



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM KLİNİĞİ**

**VİRAL SOLUNUM YOLU ENFEKSİYON
ETKENLERİNİN LENFOSİT ALT TİPLERİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet Serkan Erkan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR / 2024



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM KLİNİĞİ**

**VİRAL SOLUNUM YOLU ENFEKSİYON
ETKENLERİNİN LENFOSİT ALT TİPLERİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet Serkan Erkan

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nesrin Gülez

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR / 2024

TEŞEKKÜR

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi'nde almış olduğum uzmanlık eğitimi boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım; destek ve emeğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Nesrin Gülez'e;

1997 yılında sağlığıma tekrardan kavuşmamı sağlayan ve çocuk hekimliğinin değerini hayatımın her anında hissetmemi sağlayan başta Prof. Dr. İnci YILDIZ, Prof. Dr. Hilmi APAK, Prof. Dr. Tülin Tiraje CELKAN olmak üzere İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü'nde görevli değerli hekimlere;

Bu yolculukta birlikte yürüdüğümüz başta eşkıdemlerim olmak üzere üyesi olduğum Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Kliniği ailesine;

Bana olan inancını ve desteğini tanıdığım andan itibaren benden esirgemeyen, koşulsuz sevgisini bana paylaştığım hayatımın her anında hissettiren canım eşim Selis Erkan'a;

Bana; merhameti ve değer vermeyi öğreten canım annem Neziha Erkan'a, her zaman destek olan canım ablam Sinem Sena Erkan'a ve dürüstlüğü, adil olmayı öğreten canım babam Refik Reşat Erkan'a

Vefa borcu olarak teşekkürlerimi sunmaktan onur duyarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLO VE ŞEKİLLER.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İmmün Sistem	2
2.1.1. Doğal (Doğuştan) İmmün Sistem.....	2
2.1.2. Edinsel (Kazanılmış) İmmün Sistem	2
2.2. T-Lenfosit.....	3
2.2.1. Helper (Yardımcı) T-Lenfosit	5
2.2.2. Sitotoksik (CTL) T-Lenfosit	5
2.3. B-Lenfosit	6
2.4. Natural Killer (NK) Hücreler	7
2.5. Viral Solunum Yolu Enfeksiyonları Etkenleri ve Tedavi.....	7
2.5.1. Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV)	8
2.5.2. Human Rhinovirüs (HRV)	9
2.5.3 İnfluenza Virüs (FLU)	9
2.5.4. Metapnömovirüs (MPV).....	9
2.5.5. Adenovirüs (AdV)	10
2.5.6. Human Bocavirüs (HBoV).....	10
2.5.7. Human Coronavirüs (HCoV)	10
2.5.8. Parainfluenza Virüs (PIV).....	11
2.6. Viral Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Periferik Lenfosit Alt Tiplerinde Görülen Değişiklikler ve Klinikteki Önemi	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	12

3.1. Araştırma Planı.....	12
3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi	13
3.3. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri	13
3.4. Çalışmadan Dışlama Kriterleri.....	14
3.5. Araştırmada Kullanılan Değişkenler	14
3.6. İstatistiksel Analiz	15
3.7. Etik Kurul Onayı	15
3.8. Çıkar Çatışması	16
3.9. Çalışma Tasarımı ve Benzerlik Oranı.....	16
4. BULGULAR.....	16
4.1. Çalışma Grubuna Ait Tanımlayıcı Veriler.....	16
4.2. Viral Etken Gruplarına Ait Hemogram Değerleri.....	18
4.3. Viral Etken Gruplarına Ait Lenfosit Alt Tip Dağılımı Verileri	20
4.3.1. CD3 Lenfosit Değişiklikleri	22
4.3.2 B-Lenfosit Değişiklikleri	23
4.3.3. Yardımcı T-Lenfosit Değişiklikleri	23
4.3.4. Sitotoksik T-Lenfosit Değişiklikleri.....	24
4.3.5 Natural Killer Hücre Değişiklikleri	25
4.4. Viral Etken Gruplarının Lenfosit Alt Tiplerine ve Hemogram Parametrelerine Göre İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması.....	25
4.5. Viral Etken Gruplarında Sistemik Kortikosteroid Tedavisi Alan ve Almayan Olguların Lenfosit Alt Tiplendirme ve Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması	27
4.5.1. İnfluenza Tanılı Olgular.....	28
4.5.2. RSV Tanılı Olgular.....	29
4.5.3. Rhinovirüs Tanılı Olgular	31
5. TARTIŞMA	32
5.1. Demografik veriler	32
5.2. Yatış Nedeni.....	33
5.3. Laboratuar Verileri	34
5.3.1. İnfluenza Tanılı Olgular.....	34

5.3.2. RSV Tanılı Olgular.....	35
5.3.3. Parainfluenza Tanılı Olgular	36
5.3.4. Rhinovirüs Tanılı Olgular	37
5.3.5. Bocavirüs Tanılı Olgular.....	38
5.3.6. Coronavirüs OC43 Tanılı Olgular	39
5.3.7. Adenovirüs Tanılı Olgular	40
5.3.8. Sistemik Kortikosteroid Alan ve Almayan Olgularda Viral Etkenlere Göre Lenfosit Alt Tıp Dağılımı	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	43
7. KAYNAKLAR	44

KISALTMALAR

WBC:	Total Lökosit Sayısı
ANS:	Absolü Nötrofil Sayısı
ALS:	Absolü Lenfosit Sayısı
CD:	Cluster of Differentiation
CD19 Lenfosit:	B-Lenfosit
CD3 Lenfosit:	T-Lenfosit
CD3+CD4+:	Yardımcı T-Lenfosit
CD3+CD8+:	Sitotoksik T-Lenfosit
CD16+CD56+:	Natural Killer Hücre
NK:	Natural Killer
CTL:	Sitotoksik T-Lenfosit
Th:	Yardımcı T-Lenfosit
Ig:	İmmünglobülin
IL:	İnterlökin
IFN- γ:	İnterferon gamma
TNF-A:	Tümör Nekroz Faktör A
ICAM:	İntraselüler Adhezyon Molekülü
LFA:	Lenfosit Fonksiyon İlişkili
TCR:	T Hücre Reseptörü
MHC:	Major Doku Uyumluluk Kompleksi
MPV:	Metapnömovirüs
RSV:	Respiratuar Sinsitial Virüs
Flu:	İnfluenza Virüs
PIV:	Parainfluenza Virüs
HCoV:	Human Coronavirüs
AdV:	Adenovirüs
HRV:	Human Rhinovirüs
HBoV:	Human Bocavirüs

TABLO VE ŞEKİLLER

<i>Tablo 4.1.1. Viral Etkenlere Göre Olguların Sayı ve Yaş Dağılımı</i>	<i>17</i>
<i>Tablo 4.1.2. Yatış Tanılarının Etkenlere Göre Dağılımına İlişkin veriler</i>	<i>17</i>
<i>Tablo 4.1.3. Viral Etkenlere Göre Sistemik Kortikosteroid Tedavisi Alan ve Almayan Hastalara Ait Veriler.....</i>	<i>18</i>
<i>Tablo 4.2.1. Viral Etkenlere Göre ANS,ALS,WBC Parametrelerine Ait Tanımlayıcı Veriler</i>	<i>19</i>
<i>Tablo 4.2.2. Viral Etken Gruplarına Göre Lenfopeni Varlığı</i>	<i>19</i>
<i>Tablo 4.3.a. Lenfosit Alt Tiplendirme Sonuçlarının Viral Etkenlere Göre Dağılımı</i>	<i>20</i>
<i>Tablo 4.3.b. Olguların Lenfosit Alt Tiplerinin Viral Etkenlere Göre Ortalama ve Medyan Değerleri</i>	<i>21</i>
<i>Tablo 4.3.1. CD3 Lenfositlerin Oransal ve Sayısal Değişikliklerine Ait Tanımlayıcı Veriler</i>	<i>22</i>
<i>Tablo 4.3.2. B-Lenfositlerin Oransal ve Sayısal Değişikliklerine Ait Tanımlayıcı Veriler</i>	<i>23</i>
<i>Tablo 4.3.3.Yardımcı T-Lenfositlerin Oransal ve Sayısal Değişikliklerine Ait Tanımlayıcı Veriler</i>	<i>24</i>
<i>Tablo 4.3.4.Sitotoksik T-Lenfositlerin Oransal ve Sayısal Değişikliklerine Ait Tanımlayıcı Veriler</i>	<i>24</i>
<i>Tablo 4.3.5. Natural Killer Hücrelerin Oransal ve Sayısal Değişikliklerine Ait Tanımlayıcı Veriler</i>	<i>25</i>
<i>Tablo 4.4.a Viral Etken Gruplarının Lenfosit Alt Tiplendirme ve Hemogram Parametrelerinin İstatistiksel Karşılaştırılması ^(a)</i>	<i>26</i>
<i>Tablo 4.4.b. WBC Değişkeni Açısından Viral Etken Gruplarının İkili Karşılaştırılması</i>	<i>27</i>
<i>Tablo 4.5.1.a İnfluenza tanılı sistemik streoid alan ve almayan hastaların karşılaştırılması</i>	<i>28</i>
<i>Tablo 4.5.1.b. Sistemik Kortikosteroid Tedavi Gün sayısı ile CD 4 oranı</i>	<i>29</i>
<i>Tablo 4.5.2.a. RSV tanılı sistemik streoid alan ve almayan hastaların karşılaştırılması</i>	<i>29</i>
<i>Tablo 4.5.2.b. RSV Tanılı Steroid Tedavisi Alan Hastalar ve Steroid Gün Sayısı İlişkisi.....</i>	<i>30</i>
<i>Şekil-1 CD19 oranı ve Sistemik Kortikosteroid Tedavisi Gün Sayısı ile Koreleasyon Grafiği</i>	<i>30</i>
<i>Tablo 4.5.3.a. Rhinovirüs tanılı sistemik kortikostreoid alan ve almayan hastaların karşılaştırılması</i>	<i>31</i>

ÖZET

Viral Solunum Yolu Enfeksiyon Etkenlerinin Lenfosit Alt Tipleri Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

Giriş: Viral solunum yolu enfeksiyonları, çocukluk çağında önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Solunum yolu enfeksiyonlarına yol açan viral etkenlerinin immün sistem hücresel elemanları üzerinde direkt veya indirekt etkisinin olduğu bilinmektedir.

Amaç: Bu çalışmada solunum yolu viral enfeksiyon sürecinde lenfositlerin oransal ve sayısal olarak değişikliğe uğradığı düşünülerek lenfosit alt gruplarında oluşturabileceği oransal veya sayısal etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma retrospektif kesitsel türde bir çalışmadır. Çalışma grubunu, S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri' nde 1 Ocak 2018 - 31 Ekim 2023 tarihleri arasında solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle tedavi görmüş, viral enfeksiyon etkeni saptanıp enfeksiyon sürecinde lenfosit alt tiplendirme tetkiki ile değerlendirilmiş toplam 101 olgu oluşturmaktadır. Hastaların saptanmış olan viral solunum yolu enfeksiyon etkenine göre; cinsiyet, yaş, ek hastalık, enfeksiyon döneminde görülen lenfosit alt tiplendirme tetkikinde ve total lökosit sayısı (WBC), absolü nötrofil sayısı (ANS), absolü lenfosit sayısı (ALS)'nda görülen değişiklikler ve hastane yatış tanıları incelemeye alınmıştır.

Bulgular: Çalışma grubunda solunum yolu enfeksiyonu olarak en sık pnömoni (n=76) olup ensık görülen etkenler de RSV ve Rhinovirüs olarak saptandı. (N=28, N=24). WBC, ALS ve ANS değerleri karşılaştırıldığında tüm etkenler arasında İnfluenza grubunda diğerlerine göre daha düşük ortalama değerler mevcuttu. Lenfosit alt tiplerinde yaşa göre patolojik sonuçlarda en sık Adenovirüs etkeni iken, Adenovirüsün en çok T ve NK hücreyi, İnfluenza'nın en çok B hücreyi etkilediği görüldü. Etken grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yaratan parametrelerde İnfluenza diğer etkenlere göre bu parametreleri anlamlı derecede etkilemekteydi. Solunum sıkıntısı nedeniyle sistemik kortikosteroid alan olgularda almayan olgulara göre özellikle İnfluenza'da CD4, RSV ve Rhinovirüs enfeksiyonlarında CD3, CD4, NK hücrelerde görülen düşüklük anlamlıydı. RSV

tanılı sistemik kortikosteroid tedavisi verilen olgularda CD19 lenfosit oranı yüksekliği ile tedavi gün sayısının pozitif yönde ilişkili olduğu saptandı.

Sonuç: Viral solunum yolu etkenlerinin lenfosit alt tip dağılımı üzerindeki etkileri etkenlere göre değişkenlik göstermektedir. WBC değerlerinde görülen düşüklük influenza etkeni için diğer viral etkenlere göre ayırıcı bir bulgu iken adenovirsde NK hücre dşklğu klinik değerlendirmede yol gösterici olabilir. Klinikte ağır solunum sıkıntısı nedeniyle akut bronşiolit ve hışıltı tanısıyla sistemik kortikosteroid kullanılan olguların lenfosit alt tip dağılımında viral etkenlere göre farklı etkiler grlmştır. Bütün bu veriler ışığında çalışmamızın etken-enfeksiyon-tedavi kaskadında yeni yaklaşımlara ışık tutabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Viral Solunum Yolu Enfeksiyonları, RSV, Influenza, Adenovirüs, Lenfosit, NK hücre, WBC

ABSTRACT

Evaluation of The Effects of Respiratory Infection Viruses on Lymphocyte Subtype Changes

Introduction: Viral respiratory infections are an important cause of mortality and morbidity in childhood. It is known that viral factors that cause respiratory tract infections have a direct or indirect effect on the cellular elements of the immune system.

Objective: In this study, we aimed to evaluate the proportional or numerical effects that may occur on lymphocyte subgroups, considering that lymphocytes change proportionally and numerically during the respiratory tract viral infections.

Material and Methods: This study is a cross-sectional study. The case group consists of a total of 101 cases who were treated for respiratory tract infection at Izmir Dr. Behçet Uz Training and Research Hospital Child Health and Diseases Clinics between January 1, 2018 and October 31, 2023 and the viral infection agent was detected and evaluated with lymphocyte subtyping examination during the infection process. According to the detected viral respiratory tract infection agent of the patients; changes in the lymphocyte subtyping examination and total leukocyte count (WBC), absolute neutrophil count (ANS), absolute lymphocyte count (ALS) during the infection period were examined. Gender, age, treatment of systemic corticosteroids, comorbidities and hospitalization diagnoses of the patients were also examined.

Results: In the study group, the most common respiratory tract infection was pneumonia (n=76), and the most common viruses were RSV and Rhinovirus. (N=28, N=24). When WBC, ALS and ANS values were compared, lower mean values were seen in the Influenza group compared to the other viruses. Adenovirus was detected as the most common virus in pathological lymphocyte subtype examination results. It was observed that Adenovirus affected mostly T and NK cells in contrast to Influenza affected B cells the most. Influenza significantly affected parameters that created a statistically significant difference between viral groups compared to other viruses. The decrease in CD4 cells especially in Influenza, CD4 and NK cells in RSV

and Rhinovirus infections, was significant in patients who received systemic corticosteroids due to respiratory distress, compared to those who did not. It was found that in cases diagnosed with RSV and given systemic corticosteroid treatment, there was a positive correlation between the high CD19 lymphocyte ratio and the number of days of treatment.

Conclusion: The effects of viral respiratory tract infections on lymphocyte subtype distribution vary depending on virus type. While low WBC values are a distinctive finding for Influenza, low NK cells in Adenovirus infections can be a guide in clinical evaluation. Different effects were observed depending on the viruses on the lymphocyte subtype distribution of the cases in which systemic corticosteroids were used with the diagnosis of acute bronchiolitis and wheezing due to severe respiratory distress. In light of all these data, we think that our study may shed light on new approaches in the agent-infection-treatment cascade.

Keywords: Viral Respiratory Infections, RSV, Influenza, Adenovirus, Lymphocyte, NK cell, WBC

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İmmün sistem, organizmayı zararlı enfeksiyon etkenlerine karşı koruyan ve aynı zamanda organizma içerisinde homeostazisin korunmasında önemli rol oynayan organ, hücre ve dokulardan oluşan kompleks bir yapıdır(1).

