkeklerden oluşurken (%56,9), cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.14). Gruplara ait cinsiyet dağılımı Tablo 4.4 de özetlendi. Kız erkek oranının toplam katılımcılar arasındaki oranı Şekil 4.2 de verildi.

Tablo 4.4. Gruplar arası cinsiyet dağılımının karşılaştırılması

	Hasta Grupları			Toplam	p	
	Hafif	Orta	Kontrol			
Cinsiyet	Kız(n%)	16(32)	13(26)	21(42)	50(100)	0.14
	Erkek(n%)	23(34,3)	26(39,4)	17(25,8)		
Toplam	39(33,6)	39(33,9)	38(32,8)	116(100)		



Şekil 4.2. Çalışma grubuna göre cinsiyet dağılımı

Hasta grubunda hiçbir hastada alerji öyküsü yok iken, hafif hasta grubu ile orta hasta grupları arasında, evde tütün kullanımı, ailede astım öyküsü ve ailede alerji öyküsü parametreleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların %52,5'i pasif olarak tütün dumanına maruz kalmakla birlikte, tütün dumanına maruz kalma açısından hastalık grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hasta grupları arasında kategorik verilerin karşılaştırılması

Kategorik Veriler		Hafif (n, %)	Orta (n, %)	p
Evde	Var	23(59)	18(46,2)	0.36
	Tütün	16(41)	21(53,8)	
Maruziyeti	Toplam	39(100)	39(100)	
Ailede	Var	2(5,1)	0	
Alerji	Yok	37(94,9)	39(100)	
Öyküsü	Toplam	39(100)	39(100)	
Ailede	Var	3(7,7)	3(7,7)	1
Astım	Yok	36(92,3)	36(92,3)	
Öyküsü	Toplam	39(100)	39(100)	

Hasta grubunun 64'ü (%82,1) yatan hastalardan oluşmaktaydı. Yine hasta grubundan 11 (%14,1) hasta maske ile oksijen ihtiyacı duyarken, sekiz hastanın (%10,3) yüksek akış ventilasyon ihtiyacı vardı.

Altı ayın üzerindeki hastalar için en az altı ay, altı ay altında olan hastalar için ayına uygun anne sütü almak yeterli anne sütü almak için kriter olarak alındığında; yeterli düzeyde anne sütü almayan hastaların %33'ü (6/18) solunum desteğine ihtiyaç duyarken, yeterli anne sütü alan hastaların %21,7'si (13/60) solunum desteğine ihtiyaç duymuştur. Her ne kadar gruplar arasında oransal fark olmakla birlikte istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.35$).

Hastalar solunum desteği ihtiyacına göre var veya yok diye kategorize edildiğinde, solunum desteğine ihtiyaç duyanların ortalama MTS $8,4\pm 2$ iken solunum

desteğine ihtiyaç duymayanların MTS ortalaması $4,8 \pm 1,7$ olarak bulundu. MTS arasındaki fark istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlıydı ($p < 0.001$).

Akut bronşiolitte yaşın bir birimlik artışının orta ağır bronşiolit gelişim riskini 1,6 kat arttırdığı bulunurken, diğer taraftan akut bronşiolit riskini arttıran başka bir faktör tespit edilemedi (Tablo 4.6).

Testin geçerliliği Hosmer-Lemeshow testi ile değerlendirilmiş olup ($p = 0.692$) model uyumu oldukça yüksek bulundu.

Tablo 4.6. Akut bronşiolit şiddetinde risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Değişkenler	p	OR	%95 Güven Aralığı	
			Alt	Üst
Yaş	0.061	1,646	0,978	2,771
Gestasyon haftası	0.499	0,904	0,674	1,212
Anne yaşı	0.963	1,003	0,898	1,119
Cinsiyet	0.327	0,507	0,130	1,970
Anne sütü süre	0.146	0,665	0,384	1,152
Tütün maruziyeti	0.850	0,873	0,214	3,558
Ailede alerji	0.999	0,000	0,000	.
Ailede astım	0.894	0,834	0,058	11,943
TECK	0.438	1,000	0,999	1,000
Zonulin	0.054	0,950	0,903	1,001
Lökosit	0.011	1,000	1,000	1,001
Nötrofil	0.647	1,000	0,999	1,000
Monosit	0.124	0,998	0,996	1,001
Yeterli süre anne sütü	0.216	0,067	0,001	4,841

OR; Odds Ratio

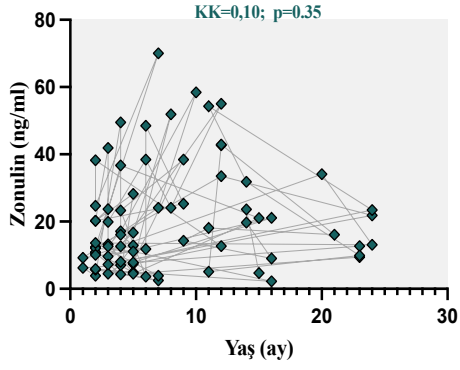
Hasta gruplarında zonulin ve TECK düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı orta yüksek düzeyde pozitif yönlü korelasyon olduğu bulundu. MTS ve hasta yatış günü arasında benzer bir korelasyon tespit edildi. Hasta gruplarında klinik ve laboratuvar verileri arasındaki korelasyon Tablo 4.7 de verilmiş olup Şekil 4.3 de görsel olarak sunuldu.

Tablo 4.7. Hasta gruplarında korelasyon analiz sonuçları

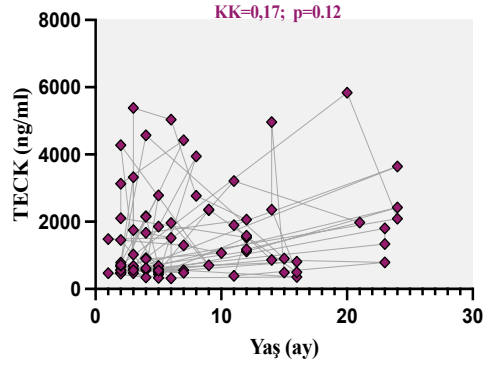
	KK	p		KK	p
Zonulin-Yaş	0,10	0.35	TECK-Yaş	0,17	0.12
Zonulin-GH*	0,16	0.14	TECK-GH*	0,19	0.08
Zonulin-Anne Sütü	0,18	0.10	TECK-Anne Sütü	-0,03	0.73
Zonulin-MTS	-0,25	0.02	TECK-MTS	-0,13	0.24
Zonulin-Yatış Günü	-0,16	0.14	TECK-Yatış Günü	-0,18	0.11
Zonulin-CRP*	-0,5	0.62	TECK-CRP*	-0,03	0.78
Zonulin-Lökosit	0,16	0.15	TECK- Lökosit	0,18	0.11
Zonulin-Nötrofil	0,17	0.12	TECK- Nötrofil	0,15	0.18
Zonulin-Lenfosit	-0,06	0.95	TECK-Lenfosit	-0,13	0.77
Zonulin-Monosit	-0,06	0.59	TECK-Monosit	-0,01	0.92
Zonulin-Hb	0,16	0.14	TECK-Hb	0,33	0.003
Zonulin-Plt	-0,86	0.45	TECK-Plt	0,03	0.73
Yaş-MTS	0,46	<0.001	MTS-Anne Sütü	0,18	0.10
Yaş-Yatış Günü	-1,1	0.33	MTS-Yatış Günü	0,54	<0.001
Anne Yaşı-Yatış Günü	-0,17	0.13	Anne Yaşı-MTS	-0,72	0.53
Zonulin-TECK	0,51	<0.001			

KK; Korelasyon Katsayıları, * Spearman korelasyon analizi, diğer tüm korelasyonlar için Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır.

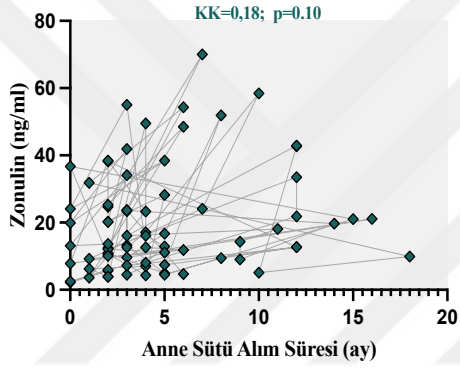
Zonulin-Yaş Korelasyonu



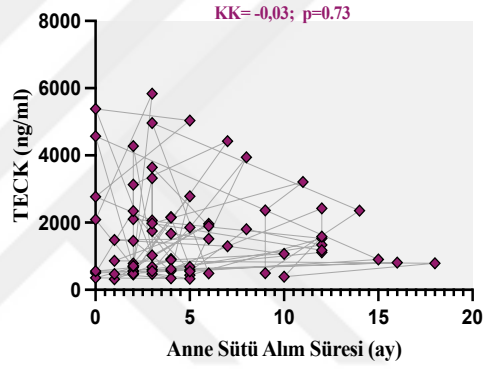
TECK-Yaş Korelasyonu



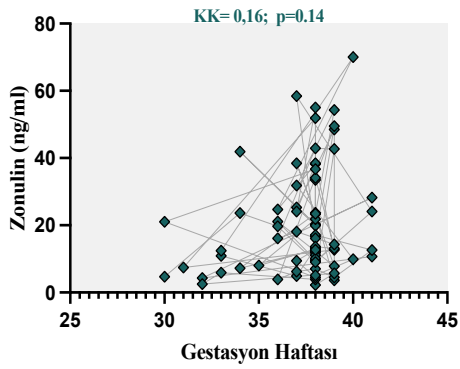
Zonulin-Anne Sütü Alm Süresi Korelasyonu



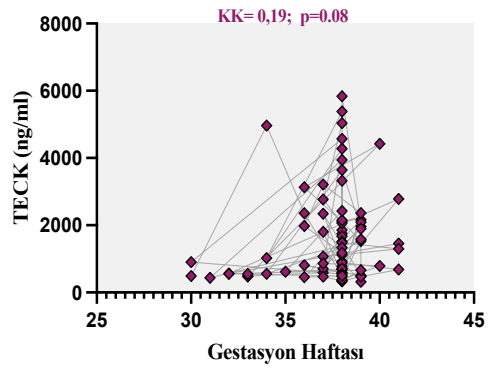
TECK-Anne Sütü Alm Süresi Korelasyonu

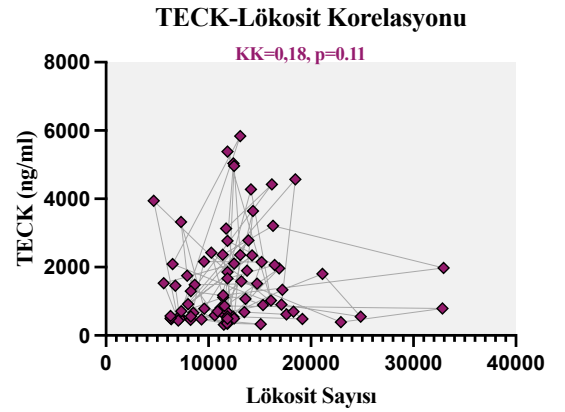
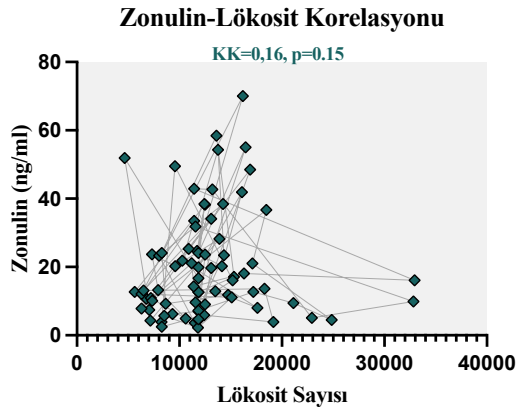
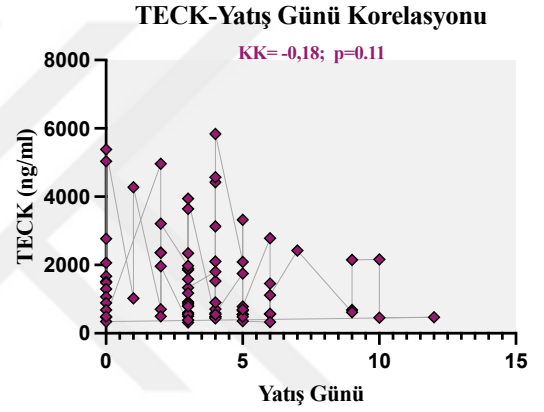
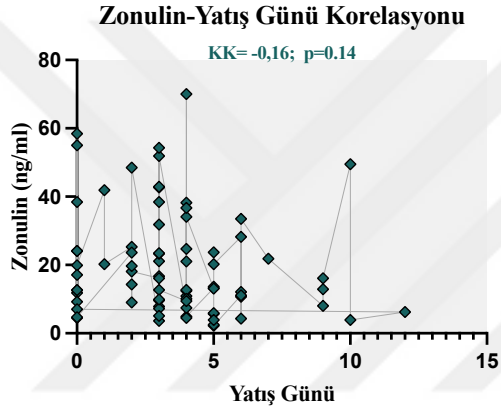
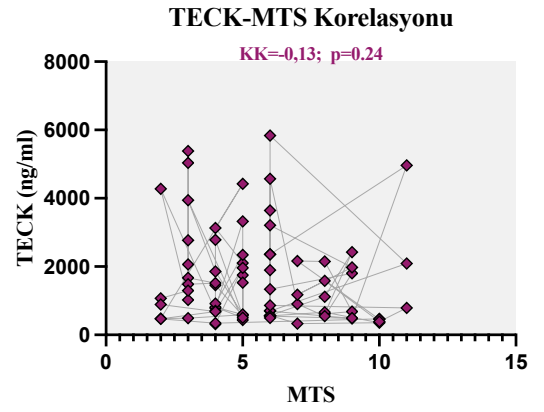
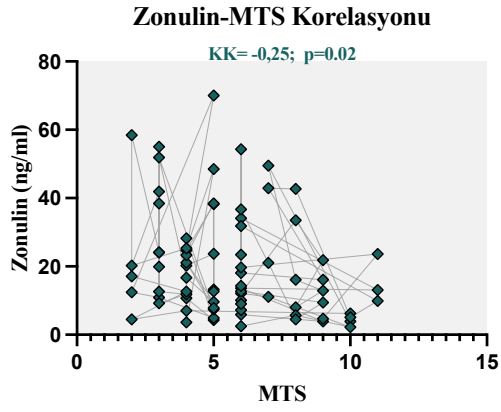