Lenfosit alt grupları olan T/B-lenfositler ve Natural Killer hücreler (NK hücreler) viral solunum yolu enfeksiyonlarında hem adaptif hem de doğal immün sistemin işleyişinde rol almaktadır. Hayatın erken dönemlerinde fetal karaciğerde ve daha sonrasında kemik iliğinde bulunan hematopoetik kök hücrelerden gelişen lenfositler dolaşıma katılmakta ve yaşam boyunca bu akış devam etmektedir(2).

Viral solunum yolu enfeksiyon sürecinde lenfosit sayısında ve alt tip dağılımında bozulmalar görülmektedir. Lenfosit alt tip dağılımında görülen bu değişiklikler hastalıkların patogeneğinde önemli rol almaktadır. Yeni Coronavirüs Hastalığı (COVID-19 Enfeksiyonu)'nda lenfosit alt tiplerinde görülen değişikliklerin hastalığın klinik seyrini değiştirdiği gösterilmiştir(3,4).

RSV (Respiratuar Sinsityal Virüs), Rhinovirüs, Influenza Virüs ve Parainfluenza Virüs gibi tekrarlayan solunum yolu enfeksiyon etkenleri plazma lenfositleri üzerine apoptozise neden olarak immün sistem üzerinde etkileri olduğu düşünülmektedir(5,6).

T ve B lenfositlerin yüzeyinde bulunan CD (cluster of differentiation) molekülleri kullanılarak kan plazma örnekleri immün fenotiplendirme yöntemi ile incelenmekte ve yaşa göre sayısal ve oransal referans değerler ile hasta verileri karşılaştırılarak lenfosit alt tip tetkiki değerlendirilmektedir.

Bu çalışmada solunum yolu viral enfeksiyon sürecinde lenfositlerin oransal ve sayısal olarak değişikliğe uğradığı düşünülerek, farklı viral etkenlerin lenfosit alt tiplerinde oluşturabileceği oransal veya sayısal etkilerinin değerlendirilmesi ve elde dılecek verilerin hasta izlem, prognoz ve tedaviye yol gösterebilecek bilgi vermesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İmmün Sistem

İmmün sistem, immün yanıt oluşturan zararlı maddeler, mikroorganizmalar ve antijenlere karşı organizmanın homeostazisini sağlayan sistemdir. İmmünite, immün sistemin homeostazisi bozan herhangi bir duruma karşı verdiği immün yanıt ile şekillenir. İmmün sistem işte bu yanıtı oluşturmayla görevli organ ve hücrelerden oluşan sistemdir (7).

Vücudu korumakla görevli olan bağışıklık sistemi, birbiriyle bağlantılı ve ortak şekilde çalışan doğal (doğuştan, innate) ve edinsel (kazanılmış, adaptif) immün sistem olarak iki ana grupta incelenmektedir (7).

2.1.1. Doğal (Doğuştan) İmmün Sistem

Doğal immün sistem, özgül olmayan ve ilk savunmayı temsil eder. İmmün yanıt hızlıdır ve genetik materyalde kodlanmış olan reseptörler kullanılarak oluşturulur. Deri ve muköz membranlar, silier epitel gibi fiziksel bariyerler, enzim ve ph gibi kimyasal bariyerler ile birlikte fagositik lökositler, dendritik hücreler ve Natural Killer hücreler bu sistemin ana elemanlarıdır (7).

Doğal immünite; viral enfeksiyonlara karşı gelişen hücre-içi yanıt, patojenlere karşı gelişen fagositer yanıtı ve kompleman sistemi gibi immün yanıt oluşturan mediatörleri kapsar (7).

Doğal immünite patojenlerin vücuda girişini ve vücut içerisinde yayılmasını engeller. Ancak doğal immünitenin patojenlere karşı yeterli koruyuculuğu oluşturamaması durumunda enfeksiyonlar meydana gelir. Enfeksiyon durumunda doğal immün sistem aracılığı ile edinsel (kazanılmış) immün yanıt başlatılır (8).

2.1.2. Edinsel (Kazanılmış) İmmün Sistem

Edinsel immün sistem, vücudun patojenlere karşı korunmasında önemli bir rol oynar. Patojenler üzerinde bulunan belirli antijenleri tanıyabilme ve hedef alabilme özelliği olduğundan antijen spesifik bağışıklık yanıtının oluşmasını

sağlar(9).Bu karmaşık sistem, patojenlere karşı immüniteyi sağlamak için birlikte çalışan birçok bileşene sahiptir. Bu bileşenler arasında lenfositler, antijen sunan hücreler ve antikorlar bulunur. Lenfositler, özellikle T hücreleri ve B hücreleri, edinsel bağışıklık sisteminin önemli bir parçasıdır. Timusta olgunlaşan T hücreleri, enfekte hücrelere doğrudan saldırarak veya bağışıklık tepkilerini düzenleyerek hücre aracılı bağışıklıkta önemli rol oynar. B hücreler, spesifik antijenlere bağlanabilen ve bunları nötralize edebilen antikorlar üreterek humoral immüniteyi oluşturmaktadır. Dendritik hücreler ise doğal ve edinsel bağışıklık sistemleri arasında aracı görevi görerek iletişimi kolaylaştırır ve bağışıklık tepkilerini düzenler. Antijenleri yakalayıp T hücrelerine sunarak edinselimmün yanıtı başlatırlar(10).

Patojenler vücuda girdiğinde dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler tarafından tanınırlar. Bu hücreler antijen parçalarını yakalar ve bunları B lenfositleri ve sitotoksik T lenfositleri aktive eden yardımcı T lenfositlere sunar. Aktive olan B hücreler, klonal genişleme adı verilen mekanizma ile çok miktarda antikor üretimi yapabilen plazma hücrelerine ve reenfeksiyon durumunda hızlı bir immün yanıt gelişmesini sağlayanhafıza B hücrelerine dönüşmektedir(9).

İmmünoglobulinler olarak da bilinen antikorlar ise, edinsel bağışıklık yanıtında önemli rol oynayan B hücreleri tarafından üretilen proteinlerdir. Antikorlar spesifik ve çok farklı antijenlere yanıt olarak üretilir ve çok çeşitli patojenleri tanıyabilir. İmmünoglobulinler olarak da adlandırılan IgM, IgG, IgA, IgD ve IgE gibi farklı sınıfta antikor türleri bulunur. Her antikor sınıfının benzersiz işlevleri olmakla birlikte edinsel immüntenin farklı aşamalarına katılarak görev alırlar. Antikorların temel işlevi patojenlere bağlanıp onları nötralize ederek konakçı hücrelere girmelerini engellemektir. İkinci önemli adım opsonizasyondur. Bu şekilde patojenlere bağlanır ve makrofajlar/NK hücreler gibi fagositer hücreler tarafından tanınmayı güçlendirirler (11).

2.2. T-Lenfosit

T lenfositler, bağışıklık sistemde önemli rol oynayan bir tür beyaz kan hücresidir. Vücuttaki enfekte veya hasar görmüş hücrelerin tanınmasından ve yok edilmesinden sorumludurlar. Protein antijenlerine ve viral enfeksiyonlara karşı gelişen edinsel immün yanıtta ve gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonlarında önemli bir rol oynamaktadırlar(12).

Hayatın erken dönemlerinde fetal karaciğerde ve daha sonrasında kemik iliğinde bulunan hematopoetik kök hücrelerden gelişen T lenfositler timusta olgunlaşarak özel yüzey proteinlerini kazanırlar. Olgunlaşma fazı sonrasında dalak, lenf nodları ve kan dolaşımına katılırlar ve bu süreç hayat boyunca devam eder(2).

T lenfositler üzerindeki en iyi bilinen yüzey tanıma moleküllerinden biri, diğer hücreler tarafından sunulan spesifik antijenlerin tanınmasından sorumlu olan “T Hücre Reseptörü (TCR)” dır. TCR, CD3 kompleksi ile ilişkili alfa ve beta zincirleri veya gama ve delta zincirlerinden oluşan bir heterodimerik proteindir. Bu reseptörler, antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki majör doku uyumluluk kompleksi (MHC) molekülleri tarafından sunulan spesifik peptid antijenlerini tanıyabilir. Bu antijenlere bağlandıktan sonra TCR, T hücre aktivasyonunu, çoğalmasını ve farklılaşmasını uyaran bir dizi hücre içi sinyal olayını tetikler.

TCR çeşitliliği, bağışıklık sisteminin farklı antijenleri tanınması için önemlidir. T lenfositler, onlara çeşitli patojenlere ve antijenlere yanıt verme yeteneği veren çeşitli bir TCR repertuarı üretmek için bir somatik rekombinasyon sürecinden geçer.

MHC molekülleri tarafından sunulan peptid antijenlerini tanımanın yanı sıra, bazı T lenfositler gama-delta zinciri taşıyan TCR'leri eksprese eder ve stres altında olan veya enfekte hücreler tarafından eksprese edilen peptid olmayan antijenleri tanıyabilir. Bu benzersiz özellik, gama-delta T hücrelerinin çok çeşitli antijenlere yanıt vermesini sağlar(13).

CD molekülleri, T hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerini tanımlamak ve karakterize etmek ile görevli glikoprotein yapıdaki hücre yüzeyi belirteçleridir. Bu moleküller T hücresi aktivasyonunu, farklılaşmasını ve fonksiyonunu düzenlemede önemli bir rol oynar. CD3 molekülü TCR ile bağlantılı olarak görev yaptığından T hücre yüzey belirteci olarak kabul edilmektedir(14).

Yüzeylerinde bulunan CD moleküllerine göre timus kaynaklı T lenfositler, yardımcı (Th-helper) T lenfosit ve sitotoksik (CTL-cytotoxic) T lenfosit olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. CTL hücreleri CD8 yüzey moleküllerini taşıırken Th hücreler CD4 yüzey belirteci taşırlar(14).

2.2.1. Helper (Yardımcı) T-Lenfosit

T helper lenfositler, sayısal olarak periferik kandaki T lenfositlerin %50-60'ını oluştururlar. Antijen Sunucu Hücre (APC) yüzeyinde bulunan MHC II molekülüne bağlanarak aktive olurlar. Bu aktive olan hücreler immün yanıtın regülasyonu ve stimülasyonunda görev alan bir takım interlökin (IL) ve sitokinleri salgılar. Salgıladıkları sitokinlere ve işlevlerine göre Th lenfositler alt tiplere ayrılırlar. Th1 lenfositler; IL-2, Tumor Necrosis Factor-A (TNF-A), Interferon- γ (IFN- γ) salgırlarlar. Sitotoksik T hücre yanıtında, kompleman fiksasyonunda, makrofaj aktivasyonu ile hücre içi bakteri ve virüslerin temizlenmesinde, bakteri ve parazitlerin opsonizasyonunda ve geçikmiş tip 4 reaksiyonların gelişmesinde görev yaparlar.

Th2 lenfositler; IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-21 salgılayarak B-hücre proliferasyonunu ve allerjik reaksiyonların oluşmasını sağlarlar. Th17 lenfositler; IL-17, T regülatuar (CD 25) hücreler ise IL-10 salgılayarak otoimmünitenin kontrolünde, enflamasyonda görev yaparlar(7).

2.2.2. Sitotoksik (CTL) T-Lenfosit

Sitotoksik T lenfositler, periferik kanda bulunan T lenfositlerin sayısal olarak yaklaşık %25-40'ını oluşturur. CTL hücreler, yüzeylerinde taşıdıkları CD8 molekülü ile APC yüzeyinde bulunan MHC I molekülünü hedef alırlar. Aktive olan CTL hücreler efektör veya hafıza T hücrelere dönüşürler(15).

Virüsler ile enfekte veya kanser hücreleri tespit ederek bu hücrelerin ortadan kaldırılmasını sağlarlar. Perforin ve granzim enzimleri ile hedef hücre membranında porlar açarak ve hedef hücrede hücre içi apoptozis mekanizmalarını aktive ederek etki gösterirler (15).

Diğer bir mekanizma da Fas – Fas ligand etkileşimidir. CTL hücreler yüzeylerindeki Fas ligand sayesinde hedef hücre membranındaki Fas reseptörüne bağlanırlar ve apoptozis mekanizmaları aktive olur (15).

Kord kanında CD45RA (Naive) T hücre izoformları görülmekte iken çocukluk çağı boyunca bu baskınlık devam etmektedir. Erişkin döneme yaklaşıldıkça CD45RO (Hafıza) izoform baskınlığı ağır basar. Hafıza T hücreler enfeksiyonlara

karşı hızlı yanıtın gelişimini sağlar ve reenfeksiyon durumlarında hızlı immün tepkinin verilmesini sağlar(7).

2.3. B-Lenfosit

B-lenfositler, periferik kanda bulunan total lenfositlerin %10-20'sini oluştururlar. Yüzeylerinde bulunan CD19, CD20, CD22, CD40 molekülleri ile tanınırlar. Ayrıca Lymphocyte Function-associated Antigen-1 (LFA-1) ve Intracellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) proteinleri taşıdığından antijenlerin T-hücrelere sunulmasında işlev yaparlar. CD19 yüzey molekülü sadece B lenfositlerde bulunduğundan B lenfositler için yüzey markeri olarak kabul edilir. B hücreler, T-lenfositlere antijen sunumunda, antikor üretiminde ve immün belleğin oluşumunda görevlidir(7).

B-lenfosit gelişimi 7. Gestasyonel haftada fetal karaciğerde başlar. Fetal karaciğer kökenli CD34 kök hücreleri embriyonik hayatın 8. haftasında klavikula kemik iliğine göç ederler ve 10. haftada da uzun kemiklerin kemik iliğine göç ederler. Pluripotent kök hücrelerden ilk olarak Pro-B lenfositler gelişir. Bu aşamada kromozom üzerinde D(diversity)-J (joining) gen segmentlerinde bir takım değişiklikler oluşur ve V (variable) segmenti dahil olur. Bir sonraki aşamada Pre-B lenfositler gelişir. İmmünglobulin hafif zincir gen segmentlerinde değişiklikler oluşur. Ancak bu hücreler sitoplazmik μ ağır zincirler taşıırken yüzey Ig M (sIgM) taşımamaktadırlar (7).

Bir sonraki aşamada ise immatür B hücrelerde sIgM görülür ancak sIgD bulunmamaktadır. İmmünglobulin hafif zincir segmentlerinde değişiklikler olur. Bu immatür hücreler kemik iliğini terk ederek sekonder lenfoid organlara (Lenf nodları, Dalak) göç ederler. Bu organlarda sIgD taşımaya başlarlar ve matür naive B lenfositler adını alırlar. Matür Naive B lenfosit gelişimine kadar olan aşamalar antijenden bağımsızdır (7).

Sekonder lenfoid organlarda antijen ile stimule edilen matür B lenfositler hafıza B lenfositlere ve plazmoblastlara dönüşürler. Bu değişim CD21 molekülü üzerinden T lenfositlerin etkileşimi ile olmaktadır(7).

Primer antikor yanıtı gelişimi, lenf nodlarında bulunan folliküler dentritik hücrelerin fagosite ettikleri antijenleri yüzeylerinde ekspresse ederek bu antijene spesifik sIgM taşıyan B hücrelere sunması ile başlar. Antijen-immünglobulin affinitesinin güçlü olması ve aktive T lenfositlerden yeterli düzeyde sitokin salınımı olması durumunda CD4 T lenfositlerin yüzeyinde bulunan CD40 ligand molekülü etkileşimde bulunduğu B hücre yüzeyindeki CD40 reseptörü tarafından yakalanır. Bu etkileşim B hücrelerin proliferasyona giderek büyük kısmı plazmoblast olmak üzere az bir kısmının hafıza B lenfositine dönüşmesini sağlar. Primer antikor yanıtında Ig M salgılanmaya başlar(7).

Sekonder antikor yanıtı ise memory B lenfositlerin daha önce karşılaştıkları bir antijen ile tekrar karşılaşma durumunda oluşur. Bu durumda B lenfositlerin Ig DNA segmentlerinde değişiklikler görülür(İzotip Dönüşümü). Böylece IgG/A/E yapısında olan diğer antikor çeşitleri üretilir. İzotip dönüşümü mekanizması hafıza B lenfositlerin oluşumu ile sağlandığından T hücre bağımlıdır. T lenfosit etkileşimi yokluğunda izotip dönüşümü görülmez (7).

2.4. Natural Killer(NK) Hücreler

NK hücreler; doğal immünitede görev alan,antijenden bağımsız görev yapan bağışıklık sisteminin ana üçüncü grup hücreleridir. B ve T lenfositler gibi kemik iliğindeki kök hücrelerden köken alırlar. Timus, NK gelişimi için gerekli değildir ancak timusta bulunmaktadır. Periferik kandaki lenfositlerin yaklaşık %5-15'ini oluştururlar (16).

Yüzeylerinde bulunan CD56, CD16 spesifik yüzey molekülleri ile tanınırlar. NK-aktivatör reseptörler, enfekte olan veya stres altında olan hücrelerin yüzeylerindeki stres proteinlerine bağlanarak sitotoksitede görev alırlar. Ayrıca MHC moleküllerine afinite gösteren killer inhibitör reseptörler taşırlar. İnhibitör / Aktivatör reseptör aktivasyon dengesine göre NK hücre aktivitesi şekillenir. Viral enfeksiyonlarda ya da kanserli hücrelerde görülen MHC I ekspresyonunun kaybedilmesi durumunda sitotoksik aktivite artar(16).

2.5. Viral Solunum Yolu Enfeksiyonları Etkenleri ve Tedavi

Akut solunum yolu enfeksiyonları, çocuklarda hastane yatışlarının en sık görülen nedeni olarak kabul edilmektedir (17–20). Başlıca görülen şikayetler ateş

yüksekliği, kuru/balgamlı öksürük, burun akıntısı/tıkanıklığı, hapşurma, hırıltı ve hışıltı sayılabilir. Yapılan çalışmalarda etyolojik olarak viral patojenlerin daha sık görüldüğü ve viral etkenlerin içerisinde Human Rhinovirüs (HRV) en sık saptanan etken olduğu gösterilmiştir (21). Diğer sık görülen viral etkenler Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV), Adenovirüs (AdV), Parainfluenza Virüs (PIV), İnfluenza (FLU), Metapnömovirüs (MPV), Human Coronavirüs (HCov), Human Bocavirüs (HBoV) olarak söylenebilir (21).

Viral alt solunum yolu enfeksiyonlarında görülen başlıca klinik tablolar; akut bronşiolit, akut bronşit, viral enfeksiyon ilişkili hışıltı ve viral pnömoni olarak sayılabilir. Ancak özellikle küçük yaştaki çocuklarda klinik tabloları birbirinden ayırt etmek zor olabildiğinden tanı ve tedavide viral alt solunum yolu enfeksiyonlarında net bir kanı birliği bulunmamakla birlikte, bu klinik tablolara ilişkin bazı tedavi algoritmaları geliştirilmiştir(22,23). Özellikle akut bronşiolitte destek tedavisi önerilmekte iken sekonder bakteriyel pnömoni gelişebileceğinden antibiyoterapi de önerilmektedir. Yine viral pnömonilerde de destek tedavisi önerilmekte olup, özellikle influenza etkeni tespit edilebilirse oseltamivir öneriler arasında yer almaktadır. Ancak intravenöz steroid tedavisinin anti-enflamatuar etkilerinden yararlanabileceği, klinik semptomlarda kısa süreli etkilerinin olduğu kanıtlanmış olsa da rutin kullanımı tedavi algoritmalarında önerilmemektedir. COVID-19 pandemi döneminde yapılan çalışmalarda da solunum sıkıntısının arttığı ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olabilecek seçili hastalarda kullanımının 28 günlük mortalite azalma sağladığı yönünde bilgiler vardır (24). Klinikte intravenöz steroid tedavisi akut bronşiolit/pnömoni ayrımının yapılamadığı, tekrarlayan bronşiolit tablosuyla hastane yatışı olan hastalarda düşük dozda (<2 mg/kg/gün metilprednizolon) ve kısa süreli (<7 gün) ağır solunum sıkıntısı semptomlarını azaltmak amacıyla pediatristler tarafından kullanıldığı bilinmektedir.

2.5.1. Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV)

RSV-A ve RSV-B, *Pneumoviridea* ailesine bağlı *Ortopneumovirus* cinsi içerisinde sınıflandırılmaktadır. Zarflı, sferik yapıda olan ve genomik materyal olarak segment taşımayan negatif polariteli RNA taşıyan bir virüstür(25). RSV etkeni

pediatrik popülasyon için ciddi mortalite ve morbidite sebebi olarak kabul edilmektedir(26). 2010 yılında yapılan bir meta-analizde 2005 yılı içerisinde dünya genelinde 5 yaş altı çocuklardan 66.000 ile 160.000 kadarı RSV nedeniyle gelişen alt solunum yolu enfeksiyonları ya da komplikasyonlar sonucu hayatını kaybettiği gösterilmiştir (26).

2.5.2. Human Rhinovirüs (HRV)

Human Rhinovirüs, üst solunum yolu enfeksiyon etkenleri arasında en sık görülen etken olarak kabul edilmektedir. Genetik olarak tip A, B, C, olmak üzere 3 farklı grupta incelenmektedir(27). *Picornoviridea* ailesinin Enterovirus cinsi içerisinde sınıflanan, genomik materyal olarak pozitif polariteli tek zincirli RNA taşıyan bir virüstür(27). Orta kulak enfeksiyonları, krup, bronşiolit ve toplum kökenli pnömoni gibi diğer solunum yolu enfeksiyonlarına da neden olmakta, astım ve kronik obstrüktif hava yolu hastalıklarının alevlenmesine neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(27,28).

2.5.3. İnfluenza Virüs (FLU)

Influenza virüs, 4 farklı tipi olan (A-D) *Orthomyxovirüs* ailesi içerisinde sınıflanan, tek zincirli segmente RNA'ya sahip bir virüstür. Sadece influenza A, B ve C tipleri insanlarda enfeksiyon oluşturabilme yeteneğine sahiptir. Genomik materyalinde H (hemaglutinin) ve N (nöraminidaz) proteinlerine ait kodlamalar mevcuttur. H proteini hücreye tutunmasını, N proteini ise hücre içerisinde yeni üretilen virüslerin hücreden dışarı çıkmasını sağlar. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre yılda yaklaşık 1 milyar influenza vakası saptanırken, ortalama 290.000 ile 650.000 sayıda insan influenza enfeksiyonu nedeniyle hayatını kaybetmektedir. İnfluenza enfeksiyonu genellikle küçük yaştaki çocuklar ve immün yetmezlikli bireylerde daha kötü prognoz ile seyretmekte olduğu görülmüştür(29).

2.5.4. Metapnömovirüs (MPV)

Metapnömovirüs, 2001 yılında keşfedilen, *Paramyxoviridae* ailesinde sınıflanan tek zincirli negatif polariteli segmente olmayan RNA genomik materyale

sahip bir virüstür(30). Bireylerin metepnömovirüs etkeni ile karşılaşması genellikle ilk 2 yaş içerisinde olmaktadır. Alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmakla beraber astım ve kronik obstrüktif hava yolu alevlenmelerine de yol açmaktadır (31).

2.5.5. Adenovirüs (AdV)

Adenovirüs, *Adenoviridae* ailesi içerisinde *Mastadenovirus* cinsi içerisinde sınıflanan çift zincirli DNA'ya sahip zarfsız bir virüstür. Solunum yolu enfeksiyonları, konjonktivit ve gastroenterit tablosuna neden açabilmektedir. Adenovirüs enfeksiyonları, immün yetmezlikli bireylerde ise çoklu organ tutulumu nedeniyle mortal seyredebilmektedir (32).

2.5.6. Human Bocavirüs (HBoV)

Human Bocavirüs, 2005 yılında keşfedilen *Parvoviridae* ailesi içerisinde sınıflanan zarfsız bir DNA virüsüdür (33). Solunum yolu enfeksiyonlarına yıl boyu neden olabilirken kış aylarında enfeksiyon sıklığı artmaktadır. Çocukların büyük bir kısmı okul çağına kadar HBoV ile karşılaşmaktadır (34).

2.5.7. Human Coronavirüs (HCoV)

Human Coronavirüs, *Coronaviridae* ailesi içerisinde sınıflanan, tek zincirli RNA genomik materyale sahip bir virüstür. Memeli hayvanları doğal konak olarak kullanılmaktadır. Sekanslama yöntemi ile A,B,C,D alt tipler olmak üzere 4 ayrı grupta incelenmektedir. Endemik 229E ve NL63 varyantları A grubunda yer alırken, OC43, MERS (Ortadoğu Solunum Sendromu) ve SARS (Ağır Akut Solunum Sendromu) varyantları B grubunda yer almaktadır(35). En sık rastlanılan OC43 varyantı hafif soğuk algınlığı kliniği ile seyrederken Covid-19 pandemisinde etken olan SARS-Cov-2 varyantı gibi bazı tipleri özellikle yaşlı bireylerde ve komorbiditesi olan hastalarda ağır solunum yetmezliğineneden olabilmektedir (36).

2.5.8. Parainfluenza Virüs (PIV)

Parainfluenza virüs, 1955 yılında keşfedilen, tek zincirli RNA genomuna sahip zarflı bir virüstür. *Paramyxoviridae* ailesi içerisinde sınıflanmaktadır. Alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastane yatışlarının %40'ından ve krup vakalarının %75'inden sorumludur. 5 yaş altında daha çok alt solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olurken daha büyük yaşlarda soğuk algınlığı, krup gibi üst solunum yolu enfeksiyonlarına sebebiyet vermektedir(37). Anne sütü ile beslenen bebeklerde daha hafif seyrederken, hematolojik malignite ve organ nakli olan hastalarda, immünsupresif ilaç kullanan çocuklarda daha ağır kliniğe yol açmaktadır. Yapılan çalışmalarda PIV, astım ve diğer kronik obstruktif solunum yolu hastalıklarının alevlenmelerinde en sık görülen 3. etken olarak saptanmıştır(38). PIV'e bağlı gelişen enfeksiyonların %40-60'ı üst solunum yolu enfeksiyonu olarak görülmektedir(37).

2.6. Viral Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Periferik Lenfosit Alt Tiplerinde Görülen Değişiklikler ve Klinikteki Önemi

Viral solunum yolu enfeksiyonlarına yönelik gelişen immün yanıtta görevli olan lenfositlerin sayısal ve oransal dağılımının, enfeksiyon sürecinde değişiklik gösterdiği çalışmalarda gösterilmiştir (39–41).

T lenfosit düşüklüğü, RSV'ye bağlı gelişen alt solunum yolu enfeksiyonlarında görülebilmektedir (42). RSV etkeni saptanan alt solunum yolu enfeksiyonlarında özellikle T hücre ve yardımcı T lenfosit lenfositlerde anlamlı düzeyde düşüklük görüldüğü ve bu düşüklüğün hasta yaşı küçüldükçe daha belirgin hale geldiği, kliniğin daha ağır seyretmesi ile korele olduğu yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır(42–44). RSV enfeksiyonu süresince CTL sayısında artış olduğu gözlenmiş olup, yoğun bakım ünitelerinde RSV'ye bağlı gelişen alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle mekanik ventilatör desteği altında izlenen hastalarda kliniğin kötü ve viral yükün pik yaptığı dönemde efektör T lenfositlerde düşüklük, taburculuk döneminde ise yükselme gözüktüğü yapılan çalışmalarda saptanmıştır(43).

Yapılan bir çalışmada, erken çocukluk döneminde HRV'ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda, 5-8 yaşlarında spirometri ile yapılan ölçümlerinde düşük FEV1 (Zorlu Ekspiratuar Hacim) ve düşük FEV1/FVC (Zorlu Ekspiratuar Hacim / Zorlu Vital Kapasite) oranları saptanmış olup astım geliştirme

riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır(44). Bu ilişkinin patogeneze yönelik yapılan bilimsel çalışmalarda da HRV enfeksiyonu süresince Th1/Th2 sitokin dengesinin Th2 yönünde bozulduğu gösterilmiştir(45).

Morbiditesi oldukça yüksek olan influenza enfeksiyonları ile immünite ve özellikle lenfositler arasındaki ilişkiyi incelemek için bir çok çalışmalar da yapılmıştır.2009 yılındaki influenza pandemisinde etkilenen hastalar incelendiğinde NK hücre sayısında hastalık süreci boyunca azalma görülürken B lenfosit düzeylerinde artış gözlenmekte olup NK hücre sayısının düşüklüğü prognostik açıdan kötü klinik ile uyumlu olduğu saptanmıştır. Regülatuar T lenfosit seviyelerindeki yükseklik ise enfeksiyon süresince yüksek saptanmış olup prognoz açısından yüksekliğinin hastalık kliniğinin kötü gitmesi ile uyumlu olduğu görülmüştür (46).

NK hücre sayısının ve oransal düşüklüğü influenza virüsüne bağlı gelişen alt solunum yolu enfeksiyonlarında, klinik tablonun kötü seyretmesi ile alakalı olduğu bilinmektedir. Viral klirenste önemli görev yapan NK hücrelerin sayısının azalması ile ilgili ortak kabul gören bir patofizyolojik mekanizma saptanamamış olsa da T lenfosit sayılarında görülen düşüklüğün sebebi enfeksiyon sürecinde görülen periferik kandan enfekte dokuya olan lenfosit göçü olarak kabul edilmektedir (41). Influenza enfeksiyonunda geçici olarak görülen lenfopeni için kabul gören bir diğer mekanizma da lenfositlerde görülen apoptozistir (6). Lenfositlerde görülen bu apoptozisin görülmediği durumlarda ise spesifik influenza antikollarının üretilmediği saptanmış olup immün sistemin viral enfeksiyonlara yönelik geliştirdiği bir savunma mekanizma olabileceği yönünde görüşler de bulunmaktadır (47).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Planı

Bu tez çalışmasına ilişkin değerlendirmeler;Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirildi. Çalışma grubuolarak solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle 01.01.2018 ile 31.10.2023 tarihleri arasında yatarak tedavi görmüşsolunum PCR ve

pediatrist tarafından gerekli görülerek, eş zamanlı lenfosit alt tip değerlendirilmesi istenen 0-18 yaş arası hastalarretrospektif olarak laboratuvar kayıtlarından belirlenerek seçildi.

3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi

Çalışmaya dâhil edilmesi planlanan katılımcı sayısının; viral solunum yolu enfeksiyonları ile enfeksiyon sürecindeki lenfosit alt tip dağılımında görülen değişiklik arasındaki ilişki0.5olacakşekildeve %95 güven aralığı, %90 güç, tip 1 hatadan kaçınarak hesaplandığında toplamda 92 hastanın çalışmaya alınmasıuygun bulundu. Hesaplama G*power 3.1.9.7 programında yapıldı.

Hastane elektronik veri tabanı ve dosya arşivi kullanılarak hastaların yatarak tedavi gördükleri süre içerisinde pediatrist tarafından istenilmiş olan laboratuvar tetkikleri ve tedavilerine ilişkin veriler retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya uygun olan 106 hasta belirlendi. Çalışmaya, dahil olma kriterlerini sağlayan tüm hastalar dahil edildi. Hastaların yatış sonrası planlanmış olan Çocuk İmmünoloji Poliklinik kontrolünde alınmış tetkiklerinde lenfosit alt tip dağılımında bozukluğu devam eden ve olası primer immün yetmezlik olabileceği düşünülen toplam 4 olgu çalışma grubundan çıkarıldı. 1 vaka ise ex olduğundan çalışma grubundan çıkarıldı. Toplam 101 hasta değerlendirmeye alındı.

2mg/kg/gün'den daha yüksek dozda ve 14 günden uzun süre boyunca intravenöz metilprednizolon tedavisi almış olan hastalar immünsüpressif olarak kabul edildi. 20 mg/gün'den ya da 2 mg/kg/gün'den daha düşük dozda ve 14 günden daha az süre ile intravenöz metilprednizolon almış hastaların lenfosit alt tip dağılımında kortikosteroid etkisi ile değişim olmadığı kabul edildi(48).