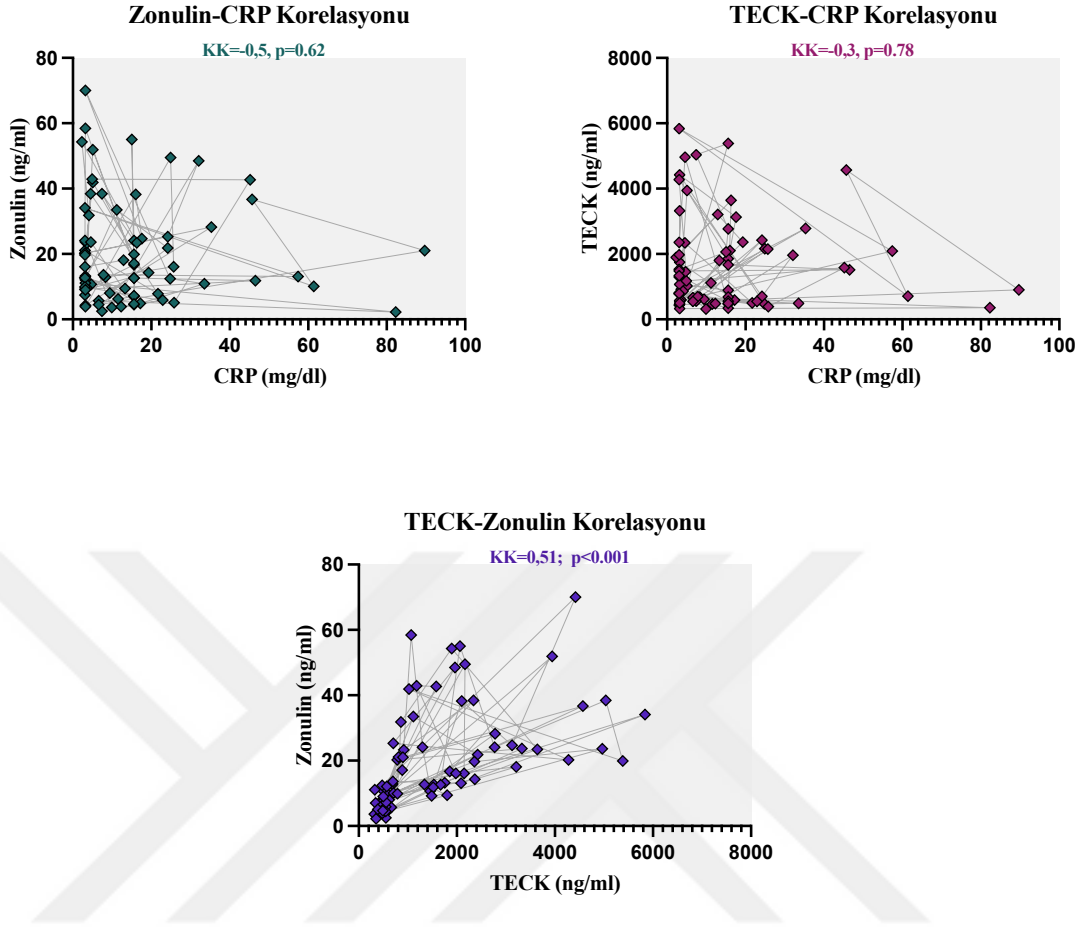
Zonulin-Gestasyon Haftası Korelasyonu



TECK-Gestasyon Haftası Korelasyonu







Şekil 4.3. Hasta Gruplarında Korelasyon Analiz Sonuçları

Yeterli anne sütü alanların almayanlara göre TECK düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde çıkmasa da total lökosit, nötrofil ve CRP değeri yeterli anne sütü alanlarda daha düşüktü. Diğer kan parametrelerinde istatistiksel anlamlı düzeyde fark yoktu (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Yeterli anne sütü alan ve almayan hastalar arasında sayısal verilerin karşılaştırması

Değişkenler	Yeterli Anne Sütü Alımı		
	Alan	Almayan	p
Zonulin*	19,2±15,6	22,2±15	0.48
TECK*	1369±1023	2469±1961	0.002
Hemoglobin*	10,8±1,3	11,2±1,1	0.30
CRP ^δ	8,8(2-89)	13,6(3-82)	0.31
Lökosit(bin) ^δ	11,8(4,6-32)	12,8(6,3-32)	0.48
Nötrofil(bin) ^δ	4,9(1-29)	5,6(2,4-28)	0.12

δ; Sonuçlar ortanca ve min-max, *; sonuçlar ortalama standart sapma olarak verilmiştir.

Otuz yedi hafta ve üzeri matür bebek olarak tanımlandığında, prematür doğum öyküsü olan hastalar ile matür doğum öyküsü olan hastaların zonulin ve TECK düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Prematür ve matür doğum öyküsü olan hastalarda sayısal verilerin karşılaştırması

Değişkenler	Prematür(26,%33,3)	Matür(52,%66,6)	p
Modifiye Tal Skoru*	5,9±2,5	5,6±2,3	0.62
Yatış Günü*	3,8±2,8	3,4±2,4	0.56
Zonulin*	17,3±13,7	21,2±16,2	0.29
TECK*	1314±1163	1777±1444	0.16
Lökosit(bin) ^δ	11,8(6,3-32)	11,8(4,6-32)	0.82
CRP ^δ	10,4(3,1-89)	10,5(2,3-82)	0.77

*; Ortalama ve standart sapma, δ;ortanca ve min-max

Çalışma Grubuna Ait Veriler (Üç Grup Verileri)

Çalışma gruplarında total lökosit sayısı, nötrofil, monosit ve TECK düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğu bulundu. Çalışma grubuna ait sayısal verilere ait sonuçlar Tablo 4.10 da özetlendi, Şekil 4.4 de görsel olarak sunuldu.

Tablo 4.10. Çalışma grupları arasında sayısal verilerin karşılaştırılması

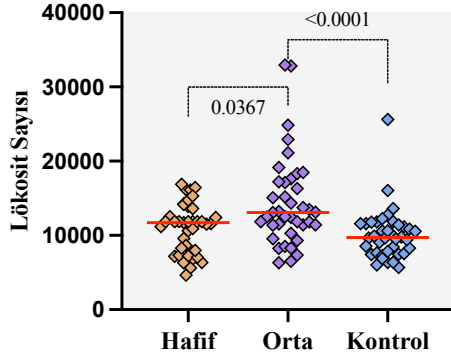
	Hafif	Orta	Kontrol	Tüm	p
Lökosit (bin)*	11,7(4,6-16,8)	13(6,3-32,9)	9,7(5,6-25,6)	11,5(4,6-32,6)	<0.001
Nötrofil(bin)*	4,2(1-11,7)	6(2,3-29,4)	2,6(1-12,6)	4,2(1-29,4)	<0.001
Lenfosit(bin)^δ	5,4±1,8	5,3±2,8	5,5±1,6	5,4±2,1	0.94
Monosit^δ	0,9±0,4	0,9±0,3	0,6±0,2	0,8±0,3	0.004
Hemoglobin^δ	10,8±1	11,1±1,4	11,2±1,2	11±1,2	0.30
Trombosit (bin)^δ	407±118	423±145	382±97	404±122	0.33
Zonulin^δ	22,6±16,7	17,2±13,7	29,1±20,6	22,9±17,7	0.012
TECK^δ	1717±1382	1508±1360	1730±1565	1658±1429	0.72

*Sonuçlar ortanca ve min-max, ^δ ortalama ve SD olarak verilmiştir.

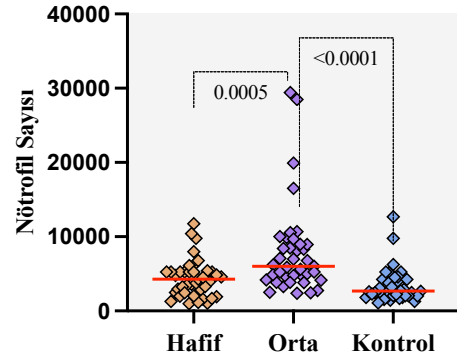
Gruplar arasında monosit değerlerinin post-hoc analizinde farklılığın kontrol grubundan kaynaklandığı, hasta gruplarına göre daha düşük düzeyde olduğu bulundu. Tüm gruplar arasında lökosit düzeyleri arasında istatistiksel düzeyde anlamlı fark saptandı. Bu farkın orta-ağır grubun yüksek lökosit değerinden kaynaklandığı bulundu. Tüm gruplar arasında nötrofil değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. Bu farkın orta-ağır grubun yüksek nötrofil düzeylerinden kaynaklandığı bulundu.

Gruplar arasında zonulin değerlerinin post-hoc analizinde farklılığın orta-ağır ile kontrol grubu arasındaki farktan kaynaklandığı, kontrol grubunda zonulin düzeylerinin orta-ağır gruba göre oldukça yüksek olduğu bulundu.

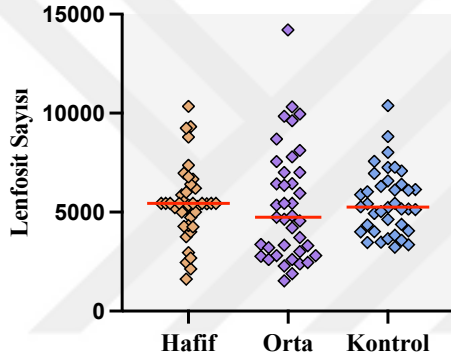
Lökosit Sayısı Karşılaştırılması



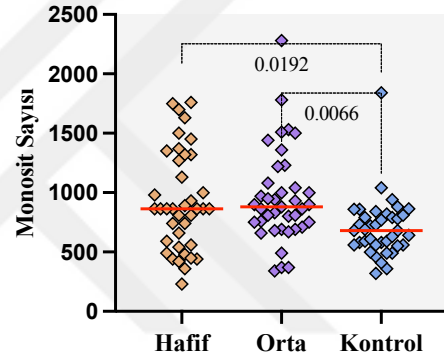
Nötrofil Sayısı Karşılaştırılması



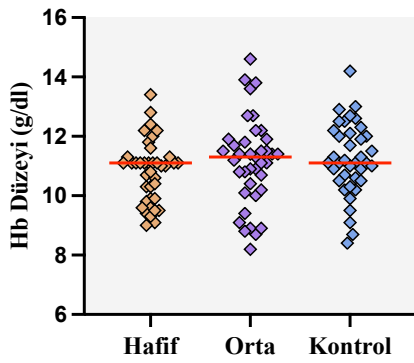
Lenfosit Sayısı Karşılaştırılması



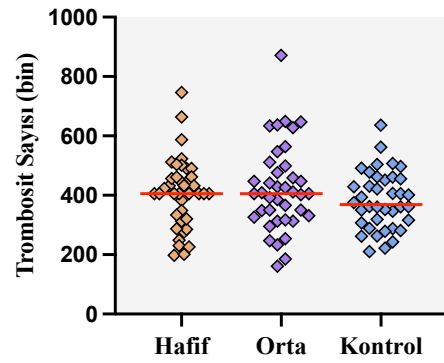
Monosit Sayısı Karşılaştırılması

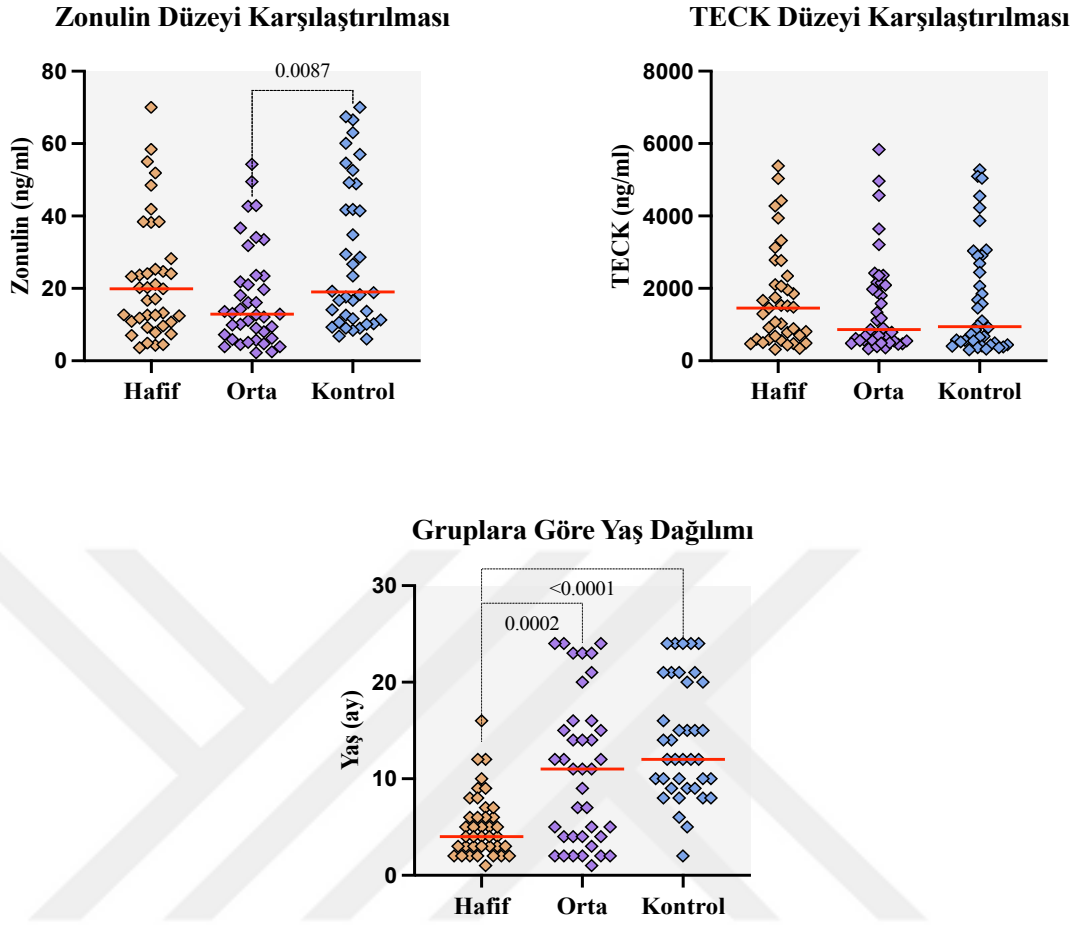


Hemoglobin Düzeyi Karşılaştırılması



Trombosit Sayısı Karşılaştırılması





Şekil 4.4. Tüm gruplarda sayısal verilerin karşılaştırılması (Grafiklerde sadece anlamlı olan p değerleri verildi).