3.3. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

- 0-18 yaş aralığında kız/erkek olgular
- Solunum yolu enfeksiyonu sırasında Viral PCR ve akan hücre ölçer ile lenfosit alt grup değerlendirmesi yapılan olgular
- Daha önce bilinen bir hastalığı olmayan veya daha önce herhangi bir nedenle istenilmiş akan hücre ölçer ile lenfosit alt tip değerlendirilme

tetkiklerinde yaşıya göre oransal veya sayısal referans aralıklar içerisinde değerlere sahip olan olgular

3.4. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- Daha önce herhangi bir sebeple gönderilen akan hücre ölçer ile lenfosit alt tip değerlendirilmetetkiklerinde yaşıya göre oransal veya sayısal referans aralıklar dışında değerlere sahip olan veya immün yetmezlik tanısı almış olan olgular
- Solunum PCR tetkikinde etken saptanamayan olgular
- Enfeksiyon süreci sonrasında kontrol lenfosit alt tip değerlendirilme tetkiki normal olmayan ya da enfeksiyon sırasında ölen olgular
- 14 gün veya daha uzun süre 2 mg/kg/gün veya daha yüksek dozda intravenöz steroid tedavisi ya da immünmodülatör tedavi kullanan olgular

3.5. Araştırmada Kullanılan Değişkenler

Araştırmada kullanılan bağımlı değişkenler; lenfosit alt tiplerine ait sayısal ve oransal değerler, akan hücre ölçer ile lenfosit alt tip değerlendirilmetetkiki ile eş zamanlı alınmış olan hemogram tetkikiindeki WBC (Lökosit Sayısı), lenfopeni varlığıdeğerleridir.

Hastaların lenfosit alt tiplendirme tetkikine ait sonuçlarda sayısal ve oransal değerlerden herhangi bir paremetre “<10p” ya da “Azalmış” saptanmışsa ilgili lenfosit alt tiplendirme tetkiki “Patolojik” olarak değerlendirildi. Diğer değişiklikler “Normal” olarak kabul edildi.

Olgularda lenfopeni varlığı tanımı; 12 ay altındaki infantlar için Absolüte Lenfosit Sayısı (ALS)’nın 3000 hücre/microL ve daha büyük çocuklar için 1500 hücre/microL’den daha az olması olarak kabul edildi.

Araştırmada kullanılan bağımsız değişkenler; hastalara ait yaş, cinsiyet, multiplex pcr tetkikinde saptanan viral etken, intravenöz steroid kullanımı ve kullanılan gün sayısı olarak belirlendi.

Olgular; multiplex pcr tetkiklerinde saptanan viral etkene göre 7 gruba (Influenza, RSV, Rhinovirüs, Coronavirüs OC43, Adenovirüs, Bocavirüs, Parainfluenza) ayrıldı.

İmmünsüpressif dozda olmayan intravenöz kortikosteroid tedavisi alan ve almayan hastaların kortikosteroid tedavi gün sayısı olgu rapor formlarına kaydedildi.

Olguların bağımlı ve bağımsız değişkenlerine ait veriler Olgu Rapor Formu'na kaydedildi. (Ek-2)

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerden elde edilen veriler için, Sosyal Bilimler İçin İstatistik PaketProgramı-25.0 (SPSS 25.0) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama $\pm$ standartsapma, ortanca değer ve %25-75 persentiller, frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu.

Viral etkenlere göre (bağımsız 7 grup) immünolojik değişkenlerin karşılaştırılması içinKruskal Wallis testi uygulanmıştır. Test sonucunda anlamlı farkın hangi iki grup viral etkenarasında oluştuğunu belirlemek için ikili karşılaştırma analizleri (pairwase comparisons) yapıldı.

Viral etken grup içinde bağımsız iki grubun (steroid tedavi alan ve almayan) immünolojik değişkenler açısından karşılaştırılması için normal dağılıma uyuyorsa student ttesti, normal dağılmıyorsa Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Uygulanan test sonucudaanlamlı farkın saptandığı immünolojik değişken açısından steroid tedavi gün sayısı ilearasındaki korelasyonun belirlenmesi için normal dağılıma uyuyorsa Pearson uyuyorsaSpearman korelasyon analizi uygulandı.Tüm analizler için anlamlılık düzeyi olarak “ $p<0.05$ ” kabul edildi.

3.7. Etik Kurul Onayı

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22.02.2024 tarih ve 12 protokol numaralı 2024/02-06 karar numarası ile etik kurul izin belgesi alınmıştır. Araştırma Helsinki Bildirgesi ilkelerine ve iyi klinik uygulamalarında açıklanan ilkelere uygun olarak ve yasalara bağlı kalarak uygulanmıştır. Olgu rapor formları gizlilikle saklanacak, araştırmacılar ve yasal otoriter dışında herhangi bir kişi bilgilere ulaşamayacaktır.

3.8. Çıkar Çatışması

Çalışmamızın tarafsızlığı ile ilgili bilinmesi gereken herhangi bir mali katkı veya diğer çıkar çatışma ihtimali (potansiyeli) ve ilişki alanı YOKTUR.

3.9. Çalışma Tasarımı ve Benzerlik Oranı

Çalışmanın tasarımı; STROBE (The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) kılavuzuna uygun hazırlanmıştır. Üniversitemiz tez yazım kılavuzu 3.6'ncı madde "i" bendine uygun olarak Turnitin®, LLC (2020) programı kullanılarak filtreleme uygulanmadan oluşturulan orijinallik raporunda bu çalışmanın benzerlik oranı %15 ile kılavuz önerisi olan %25'in altında saptanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Grubuna Ait Tanımlayıcı Veriler

Çalışmamıza 2018-2023 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Kliniği'nde etkeni saptanmış viral solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle tedavi görmüş ve tedavi sürecinde pediatrist tarafından lenfosit alt tiplendirme tetkiki ile tetkik edilmiş toplam 101 hasta retrospektif olarak laboratuvar kayıtlarından belirlenerek dahil edildi. Örneklem grubundaki çocukların yaşları 1 ay – 13 yıl arasında olmakla birlikte ortalama $30,41 \pm 34,61$ ay olarak bulundu. Çalışmaya dahil edilen çocukların %29,71'i kız iken %70,29 erkekti.

Olgularda etken olarak sık % 31,7 ile Rhinovirüs saptanırken, görülme sıklığı sırasıyla % 30,7 RSV, %10,9 Parainfluenza , %8,9 Influenza, %6,9 Adenovirüs, %5,9 Bocavirüs ve %5,0 Coronavirüs OC43 olarak saptandı.

Viral etkenlere göre olguların yaş dağılımı incelendiğinde Bocavirüs, RSV ve Coronavirüs etkenlerinin diğer etkenlere göre daha küçük yaş gruplarını tuttuğu görüldü. **Tablo 4.1.1.**' de olguların sayı ve yaş değişkeninin viral etkenlere göre dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 4.1.1. Viral Etkenlere Göre Olguların Sayı ve Yaş Dağılımı

	N	%	Yaş (Ay) (ort± ss)
İnfluenza	9	8,9%	36,56±31,17
RSV	31	30,7%	18,84±23,30
Parainfluenza	11	10,9%	39,27±36,24
Viral Etken Adenovirüs	7	6,9%	27,29±21,34
Coronavirüs OC43	5	5,0%	17,40±22,68
Rhinovirüs	32	31,7%	41,97±45,66
Bocavirüs	6	5,9%	17,50±18,26

Hastaların yatış tanıları içerisinde en sık pnömoni (n=76) gözlenmiş olup bunu sırasıyla üst solunum yolu enfeksiyonu (n=8), akut bronşiolit (n=7), uzamış ateş yüksekliği (n=7) ve astım atak (n=3) izlemektedir. Viral etkenler içerisinde ise RSV'nin en sık pnömoniye (%90,3) neden olduğu görülmüştür. Hastaların diğer yatış tanılarının viral etkenlere göre dağılımına ilişkin tanımlayıcı veriler **Tablo 4.1.2.**'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1.2. Yatış Tanılarının Etkenlere Göre Dağılımına İlişkin veriler

	Yatış Tanısı									
	Astım Atak		Pnömoni		Akut Bronşiolit		Uzamış Ateş*		ÜSYE ¹	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
İnfluenza	0	0,0%	6	5,9%	1	1,0%	1	1,0%	1	1,0%
RSV	0	0,0%	28	27,7%	3	3,0%	0	0,0%	0	0,0%
Parainfluenza	0	0,0%	8	7,9%	0	0,0%	2	2,0%	1	1,0%
Adenovirüs	1	1,0%	4	4,0%	0	0,0%	1	1,0%	1	1,0%
Coronavirüs OC43	0	0,0%	4	4,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	1,0%
Rhinovirüs	2	2,0%	24	23,8%	2	2,0%	1	1,0%	3	3,0%
Bocavirüs	0	0,0%	2	2,0%	1	1,0%	2	2,0%	1	1,0%
Toplam	3		76		7		7		8	

* 5 günden daha uzun süre günde en az 1 kez 38 derece ve üstü ateş yüksekliği görülmesidir.

1- Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

Pnömoni tanısı alan olgular içerisinde ise en sık RSV (%36,84) ve Rhinovirüs (%31,58) etken olarak saptandı. Diğer tanılarda olgu sayısı az olmakla birlikte; astım atak tanısı ve üst solunum yolu enfeksiyonu alan olgularda Rhinovirüs, akut

bronşiolit tanısı alan olgularda RSV, uzamış ateş tanısı alan olgularda Bocavirüs ve Parainfluenza etkenleri daha sık görüldü.

Çalışma grubunda 48 olguya intravenöz kortikosteroid tedavisi verilmişken, 53 olgunun intravenöz kortikosteroid tedavisi almamış olduğu görüldü. Viral etkenlere göre dağılıma bakıldığında en yüksek oranda intravenöz kortikosteroid kullanılan viral patojen Adenovirüs (%71,4) saptanır iken Coronavirüs OC43 etkenine bağlı viral solunum yolu enfeksiyonu geçiren olgularda sistemik kortikosteroid tedavisi gerekli görülmemiş. Diğer viral etkenlere göre sistemik kortikosteroid alan ve almayan hasta sayısı dağılımları **Tablo 4.1.3**'te gösterilmiştir.

Tablo 4.1.3. Viral Etkenlere Göre Sistemik Kortikosteroid Tedavisi Alan ve Almayan Hastalara Ait Veriler

	Sistemik Kortikosteroid Tedavisi			
	ALAN		ALMAYAN	
	N	%	N	%
Rhinovirüs	17	16,8%	15	14,9%
RSV	16	15,8%	15	14,9%
Parainfluenza	5	5,0%	6	5,9%
İnfluenza	3	3,0%	6	5,9%
Adenovirüs	5	5,0%	2	2,0%
Bocavirüs	2	2,0%	4	4,0%
Coronavirüs OC43	0	0,0%	5	5,0%
Toplam	48	47,5%	53	52,5%

4.2. Viral Etken Gruplarına Ait Hemogram Değerleri

Viral etken gruplarına göre olguların hemogram tetkikindeki WBC,ALS ve ANS sayıları değerlendirildi. İnfluenza grubunda hemogram parametrelerine ait ortalama değerler; ALS=3077±1793 hücre/microL ANS= 2131±1279 hücre/microL ve WBC=5693±2603 hücre/microL saptandı. İnfluenza etken grubundaki diğer viral etken gruplarına göre daha düşük ortalama değerlere sahip olduğu görüldü. Viral etken gruplarının WBC, ALS ve ANS parametrelerine ait ortalama ve standart sapma değerleri **Tablo 4.2.1.**'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.1. Viral Etkenlere Göre ANS,ALS,WBC Parametrelerine Ait Tanımlayıcı Veriler

		ALS (hücre /microL)		ANS (hücre /microL)		WBC (hücre /microL)	
		Mean	SD (±)	Mean	SD (±)	Mean	SD (±)
Viral Etken	İnfluenza	3077	1793	2131	1279	5693	2603
	RSV	5477	2701	4223	3414	11326	5072
	Parainfluenza	4615	1172	3660	1361	9298	2281
	Adenovirüs	5217	2059	6687	4741	12893	4209
	Coronavirüs OC43	3880	2477	3602	2103	8548	3051
	Rhinovirüs	5430	3049	5226	4626	11317	3790
	Bocavirüs	5745	2089	3955	3131	10695	2685

Viral etken gruplarındaki olgular, lenfopeni varlığına göre değerlendirildiğinde isetoplama 14 (%13.9) olguda lenfopeni saptanırken, 87 (%86,1) olguda lenfopeni görülmedi. En yüksek lenfopeni görülme oranı İnfluenza grubunda (%44,4) saptanırken Parainfluenza ve Adenovirüs etken gruplarındaki olgularda lenfopeni saptanmadı. Lenfopeni varlığına göre diğer viral etken gruplarına ait veriler **Tablo 4.2.2.**'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.2. Viral Etken Gruplarına Göre Lenfopeni Varlığı

	Lenfopeni			
	VAR		YOK	
	N	%	N	%
Rhinovirüs	4	12,5%	28	87,5%
RSV	4	12,9%	27	87,1%
Parainfluenza	0	0,0%	11	100,0%
İnfluenza	4	44,4%	5	55,6%
Adenovirüs	0	0,0%	7	100,0%
Bocavirüs	1	16,7%	5	83,3%
Coronavirüs OC43	1	20,0%	4	80,0%
Toplam	14	13,9%	87	86,1%

4.3. Viral Etken Gruplarına Ait Lenfosit Alt Tip Dağılımı Verileri

Olgulara ait lenfosit alt tiplendirme tetkikleri patolojik ve normal olmak üzere iki grupta incelendi. Toplam 101 sonucun 46 (%45,5)'sı patolojik olarak değerlendirilirken 55 (%54,5)'i normal olarak saptandı. Viral etkenlere göre normal ve patolojik sonuçlar değerlendirildiğinde; patolojik sonuç görülme oranı en yüksek olan etkenler Adenovirüs (%71,4) ve Coronavirüs OC43 (%60) olarak saptanırken, en düşük olan iki etken sırasıyla Bocavirüs (%33,3) ve Rhinovirüs (%37,5) olarak saptandı.

RSV etken grubundaki olgularda ise lenfosit alt tiplendirme %48,4 oranında patolojik olarak değerlendirildiği görüldü. Viral etken gruplarına ait patolojik ve normal lenfosit alt tiplendirme tetkiklerine ilişkin veriler **Tablo 4.3.a.**'de özetlenmiştir.

Tablo 4.3.a. Lenfosit Alt Tiplendirme Sonuçlarının Viral Etkenlere Göre Dağılımı

	Lenfosit Alt Tiplendirme Tetkik Sonucu			
	Patolojik		Normal	
	N	%	N	%
Rhinovirüs	12	37,5%	20	62,5%
RSV	15	48,4%	16	51,6%
Parainfluenza	5	45,5%	6	54,5%
İnfluenza	4	44,4%	5	55,6%
Adenovirüs	5	71,4%	2	28,6%
Bocavirüs	2	33,3%	4	66,7%
Coronavirüs OC43	3	60,0%	2	40,0%
Toplam	46	45,5%	55	54,5%

Toplam 101 hastanın, 7 ayrı viral etken gruplarına göre lenfosit alt tiplerine ilişkin sayısal veriler değerlendirildiğinde; İnfluenza grubunun NK sayısı hariç diğer tüm lenfosit alt tiplerde en düşük ortalamaya sahip olduğu görüldü. NK sayısı ortalamalarına bakıldığında ise en düşük olarak Adenovirüs (185 hücre/microL) etken grubunda saptandı. Viral etken gruplarının lenfosit alt tiplendirme sonuçlarına ait ortalama, medyan ve standart sapma değerleri **Tablo 4.3.b**'de sunulmuştur.