Kontrol grubunda zonulin düzeyi hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek iken, TECK düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Hasta ve kontrol grubunda zonulin ve TECK düzeylerinin karşılaştırılması

		N	Ortalama±SD	p
Zonulin	Hasta	78	19,9±15,4	0.003
	Kontrol	38	29,1±20,6	
TECK	Hasta	78	1623±1367	0.156
	Kontrol	38	1730±1565	

Hastalar 0-6 ay, 7-12 ay ve 13-24 ay olarak kategorize edildiğinde zonulin düzeyinin ilk altı ayda en düşük olduğu, ikinci altı ayda maksimum seviyeye ulaştığı sonraki dönemde tekrar azalma eğiliminde olduğu ve bu sayısal farkın da istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı olduğu bulundu ($p<0.001$). TECK için de benzer sonuçlar elde edildi (Tablo 4.12). Post hoc analizlerde hem zonulin hem de TECK için farkın 7-12 aylık gruptan kaynaklandığı, 7-12 aylık grupta hem zonulin hem de TECK düzeyinin diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu (Tablo 4.13).

Tablo 4.12. Çalışma grubunda; yaş kategorilerine göre zonulin ve TECK düzeylerinin karşılaştırması*

Yaş	n (%)	Zonulin	p	TECK	p
0-6 ay	47(40)	16,8±13,2	<0.001	1426±1303	0.009
7-12 ay	35(30)	35±20,6		2271±1512	
13-24 ay	34(29)	19±13,8		1348±1348	
0-24 ay	116(100)	22,9±17,7		1658±1429	

*Sonuçlar ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 4.13. Yaş gruplarına göre zonulin ve TECK düzeylerinin post hoc analiz sonuçları

Yaş (Kategorik)	Zonulin (p)	TECK (p)
0-6*7-12 ay	<0.001	0.02
0-6*13-24 ay	0.804	0.96
7-12*13-24 ay	<0.001	0.01

Bonferroni düzeltmesine göre p değeri 0.016 olarak kabul edilmiştir.

Sağlıklı grupta da yaş kategorilerine göre zonulin ve TECK düzeyi 7-12 aylık grupta diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Kontrol grubunda, yaş kategorilerine göre zonulin ve TECK düzeylerinin karşılaştırması*

Yaş	n (%)	Zonulin	p	TECK	p
0-6 ay	3(7,8)	27,7±25,3		1491±811	
7-12 ay	17(44,7)	38,1±20,8	0.04	2739±1717	<0.001
13-24 ay	18(47,3)	20,8±17,1		817±753	
0-24 ay	38(100)	29,1±20,6		1730±1565	

*Sonuçlar ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 4.15. Kontrol grubunda, yaş kategorilerine göre zonulin ve TECK düzeylerinin post hoc analiz sonuçları

Yaş (Kategorik)	Zonulin (p)	TECK (p)
0-6*7-12 ay	0.67	0.28
0-6*13-24 ay	0.83	0.68
7-12*13-24 ay	0.03	<0.001

Bonferroni düzeltmesine göre p değeri 0.016 olarak kabul edilmiştir.

Bir yaş üzeri hastalarda yeterli anne sütü alanlar ile almayanlar arasında zonulin ve TECK düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Bir yaş üzeri anne sütü alımına göre zonulin ve TECK düzeylerinin karşılaştırılması

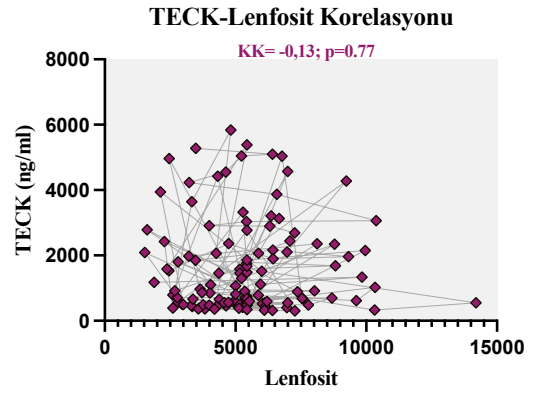
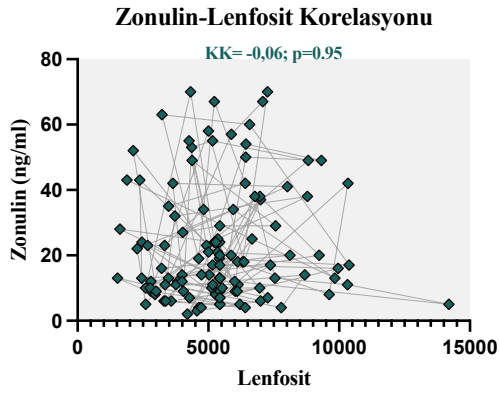
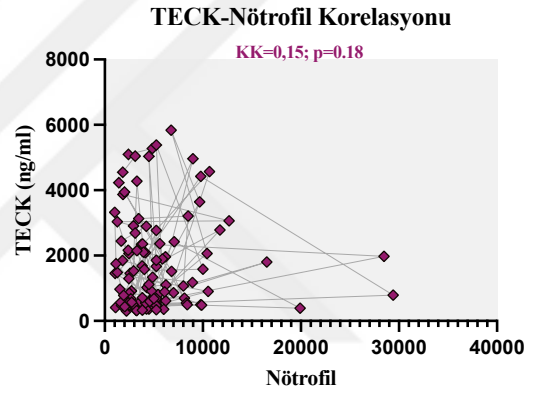
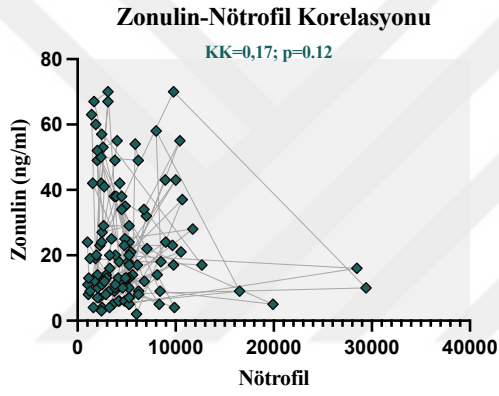
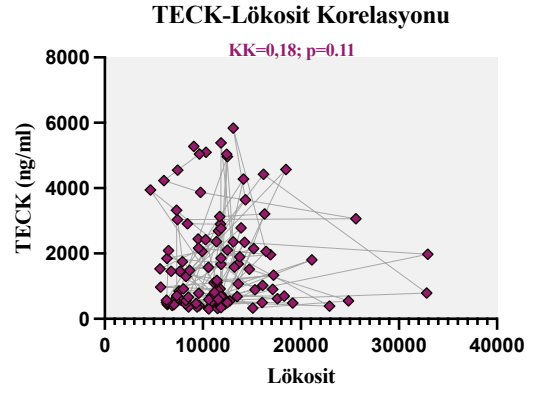
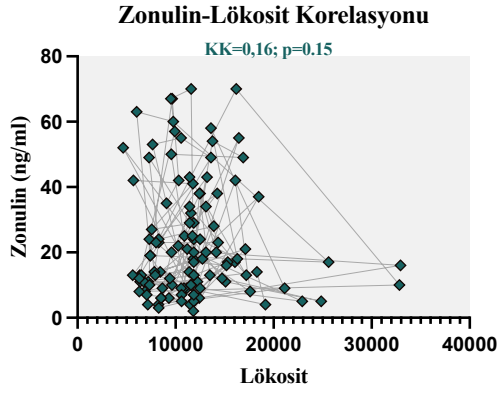
Yeterli anne sütü alımı	N (%)	Zonulin	p	TECK	p
Hayır	7(43)	20,6±11,1	0.18	2817±2063	0.09
Evet	9(57)	14,3±6,5		1268±756	
Toplam	16(100)	17,1±9		1946±1624	

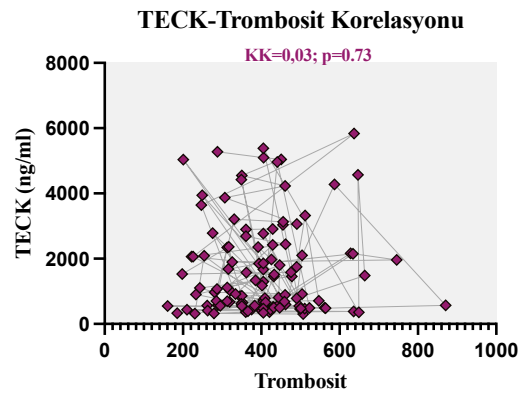
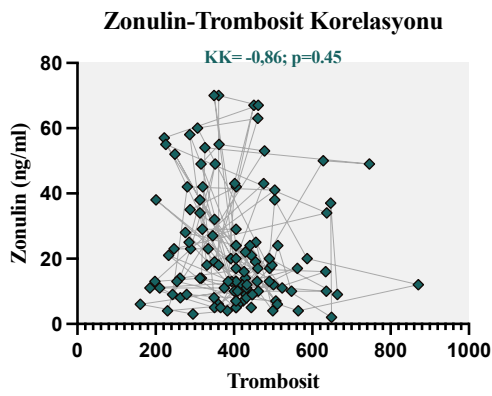
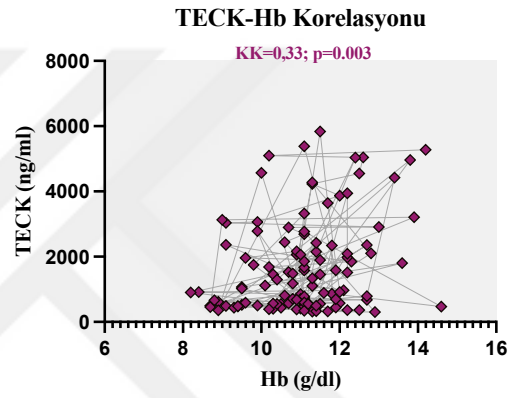
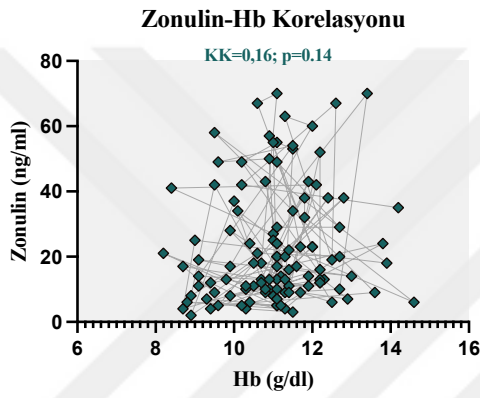
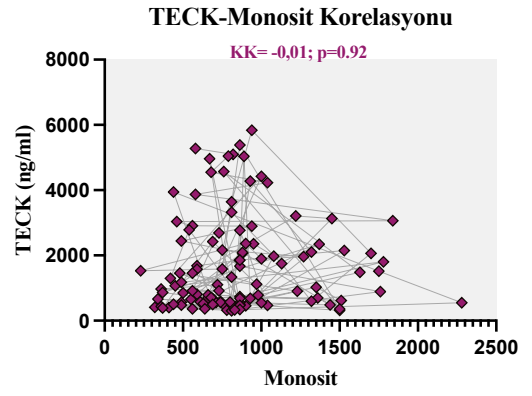
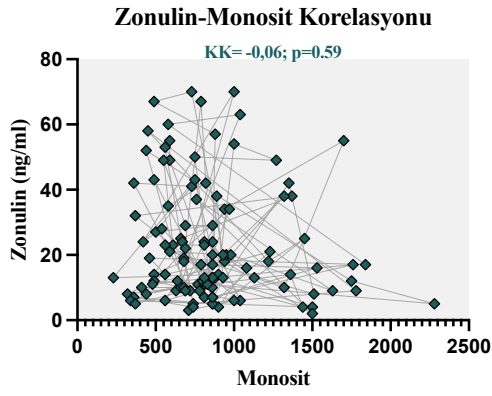
Tüm gruplar üzerinde yapılan korelasyon analizinde zonulin ve TECK arasında pozitif yönlü orta-yüksek düzeyde korelasyon olduğu bulundu. Tüm gruplar üzerinde yapılan korelasyon analiz sonuçları Tablo 4.17 de sunuldu ve korelasyona ait görseller Şekil 4.5 de verildi.

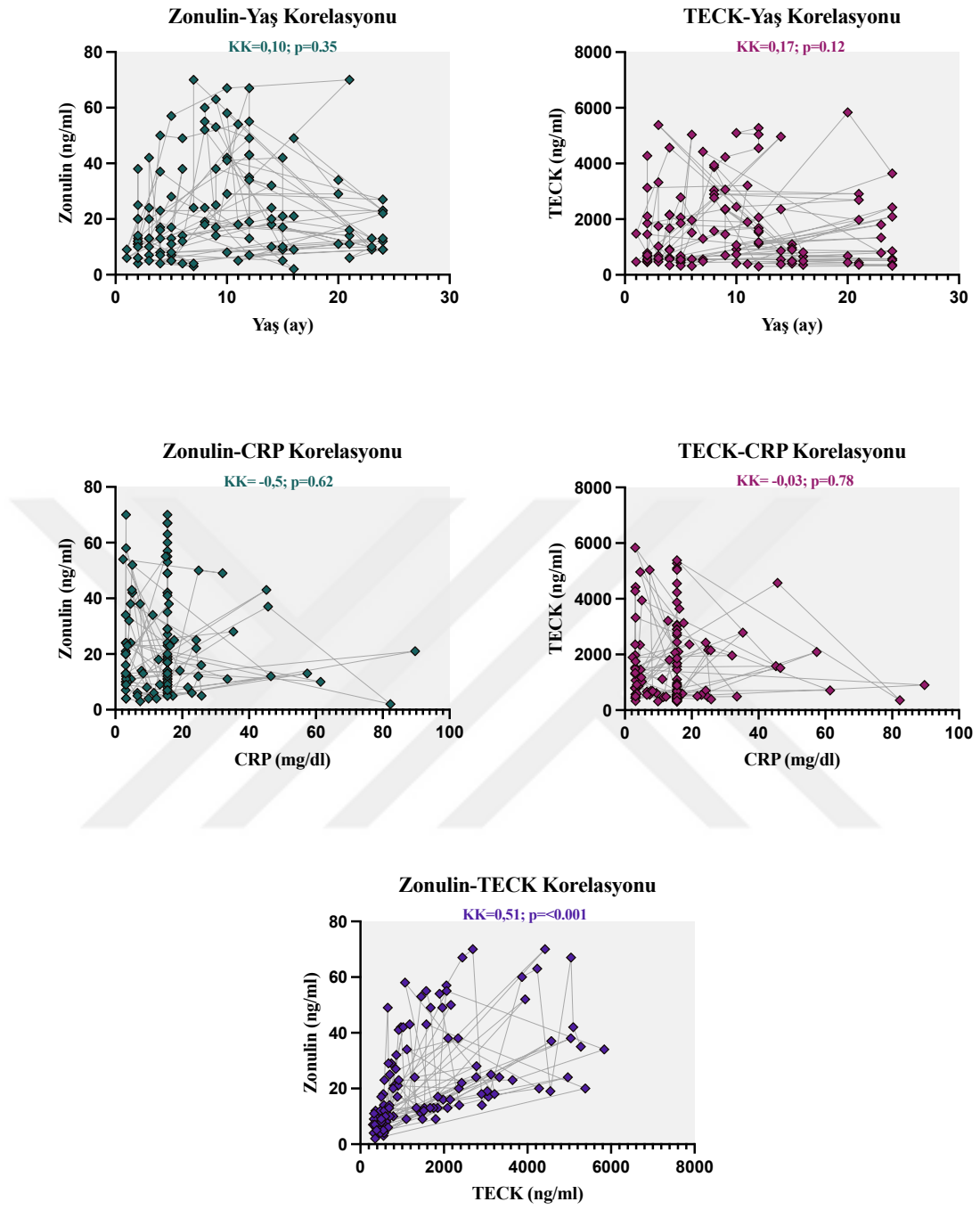
Tablo 4.17. Tüm gruplarda korelasyon analiz sonuçları

Değişkenler	KK	p	KK	p	
Zonulin-Yaş	0,05	0.58	TECK-Yaş	-0,006	0.94
Zonulin-Lökosit	0,46	0.62	TECK- Lökosit	0,11	0.22
Zonulin-Nötrofil	-0,03	0.68	TECK- Nötrofil	0,05	0.57
Zonulin-Lenfosit	0,03	0.68	TECK-Lenfosit	-0,01	0.83
Zonulin-Monosit	-0,12	0.18	TECK-Monosit	0,03	0.70
Zonulin-Hb	0,16	0.20	TECK-Hb	0,29	0.001
Zonulin-Plt	-0,009	0.33	TECK-Plt	0,02	0.76
Zonulin-TECK	0,53	<0.001			

KK; Korelasyon Katsayısı, * Spearman korelasyon analizi, diğer tüm korelasyonlar için Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır.







Şekil 4.5. Tüm gruplarda korelasyon analiz sonuçları

5. TARTIŞMA

Bronşiolit, genellikle bebeklerde ve küçük çocuklarda görülen bir ASYE'dir. Bronşiolit, virüsler terminal bronşioler epitel hücrelerini enfekte ettiğinde ortaya çıkar ve küçük bronşlarda ve bronşiolerde doğrudan hasara ve iltihaplanmaya neden olup; ödem ve aşırı mukus küçük hava yollarının tıkanmasına ve atelektaziye yol açar (84).

Amerikan Pediatri Akademisi ve diğer tıbbi kılavuzlar, bronşiolitin genellikle iki yaş altındaki çocukları etkilediğini ve özellikle 3-6 aylık bebeklerde yaygın olduğunu belirtmektedir (30, 85, 86). Hastaneye yatış oranı ise 30 gün ile 60 gün arasındaki bebeklerde en yüksektir (87). Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş aralığı hafif grupta orta-ağır gruba göre daha düşük saptandı. Her ne kadar literatür ile uyumlu olmasa da çalışmamız toplum bazlı bir çalışma olmadığı için yaş dağılımını doğru bir şekilde göstermediği açıktır. Bu durumun bir sebebi küçük yaş grubundaki hastalardan yeterli miktarda serum örneği alınamaması nedeniyle çalışma dışında bırakılması nedeniyledir. Bir diğer neden ise biraz daha büyük bebeklerde klinik durumu kötü olanların yatış için seçilmiş olmaları klinik durumu iyi olanların ayaktan izlem yapılmasının tercih edilmesi, bu durumun aksine küçük bebeklerin her ne kadar klinik durumları iyi olsa dahi kısa süreli gözlem amaçlı yatırılmış olmalarından kaynaklanmış olabilir.

Bronşiolite çeşitli virüsler neden olur ve bu spesifik viral etiyolojilerin sıklıkları mevsimsel ve yıllık olarak değişiklik gösterir. RSV genellikle en yaygın nedendir ve bunu RV takip eder. Daha az yaygın nedenler arasında parainfluenza virüsü, iMPV, enfluenza virüsü, adenovirüs, koronavirüsler (COVID-19 dahil) ve insan bocavirüsü yer alır (1, 7, 20, 22). Moleküler tanı yöntemleriyle vakaların %95'inde viral bir etiyoloji belirlenebilir; bronşiolit nedeniyle hastaneye yatırılan küçük çocukların yaklaşık üçte birinde iki veya daha fazla virüsün tespit edildiği çalışmalar vardır (3, 4). Dört yüz beş hastanın dahil edildiği bir çalışmada, RSV en sık görülen etiyolojik ajan (%77,1) olup %60,7 oranında tek bir virüs, %39,3 oranında viral koenfeksiyonlar tespit edilmiştir (88). Bronşiolitli hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada, hastaların %76'sında RSV, %39'unda RV, %10'unda enfluenza, %2'sinde koronavirüs, %3'ünde iMPV ve %1'inde parainfluenza virüsleri saptanmıştır (87). Bronşiolit etiyolojisi hakkında yapılan tüm araştırmalarda etkenlerin saptanma

yüzdesi birbirine benzer oranda bulunmuştur. Çalışmamızda etiyolojik değerlendirme teknik ve mali nedenler ile yapılamadı. Ancak ülkemizde ve yurt dışında yapılan çok sayıda çalışmada akut bronşiolitten yaklaşık %80 oranında RSV'nin sorumlu olduğu bilinmektedir. Her ne kadar çalışmanın başlığında solunum virüsleri üzerinde genel bir çalışma olduğunu ifade etsek de dolaylı olarak bu çalışmanın RSV'nin neden olduğu akut bronşiolitli hastalar üzerinde yapıldığı söylenebilir.

Akut bronşiolit nedeni ile hastaneye yatış oranı; bölge, cinsiyet, sosyoekonomik düzey, tütün dumanı maruziyeti, gebelik yaşı ve ailede atopi öyküsüne bağlı olarak değişebilir (6). Çevresel tütün dumanına maruz kalma bronşiolite bağlı yatış ve hastalık şiddeti riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (8). Birçok çalışma, sigara dumanına maruz kalan çocukların, maruz kalmayanlara göre bronşiolit geçirme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Özellikle evde sigara içen ebeveynlerin çocuklarında bronşiolit insidansı önemli ölçüde artmaktadır (89). Evde tütün dumanına maruz kalan bebeklerin bronşiolit semptomlarının daha şiddetli olduğu ve bu bebeklerin hastaneye yatış ihtiyacının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (90). Çalışmamızda hasta grubunda hiçbir hastada alerji öyküsü yok iken, hafif hasta grubu ile orta-ağır hasta grupları arasında, evde tütün kullanımı, ailede astım öyküsü ve ailede alerji öyküsü parametreleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Hastaların %52,5'i pasif olarak sigara dumanına maruz kalmakla birlikte, sigara dumanına maruz kalmak hastalık şiddeti için bir risk faktörü olarak tespit edilmediği gibi tütün dumanına maruz kalanlar ile kalmayanlar arasında hastalık şiddeti açısından bir fark tespit edilemedi. Literatür ile ters düşen bu bulgumuzun tesadüfi bir sonuç olduğu kanaatindeyiz. Daha geniş bir olgu serisi üzerinde çalışılmış olsaydı, bu klasik bilgi teyit edilebilirdi. Diğer yandan çalışmamız verileri ile tütün dumanına maruz kalan hastaların ne kadarının hastane yatışı gerektiğini metodolojik farklılık nedeniyle söylemek mümkün değildir.

Yetersiz anne sütü alan bebeklerde de bronşiolit sıklık ve şiddetinin arttığı bilinmektedir (19). Bebeklerde emzirme, nötrofilik hava yolu infiltrasyonunu ve bağışıklık modülatörlerini (hava yolu kemokinleri ve IL8) azaltarak ve interferon- α artırarak bağışıklık tepkisini arttırmaktadır (31). Bin üç yüz altmış sekiz çalışmanın tarandığı bir derlemede 4-6 aydan uzun süre anne sütü alımının RSV bronşiolitinin şiddetini, hastanede kalış süresini ve ek oksijen gereksinimini azalttığı saptanmıştır

(91). İkinci veya dördüncü aydan önce emzirmenin erken kesilmesinin daha yüksek bronşiolit atakları insidansı ile ilişkili olduğu görülmüştür (92). Daha uzun emzirme süresinin bronşiolitin daha iyi klinik sonuçlarıyla ilişkili olduğu doğrulanmıştır (31). Yeterli anne sütü alımı, altı aydan büyük bebeklerde altı ay olarak daha küçük bebeklerde yaşıyla eş sürede anne sütü alımı olarak kabul edildiğinde çalışmamızda hastaların %76'sının yeterli anne sütü aldığı görüldü. Yeterli anne sütü alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında; hastalık şiddeti ve yatış süresi arasında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmedi. Yetersiz anne sütü alan hastaların sayısal olarak daha fazla oksijen ve solunum desteğine ihtiyaç duymuş oldukları tespit edilse de istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Bu farkın ortaya çıkmamasında en önemli faktörün hastaların önemli bir kısmının (%76) yeterli anne sütü almasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Diğer taraftan önemli bir proenflamatuvar kemokin olan TECK yeterli anne sütü alan grupta önemli düzeyde düşük bulundu. Buna dayanarak düşük TECK düzeylerinin enflamasyonu önleyerek şiddetli hastalık tablosu gelişimini engellediği speküle edilebilir.

Birçok araştırmada küçük anne yaşı bronşiolit gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuştur (7, 93). Doğum sırasında 20-29 yaşlarındaki annelerin bebekleriyle karşılaştırıldığında, daha genç annelerin bebeklerinde bronşiolit riskinde küçük bir artış görülürken, yaşlı annelerin bebeklerinin bronşiolit olma olasılığı çok daha düşük saptanmıştır (94). İleri anne yaşının bronşiolit tekrarlama için risk faktörü olduğuna dair yayımlar da vardır (95). Çalışmamızda bronşiolit grupları arasında anne yaşı dağılımı birbirine oldukça yakın bulunmuş olup, anne yaşı bronşiolit şiddetini belirlemede bir risk faktörü olarak tespit edilmedi. Yine anne yaşı ile hastalık şiddeti ve yatış günü arasında da bir korelasyon saptanmadı. Zaten literatürde net olmayan bu bilgi sonuçlarımız tarafından da desteklenmemiştir. Böyle bir durumda ya gerçekten anne yaşı ile hastalık şiddeti arasında bir ilişki yoktur ya da çalışmamızdaki hasta sayısı bu farkı ortaya koyabilecek kadar yeterli sayıda değildir.