Tablo 4.3.b. Olguların Lenfosit Alt Tiplerinin Viral Etkenlere Göre Ortalama ve Medyan Değerleri

		Viral Etken						
		İnfluenza	RSV	Parainfluenza	Adenovirüs	Coronavirüs OC43	Rhinovirüs	Bocavirüs
CD 3 (%)	M	67,72	62,83	70,81	61,91	67,52	64,99	64,23
	Md	73,20	63,60	70,30	66,40	67,40	65,35	63,65
	SD(±)	12,69	10,18	5,21	12,07	6,09	13,03	12,93
CD 3 (#)		2116	3483	3243	3355	2690	3606	3742
		1813	3162	3510	2871	3050	3587	4026
		1322	1775	785	1755	1778	2097	1679
CD 19 (%)		23,52	30,15	20,87	32,01	23,58	26,10	28,72
		21,90	27,30	19,90	31,60	22,80	26,05	28,45
		11,96	10,28	6,65	13,32	7,02	13,69	13,63
CD 19 (#)		712	1593	979	1601	814	1344	1592
		651	1412	1040	1667	637	1096	1156
		474	1059	407	627	444	1047	966
CD3+CD4+ (%)		42,13	40,24	45,40	37,30	41,04	38,04	38,58
		45,50	39,50	43,00	40,40	42,40	38,55	39,40
		8,57	9,80	7,99	12,05	6,62	10,71	3,89
CD3+CD4+ (#)		1328	2301	2114	2014	1664	2093	2209
		975	2168	2136	1877	1507	2200	2309
		858	1320	601	1182	1275	1344	847
CD3+CD8+ (%)		22,50	20,59	20,60	22,33	21,72	23,55	22,52
		23,40	20,20	18,40	22,40	20,40	23,40	20,95
		4,44	5,29	4,89	3,86	7,06	8,61	11,05
CD3+CD8+ (#)		698	1088	941	1217	855	1268	1321
		607	995	881	1466	930	1188	1026
		438	499	293	593	574	824	908
CD4/CD8 (%)		1,90	2,12	2,35	1,74	2,06	1,89	2,12
		1,80	2,20	2,30	1,90	2,20	1,65	2,05
		,45	,78	,79	,71	,65	1,15	1,02
CD3-CD16+56+ (NK) (%)		6,92	5,37	6,75	4,86	6,58	7,05	5,17
		6,30	4,50	7,30	2,80	6,60	6,25	4,25
		2,73	3,57	3,86	5,79	1,11	4,90	2,80
CD3-CD16+56+ (NK) (#)		195	313	320	185	277	428	309
		198	212	332	104	300	273	269
		98	317	221	146	214	498	210

(#) Sayısal verileri tanımlamak için kullanılmıştır. Birim hücre/microL olarak belirlenmiştir. (%) yüzde değerler için kullanılmıştır. M=Ortalama, Md=Medyan, SD=Standart Sapma

4.3.1. CD3 Lenfosit Değişiklikleri

CD3 lenfosit sayıları, olguların yaşlarına göre belirlenen persantil aralıklarına göre değerlendirildi. CD3 sayılarının 10p altında görülme oranı en yüksek Bocavirüs (%33,3) grubunda görülürken Parainfluenza grubunda CD3 sayısı 10p altında olan olgu saptanmadı. CD3 sayılarının 10-90p arasında saptanma oranı en yüksek olarak sırasıyla Adenovirüs (%85,7), Coronavirüs OC43 (%80,0) ve İnfluenza (%77,8) olduğu görüldü. RSV etken grubundaki olguların ise %19,4' nde CD3 lenfosit sayıları 10p altında saptandı.

CD3 oranında azalma, en yüksek oranda Adenovirüs grubunda (%28,6)saptandı. Coronavirüs OC43 etken grubundaki olguların tamamının CD3 oranları normal aralıkta olduğu görüldü. RSV etken grubundaki olguların %16,1'inin CD3 oranlarında azalma olduğu görüldü. Viral etken gruplarında görülen CD3 sayısal ve oransal değişikliklerine ait veriler **Tablo 4.3.1.**'de özetlenmiştir.

Tablo 4.3.1. CD3 Lenfositlerin Oransal ve Sayısal Değişikliklerine Ait Tanımlayıcı Veriler

	CD3 (%) Değişim						CD3 (#) Persantil					
	NORMAL		ARTMA		AZALMA		<10p		10-90p		>90p	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Rhinovirüs	24	75,0%	2	6,3%	6	18,8%	7	21,9%	18	56,3%	7	21,9%
RSV	26	83,9%	0	0,0%	5	16,1%	6	19,4%	19	61,3%	6	19,4%
Parainfluenza	9	81,8%	2	18,2%	0	0,0%	0	0,0%	7	63,6%	4	36,4%
İnfluenza	7	77,8%	1	11,1%	1	11,1%	2	22,2%	7	77,8%	0	0,0%
Adenovirüs	5	71,4%	0	0,0%	2	28,6%	1	14,3%	6	85,7%	0	0,0%
Bocavirüs	4	66,7%	1	16,7%	1	16,7%	2	33,3%	2	33,3%	2	33,3%
Coronavirüs OC43	5	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	20,0%	4	80,0%	0	0,0%
Toplam	80	79,2%	6	5,9%	15	14,9%	19	18,8%	63	62,4%	19	18,8%

4.3.2 B-Lenfosit Değişiklikleri

CD19 lenfosit sayıları incelendiğinde 10p altında görülme oranının en yüksek olduğu viral etken İnfluenza (%44,4) olduğu görüldü. Coronavirüs OC43 saptanan olguların tümünde ise CD19 lenfosit sayıları 10-90p aralığında saptanmıştır. CD19 lenfosit oranında azalmanın en yüksek oranda İnfluenza (%22,2) ve Parainfluenza (%18,2) gruplarında olduğu görüldü. Coronavirüs OC43 etken grubundaki tüm olgularda ise CD 19 oranı normal aralıkta olduğu saptandı. RSV etken grubundaki olguların ise büyük oranda normal CD19 lenfosit oranı ve sayısal değerlerine sahip olduğu görüldü. Diğer etkenlere ilişkin CD19 lenfosit sayısal ve oransal değişikliklere ait tanımlayıcı veriler **Tablo 4.3.2.**’ de sunulmuştur.

Tablo 4.3.2.B-Lenfositlerin Oransal ve Sayısal Değişikliklerine Ait Tanımlayıcı Veriler

	CD 19 (%) Değişim						CD 19 (#) Persantil					
	NORMAL		ARTMA		AZALMA		<10p		10-90p		>90p	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
İnfluenza	6	66,7%	1	11,1%	2	22,2%	4	44,4%	5	55,6%	0	0,0%
RSV	25	80,6%	6	19,4%	0	0,0%	1	3,2%	25	80,6%	5	16,1%
Parainfluenza	8	72,7%	1	9,1%	2	18,2%	1	9,1%	7	63,6%	3	27,3%
Adenovirüs	5	71,4%	2	28,6%	0	0,0%	0	0,0%	6	85,7%	1	14,3%
Coronavirüs OC43	5	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	5	100,0%	0	0,0%
Rhinovirüs	22	68,8%	7	21,9%	3	9,4%	5	15,6%	19	59,4%	8	25,0%
Bocavirüs	3	50,0%	2	33,3%	1	16,7%	1	16,7%	3	50,0%	2	33,3%

4.3.3. Yardımcı T-Lenfosit Değişiklikleri

Yardımcı T lenfositlere ait sayısal değerler incelendiğinde 10p altında görülme oranı Coronavirüs OC43 (%60) grubunda saptanırken Parainfluenza etken grubunda CD4 lenfosit sayısı 10p altında olan olgu saptanmadı.

CD4 lenfosit oranında azalma görülme oranı en yüksek Adenovirüs (%28,6) ve Rhinovirüs (%28,1) etken grupları olduğu saptandı. Parainfluenza grubunda ise CD4 lenfosit oranında azalma görülen olgu saptanmadı.

RSV grubunda ise CD4 lenfosit sayısı 10p altında saptanan olgu oranı %19,4 iken CD4 lenfosit oranında azalma görülen olgu oranı %6,5 saptandı. Etken gruplarında yardımcı T-lenfositlerde görülen değişikliklere ilişkin tanımlayıcı veriler **Tablo 4.3.3.**’ te özetlenmiştir.

Tablo 4.3.3.Yardımcı T-Lenfositlerin Oransal ve Sayısal Değişikliklerine Ait Tanımlayıcı Veriler

	CD3+CD4+ (%) Değişim						CD3+CD4+ (#) Persantil					
	NORMAL		ARTMA		AZALMA		<10p		10-90p		>90p	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
İnfluenza	6	66,7%	2	22,2%	1	11,1%	2	22,2%	7	77,8%	0	0,0%
RSV	28	90,3%	1	3,2%	2	6,5%	6	19,4%	20	64,5%	5	16,1%
Parainfluenza	9	81,8%	2	18,2%	0	0,0%	0	0,0%	6	54,5%	5	45,5%
Adenovirüs	5	71,4%	0	0,0%	2	28,6%	1	14,3%	6	85,7%	0	0,0%
Coronavirüs OC43	5	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	3	60,0%	2	40,0%	0	0,0%
Rhinovirüs	23	71,9%	0	0,0%	9	28,1%	7	21,9%	18	56,3%	7	21,9%
Bocavirüs	6	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	33,3%	3	50,0%	1	16,7%

4.3.4. Sitotoksik T-Lenfosit Değişiklikleri

Sitotoksik T-lenfositlerin sayısal olarak 10p altında saptanma oranı en yüksek grup Coronavirüs OC43 (%40) iken RSV grubunda %16,1 saptandı. Sayısal olarak normal aralıkta olan olguların en yüksek oranda görüldüğü etken grubu ise Parainfluenza grubu olduğu görüldü.

Oransal olarak azalmanın en yüksek oranda görüldüğü etken grubunun ise Rhinovirüs (%12,5) olduğu saptandı. RSV grubunda ise bu oranın %3,2 olduğu görüldü. İnfluenza, Coronavirüs ve Adenovirüs etken gruplarındaki olgularda ise oransal azalma görülmedi. Diğer viral etkenlere ait sitotoksik t-lenfosit değişikliklerine ilişkin tanımlayıcı veriler **Tablo 4.3.4'** te gösterilmiştir.

Tablo 4.3.4.Sitotoksik T-Lenfositlerin Oransal ve Sayısal Değişikliklerine Ait Tanımlayıcı Veriler

	CD3+CD8+ (%) Değişim						CD3+CD8+ (#) Persantil					
	NORMAL		ARTMA		AZALMA		<10p		10-90p		>90p	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
İnfluenza	9	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	3	33,3%	6	66,7%	0	0,0%
RSV	28	90,3%	2	6,5%	1	3,2%	5	16,1%	19	61,3%	7	22,6%
Parainfluenza	9	81,8%	1	9,1%	1	9,1%	1	9,1%	9	81,8%	1	9,1%
Adenovirüs	7	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	14,3%	4	57,1%	2	28,6%
Coronavirüs OC43	4	80,0%	1	20,0%	0	0,0%	2	40,0%	2	40,0%	1	20,0%
Rhinovirüs	25	78,1%	3	9,4%	4	12,5%	6	18,8%	18	56,3%	8	25,0%
Bocavirüs	5	83,3%	1	16,7%	0	0,0%	2	33,3%	2	33,3%	2	33,3%

4.3.5 Natural Killer Hücre Değişiklikleri

Sayısal olarak NK hücrelerin 10p altında saptanma oranı en yüksek Adenovirüs (%57,1) etken grubunda olduğu görülürken RSV grubunda bu oran %38,7 olarak saptandı.

NK hücrelerde oransal azalmanın da en yüksek oranda görüldüğü etken grubu Adenovirüs (%42,9) olduğu görüldü. İnfluenza ve Coronavirüs OC43 etken gruplarındaki olgularda ise NK hücre oranında azalma saptanmadı. RSV etkeninde ise bu oran %32,3 olduğu görüldü. Diğer viral etkenlere ait NK hücre değişikliklerine ait tanımlayıcı veriler **Tablo 4.3.5**'te sunulmuştur.

Tablo 4.3.5. Natural Killer Hücrelerin Oransal ve Sayısal Değişikliklerine Ait Tanımlayıcı Veriler

	CD3-CD16+56+ (NK) (%) Değişim						CD3-CD16+56+ (NK) (#) Persantil					
	NORMAL		ARTMA		AZALMA		<10p		10-90p		>90p	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
İnfluenza	9	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	22,2%	7	77,8%	0	0,0%
RSV	21	67,7%	0	0,0%	10	32,3%	12	38,7%	16	51,6%	3	9,7%
Parainfluenza	9	81,8%	0	0,0%	2	18,2%	3	27,3%	8	72,7%	0	0,0%
Adenovirüs	4	57,1%	0	0,0%	3	42,9%	4	57,1%	3	42,9%	0	0,0%
Coronavirüs OC43	5	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	20,0%	4	80,0%	0	0,0%
Rhinovirüs	26	81,3%	1	3,1%	5	15,6%	6	18,8%	24	75,0%	2	6,3%
Bocavirüs	5	83,3%	0	0,0%	1	16,7%	2	33,3%	4	66,7%	0	0,0%

4.4. Viral Etken Gruplarının Lenfosit Alt Tiplerine ve Hemogram

Parametrelerine Göre İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

Çalışma grubunu oluşturan olguların lenfosit alt tiplendirme ve ANS,ALS,WBC değerleri; 7 viral etken grubuna ayrılarak değerlendirildi. Olgulara ait veriler normal dağılmadığından ve 2'den fazla grup karşılaştırıldığından non-parametrik istatistiksel testler kullanıldı. $P<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Etken gruplarının istatistiksel sonuçları değerlendirildiğinde, gruplar arasında CD19 sayısı ($p=0,016$) ve WBC ($p=0,003$) değerleri arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Diğer parametreler için viral etken grupları arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (**Tablo 4.4.a**)

Tablo 4.4.a Viral Etken Gruplarının Lenfosit Alt Tiplendirme ve Hemogram Parametrelerinin İstatistiksel Karşılaştırılması^(a)

	İnfluenza	RSV	Parainfluenza	Adenovirüs	COV-OC43	Rhinovirüs	Bocavirüs	p
	ort±ss	ort±ss	ort±ss	ort±ss	ort±ss	ort±ss	ort±ss	
CD 3 (#)	2116±1322	3483±1775	3243±785	3355±1755	2690±1778	3606±2097	3742±1679	,459
CD 3 (%)	67,72±12,69	62,83±10,18	70,81±5,21	61,91±12,07	67,52±6,09	64,99±13,03	64,23±12,93	,419
CD 19 (%)	23,52±11,96	30,15±10,28	20,87±6,65	32,01±13,32	23,58±7,02	26,10±13,69	28,72±13,63	,194
CD 19 (#)	712±474	1593±1059	979±407	1601±627	814±444	1344±1047	1592±966	,016*
CD3+CD4+ (%)	42,13±8,57	40,24±9,80	45,40±7,99	37,3±12,05	41,04±6,62	38,04±10,71	38,58±3,89	,449
CD3+CD4+ (#)	1328±858	2301±1320	2114±601	2014±1182	1664±1275	2093±1344	2209±847	,464
CD3+CD8+ (%)	22,50±4,44	20,59±5,29	20,60±4,89	22,33±3,86	21,72±7,06	23,55±8,61	22,52±11,05	,751
CD3+CD8+ (#)	698±438	1088±499	941±293	1217±593	855±574	1268±824	1321±908	,325
CD4/CD8 (%)	1,90±0,45	2,12±0,78	2,35±0,79	1,74±0,71	2,06±0,65	1,89±1,15	2,12±1,02	,273
CD3-CD16+56+ (NK) (%)	6,92±2,73	5,37±3,57	6,75±3,86	4,86±5,79	6,58±1,11	7,05±4,90	5,17±2,80	,285
CD3-CD16+56+ (NK) (#)	195±98	313±317	320±221	185±146	277±214	428±498	309±210	,658
Absolute Nötrofil Sayısı (ANS)	2131±1279	4223±3414	3660±1361	6687±4741	3602±2103	5226±4626	3955±3131	,055
Absolute Lenfosit Sayısı (ALS)	3077±1793	5477±2701	4615±1172	5217±2059	3880±2477	5430±3049	5745±2089	,167
Total Lökosit Sayısı (WBC)	5693±2603	11326±5072	9298±2281	12893±4209	8548±3051	11317±3790	10695±2685	,003*

*. p<0,05

(a). Kruskal-Wallis Testi kullanılmıştır

Etken grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yaratan parametrelerin hangi ikili gruptan kaynaklandığını saptayabilmek için ikili karşılaştırma analizleri uygulandı. Karşılaştırma analizleri sonucunda CD19 sayıları için ikili gruplar arasında anlamlı fark bulunmaz iken WBC değişkeni; İnfluenza-RSV, İnfluenza-Adenovirüs ve İnfluenza-Rhinovirüs grupları arasında İnfluenza etken grubunda anlamlı düzeyde daha düşük saptandığı görüldü. WBC değişkenine ait ikili karşılaştırma analizi sonuçları **Tablo 4.4.b**'te sunulmuştur.