Diğer solunum yolu viral enfeksiyonlarında olduğu gibi, ciddi RSV enfeksiyonları erkek çocuklarda kızlara göre daha fazladır (8). Kız çocuklarına göre erkeklerde görülme sıklığı 1,5-2 kat daha fazladır (6). Bu farklılık akciğer ve hava yolu gelişimindeki farklılıklardan ve genetik faktörlerden kaynaklanıyor olabilir ancak nedeni tam olarak bilinmemektedir (8). Bronşiolitin farklı çalışmalarda %58,4- 71,6

oranlarında erkek cinsiyette daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir (96, 97). Her ne kadar fizyopatolojik olarak erkek eğiliminin fazla olmasının nedenini açıklamak mümkün olmasa da bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde hastaların çoğunluğu erkek çocuklardan oluşmaktaydı (%56,9). Yine çalışmamızda istatistiksel düzeyde anlamlı olmasa da erkek hastalarda hastalık şiddetinin kızlardan fazla olduğu bulundu. Bizim odak noktamız hastalık sıklık ve şiddetini değerlendiren bir çalışma olmamakla birlikte hastalık ağırlığını tespit etmede cinsiyetin rolüne dair veri elde edilemedi.

Bronşiolit, rinore gibi üst solunum yolu semptomları ile başlar ve ardından inatçı öksürük, takipne, göğüs duvarında çekilmeler ve yaygın raller, hırıltılı solunum gelişir (8, 20). Hastalık hafifse öksürük ve hırıltı olabilir ancak daha ileri aşamaya ilerlemez (6). Ancak hastalık ilerlerse öksürük ve hırıltı kötüleşir; hava açlığı ile birlikte artmış solunum hızı, interkostal ve subkostal çekilmeler, göğsün aşırı havalanması, huzursuzluk ve periferik siyanoz ortaya çıkar (6).

Bronşiolit esas olarak klinik bir tanıdır (6). Pediatrik popülasyonda akut bronşiolitin ciddiyetini laboratuvar testleri veya solunum fonksiyon testleri kullanarak değerlendirmek zordur, bu nedenle klinik değerlendirilerek bir çok skorlama geliştirilmiştir. En yaygın kullanılanı ise MTS'dir (9). Solunum sayısı, wheezing, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve SpO₂ değerlendirilerek oluşturulan bu skorlamada ≤ 5 puan; hafif, 6-10 puan; orta ≥ 11 puan; şiddetli olarak tanımlanmıştır (9). Çalışmamızda hastalık şiddetini belirlemek ve grupları tespit etmek için bu skorlamayı kullandık. Skorlama sistemleri klinik bazlı olarak elde edildiği için, her türlü klinik düzeyde kullanılabilir. Ancak özellikle küçük çocuklarda pozitif veya negatif yönlü hızlı değişimler meydana gelebileceği için tek bir skorlama yerine seri olarak değerlendirmeler daha uygun olacaktır. Seri olarak değerlendirme hastanın tedavi yanıtını değerlendirme, klinik kötüleşmeyi erken tanıma gibi avantajlar sağlayabilir. Skorlama sistemlerinin bir diğer avantajı objektif bir veri sunarak ortak dil kullanımını sağlaması olabilir. Çalışmamızda da başlangıç aşamasında yapılan MTS ile yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı orta-yüksek düzeyde korelasyon tespit edildi. Yine yüksek MTS'li hastaların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde solunum desteğine ihtiyaç duyduğu bulundu. Tüm bu veriler başlangıç

aşamasında yapılan MTS'nin hastanın sonlunum desteği ihtiyacını ve yatış süresini belirlemede prediktif olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Akut bronşiolitin yönetimi genellikle destekleyicidir, çünkü hastanede kalış süresi veya yoğun bakım ünitesine transfer gibi önemli klinik sonuçları değiştirmede herhangi bir tıbbi tedavinin etkili olduğu gösterilememiştir (7). Klasik olarak akut bronşiolit tedavisinin sadece destekleyici tedavi içerdiği, esas olarak oksijenizasyonun ve hidrasyonun sağlanması olduğu yaygın olarak bilinmekle beraber klinik uygulamaların böyle olmadığı da çok iyi bilinmektedir. Çalışma grubumuzdaki hastalara da %83,4'üne bronkodilatatörler, inhaler steroidler, inhaler hipertonic, intravenöz steroid ve antibiyotiklerden bir veya birkaçının kombinasyonlarının tedavi olarak verildiğini tespit ettik. Hastalara bu tedavilerin uygulanmasının nedenleri, teşhis karmaşası, defansif hekimlik, hızlı klinik düzelme beklentisi, hasta yakını talepleri gibi birçok faktörle ilişkili olabilir.

Bağırsak; insan vücudunun önemli bir sindirim ve emilim organıdır. Bağırsak epiteli yalnızca su ve besinlerin emilimiyle kalmayıp zararlı çeşitli maddelerin geçişine engel olmaktadır (10). Bağırsak mukozal bariyeri, potansiyel olarak zararlı maddelere ve mikrobiyal ajanlara karşı ana savunma hattı olarak işlev görür ve temel olarak fiziksel, kimyasal, immün ve mikrobiyal bariyerlerden oluşur (10, 11).

Epitel bariyeri, dış etkenlere karşı fiziksel, kimyasal ve immünolojik savunmanın ilk hattını oluşturur. Genişletilmiş epitel bariyer teorisi, epitel bariyerlerinin çevresel ve toksik ajanlar tarafından bozulmasının, sıkı kavşakların açılmasıyla mikrobiyal disbiyoz ve bakteriyel translokasyonu teşvik eden lokal ve hatta sistemik bir enflamatuvar yanıtı neden olduğunu belirtir. Bu olaylar zinciri, alerjik, otoimmün ve metabolik hastalıklar gibi birçok kronik durumun gelişiminde rol almaktadır (11).

Fiziksel bariyerlerin temelini oluşturan sıkı bağlantılar, fizyolojik ve patolojik durumlarda birçok fonksiyona sahip bağırsak epitelinin dinamik yapıları olarak kabul edilmektedir (12). Hücreler arası sıkı bağlantıların bilinen tek fizyolojik modülatörü olan zonulinin up-regülasyonuna sekonder bariyer fonksiyonunun kaybı, diyet ve mikrobiyal antijenlerin kontrolsüz akışına yol açar (13).

İnsan bağırsak bariyeri fetal gelişim sırasında yavaş yavaş gelişir (33). Yirmi birinci yüzyılın başında yapılan araştırmalar, prematüre yenidoğanlarda ve bebeklerde

bağırsak geçirgenliğinde bir artış olduğunu göstermiştir (33). Bu araştırmalar, bağırsak bariyeri olgunlaşma sürecinin yaklaşık 38. gebelik haftasında başladığını ve doğumdan sonra yenidoğan ve bebeklik dönemlerinde de devam ettiğini ortaya koymaktadır (33). Daha düşük vücut ağırlığına sahip yenidoğanların dışkılarındaki zonulin konsantrasyonlarının, daha yüksek vücut ağırlığıyla doğan çocuklara kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur ve bunun, gelişimin daha erken bir aşamasında bağırsak olgunlaşmamışlığından kaynaklanan artan bağırsak geçirgenliğini yansıtabileceği düşünülmüştür (98). Çalışmamızda 37 hafta ve üzerini matürite sınırı olarak kabul ettiğimizde prematür ve matür doğum ile zonulin düzeyleri arasında bir farklılık tespit edilmedi. Doğum haftasının her ne kadar zonulin düzeyini etkilediğine dair veriler olsa da bu etkinin doğumdan sonra ne süre ve ne düzeyde devam ettiğine dair literatür verisi bulunmamaktadır. Doğumdan sonra geçen süre içinde prematür bebeklerde bağırsak matürasyonunun artması ile bağırsak geçirgenliği azalmış olabilir. Aksine matür bebekler prematür bebeklere göre bağırsak bütünlüğünü etkileyen daha fazla çevresel toksine maruz kalmış da olabilir. Bu etkiyi ortaya koyabilmek için doğumdan itibaren prospektif düzende, daha çok katılımcı üzerinde longitudinal çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

YanFei ve ark. (99) ileri yaşın, bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerle ilişkili olmasına dayanarak yaptıkları çalışmada 18-30 yaş ve ≥ 70 yaş arası sağlıklı yetişkinler arasındaki karşılaştırmada zonulin düzeyinin yaşlılarda arttığını göstermiştir. Bu çalışma, yaşlanma ile bağırsak sağlığı arasındaki ilişkiyi anlamada önemli bir adım olup, zonulin seviyelerinin yaşlı bireylerde artış gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, pediatrik popülasyonda benzer çalışmaların eksikliğini, bu alanda daha fazla araştırma yapılmasının gerekliliğini de vurgulamışlardır.

Kaczmarczyk ve ark. (100) yaptıkları çalışmaya göre doğumdan yedi gün sonra ve bir ay sonra dışkıda ölçülen zonulin seviyeleri 6-12-24. aylarda ölçülen zonuline göre anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır. Artan zonulin üretimi, bağırsak bakterilerindeki değişikliklerden ve gliadinin diyete dahil edilmesinden kaynaklanabilir. Bununla birlikte, zonulin seviyelerindeki gözlemlenen değişikliklerin yalnızca çevresel faktörlerle açıklanamayacağı, çünkü zonulin seviyelerinin sürekli gliadin tüketimine rağmen yaşamın sonraki yıllarında azaldığı belirtilmiştir. Yaşamın

ilk iki yılındaki mikrobiyal değişiklikler çok dinamiktir ve yaşa, doğum şekline, beslenmeye, antibiyotik tedavisine ve diğer çevresel faktörlere bağlıdır (100). Çalışmamızda katılımcıları 0-6 ay, 7-12 ay ve 13-24 ay olarak kategorize ettiğimizde; hayatın ilk altı ayında zonulin düzeylerinin en düşük olduğu, sonraki altı ayda en yüksek düzeye ulaştığı ve sonraki bir yıl boyunca ise azalmakla birlikte yaşamın ilk altı ayına göre daha yüksek seviyelerde kaldığı bulundu. Yaş grupları arasındaki bu farkın istatistiksel olarak da yüksek düzeyde anlamlı olduğu görüldü. Hasta grupları dışarıda bırakılarak zonulinin yaş kategorilerine göre dağılımı değerlendirildiğinde yine zonulinin 7-12 ay arasında diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü. Zonulinin en yüksek olduğu dönem hastaların gliadin ile ilk karşılaştıkları zaman dilimine denk gelmektedir. Yine teorik bilgiye uygun olarak bir yaşından sonra gelişen adaptasyon mekanizması olarak zamanla zonulin düzeylerinde gerileme olduğu da görülmüştür. Bu sonuç bize bir yaş altında zonulin üzerinde yapılacak çalışmalarda, araştırmacıların bu farklılığı göz önünde bulundurmaları gerektiğini de göstermektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bir diğer çok önemli sonuç ise; TECK düzeyinin de zonuline benzer bir trase göstermesidir. Korelasyon analizlerinde bu veri doğrulanmış olup, zonulin ve TECK arasında istatistiksel olarak oldukça anlamlı yüksek düzeyde korelasyon tespit edildi. Tüm bu verileri hep beraber değerlendirdiğimizde gliadin ile ilk karşılaşma sonrasında bağırsak geçirgenliğinde dikkate değer bir artış olduğu, bir yaş sonrasında geçirgenliğin azaldığı, artan bu geçirgenliğin enflamasyon ile ilişkili olduğu, bu aşamada TECK'in enflamasyona önemli düzeyde katkısı olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Yüz beş bebek üzerinde yapılan bir çalışmada bebekler beslenme düzenlerine göre anne sütü alanlar, karma beslenenler, formül mama alanlar olarak üç gruba ayrılıp 3-4 aylıkken serum zonulin düzeylerine bakılmıştır. Beslenme düzeninin bebeklerin serum zonulin düzeyleri üzerinde hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiştir. (101). Çalışmamızda genel olarak değerlendirildiğinde yeterli anne sütü almayanlarda zonulin düzeyinin yeterli süre anne sütü alanlara göre yüksek olduğu, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulundu. Yine zonulin ile anne sütü alım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığı bulundu. Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre yaşamın ikinci altı ayında meydana gelen aşırı zonulin yükselişi etkisini dışarda bırakmak için bir yaş üzerinde yeterli süre anne

sütü alanlar ile almayanların zonulin düzeyi karşılaştırıldığında ise zonulin düzeyleri arasında herhangi bir fark saptanmadı. Teorik olarak özellikle yaşamın erken dönemlerinde bağırsak bariyer ve immün sistemini destekleyen anne sütünün, yaşamın ilk yılından itibaren bağırsak bariyer fonksiyonları üzerine bir etkisinin kalmadığı speküle edilebilir. Ancak bu etkinin daha net olarak değerlendirilebilmesi için daha büyük çalışma gruplarında prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Şimdiye kadar belirlenen zonulin salınımının en güçlü iki tetikleyicisi bakteriler ve gliadindir (13, 15, 65). Artan bağırsak geçirgenliğinin, alerjik, otoimmün ve metabolik hastalıklar da dahil olmak üzere kronik enflamatuvar hastalıkların patogeneğinde genetik yapı ve çevresel tetikleyicilerle birlikte tamamlayıcı bir unsur olduğu yakın zamanda öne sürülmüştür (13-15). Artan bağırsak geçirgenliği yani zonulin salınımı; RA, sistemik lupus eritematozis, Tip 1 diyabet, ÇH, EBH, multiple skleroz, ankilozan spondilit, obezite, otizm gibi birçok hastalıkların gelişiminde rol oynar (15, 16).