Tablo 4.4.b. WBC Değişkeni Açısından Viral Etken Gruplarının İkili Karşılaştırılması

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
İnfluenza-Coronavirüs OC43	-24,800	16,343	-1,517	,129	1,000
İnfluenza-Parainflenza	-26,864	13,169	-2,040	,041	,869
İnfluenza-RSV	-37,000	11,094	-3,335	,001	,018
İnfluenza-Bocavirüs	-39,500	15,442	-2,558	,011	,221
İnfluenza-Rhinovirüs	-42,172	11,055	-3,815	,000	,003
İnfluenza-Adenovirüs	-54,571	14,766	-3,696	,000	,005
Coronavirüs OC43-Parainflenza	2,064	15,803	,131	,896	1,000
Coronavirüs OC43-RSV	12,200	14,121	,864	,388	1,000
Coronavirüs OC43-Bocavirüs	-14,700	17,742	-,829	,407	1,000
Coronavirüs OC43-Rhinovirüs	-17,372	14,090	-1,233	,218	1,000
Coronavirüs OC43-Adenovirüs	29,771	17,156	1,735	,083	1,000
Parainflenza-RSV	10,136	10,283	,986	,324	1,000
Parainflenza-Bocavirüs	-12,636	14,870	-,850	,395	1,000
Parainflenza-Rhinovirüs	-15,308	10,241	-1,495	,135	1,000
Parainflenza-Adenovirüs	-27,708	14,166	-1,956	,050	1,000
RSV-Bocavirüs	-2,500	13,068	-,191	,848	1,000
RSV-Rhinovirüs	-5,172	7,384	-,700	,484	1,000
RSV-Adenovirüs	-17,571	12,261	-1,433	,152	1,000
Bocavirüs-Rhinovirüs	2,672	13,035	,205	,838	1,000
Bocavirüs-Adenovirüs	15,071	16,301	,925	,355	1,000
Rhinovirüs-Adenovirüs	12,400	12,226	1,014	,310	1,000

Each row tests the null hypothesis that the Sample 1 and Sample 2 distributions are the same. Asymptotic significances (2-sided tests) are displayed. The significance level is ,05.

4.5. Viral Etken Gruplarında Sistemik Kortikosteroid Tedavisi Alan ve Almayan Olguların Lenfosit Alt Tiplendirme ve Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması

Viral etken gruplarında sistemik kortikosteroid tedavisi verilen ve verilmeyen olguların hemogram ve lenfosit alt tiplendirme parametreleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde (t-Testi/Mann-Whitney U); farklı viral etken gruplarında değişken sonuçlar elde edildiğinden her viral grup kendi içerisinde değerlendirilmiştir. Coronavirüs OC43 tanılı olgular içerisinde sistemik kortikosteroid alan hasta olmadığı için değerlendirilme yapılmamıştır.

Sistemik kortikosteroid alan ve almayan olgular arasında anlamlı fark saptanan parametreler için tedavi gün sayısı ile ilgili parametre arasında ilişki varlığını belirlemek için korelasyon testleri (Spearman/Pearson) uygulanmıştır.

4.5.1. İnfluenza Tanılı Olgular

İnfluenza tanılı sistemik kortikosteroid tedavisi alan ve almayan olgular hemogram ve lenfosit alt tiplendirme parametreleri açısından değerlendirildiğinde; sistemik kortikosteroid alan olgularda, almayan olgulara göre CD4 oranı anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p=0,048$). Diğer değişkenler açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır (**Tablo 4.5.1.a**).

Tablo 4.5.1.a İnfluenza tanılı sistemik steroid alan ve almayan hastaların karşılaştırılması

	Sistemik Steroid Tedavi	N	S.O.	S.T.	U	Z	p
CD3+ (#)	Alan	3	4,00	12,00	6,000	-0,775	0,548
	Almayan	6	5,50	33,00			
CD3+ (%)			2,67	8,00	2,000	-1,815	0,095
			6,17	37,00			
CD19+ (#)			6,33	19,00	5,000	-1,033	0,381
			4,33	26,00			
CD19+ (%)			7,33	22,00	2,000	-1,807	0,095
			3,83	23,00			
CD3+CD4+ (#)			4,00	12,00	6,000	-0,775	0,548
			5,50	33,00			
CD3+CD4+ (%)			2,33	7,00	1,000	-2,074	0,048*
			6,33	38,00			
CD3+CD8+ (#)			4,00	12,00	6,000	-0,775	0,548
			5,50	33,00			
CD3+CD8+ (%)			3,33	10,00	4,000	-1,291	0,262
			5,83	35,00			
CD4/CD8 (%)			4,67	14,00	8,000	-0,260	0,905
			5,17	31,00			
NK (#)			5,00	15,00	9,000	0,000	1,000
			5,00	30,00			
NK (%)			4,67	14,00	8,000	-0,258	0,905
			5,17	31,00			
Absolute Nötrofil Sayısı (ANS)			5,00	15,00	9,000	0,000	1,000
			5,00	30,00			
Absolute Lenfosit Sayısı (ALS)			5,00	15,00	9,000	0,000	1,000
			5,00	30,00			
Total Lökosit Sayısı (WBC)			5,00	15,00	9,000	0,000	1,000
			5,00	30,00			

+ Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. S.O (Sıralar Ortalaması) / S.T. (Sıralar Toplamı)

* $p<0,05$ ** $p<0,01$

Tedavi gün sayısı ile CD4 oranı düşüklüğü arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki ise saptanamadı (**Tablo 4.5.1.b**).

Tablo 4.5.1.b. Sistemik Kortikosteroid Tedavi Gün sayısı ile CD 4 oranı

	N	r	p
CD3+CD4+ oranı	3	0,500	0,667

+Spearman Korelasyon testi uygulanmıştır.

* p<0,05

4.5.2. RSV Tanılı Olgular

RSV tanılı sistemik kortikosteroid alan ve almayan olgular değerlendirildiğinde ise sistemik kortikosteroid alan olgularda almayan olgulara göre CD3 sayısı ve oranı, CD4 sayısı ve oranı, CD8 sayısı, NK sayısı, ALS ve WBC sayıları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. CD19 oranı ise steroid alan olgularda almayanlara göre daha yüksek düzeyde olduğu görülmüştür. Diğer parametrelerde ise anlamlı fark saptanmamıştır (**Tablo 4.5.2.a.**).

Tablo 4.5.2.a.RSV tanılı sistemik steroid alan ve almayan hastaların karşılaştırılması

	Steroid Tedavi	N	Ortalama	SS	t	p
CD3+ (#)	Alan	16	2243,69	1141,99	-5,803	0,000**
	Almayan	15	4805,40	1314,50		
CD3+ (%)			56,90	9,29	-4,159	0,000**
			69,15	6,82		
CD19+ (%)			36,90	9,08	5,119	0,000**
			22,95	5,54		
CD3+CD4+(#)			1434,38	895,87	-5,121	0,000**
			3225,40	1049,78		
CD3+CD4+(%)			34,95	8,76	-3,700	0,001**
			45,88	7,58		
CD3+CD8+(#)			745,56	319,87	-5,580	0,000**
			1452,53	384,492		
CD4/CD8(%)			1,97	0,87	-1,120	0,272
			2,28	0,65		

+ t testi uygulanmıştır.

* p<0,05 ** p<0,01

	Steroid Tedavi	N	S.O.	S.T.	U	Z	p
CD19+ (#)	Alan	16	14,75	236,00	100,00	-0,791	0,429
	Almayan	15	17,33	260,00			
CD3+CD8+(%)			14,53	232,50	96,50	-0,929	0,353
			17,57	263,50			
NK (#)			11,34	181,50	45,50	-2,945	0,003**
			20,97	314,50			
NK (%)			13,50	216,00	80,00	-1,582	0,114
			18,67	280,00			
Absolute Nötrofil Sayısı (ANS)			16,16	258,50	117,50	-0,099	0,921
			15,83	237,50			
Absolute Lenfosit Sayısı (ALS)			10,75	172,00	36,00	-3,320	0,001**
			21,60	324,00			
Total Lökosit Sayısı (WBC)			10,88	174,00	38,00	-3,241	0,001**
			21,47	322,00			

+ Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

* p<0,05 ** p<0,01

İki grup arasında anlamlı düzeyde fark görülen değişkenler ile tedavi gün sayısı ilişkin yapılan korelasyon analizlerinde ise CD19 oranı dışında diğer değişkenler ile tedavi gün sayısı arasında istatistiksel açıdan pozitif ya da negatif korelasyon saptanamadı(**Tablo 4.5.2.b.**). CD19 oranının sistemik kortikosteroid tedavi gün sayısı ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği görüldü (**Şekil-1**).

Tablo 4.5.2.b. RSV Tanılı Steroid Tedavisi Alan Hastalar ve Steroid Gün Sayısı İlişkisi

	N =16	r	p
CD3+ (#)		0,266	0,319
CD3+ (%)		-0,489	0,054
CD19+ (%)		0,503	0,047*
CD3+CD4+ (#)		0,230	0,392
CD3+CD4+ (%)		-0,381	0,145
CD3+CD8+ (#)		0,327	0,216

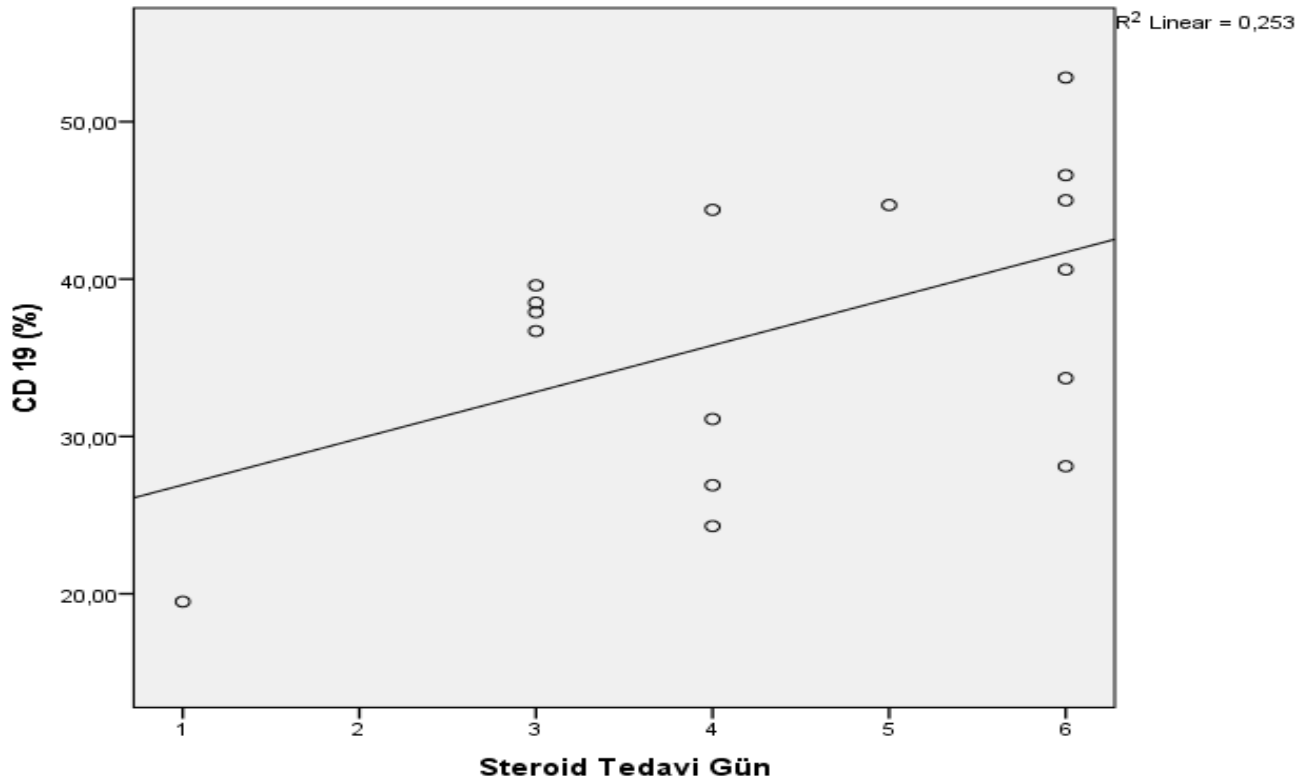
+Pearson Korelasyon testi uygulanmıştır.

* p<0,05

	N =16	r	p
NK sayısı		0,199	0,459
Absolute Lenfosit Sayısı (ALS)		0,321	0,226
Total Lökosit Sayısı (WBC)		0,405	0,120

+Spearman Korelasyon testi uygulanmıştır.

* p<0,05



Şekil-1. CD19 oranı ve Sistemik Kortikosteroid Tedavisi Gün Sayısı ile Korelasyon Grafiği

4.5.3. Rhinovirüs Tanılı Olgular

Rhinovirüs etken grubunda sistemik kortikosteroid tedavisi verilen ve verilmeyen olgular karşılaştırıldığında ise steroid alan olgularda almayan olgulara göre CD3 sayısı ve oranı, CD4 sayısı ve oranı, NK sayısı ve ALS değişkenleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır. CD19 sayısı için anlamlı bir farklılık saptanmaz iken CD19 oranı sistemik steroid kullanılan olgularda kullanılmayan olgulara göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. Diğer değişkenlere ilişkin verilerde anlamlı farklılık saptanmamıştır (**Tablo 4.5.3.a.**).

Tablo 4.5.3.a. Rhinovirüs tanılı sistemik kortikostereoid alan ve almayan hastaların karşılaştırılması

	Steroid Tedavi	N	S.O.	S.T.	U	Z	p
CD3+ (#)	Alan	17	12,53	213,00	60,000	-2,549	0,010*
	Almayan	15	21,00	315,00			
CD19+ (#)			16,44	279,50	126,500	-0,038	0,970
			16,57	248,50			
CD3+CD4+ (#)			12,59	214,00	61,000	-2,511	0,011*
			20,93	314,00			
CD3+CD8+ (#)			13,65	232,00	79,000	-1,831	0,069
			19,73	296,00			
CD4/CD8 (%)			15,03	255,50	102,500	-0,949	0,350
			18,17	272,50			
NK (#)			12,12	206,00	53,000	-2,814	0,004**
			21,47	322,00			
NK (%)			14,56	247,50	94,500	-1,246	0,216
			18,70	280,50			
Absolute Nötrofil Sayısı (ANS)			18,44	313,50	94,500	-1,246	0,216
			14,30	214,50			
Absolute Lenfosit Sayısı (ALS)			12,94	220,00	67,000	-2,285	0,022*
			20,53	308,00			
Total Lökosit Sayısı (WBC)			14,41	245,00	92,000	-1,341	0,189
			18,87	283,00			

+ Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

* p<0,05 ** p<0,01

	Steroid Tedavi	N	Ortalama	SS	t	p
CD3+ (%)	Alan	17	60,59	14,42	-2,169	0,038*
	Almayan	15	70,02	9,34		
CD19+ (%)			32,44	14,02	3,170	0,003**
			18,91	9,27		
CD3+CD4+ (%)			33,52	10,09	-2,809	0,009**
			43,17	9,21		
CD3+CD8+ (%)			23,56	10,20	0,006	0,995
			23,54	6,74		

+ t testi uygulanmıştır.

* p<0,05 ** p<0,01

Rhinovirüs tanılı steroid alan hastalarda almayan olgulara göre anlamlı farklılık saptanan parametrelerin sistemik kortikosteroid tedavi gün sayısı ile pozitif ya da negatif koreleasyon saptanamamıştır.

Parainfluenza, Adenovirüs ve Bocavirüs etken gruplarında sistemik kortikosteroid tedavisi alan ve almayan olgular arasında değişkenler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır.

5. TARTIŞMA

Viral solunum yolu enfeksiyonları, erken yaş gruplarında önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Viral solunum yolu enfeksiyonları immün sistem üzerinde geçici ve kalıcı etkileri olmaktadır. Litaretürde çocuklarda erken yaşlarda görülen viral solunum yolu enfeksiyonlarının bazı hastalıklara zemin hazırlayacak immün sistem üzerine etkilerinin olduğuna ilişkin yayınlar mevcuttur[45,46].

5.1. Demografik veriler

Viral etkenler çocukluk çağı solunum yolu enfeksiyonlarının en sık görülen nedenleridir. Zhu ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı viral solunum yolu etkenlerinin epidemiyolojik özelliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, Adenovirüs etkeni en sık 3-6 yaş arasındaki çocuklarda görülmüş. Yine aynı çalışmada İnfluenza etkeninin 3 yaş üstü çocuklarda daha sık saptandığı görülürken, RSV etkeninin daha küçük yaş gruplarını ve özellikle 1 yaş altındaki çocukları etkilediği gözlemlenmiş (49). Korsun ve arkadaşlarının 2019'da yaptıkları bir çalışmada RSV etken grubunda yaş ortalaması 21 ay olarak saptanmış (50). Bizim çalışmamızda örneklem grubundaki olguların ortalama yaş 30,4 ay olarak bulundu. RSV ve Coronavirüs etken gruplarının yaş ortalaması özellikle İnfluenza, Adenovirüs ve Rhinovirüs etken gruplarında olan olguların yaş ortalamalarına göre daha küçük olduğu görüldü. Etkenlere göre olguların yaş dağılımı bu açıdan litatürdeki epidemiyolojik çalışmalar ile benzer özellikler göstermektedir.

Çalışma grubundaki erkek olguların oranı (%70,2) , kız olgulara (%29,7) göre oldukça yüksek olduğu görüldü. Kurskaya ve arkadaşları 2013-2017 yılları arasında viral solunum yolu enfeksiyonu etyolojilerine yönelik araştırmalarında cinsiyet değişkeni açısından etkenler arasında farklılık göremediklerini

raporlamışlardır (51). Ancak bazı çalışmalarda erkeklerde viral solunum yolu enfeksiyonları daha sık görüldüğü saptanmıştır (52,53). Literatürde cinsiyet farklılığı açısından çalışmamızla uyumlu veriler içeren yayınlar bulunsa da net bir ilişki varlığının saptanabilmesi için daha fazla olgunun dahil edildiği çok merkezli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Etyolojik açıdan çalışmamızda en sık görülen etkenler RSV (n=31 %30,7) ve Rhinovirüs (n=32 %31,7) olarak saptanmıştır. Snoeck ve arkadaşlarının akut solunum yolu enfeksiyonu ile hastaneye başvuran 445 çocuk hasta ile yaptıkları bir çalışmada en sık etken olarak Rhinovirüs (%29,9) saptanmıştır (54). Zhu ve arkadaşları da 38.355 çocuk hasta ile yaptıkları çalışmada etyolojik açıdan en sık etken olarak Influenza A'nın (%18,8) görüldüğünü belirtmişlerdir (49). Noyola ve arkadaşlarının alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastanede yatan çocuk hastalarda yaptıkları bir çalışmada olgularda en sık etken olarak RSV'yi (%86,6) saptadıklarını sunmuşlardır(55). Literatürde etyolojik açıdan çalışmamız ile benzer çalışmaların mevcut olması bulgularımızı destekler niteliktedir. Diğer çalışmalarda görülen bu farklılığın çalışma gruplarının yaş ortalamalarından ve etkenlerin prevalanslarının mevsimsel / demografik değişikliklere göre farklılık göstermesinden kaynaklandığını bize düşündürmektedir.

5.2. Yatış Nedeni

Çalışmamızda değerlendirilen olguların %75'i pnömoni nedeniyle hastanede yatarak tedavi gördükleri saptanmıştır. Pnömoni nedeniyle yatan olguların içerisinde ise en sık görülen etkenin RSV (%36,8) olduğu görülmüştür. Garcia ve arkadaşları 2004-2010 yılları arasında yaptıkları bir prospektif çalışmada toplum kökenli viral pnömoni etkenleri içerisinde en sık RSV (%41,6) etkenini izole ettiklerini sunmuşlardır (56). Juven ve arkadaşlarının toplum kökenli pnömoni nedeniyle hastaneye yatan 254 çocuk hasta ile yaptıkları bir çalışmada benzer olarak viral etkenler içerisinde en sık RSV'nin (%29) saptandığı belirtilmiş (57). COVID-19 pandemi döneminde Tang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2596 olgu değerlendirilmiş ve pandemi döneminde toplum kökenli viral pnömoni nedeniyle hastane yatışlarında en sık saptanan etkenler sırasıyla RSV, HRV ve PIV olduğu görülmüş. Aynı çalışmada PIV etkeninin görülme sıklığının ve hastane yatış oranının

pandemi öncesi döneme göre düşüş gösterdiği de belirtilmiştir (58). Bu çalışma COVID-19 pandemi döneminde hastane yatışı olan hastaları da kapsadığı için literatürdeki pandemi döneminde yapılan çalışmalara ait bulgular çalışmamızı destekler niteliktedir. Bu durumun RSV'nin daha küçük yaşta görülmesi ve immün sistemi daha ağır şekilde etkileyerek klinik bulgulara hızlı progresyon göstermesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

5.3. Laboratuvar Verileri

5.3.1. Influenza Tanılı Olgular

Influenza enfeksiyonlarında lenfopeni sıklıkla görülen bir bulgu olup literatürdeki çalışmalarda ağır seyreden influenza enfeksiyonlarında lenfopeni görülme sıklığı %30 civarında belirtilmektedir (59,60). Influenza enfeksiyonunun hangi mekanizmalar ile lenfositopeni oluşturduğuna yönelik yapılan çalışmalardan Liu ve arkadaşlarının ağır influenza enfeksiyonu geçiren olgularda yaptıkları bir çalışmada influenza A etkeninin timik atrofiye yol açtığı ve periferik kanda lenfositopeni tablosu oluşturduğunu bildirseler de lenfopeni gelişme mekanizması tam olarak netleştirilememiştir (61). Sharon ve arkadaşlarının 2009 yılında 53 influenza pozitif saptanan hasta ile yaptıkları bir çalışmada erken dönemde influenza pozitif olgularda kontrol grubuna göre anlamlı derecede lökopeni ve lenfopeni görüldüğü, hastalığın iyileşme döneminde ise nötroopeninin görüldüğünü belirtmişlerdir (62). Bizim çalışmamızda ise olguların viral etkenlere göre ortalama ALS, ANS, WBC değerleri incelendiğinde en düşük ortalama değerlerin influenza etken grubunda olduğu görüldü ($3077 \pm 1793/\text{microL}$, $2131 \pm 1279/\text{microL}$, $5693 \pm 2603/\text{microL}$). Lenfopeni görülme oranı da en yüksek olarak Influenza etken grubunda (%44) saptandı. Çalışmamızda ayrıca viral etkenlerin ANS, ALS, WBC ortalama değerleri karşılaştırıldığında; ANS ve ALS değerleri arasında istatistiksel açıdan fark görülmediği ancak WBC açısından Influenza-RSV ($p=0,018$), Influenza-Rhinovirüs ($p=0,003$) ve Influenza-Adenovirüs ($p=0,005$) ikili grupları arasında İnfluenza etken grubunda anlamlı düzeyde düşüklüğün görüldüğü saptandı. Calvo ve arkadaşları da adenovirüs tanılı olgular ile yaptıkları bir çalışmada influenza tanılı olguların, adenovirüs tanılı olgulara göre daha düşük total lökosit sayısına ($p<0,0001$) sahip olduğunu saptamışlardır (63). Chen ve arkadaşları ise RSV ve influenza ilişkili

pnömoni olgularını karşılaştırdıkları bir çalışmada WBC değişkeni açısından anlamlı bir fark saptanamamasına rağmen $ALS < 800/mm^3$ İnfluenza etkeni için belirleyici bir faktör olduğunu (OR 0.145, 95% CI 0.053–0.398, $p < 0.001$) saptamışlardır (64). Geçmişte yapılan çalışmalar influenza enfeksiyonunda lenfopeni görülme oranı açısından çalışmamızı destekler niteliktedir. Ancak influenza enfeksiyonunda gelişen lenfopeni veya lökopeni tablosunu açıklayacak net bir patogeneze literatürde bulunmamaktadır. Bu konuya yönelik moleküler çalışmalara ihtiyaç vardır.

İnfluenza enfeksiyonu sürecinde lenfosit alt tiplerindeki sayısal ve oransal değişikliklerin hastalığın prognozunu değiştirdiğine yönelik çalışmalar literatürde mevcuttur. Sridhar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada influenza enfeksiyonunda CD8+ lenfosit seviyelerindeki düşüklüğün kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (65). Erişkin çalışmalarında da İnfluenza enfeksiyonunda CD4 ve CD8 lenfosit sayılarında ciddi düşüklüğün görüldüğünü belirten çalışmalar mevcuttur (66). Shi ve arkadaşları influenza enfeksiyonu geçiren olgularda T lenfositler dışında B lenfosit düzeylerinde de kontrol gruplarına göre daha düşük değerler saptandığını bildirmişlerdir (67). Çalışmamızda ise influenza olgularının %44'ünde B lenfositlerin sayısal olarak 10p altında olduğu görülmüştür. Aynı şekilde diğer lenfosit alt tiplerinde olguların yaklaşık %20'sinde sayısal olarak azalma olduğu görülmüştür. Olguların solunum sıkıntısı skorlama verilerine ulaşamadığından lenfosit alt tiplerinde görülen değişiklikler ile enfeksiyonun klinik gidişatı arasındaki ilişki değerlendirilememiş olsa da literatürde yapılan geçmiş çalışmalar ile uyumlu veriler elde edilmiştir. Olguların klinik skorlama verileri kaydedilerek lenfosit alt tiplerindeki değişiklikler ile ilişkilendirilmesine yönelik yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.3.2. RSV Tanılı Olgular

RSV enfeksiyonu özellikle küçük yaştaki çocukları etkilemektedir. RSV enfeksiyonuna karşı gelişen immün yanıtta T lenfosit ve B lenfositler önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan son çalışmalarda RSV enfeksiyonunda Th2 yönünde gelişen sitokin imbalansının astım ve tekrarlayan hışıltı atakları ile ilişkili olabileceği yönünde görüşler mevcuttur (68). Smit ve ark. RSV bronşioliti tanısı alan 1 yaş olgular ile yaptıkları çalışmalarında RSV bronşiolit tanılı olgular ile kontrol grubu

arasında ortalama WBC,ALS,ANS sayıları (12700±800/microL,5900±500/microL,4400±400/microL) arasında anlamlı fark görmediklerini belirtmişler(69). Çalışmamızda da RSV etken grubunda lenfopeni görülme oranı %12,9 saptanmış olup WBC,ANS,ALS ortalama değerleri sırasıyla 11326±5072/microL,4223±3414/microL, 5477±2701/microL olduğu görüldü.

RSV enfeksiyonunda lenfosit alt tiplerine ait değişikliklere yönelik yapılan bazı çalışmalarda, RSV pozitif olgularda kontrol grubuna göre lenfosit alt tiplerinde akut dönemde anlamlı bir düşüklük saptanamadığı bildirilmiştir (42). Ancak Raes ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada RSV bronşiolit tanısı ile izlenen olguların 1. hafta sonunda başvuru anında saptanan değerlerine göre daha düşük CD4 lenfosit sayısına sahip olduğu ancak daha yüksek CD19 lenfosit sayılarına sahip olduğunu saptamış olup diğer alt tipler açısından farklılık göremediklerini belirtmişler (70). Bizim çalışmamızda da RSV olgularının %19-20'sinde CD3, CD4, CD8 lenfosit sayılarında düşüklük olduğu görülmüştür. Diğer çalışmalardan farklı olarak dikkat çekici şekilde RSV olgularının %38,7'sinde NK hücre sayısı 10p altında saptandı. CD19 lenfosit sayısı da RSV tanılı olguların %16'sında 90p üzerinde saptanırken CD19 oranında azalma hiçbir olguda görülmedi. Olguların yatış süresi boyunca sadece bir kez lenfosit alt tiplendirme tetkiki ile değerlendirilmiş olması hastalığın seyri boyunca kandaki lenfosit alt tiplerinde gelişen dinamik değişiklikleri saptamamızı engellemiş olsa da CD19 lenfositlere ait veriler geçmiş çalışmalar ile tutarlı bulgular vermektedir. Ancak bu değişikliklerin net olarak ortaya konulabilmesi amacıyla randomize kontrollü olgu grubu çalışmalarına ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz. RSV enfeksiyonun astım ve tekrarlayan hışıltı atakları arasındaki ilişki bilindiğinden RSV etkeninin lenfosit alt tipleri üzerine moleküler etkilerinin saptanması bu olguların takibi ve tedavi modalitelerinin geliştirilmesi açısından yararlı olacaktır.

5.3.3. Parainfluenza Tanılı Olgular

Parainfluenza enfeksiyonunda viral klirens açısından lenfositler önemli rol oynamaktadır. Literatürde parainfluenza virüs enfeksiyonu sırasında kandaki immün sistem hücrelerinin dağılımı ya da dinamik değişiklikleri üzerine yapılmış çalışma bulunamamakla birlikte bazı hayvan çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalardan biri

olan Basaraba ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada parainfluenza virüsün lenfositlerde apoptozise neden olduğu ve proliferasyonunu engellediği gösterilmiş (71). Bizim çalışmamızda ise parainfluenza virüs etken grubundaki olgularda lenfopeni görülmedi. Parainfluenza etken grubundaki toplam 11 olguda CD3 lenfosit oranı veya sayısında düşüklük görülmedi. Olguların %36,4'ünde CD3 sayısı 90p üzerinde saptanırken, %18,2 'sinde CD3 oranında artma olduğu görüldü. CD 19 sayısı olguların %9,2 'sinde 10p altında bulunurken, %27,3'ünde 90p üzerinde olduğu görüldü. CD4 lenfositlerin sayısında düşüklük saptanamaz iken olguların %45,5'inde CD4 sayısının 90p üzerinde olduğu görüldü. CD8 lenfosit sayısında düşüklük 1 hastada görüldü. NK hücre sayısının ise olguların %27,3'ünde 10p altında olduğu görüldü. Çalışmamızdaki olguların lenfosit alt tip dağılımı verilerine göre, parainfluenza enfeksiyonunda periferik kanda T lenfositlerde azalma görülmediği ancak sınırlı sayıda olguda B lenfosit sayılarında düşüklük görüldü. CD3 lenfosit sayısında görülen artışın sebebi olarak olguların %45,5'inde görülen CD4 lenfosit sayısında görülen artma olduğu söylenebilir. Literatürde NK hücre düşüklüğünün parainfluenza enfeksiyonu ile ilişkilendirildiği bir çalışma bulunamamıştır. Bu yönlerden çalışmamız çocuk hastalarda parainfluenza enfeksiyonunda lenfosit alt tipi dağılımında görülen değişiklikleri değerlendiren literatürdeki ilk çalışmadır.

5.3.4. Rhinovirüs Tanılı Olgular

Rhinovirüs enfeksiyonu, erişkinlerde daha çok grip/nezle gibi üst solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olurken çocuk yaşta alt solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olmaktadır. Viral solunum yolu enfeksiyon etkenlerinin lökositler üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla McClain ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nötrofil sayılarında anlamlı değişiklik görülmez iken az sayıda vakada lenfopeni ve monositozis görülebildiği belirtilmiştir (72). Levandowski ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada rhinovirüse bağlı basit soğuk algınlığı enfeksiyonunun akut döneminde lenfopeni görülebildiği ve özellikle CD4 lenfositlerin en yüksek düzeyde etkilendiği, ayrıca NK hücre düzeylerinde de geçici bir düşüklüğün görüldüğü belirtilmiştir (73). Bizim çalışmamızda ise rhinovirüs tanılı olguların büyük çoğunluğunda (%87,5) lenfopeni saptanamamıştır. Rhinovirüs tanılı olguların %21,9'unda total T-lenfosit

sayısı 10p altında saptanırken, %15,6'sında B lenfosit sayısı 10p altında saptanmıştır. Diğer alt tiplere bakıldığında ise; olguların %21,9'unda CD4 lenfositlerin sayısında düşüklük görülürken, %18,8'inde CD8 lenfosit sayısının 10p altında olduğu görüldü. NK hücre sayısının ise toplam 31 olgudan 6'sında 10p altında olduğu görüldü. Rhinovirüs enfeksiyonlarında görülen periferik kandaki CD4 lenfosit sayısı düşüklüğünün sebebi olarak kandan bu hücrelerin inflamasyon alanına göç etmesi düşünülmektedir (74). Aynı zamanda son dönemlerde yapılan çalışmalarda astım alevlenmelerinde rhinovirüs enfeksiyonlarının viral enfeksiyonlara yatkınlık oluşturduğunu belirtmektedir (74-76). Ayrıca astım hastalarında rhinovirüs enfeksiyonlarından sonra solunum yollarında bulunan epitelial hücrelerin interferon üretme kapasitelerinde azalma görüldüğünü belirten çalışmalar literatürde mevcuttur (77). Geçmiş çalışmalar rhinovirüs enfeksiyonları ile astım alevlenmeleri arasındaki ilişkiye ışık tutabilmiş olsa da günümüzde hala astım gelişme patogenezi ve erken yaşta görülen rhinovirüs enfeksiyonları arasındaki ilişki sırrını korumaktadır.