Bozulmuş bağırsak bariyer fonksiyonunun birçok hastalıkla ilişkisi araştırma konusu olmaya devam etmektedir. Tajik N. ve ark. (102) yüksek zonulin düzeyleri (>10 ng/ml) olan pre-RA bireylerin bir yıl içinde RA geliştirme riskinin yüksek olduğunu ortaya koymuştur (102). Bu çalışmaya göre RA gibi otoimmün hastalıkların erken tedavisi, daha iyi uzun vadeli sonuçlara ve daha yüksek ilaçsız remisyon şansına yol açtığından artrit başlangıcında bağırsak bariyer fonksiyonunun doğrudan hedeflenmesi, otoimmün hastalıkların gelişimini önleyebileceği düşünülmüştür ve bağırsak bariyer fonksiyonunu iyileştiren tedavilerin artrit semptomlarını hafiflettiğine dair birkaç kanıt sunmuşlardır (102). Aynı çalışmada kronik enfeksiyonlu (hepatit C enfeksiyonu; HCV) veya kanserli hastalarda zonulin seviyesinin yükselmediği gösterilmiştir (102). Bu çalışma dışında, genetik olarak otoenflamatuvar hastalıklara yatkın olan bireylerin uzun süreli izlemi, erken teşhisi ve tedavisine yönelik olarak İngilizce ve Türkçe literatürde benzer bir çalışmaya rastlamadık. Ancak otoenflamatuvar hastalıkların ortaya çıkmasında hem çevresel faktörlerin (toksinler, enfeksiyonlar vs) hem de genetik yatkınlığın birlikte belirleyici olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda yaşamın ikinci altı ayında zonulin düzeylerinin ortalama 35 ng/ml düzeylerine kadar çıktığı yaşamın ikinci yılında ise 20 ng/ml düzeyine gerilediği bulundu. Sağlıklı kontrollerde de benzer değerler elde edildi. Toplumdaki total

enflamatuvar hastalıkların sıklığı düşünüldüğünde zonulin yüksekliği olan herkesin otoenflamatuvar hastalığa yakalanmayacağı açıktır. Ancak, yukarıda da bahsedildiği gibi otoenflamatuvar hastalık sırasında ve klinik bulguların ortaya çıkmasından önce zonulin düzeylerinin yüksek olduğu da gösterilmiştir. Sonuç olarak bu hastalıkların ortaya çıkabilmesi için çevresel faktörlerin yanında genetik yatkınlığın da önemli bir belirleyici olduğu açıktır. Genetik yatkınlık olmaksızın sadece zonulin yüksekliği olan hastaların ne sıklıkla ve ne kadar süre sonra hastalık tablosu oluşturacağını ortaya koymak için prospektif, randomize kontrollü ve oldukça geniş katılımlı çalışmalar yapılması gerektiği açıktır.

Covid-19 dışındaki virüslerin zonulin artışına neden olduğuna dair yeterli bilgi bulunmamaktadır. Birçok çalışma, COVID-19 bağlamında zonulinin rolünü incelemiştir. SARS-CoV-2 virüsünün spike proteininin zonulin seviyelerini artırarak bağırsak geçirgenliğini artırabileceği öngörülmüştür. Şiddetli COVID-19 vakalarında yüksek zonulin seviyeleri gözlemlenmiştir, bu da hastalığın ciddiyeti ile bağırsak bariyeri disfonksiyonu arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Bu durumun, sistemik enflamasyona ve hastaların daha kötü sonuçlarla karşılaşmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (11, 103). Bu çalışmalar, sindirilmemiş SARS-CoV-2 virüslerinin uzun süreli varlığının, GIS'de artmış zonulin salınımına yol açtığını ve viral antijenlerin kan dolaşımına hızlandırılmış transı ile birlikte giden ve hiperenflamasyona yol açan bozulmuş bağırsak geçirgenliğine yol açtığını göstermektedir (103). Ayrıca, şiddetli Covid-19'dan ölen hastalarda zonulin seviyelerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (104).

Benzer şekilde yüksek serum zonulin seviyeleri, kötüleşen gastrointestinal semptomlar veya karaciğer fonksiyonunun azalması gibi bulgular gösteren insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile bağlantılı bulunmuştur (105). Hepatit B virüsü ile ilişkili kronik hepatitli hastalarda da artmış zonulin düzeyleri bildirilmiştir (106). Yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada serum zonulin konsantrasyonu, rotavirüs enfeksiyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (107).

RSV ve diğer solunum yolu virüsleri ile zonulin arasındaki ilişki üzerine spesifik çalışmalar bulunmamaktadır. Zonulin, bağırsak geçirgenliğini düzenleyen bir protein olarak, bağırsak sağlığı ve sistemik enflamasyon ile ilişkilidir. Bu bağlamda,

bağırsak geçirgenliğinin ve zonulin seviyelerinin viral enfeksiyonlarla nasıl etkileşim içinde olduğunu göstermek için daha geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Kısa süreli toksin ve enfeksiyon gibi çevresel maruziyetlerin alerjik ve otoimmün hastalık gelişimine yol açtığına dair net bir veri yoktur. Ancak *Streptococcus pyogenes* enfeksiyonları sonrasında ortaya çıkan akut romatizmal ateş, akut post streptokokkal glomerulonefrit gibi otoenflamatuvar hastalıkları ve Covid-19 seyri sırasında ortaya çıkan hiperenflamatuvar tabloyu düşündüğümüzde bazen tek seferlik maruziyetin otoenflamatuvar hastalıklara yol açabileceği de akılda tutulmalıdır. Tek seferlik maruziyetin dahi otoenflamatuvar hastalıklara yol açabileceği düşünüldüğünde bireylerin toksin ve enfeksiyöz maruziyetlerini en aza indirmek veya ortadan kaldırmak akılcı bir yaklaşım olacaktır. Bu nedenle bağırsak geçirgenliğinin artışına yol açacak mikroorganizmaları tespit etmek, hem primer hastalık ve komplikasyonlarını önlemek hem de geç dönemde alerjik ve otoenflamatuvar hastalık gelişimini engellemek için önemli bir strateji olarak görünmektedir. Çalışmamız başta RSV olmak üzere solunum virüslerinin bağırsak geçirgenliği üzerinde etkisi olup olmadığını ortaya koymak, bu etkinin ortaya konulması durumunda enfeksiyonu engellemenin temel stratejilerinden biri olan aşılama vurgu yapmak amacı ile yapıldı. Ancak her ne kadar akut bronşiolit tablosunun neredeyse tamamından virüslerin sorumlu olmasına, bu virüslerinde neredeyse %80'lik kısmının RSV tarafından oluşturulduğunun bilinmesine rağmen, akut bronşiolit sırasında zonulin düzeylerinde kontrol grubuna göre bir farklılık olmadığını gördük. Çalışmamız randomize kontrollü, prospektif dizaynda yapılmış çalışma olmakla birlikte, maddi ve/veya teknik yetersizlikler nedeniyle spesifik etiyolojik ajan belirlenemedi. Daha büyük hasta gruplarında, spesifik etiyolojik ajanı tespit ederek, prospektif, randomize kontrollü çalışmalarla bağırsak geçirgenliği ile solunum virüsleri arasındaki ilişki daha net olarak ortaya konulabilir.

Bozulmuş bağırsak mukozal bariyerinin enflamasyona ve çoklu otoimmün hastalıklara olan katkıları göz önüne alındığında, bozulmuş bağırsak mukozal bariyerini tersine çevirmek çekici bir terapötik strateji gibi görünmektedir. Bağırsak mukozal bariyerinin hedeflenmesi hastalıkların tedavisi ve önlenmesi için umut vericidir. Bu nedenle bağırsak mukozal bariyer fonksiyonunu iyileştirmek için yeni terapötik hedeflerin bulunmasına ve geliştirilmesine giderek daha fazla önem

verilmektedir (13). Yonker ve ark. (108), MIS-C'li çocukların yüksek plazma zonulin seviyelerine ve dışkıda saptanabilir SARS-CoV-2 viral yüklerine sahip olduğunu bulmuş ve bu duruma devam eden viral bağırsak replikasyonunun sebep olduğunu düşünmüşlerdir. Zonulin antagonisti larazotid ile MIS-C'li bir çocuğu tedavi ettiklerinde, tedaviyi takiben CRP seviyelerinin, enflamatuvar sitokinlerin ve spike antijenlerinin azalması dahil olmak üzere klinik iyileşme olduğunu gözlemlemişlerdir. Zonulin antagonisti olan larazotidin kullanımı, bağırsak bariyerini korumada ve enflamasyonu azaltmada potansiyel bir tedavi stratejisi olarak değerlendirilmektedir. Bu bulgular, zonulinin patofizyolojik rolünü ve terapötik hedef olarak potansiyelini daha iyi anlamamıza yardımcı olmaktadır. Her ne kadar larazotid gibi ajanlar bazı otoenflamatuvar hastalıkların önlenmesinde ve progresyonunda ümit verici olsa da özellikle enfeksiyöz ajanların tetiklediği hastalıklarda, “önlemek, tedavi etmekten daha iyidir” prensibi ile aşılama başta olmak üzere predispozan faktörleri ortadan kaldırmak daha stratejik bir yaklaşım gibi görünmektedir.

Mukozal immünite, mukozal yüzeylerde (örneğin, GİS’de) potansiyel patojenlere karşı koruma sağlayan özel bir immün yanıt türüdür. Bu immünite, sürekli patojenlere maruz kalan bu bölgelerde özel kemokinler ve reseptörler aracılığıyla lenfositlerin hedeflenmesini ve lokalizasyonunu düzenler (109). Bu kemokinlerden biri de yeni keşfedilen, ancak tüm fonksiyonları tam olarak anlayamamış olan TECK’tir. Başlangıçta timusta eksprese edilen kemokin olarak bilinen CCL25, önemli bir kemokindir ve reseptörü CCR9’dur (76). TECK’in timus ve ince bağırsakta yüksek seviyelerde eksprese edildiği görülmüştür ancak ana ekspresyon bölgesi ince bağırsaktır (73, 75). TECK ve CCR9 arasındaki etkileşim, bağırsak mukozasında lenfositlerin belirli bölgelere göç etmesini ve burada lokalize olmasını sağlar (110).

CCR9/CCL25’in kardiyovasküler hastalık, RA, hepatit, EBH, astım gibi enflamasyona bağlı çeşitli hastalıklarda önemli rol aldığı gösterilmiştir (111). Özellikle bağırsaklarda eksprese edilen TECK bağırsaklarda patojenler ve/veya hasar ile ilgili enflamasyonda düzeyi artmakta ve enflamasyonun yönetimine katkıda bulunmaktadır. Özellikle hayatın ikinci altı ayında gliadin ile karşılaşma sonrasında bağırsak duvarında lokal enflamasyon oluşmakta, sıkı bağlantılarda bozulma olmaktadır. Buna bağlı olarak bağırsak duvarında lokal olarak hem de bunun kana yansımaları olarak serum zonulin düzeylerinde artış olmaktadır (100). Yaşamın ilk

yılından sonra onarım mekanizmaları devreye girerek lokal enflamasyon azalmakta ve epitel hücrelerinin arasındaki sıkı bağlantıların yeniden kurulması ile birlikte serum zonulin seviyelerinde düşüş meydana gelmektedir (100). Yani yaşamın ilk yıllarında kan zonulin düzeyi dalgalı bir seyir göstermektedir. Bizim çalışmamızda da katılımcılar yaşlarına göre üç kategoriye ayrıldığında en yüksek zonulin düzeyinin 7-12 aylar arasında olduğu tespit edildi. Bu aylar arasındaki zonulin düzeyi hem yaşamın ilk altı ayındaki zonulin düzeyinden hem de yaşamın ikinci yılı içindeki serum zonulin düzeylerine göre oldukça yüksekti. Zonulin seviyesindeki bu yükseklik yabancı bir protein olan gliadin ile ilk karşılaşma sonrasında bağırsak duvarı boyunca meydana gelen enflamasyon ile ilişkili olabilir. Yine çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre TECK bu enflamasyona katkıda bulunmaktadır. Zonuline benzer olarak çalışma grubumuzda yaşamın ikinci altı ayında serum TECK düzeyleri yaşamın ilk altı ayına ve ikinci yılına göre oldukça yüksek seviyelerde olduğunu bulduk.

Genel olarak TECK ve zonulin düzeyleri arasında istatistiksel olarak oldukça anlamlı olan yüksek düzeyde korelasyon da saptadık. Benzer bir korelasyon daha önce rotavirüs gastroenteritleri ve geçirgen bağırsak ilişkisini inceleyen Bayrak ve ark. (112) tarafından yapılan tez çalışmasında da gösterilmiştir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre zonulin ile TECK arasındaki güçlü korelasyon enflamasyonun diğer hücreleri olan lökosit, nötrofil ve CRP ile TECK arasında bulunamadı. Nötrofil, lökosit ve CRP'nin kanda yüksek (istatistiksel olarak anlamlı düzeyde) tespit edilmemesi lokal enflamasyonun varlığını dışlamaz. Ancak sistemik bulguları olmadan bağırsaklarda meydana gelen enflamasyonu göstermesi açısından TECK'i çok daha önemli bir konuma getirdiği söylenebilir. Biz TECK'i hem bu çalışmada hem de daha önce rotavirüsün bağırsak geçirgenliği üzerine olan etkisini değerlendirdiğimiz çalışmada klasik olarak bilinen enflamatuvar belirteçlerde değişiklik olmadan seviyelerini yüksek bulduk. Bu nedenle bağırsağı tutan enflamatuvar hastalıklarda, hastalığın tanısında ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesinde TECK'in önemli bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamız akut bronşiolitli hastalarda MTS'ye göre hafif, orta ve ağır olarak üç kategoride değerlendirilmesi planlanmasına rağmen, ağır akut bronşiolit grubunda hedeflenen sayıya ulaşamadı. Ağır gruptan sadece üç hastanın verilerine ulaşılabildi.

Bu nedenle hasta grubu hafif ve orta-ağır grubu olarak çalışmaya devam edildi. Eğer ağır grupta hedeflenen sayıya ulaşılabilseydi solunum virüsleri ve geçirgen bağırsak arasındaki ilişki daha net ortaya konulabilirdi. Yine ağır hasta grubunda hedeflenen sayıya ulaşılabilseydi başta TECK olmak üzere zonulin ile hastalık şiddeti arasındaki korelasyon da daha net bir şekilde gösterilebilirdi. Her ne kadar çalışmamızın esas amacı içinde olmasa da kontrol gruplarında anne yaşı, gestasyon haftası, anne sütü alım süresi, tütün maruziyeti gibi veriler elde edilemedi. Bu veriler elde edilebilseydi hasta grubu ve kontrol grubu bu parametreler yönünden değerlendirilebilirdi. Zonulin ve TECK seviyeleri üzerine etkileri adına yeni bir tartışma penceresi açılabilirdi. Ancak bu veriler hasta grubunda tam olarak elde edildi ve hastalık şiddeti üzerine olan etkileri değerlendirildi. Zonulinin ve TECK'in yaşamın erken dönemlerinde seviyelerinde dalgalı seyri çalışma öncesinde bilinmediği için, bu duruma göre bir planlama yapılamadı. Bu durum çalışma öncesinde bilinmiş olsaydı, çalışma sadece daha spesifik bir yaş aralığından oluşan katılımcılar üzerinde yapılabilirdi. Ancak yine de katılımcılar rastgele çalışmaya dahil edildiği için ve yaş gruplarına bölünerek de çalışıldığı için çalışmamızın esas amacı üzerinde etkisi olmadığını düşünmekteyiz. Ağır prematür ve immatür doğum öyküsü olmasa da az sayıda prematür doğum öyküsü olan hasta çalışmaya dahil edildi. Prematür doğum öyküsü olanların çalışmaya dahil edilmesi, prematüritenin de etkisini de değerlendirme anlamında pozitif bir katkı sağlamakla birlikte grupların homojenizasyonu anlamında negatif bir durum oluşturmuştur (Çalışmamız prematür doğumun zonulin seviyeleri üzerine etkisi olmadığını göstermiştir). Kontrol grubu tamamen sağlıklı iki yaş altı hastalardan oluşması planlanmakla beraber, bu hastaları takip eden hekimlerin küçük infantlardan fazla kan almaktan çekinmeleri ve/veya kan alınsa bile alınan kan miktarının yetersiz olması nedeniyle kontrol grubunda altı ay altı infant sayısı diğer gruplara göre daha az sayıda katılımcıdan oluşmaktaydı. Her ne kadar zonulin üzerine etkileri bilinmemekle birlikte alerji öyküsü, tütün maruziyeti vs gibi olan hastalar da çalışmaya dahil edildi. Bu ve benzeri maruziyetleri olan hastalar çalışma dışı bırakılsaydı karıştırıcıları azaltma anlamında olumlu olabilirdi. Ancak bu durumda da hedeflenen hasta sayısına ulaşmada sorun yaşanacağı için ve benzer durumlar kontrol grubunda da olduğu için bu kişiler çalışmaya dahil edildi. Ayrıca bu tür parametrelerin çalışmaya dahil edilmesi bu parametrelerin hastalık şiddetin üzerine olan etkilerinin değerlendirmemizi de

sağlamıştır. Diğer taraftan akut bronşiolitin neredeyse tamamı viral etkenlerden, viral etiolojinin de takriben %80'lik kısmının RSV'den oluştuğunun teorik olarak bilinmesine rağmen, mali ve teknik nedenler ile hastalarımızda akut bronşiolit tablosuna yol açan spesifik ajanı tespit edemedik. Eğer spesifik ajanları tespit edebilseydik, solunum yolu virüsleri geçiren bağırsak sendromuna yol açmamaktadır yerine daha spesifik olarak virüsün ismini vererek, o virüsün geçiren bağırsak sendromuna yol açmadığını söyleyebilirdik.

6. SONUÇLAR

Çalışmamız COVID-19 dışında solunum virüslerinin geçirgen bağırsak sendromu üzerine olan etkilerini ve TECK'in bu duruma olan katkısını değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamız solunum virüslerinin geçirgen bağırsak sendromuna yol açmadığını gösterdi. Ancak diğer taraftan önemli veriler elde edildi. Zonulinin gliadinle ilk karşılaşma dönemine denk gelen yaşamın ikinci altı aylık dönemde en yüksek seviyeye ulaştığı, yaşamın birinci yılından itibaren azaldığı tespit edildi. Zonulinin bu dalgalı seyrinin tespiti ileride yapılacak çalışmalar için daha iyi bir planlama yapılmasını sağlaması açısından önemlidir. TECK'in de zonulin ile yüksek düzeyde anlamlı olarak korele ve dalgalı bir seyir gösterdiği bulundu. TECK'in gliadin ile karşılaşma sonrasında ortaya çıkan enflamasyona katkıda bulunduğu, lökosit, nötrofil ve CRP gibi enflamasyon belirteçlerinde değişme olmamasına rağmen TECK seviyesinin yüksek olduğu bulunmuş olup, bağırsakları tutan enflamatuvar hastalıkların tanısında ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde TECK'in bir belirteç olarak kullanılabileceği fikrini oluşturdu. Anne sütü alım süresi ve yeterli anne sütü alımı, ailede alerji, astım öyküsünün olmasının ve tütün maruziyetinin zonulin ve TECK düzeylerine etkisinin olmadığı saptandı. Zonulin ve TECK ile total lökosit, nötrofil ve CRP arasında bir korelasyon olmadığı tespit edildi. Anne sütünün immün regülatör fonksiyonunu göstermesi açısından, yeterli anne sütü alanlarda TECK düzeyinin almayanlara göre oldukça düşük seviyede olduğu bulundu. Prematür doğum öyküsünün zonulin ve TECK üzerine bir etkisinin olmadığı da çalışmamız ile gösterildi.

7. KAYNAKLAR

1. Bush A, Thomson AH. Acute bronchiolitis. *Bmj*. 2007;335(7628):1037-41.
2. Erickson EN, Bhakta RT, Mendez MD. Pediatric Bronchiolitis. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
3. Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, Englund JA, Zerr DM. Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. *Acta Paediatr*. 2009;98(1):123-6.
4. Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, Perret M, Rajoharison A, Bagnaud A, et al. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(3):213-7.
5. Flores-Pérez P, Gerig N, Cabrera-López MI, de Unzueta-Roch JL, Del Rosal T, Calvo C. Acute bronchiolitis during the COVID-19 pandemic. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2022;40(10):572-5.
6. James E. CJ. Respiratuar Sinsityal Virüs. In: Robert M.Kliegman JWSG, editor. *Nelson Text Book of Pediatrics*. 2. 21 ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 1734-7.
7. Øymar K, Skjerven HO, Mikalsen IB. Acute bronchiolitis in infants, a review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2014;22:23.
8. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *Lancet*. 2017;389(10065):211-24.
9. Golan-Tripto I, Goldbart A, Akel K, Dizitzer Y, Novack V, Tal A. Modified Tal Score: Validated score for prediction of bronchiolitis severity. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(6):796-801.
10. An J, Liu Y, Wang Y, Fan R, Hu X, Zhang F, et al. The Role of Intestinal Mucosal Barrier in Autoimmune Disease: A Potential Target. *Front Immunol*. 2022;13:871713.
11. Yazici D, Cagan E, Tan G, Li M, Do E, Kucukkase OC, et al. Disrupted epithelial permeability as a predictor of severe COVID-19 development. *Allergy*. 2023;78(10):2644-58.
12. Ekawidyanı KR, Abdullah M. Diet, nutrition and intestinal permeability: A mini review. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2023;32(1):8-12.
13. Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers*. 2016;4(4):e1251384.
14. Obrenovich MEM. Leaky Gut, Leaky Brain? *Microorganisms*. 2018;6(4).
15. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Res*. 2020;9.
16. Fasano A. Leaky gut and autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;42(1):71-8.

17. Lee HS, Kim HR, Lee EH, Jang MH, Kim SB, Park JW, et al. Characterization of CCR9 expression and thymus-expressed chemokine responsiveness of the murine thymus, spleen and mesenteric lymph node. *Immunobiology*. 2012;217(4):402-11.
18. Wu X, Sun M, Yang Z, Lu C, Wang Q, Wang H, et al. The Roles of CCR9/CCL25 in Inflammation and Inflammation-Associated Diseases. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:686548.
19. Samantha A. House SLR. Hışıltı, Bronşiolit ve Bronşit. In: Robert M. Kliegman JWSG, editor. *Nelson Text Book of Pediatrics*. 2. 21 ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 2217-9.
20. Karampatsas K, Kong J, Cohen J. Bronchiolitis: an update on management and prophylaxis. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019;80(5):278-84.
21. Fujiogi M, Goto T, Yasunaga H, Fujishiro J, Mansbach JM, Camargo CA, Jr., et al. Trends in Bronchiolitis Hospitalizations in the United States: 2000-2016. *Pediatrics*. 2019;144(6).
22. Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, Pierangeli A, Antonelli G, De Angelis D, et al. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. *Arch Dis Child*. 2010;95(1):35-41.
23. Mansbach JM, McAdam AJ, Clark S, Hain PD, Flood RG, Acholonu U, et al. Prospective multicenter study of the viral etiology of bronchiolitis in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2008;15(2):111-8.
24. Jartti T, Smits HH, Bønnelykke K, Bircan O, Elenius V, Konradsen JR, et al. Bronchiolitis needs a revisit: Distinguishing between virus entities and their treatments. *Allergy*. 2019;74(1):40-52.
25. Ghazaly M, Nadel S. Characteristics of children admitted to intensive care with acute bronchiolitis. *Eur J Pediatr*. 2018;177(6):913-20.
26. Swingle GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Randomised controlled trial of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower-respiratory infection in children. *Lancet*. 1998;351(9100):404-8.
27. Dawson KP, Long A, Kennedy J, Mogridge N. The chest radiograph in acute bronchiolitis. *J Paediatr Child Health*. 1990;26(4):209-11.
28. Alakaş Y, Celiloğlu C, Tolunay O, Matyar S. The Relationship between Bronchiolitis Severity and Vitamin D Status. *J Trop Pediatr*. 2021;67(4).
29. Cunningham S, Rodriguez A, Adams T, Boyd KA, Butcher I, Enderby B, et al. Oxygen saturation targets in infants with bronchiolitis (BIDS): a double-blind, randomised, equivalence trial. *Lancet*. 2015;386(9998):1041-8.
30. Bottau P, Liotti L, Laderchi E, Palpacelli A, Calamelli E, Colombo C, et al. Something Is Changing in Viral Infant Bronchiolitis Approach. *Front Pediatr*. 2022;10:865977.

31. Guidi C, Ragusa N, Mussinatto I, Parola F, Luotti D, Calosso G, et al. Management of Acute Bronchiolitis in Spoke Hospitals in Northern Italy: Analysis and Outcome. *Diseases*. 2024;12(1).
32. Fleming-Dutra KE, Jones JM, Roper LE, Prill MM, Ortega-Sanchez IR, Moulia DL, et al. Use of the Pfizer Respiratory Syncytial Virus Vaccine During Pregnancy for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus-Associated Lower Respiratory Tract Disease in Infants: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(41):1115-22.
33. Niewiem M, Grzybowska-Chlebowczyk U. Intestinal Barrier Permeability in Allergic Diseases. *Nutrients*. 2022;14(9).
34. Buckley A, Turner JR. Cell Biology of Tight Junction Barrier Regulation and Mucosal Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(1).
35. Volk N, Lacy B. Anatomy and Physiology of the Small Bowel. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2017;27(1):1-13.
36. Suzuki T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. *Anim Sci J*. 2020;91(1):e13357.
37. Kinashi Y, Hase K. Partners in Leaky Gut Syndrome: Intestinal Dysbiosis and Autoimmunity. *Front Immunol*. 2021;12:673708.
38. Johansson ME, Hansson GC. Immunological aspects of intestinal mucus and mucins. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(10):639-49.
39. Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(3):141-53.
40. Mukherjee S, Hooper LV. Antimicrobial defense of the intestine. *Immunity*. 2015;42(1):28-39.
41. Mu Q, Kirby J, Reilly CM, Luo XM. Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2017;8:598.
42. Zhang LJ, Gallo RL. Antimicrobial peptides. *Curr Biol*. 2016;26(1):R14-9.
43. Vijay K. Toll-like receptors in immunity and inflammatory diseases: Past, present, and future. *Int Immunopharmacol*. 2018;59:391-412.
44. Cario E, Gerken G, Podolsky DK. Toll-like receptor 2 controls mucosal inflammation by regulating epithelial barrier function. *Gastroenterology*. 2007;132(4):1359-74.
45. Sánchez de Medina F, Romero-Calvo I, Mascaraque C, Martínez-Augustin O. Intestinal inflammation and mucosal barrier function. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(12):2394-404.
46. Shukla A, Chen C, Jellusova J, Leung CR, Kao E, Bhat N, et al. Self-reactive B cells in the GALT are actively curtailed to prevent gut inflammation. *JCI Insight*. 2019;5(16).

47. Velikova T, Snegarova V, Kukov A, Batselova H, Mihova A, Nakov R. Gastrointestinal mucosal immunity and COVID-19. *World J Gastroenterol.* 2021;27(30):5047-59.
48. Martens EC, Neumann M, Desai MS. Interactions of commensal and pathogenic microorganisms with the intestinal mucosal barrier. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(8):457-70.
49. Salvo Romero E, Alonso Cotoner C, Pardo Camacho C, Casado Bedmar M, Vicario M. The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015;107(11):686-96.
50. Keita AV, Söderholm JD. The intestinal barrier and its regulation by neuroimmune factors. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22(7):718-33.
51. Conner SD, Schmid SL. Regulated portals of entry into the cell. *Nature.* 2003;422(6927):37-44.
52. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(11):799-809.
53. Zihni C, Mills C, Matter K, Balda MS. Tight junctions: from simple barriers to multifunctional molecular gates. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016;17(9):564-80.
54. Otani T, Furuse M. Tight Junction Structure and Function Revisited. *Trends Cell Biol.* 2020;30(10):805-17.
55. Monaco A, Ovrzyn B, Axis J, Amsler K. The Epithelial Cell Leak Pathway. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14).
56. Niessen CM, Gottardi CJ. Molecular components of the adherens junction. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1778(3):562-71.
57. Garrod D, Chidgey M. Desmosome structure, composition and function. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1778(3):572-87.
58. Anderson JM, Van Itallie CM. Tight junctions. *Curr Biol.* 2008;18(20):R941-3.
59. Blair SA, Kane SV, Clayburgh DR, Turner JR. Epithelial myosin light chain kinase expression and activity are upregulated in inflammatory bowel disease. *Lab Invest.* 2006;86(2):191-201.
60. Zeissig S, Bürgel N, Günzel D, Richter J, Mankertz J, Wahnschaffe U, et al. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut.* 2007;56(1):61-72.
61. Comino I, Šuligoj T, Al-Hassi HO, Lee GH, Sousa C, Landy J, et al. Constitutive gut-homing capacity on circulating myeloid dendritic cells in coeliac disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2014;106(1):64-5.
62. Fasano A, Not T, Wang W, Uzzau S, Berti I, Tommasini A, et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet.* 2000;355(9214):1518-9.

63. Ventura MT, Polimeno L, Amoruso AC, Gatti F, Annoscia E, Marinaro M, et al. Intestinal permeability in patients with adverse reactions to food. *Dig Liver Dis.* 2006;38(10):732-6.
64. Camilleri M, Lasch K, Zhou W. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;303(7):G775-85.
65. Serek P, Oleksy-Wawrzyniak M. The Effect of Bacterial Infections, Probiotics and Zonulin on Intestinal Barrier Integrity. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21).
66. El Asmar R, Panigrahi P, Bamford P, Berti I, Not T, Coppa GV, et al. Host-dependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure. *Gastroenterology.* 2002;123(5):1607-15.
67. Kim NY, Shin E, Byeon SJ, Hong SJ, Kang SH, Lee T, et al. Serum Zonulin Is a Biomarker for Severe Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2023;15(4):526-35.
68. Yoseph BP, Klingensmith NJ, Liang Z, Breed ER, Burd EM, Mittal R, et al. Mechanisms of Intestinal Barrier Dysfunction in Sepsis. *Shock.* 2016;46(1):52-9.
69. Klaus DA, Motal MC, Burger-Klepp U, Marschalek C, Schmidt EM, Lebherz-Eichinger D, et al. Increased plasma zonulin in patients with sepsis. *Biochem Med (Zagreb).* 2013;23(1):107-11.
70. Drago S, El Asmar R, Di Pierro M, Grazia Clemente M, Tripathi A, Sapone A, et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(4):408-19.
71. Plenge RM. Unlocking the pathogenesis of celiac disease. *Nat Genet.* 2010;42(4):281-2.
72. Wolters VM, Alizadeh BZ, Weijerman ME, Zhernakova A, van Hoogstraten IM, Mearin ML, et al. Intestinal barrier gene variants may not explain the increased levels of antigliadin antibodies, suggesting other mechanisms than altered permeability. *Hum Immunol.* 2010;71(4):392-6.
73. Vicari AP, Figueroa DJ, Hedrick JA, Foster JS, Singh KP, Menon S, et al. TECK: a novel CC chemokine specifically expressed by thymic dendritic cells and potentially involved in T cell development. *Immunity.* 1997;7(2):291-301.
74. Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A, Arya SK, Gallo RC, Lusso P. Identification of RANTES, MIP-1 alpha, and MIP-1 beta as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells. *Science.* 1995;270(5243):1811-5.
75. Hernández-Ruiz M, Zlotnik A. Mucosal Chemokines. *J Interferon Cytokine Res.* 2017;37(2):62-70.
76. Chen L, Zhang S, Shen Y, Qi L, Zhang Z, Tian H, et al. Thymus-expressed chemokine secreted by breast cancer cells promotes metastasis and inhibits apoptosis. *Oncol Rep.* 2020;43(6):1875-84.

77. Qiuping Z, Jei X, Youxin J, Wei J, Chun L, Jin W, et al. CC chemokine ligand 25 enhances resistance to apoptosis in CD4⁺ T cells from patients with T-cell lineage acute and chronic lymphocytic leukemia by means of livin activation. *Cancer Res.* 2004;64(20):7579-87.
78. Stenstad H, Ericsson A, Johansson-Lindbom B, Svensson M, Marsal J, Mack M, et al. Gut-associated lymphoid tissue-primed CD4⁺ T cells display CCR9-dependent and -independent homing to the small intestine. *Blood.* 2006;107(9):3447-54.
79. Palomino DC, Marti LC. Chemokines and immunity. *Einstein (Sao Paulo).* 2015;13(3):469-73.
80. Kunkel EJ, Campbell JJ, Haraldsen G, Pan J, Boisvert J, Roberts AI, et al. Lymphocyte CC chemokine receptor 9 and epithelial thymus-expressed chemokine (TECK) expression distinguish the small intestinal immune compartment: Epithelial expression of tissue-specific chemokines as an organizing principle in regional immunity. *J Exp Med.* 2000;192(5):761-8.
81. Hoel H, Heggelund L, Reikvam DH, Stiksrud B, Ueland T, Michelsen AE, et al. Elevated markers of gut leakage and inflammasome activation in COVID-19 patients with cardiac involvement. *J Intern Med.* 2021;289(4):523-31.
82. Campbell DJ, Butcher EC. Intestinal attraction: CCL25 functions in effector lymphocyte recruitment to the small intestine. *J Clin Invest.* 2002;110(8):1079-81.
83. Svensson M, Agace WW. Role of CCL25/CCR9 in immune homeostasis and disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2006;2(5):759-73.
84. Colby TV. Bronchiolitis. Pathologic considerations. *Am J Clin Pathol.* 1998;109(1):101-9.
85. Ricci V, Delgado Nunes V, Murphy MS, Cunningham S. Bronchiolitis in children: summary of NICE guidance. *Bmj.* 2015;350:h2305.
86. Su SC, Chang AB. Improving the management of children with bronchiolitis: the updated American Academy of Pediatrics Clinical Practice Guideline. *Chest.* 2014;146(6):1428-30.
87. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics.* 2014;134(5):e1474-502.
88. Bermúdez Barrezueta L, Miñambres Rodríguez M, Palomares Cardador M, Torres Ballester I, López Casillas P, Moreno Carrasco J, et al. Effect of prenatal and postnatal exposure to tobacco in the development of acute bronchiolitis in the first two years of life. *An Pediatr (Engl Ed).* 2021;94(6):385-95.
89. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, Children's H. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. *Bronchiolitis: Diagnosis and Management of Bronchiolitis in Children.* London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © 2015, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health.; 2015.

90. DiFranza JR, Masaquel A, Barrett AM, Colosia AD, Mahadevia PJ. Systematic literature review assessing tobacco smoke exposure as a risk factor for serious respiratory syncytial virus disease among infants and young children. *BMC Pediatr.* 2012;12:81.
91. Mineva G, Philip R. Impact of breastfeeding on the incidence and severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants: systematic review. *Rural Remote Health.* 2023;23(1):8088.
92. Gómez-Acebo I, Lechosa-Muñiz C, Paz-Zulueta M, Sotos TD, Alonso-Molero J, Llorca J, et al. Feeding in the first six months of life is associated with the probability of having bronchiolitis: a cohort study in Spain. *Int Breastfeed J.* 2021;16(1):82.
93. Green CA, Yeates D, Goldacre A, Sande C, Parslow RC, McShane P, et al. Admission to hospital for bronchiolitis in England: trends over five decades, geographical variation and association with perinatal characteristics and subsequent asthma. *Arch Dis Child.* 2016;101(2):140-6.
94. Carroll KN, Gebretsadik T, Griffin MR, Wu P, Dupont WD, Mitchel EF, et al. Increasing burden and risk factors for bronchiolitis-related medical visits in infants enrolled in a state health care insurance plan. *Pediatrics.* 2008;122(1):58-64.
95. Fan YH, Zhang PL, Huang YJ, Xie C, Ai T. Risk factors for recurrent wheezing after bronchiolitis. *BMC Pediatr.* 2023;23(1):317.
96. Bermúdez-Barrezueta L, López-Casillas P, Rojo-Rello S, Sáez-García L, Marugán-Miguelsanz JM, Pino-Vázquez MA. Outcomes of viral coinfections in infants hospitalized for acute bronchiolitis. *Virol J.* 2023;20(1):235.
97. Tan J, Wu J, Jiang W, Huang L, Ji W, Yan Y, et al. Etiology, clinical characteristics and coinfection status of bronchiolitis in Suzhou. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):135.
98. Khasanova S, Akhmedova D, Kamilova T. The Clinical Significance of Fecal Zonulin in Extremely Premature Babies. *Am J Med Sci.* 2019;9:289-92.
99. Qi Y, Goel R, Kim S, Richards EM, Carter CS, Pepine CJ, et al. Intestinal Permeability Biomarker Zonulin is Elevated in Healthy Aging. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(9):810.e1-.e4.
100. Kaczmarczyk M, Löber U, Adamek K, Węgrzyn D, Skonieczna-Żydecka K, Malinowski D, et al. The gut microbiota is associated with the small intestinal paracellular permeability and the development of the immune system in healthy children during the first two years of life. *J Transl Med.* 2021;19(1):177.
101. Kolyva S, Triga M, Kritikou D, Chrysis D. The effect of feeding patterns on serum zonulin levels in infants at 3-4 months of age. *Eur J Pediatr.* 2021;180(11):3273-8.
102. Tajik N, Frech M, Schulz O, Schälter F, Lucas S, Azizov V, et al. Targeting zonulin and intestinal epithelial barrier function to prevent onset of arthritis. *Nat Commun.* 2020;11(1):1995.

103. Veres-Székely A, Szász C, Pap D, Szebeni B, Bokrossy P, Vannay Á. Zonulin as a Potential Therapeutic Target in Microbiota-Gut-Brain Axis Disorders: Encouraging Results and Emerging Questions. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8).
104. Giron LB, Dweep H, Yin X, Wang H, Damra M, Goldman AR, et al. Corrigendum: Plasma Markers of Disrupted Gut Permeability in Severe COVID-19 Patients. *Front Immunol.* 2021;12:779064.
105. Bawah A, Yakubu Y, Nanga S. The relationship between zonulin and liver function test in patients with human immune deficiency virus infection. *The Journal of Medical Laboratory Science and Technology of South Africa.* 2021;3(2):71-6.
106. Wang X, Li MM, Niu Y, Zhang X, Yin JB, Zhao CJ, et al. Serum Zonulin in HBV-Associated Chronic Hepatitis, Liver Cirrhosis, and Hepatocellular Carcinoma. *Dis Markers.* 2019;2019:5945721.
107. Tarko A, Suchojad A, Michalec M, Majcherczyk M, Brzozowska A, Maruniak-Chudek I. Zonulin: A Potential Marker of Intestine Injury in Newborns. *Dis Markers.* 2017;2017:2413437.
108. Yonker LM, Gilboa T, Ogata AF, Senussi Y, Lazarovits R, Boribong BP, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children is driven by zonulin-dependent loss of gut mucosal barrier. *J Clin Invest.* 2021;131(14).
109. Hieshima K, Ohtani H, Shibano M, Izawa D, Nakayama T, Kawasaki Y, et al. CCL28 has dual roles in mucosal immunity as a chemokine with broad-spectrum antimicrobial activity. *J Immunol.* 2003;170(3):1452-61.
110. Onai N, Kitabatake M, Zhang YY, Ishikawa H, Ishikawa S, Matsushima K. Pivotal role of CCL25 (TECK)-CCR9 in the formation of gut cryptopatches and consequent appearance of intestinal intraepithelial T lymphocytes. *Int Immunol.* 2002;14(7):687-94.
111. Wu X, Sun M, Yang Z, Lu C, Wang Q, Wang H, et al. The roles of CCR9/CCL25 in inflammation and inflammation-associated diseases. *Frontiers in cell and developmental biology.* 2021;9:686548.
112. Bayrak L. ÇE. Rotavirüs Gastroenteriti Geçiren Hastalarda Geçirgen Bağırsak Sendromu Gelişimi ve Mukozal İmmünitenin Rolünün Değerlendirilmesi. *Ulusal Tez Merkezi: SBÜ Bursa Yüksek İhtisas E.A.H.;* 2024.