5.3.5. Bocavirüs Tanılı Olgular

Human bocavirüs, çocuklarda akut bronşiolit ya da pnömoni klinik tablolarına sebep olan bir ko-patojen ya da viral enfeksiyonlar sonrasında bronşiolit tablosuna yol açan bir etken olduğu klinik çalışmalarda gösterilmiştir(78,79). Chung ve arkadaşları bocavirüs etkeninin saptandığı akut pnömoni ve bronşiolit vakalarının nazofaringeal aspirat örneklerindeki Th1/Th2 sitokin yanıtlarını incelediği çalışmalarında RSV etkenine göre bir farklılık saptayamamış olsalar da genel olarak her iki tip sitokin yanıtının da bocavirüs enfeksiyonlarında arttığını göstermişlerdir(80). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda ise bocavirüsün adenoid ve tonsil dokularında özellikle germinal matriksde bulunan B lenfosit, az bir oranda T lenfosit ve monositlerde latent enfeksiyona sebep olduğu ve viral enfeksiyonlar sonrasında aktive olup ikincil enfeksiyonlara sebep olduğu gösterilmiştir(81). Höpken ve arkadaşları ise bocavirüs etkeninin tonsil kökenli squamöz hücreli kansere ve tonsiller hipertrofi gelişiminde bağımsız bir faktör olduğunu göstermişlerdir(82). Deng ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada bocavirüsün hücre apoptozisini inhibe ederek piropitozise neden olduğunu göstermişlerdir(83). Literatürde bocavirüsün lenfosit alt tip dağılımına olan etkisinin değerlendirildiği

çalışma bulunamamıştır ancak rhinovirüs enfeksiyonu ile eş zamanda gelişen bocavirüs enfeksiyonunun Th2 sitokin yanıtı gelişimini geciktirdiği ve rhinovirüs ilişkili tekrarlayan hışıltı ve astım alevlenme semptomlarında, sadece rhinovirüs etkeninin saptandığı olguların semptomlarına göre azalma olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(84). Bu bakımdan çalışmamız literatürdeki bocavirüsün çocuklarda periferik kandaki lenfosit alt tip dağılımına olan etkisinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda toplam 6 bocavirüs pozitif olgudan sadece 1 (%16,7) olguda lenfopeni saptandı. CD3 lenfosit sayısı bocavirüs tanılı olguların %33,3'ünde 10p altında saptandı. B-lenfosit sayısı ise 1 (%16,7) olguda 10p altında olarak saptandı. CD4, CD8 ve NK hücre sayıları olguların %33,3'ünde 10p altında olarak saptandı. Bocavirüsün tonsil dokusunun germinal matriksinde bulunan lenfositlerde latent enfeksiyona ve piropitozise sebep bilirse de periferik kandaki lenfosit alt tiplerindeki etkisi bilinmemektedir. Bu çalışmamızda ise diğer etken gruplarına göre bocavirüs etken grubunun B lenfosit sayısının 10p altında saptanma oranının ikinci en yüksek olarak saptanması tonsillerde görülen etkilerinin bir benzeri şeklinde periferik kandaki B lenfositler üzerine etkilerinin de olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda bocavirüsün periferik kandaki lenfosit alt tip dağılımına olan etkilerine ışık tutacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu kesindir.

5.3.6. Coronavirüs OC43 Tanılı Olgular

Coronavirüs OC43 etkeni, çocuklarda akut üst solunum yolu enfeksiyonu ve nadiren bronşiolit tablosuna neden olduğu bilinmektedir(85). COVID-19 pandemi döneminde yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2'ye karşı reaktif T lenfositlerin Coronavirüs OC43 etkenine de yanıt verdiği gösterilmiştir(86). Hazra ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SARS-CoV-2 pozitif hastalarda Coronavirüs OC43 etkeni ile gelişen koenfeksiyon saptanamamıştır(87). Pandemi döneminde yapılan çalışmalarda da Coronavirüs OC43 etkeninin görülme oranında azalma olduğu gösterilmiştir(88,89). SARS-CoV-2 etkeninin NK hücre, CD4, CD8 ve B lenfosit sayılarında ciddi düşüklük yarattığı klinik çalışmalarda kanıtlanmıştır(90–92). Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diğerlerinden farklı olarak COVID-19 tanılı hastalarda CD8 lenfositlerin sayısındaki düşüklüğün hastalığın daha ağır seyretmesi

ile ilişkili olduğu saptanmıştır(90). Qin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise sadece efektör T lenfosit sayısında düşüklüğün değil memory T lenfositlerin de düşüklüğünün hastalığın kliniğinin ağır seyretmesi ile uyumlu olduğunu belirtilmiş ve SARS-CoV-2'ye karşı immün belleğin gelişmemesinin sebebinin memory T lenfositlerde görülen bu düşüklüğün olabileceğini savunmuşlardır(93). Literatürde Coronavirüs OC43 etkeninin de lenfosit alt tip dağılımı üzerinde SARS-CoV-2 benzeri bir etki yaratacağı düşünülerek yapılan bir çalışma bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda toplam 5 Coronavirüs OC43 tanılı olgunun %20'sinde lenfopeni saptandı. NK hücre sayısı olguların %20'sinde, CD8 lenfosit sayısı olguların %40'ında 10p altında saptandı. CD4 lenfosit sayısı ise ilgi çekici şekilde olguların %60'ında 10p altında saptandı. B lenfosit sayısı ise tüm olgularda normal aralıkta saptandı. Coronavirüs OC43 etkeni lenfosit alt tip dağılımı üzerinde değerlendirilen hasta sayısı az olsa da SARS-Cov-2 etkeni ile benzer etkiler gösterdiği görülmüştür. Ancak pandemi sonrası dönemlerde yapılacak çalışmalar ile Coronavirüs OC43 etkeninin lenfosit alt dağılımı üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesinin daha net sonuçlar doğuracağı kanısındayız.

5.3.7. Adenovirüs Tanılı Olgular

Adenovirüs etkenine bağlı gelişen akut solunum yolu enfeksiyonları yüksek ateş ve laboratuvar bulguları ile bakteriyal enfeksiyonları taklit edebildiği ve tanıda zorluk yarattığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda adenovirüs etkenine bağlı gelişen akut solunum yolu enfeksiyonlarında diğer viral etkenlere göre daha yüksek total lökosit sayısı ve absolute lenfosit sayısı görüldüğü bildirilmiştir(94). Mistchenko ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada adenovirüs etkeninin CD4, CD8 ve NK hücre sayılarında düşüklüğe sebep olduğu ve bu düşüklüğün hastalığın daha ağır seyri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir(95). Sun ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise CD3, CD4 ve NK hücre oranının ağır adenovirüs pnömoni tanılı olgularda daha düşük seyrettiği ancak B lenfosit oranının daha yüksek seyrettiğini saptamışlardır(96). Bizim çalışmamızda ise adenovirüs tanılı olguların total lökosit sayısı influenza tanılı olgulara göre istatistiksel açıdan daha yüksek saptandı ($p<0,005$). Absolüte lenfosit sayısı açısından ise diğer etken gruplarına göre farklılık görülmedi. CD3 ve CD4 lenfosit oranı olguların %28,6'sında azalmış olduğu

görüldü. NK hücre oranı ise olguların %42,9'unda azalmış olduğu görüldü. Sayısal olarak ise olguların %57,1'inde NK hücre sayısı 10p altında olduğu görüldü. B lenfositlerde ise oransal olarak olguların %28,6'sında artış görülürken azalma saptanan olgu görülmedi. CD8 lenfosit oranı ise tüm olgularda normal aralıkta saptanırken CD8 sayısı olguların %28,6'ünde 90p üzerinde saptanırken %14,3'ünde 10p altında olduğu görüldü. Çalışmamızda bulduğumuz sonuçlar literatürdeki geçmiş senelerde yapılan çalışmalar ile benzer özellik göstermektedir. Ancak olguların klinik seyirlerine ait veriler olmadığından hastalığın ciddiyeti ile lenfosit alt tip dağılımındaki değişiklikler arasında ilişki belirlenememiştir. Literatürde NK hücre düşüklüğünün görülme oranı adenovirüs enfeksiyonunda diğer etken gruplarına göre daha fazla olmasının sebebini net olarak tanımlayan bir çalışma bulunamamıştır. Bu açıdan viral klirens için gerekli NK hücre sayısındaki düşüklüğün patogenezi açıklayacak ileri moleküler çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

5.3.8. Sistemik Kortikosteroid Alan ve Almayan Olgularda Viral Etkenlere Göre Lenfosit Alt Tip Dağılımı

Çocukluk çağında astım alevlenmeleri ve hışıltılı çocuk tanıları küçük yaştaki çocuklarda (5 yaş altı) birbiri içerisine girmiş klinik tanılardır. Ayırıcı tanıda öykü yardımcı olsa da klinik açıdan kesin tanı koydurucu kriterler net değildir. Viral enfeksiyonların neden olduğu akut bronşiolit klinik tablolarında da hışıltılı çocuklarda olduğu gibi solunum sıkıntısına eşlik eden ronküs, hışıltı ve hırıltı bulguları olmaktadır. Çoğunlukla bu olgularda astım atak ya da tekrarlayıcı hışıltı atakları düşünülüp tedavi planı klinisyenler tarafından astım atak algoritmalarına göre düzenlenebilmektedir. Sistemik kortikosteroid tedavileri ağır astım alevlenmelerinin tedavi algoritmalarında yer almaktadır(97). Yapılan çalışmalarda ağır astım alevlenmelerinde şiddetli solunum sıkıntısı olan, inhaler kısa etkili beta agonist tedavisine yanıt vermeyen ve oral alımı olmayan olgularda intravenöz uygulama ile verilmesi semptomların azalmasında etkili görülmüştür (98).

Sistemik kortikosteroid tedavilerinin immün sistem hücresel elemanları üzerindeki etkileri yapılan çalışmalarlar gösterilmiştir ki B lenfosit ve T lenfositler dahil neredeyse tüm immün sistem elemanları etkilenmektedir(99). Hayvan çalışmalarında da hidrokortizon tedavisi verildikten sonra kandaki lenfosit

düzeylerinde anlamlı düzeyde azalma görülmüştür. Aynı zamanda sistemik kortikosteroid tedavisinin lenfosit proliferasyonu üzerinde de negatif etkilerinin olduğu bilinmektedir(100–102).

Lee ve arkadaşlarının RSV enfeksiyonu sırasında sistemik kortikosteroid tedavisinin immün sistem üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmasında ise 40-60 mg metilprednizolon kullanılan olgular ile steroid almayan olgular arasında lenfosit alt tip dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmamış. Aynı çalışmada RSV enfeksiyonu nedeniyle iki grupta da değişikliklerin olduğu ve dolayısıyla kortikosteroid tedavisinin etkilerini maskeleyiği belirtilmiştir(102).

Sistemik lupus hastaları ile yapılan bir başka çalışmada da düşük doz (<10mg metilprednizolon) sistemik steroid tedavisi alan hastalar ile kontrol grubu arasında lenfosit alt tip dağılımı arasında fark saptanamamış. Ayrıca aynı çalışmada aktif hastalık nedeniyle yüksek doz steroid alan hastalar ile steroid tedavisi almayan aktive hastalık bulguları olanlar arasında lenfosit alt tip dağılımında benzer değişiklikler olduğu görülmüştür(103).

Bizim çalışmamızda da influenza etken grubunda iki grup arasında CD4 oranı sistemik steroid alan olgularda daha düşük saptanmış olup ($p<0,048$) diğer parametreler açısından fark saptanamamıştır. Tedavi gün sayısı açısından da negatif ya da pozitif korelasyon saptanamamıştır. RSV etken grubunda ise sistemik kortikosteroid alan hastalarda almayanlara göre CD19 lenfositler dışında diğer tüm lenfosit alt tip elemanlarına ait düzeylerin daha düşük olduğu görüldü. CD19 lenfosit oranı ise sistemik kortikosteroid alan grupta daha yüksek olduğu ve kortikosteroid tedavi gün sayısı ile pozitif korelasyon gösterdiği izlendi. Rhinovirüs olgularında da CD4, CD8 ve NK hücre sayıları sistemik steroid tedavisi alan grupta daha düşük izlenirken, CD19 oranı daha yüksek saptandı. Ancak steroid tedavi gün sayısı ile herhangi bir ilişki görülmedi.

Sistemik steroid alan olgularda görülen bu değişikliklerin hastalığın klinik olarak ağır seyretmesinden mi ya da sistemik steroid tedavisi nedeniyle mi oluştuğu sorusu olguların solunum sıkıntısı skorumaya değerlerine erişilemediğinden net yanıtlanamamakla birlikte klinisyenler tarafından ağır solunum sıkıntısı olan olgularda sistemik steroid kullanımının yaygın olduğu bilindiğinden iki grup arasındaki bu farklılıkların hastalığın kötü seyretmesi nedeniyle olduğu yorumu

yapılabilir. Ayrıca RSV enfeksiyonu sırasında CD19 yüksekliğinin hastalığın steroid tedavisi almayan olgularda da görülmesi bu fikrimizi desteklemektedir(70). Ek olarak sistemik steroid tedavisi alan olguların hepsi düşük dozda (<2 mg/kg/gün) ve kısa süre (<7 gün) sistemik steroid tedavisi görmüş olduğundan lenfosit alt tip dağılımında steroid etkisi nedeniyle anlamlı düzeyde değişiklik görülmeyeceği düşünülmektedir. Literatürde de çocuk yaşta akut solunum yolu enfeksiyonu geçiren olgularda sistemik kortikosteroid tedavisinin lenfosit alt tip dağılımı üzerine olan etkisinin değerlendiren çok kısıtlı bilgi mevcut olduğundan bu konuda daha fazla randomize kontrollü olgu çalışmalarına ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak; retrospektif kesitsel ve tek merkezli olması, enfeksiyon sürecinde lenfosit alt tip dağılımında görülen dinamik değişiklikleri saptayacak özellikte olmaması ve bu değişikliklerin hastaların klinik prognozlarıyla ilişkilendirememiş olmamız olarak belirtilebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1) Viral solunum yolu etkenlerinin lenfosit alt tip dağılımı üzerindeki etkileri etkenlere göre değişkenlik göstermektedir.
- 2) WBC değerlerinde görülen düşüklük influenza etkeni için diğer viral etkenlere göre ayırıcı bir bulgu iken adenovirüs de NK hücre düşüklüğü klinik değerlendirmede yol gösterici olabilir.
- 3) Klinikte ağır solunum sıkıntısı nedeniyle akut bronşiolit ve hışıltı tanısıyla sistemik kortikosteroid kullanılan olguların lenfosit alt tip dağılımında viral etkenlere göre farklı etkiler görülmüştür.
- 4) Bütün bu veriler ışığında çalışmamızın etken-enfeksiyon-tedavi kaskadında yeni yaklaşımlara ışık tutabileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Sattler S. The role of the immune system beyond the fight against infection. The immunology of cardiovascular homeostasis and pathology. 2017;3–14.
2. Knolle J, Pierau M, Hebel K, Lampe K, Jorch G, Kropf S, et al. Children From the Age of Three Show a Developmental Switch in T-Cell Differentiation. *Front Immunol.* 2020;11.
3. Huang W, Berube J, McNamara M, Saksena S, Hartman M, Arshad T, et al. Lymphocyte Subset Counts in COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. Vol. 97, *Cytometry Part A.* 2020.
4. Qian F, Gao G, Song Y, Xu Y, Wang A, Wang S, et al. Specific dynamic variations in the peripheral blood lymphocyte subsets in COVID-19 and severe influenza A patients: a retrospective observational study. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1).
5. González AE, Lay MK, Jara EL, Espinoza JA, Gómez RS, Soto J, et al. Aberrant T cell immunity triggered by human respiratory syncytial virus and human metapneumovirus infection. Vol. 8, *Virulence.* 2017.
6. Nichols JE, Niles JA, Roberts NJ. Human Lymphocyte Apoptosis after Exposure to Influenza A Virus. *J Virol.* 2001;75(13).
7. Robert M. Kliegman & Joseph St. Geme. Immunology In: Nelson Textbook of Pediatrics 2-Volume Set, 21st Edition p:1103-1107. 19 Apr 2019. 2020;
8. Noakes PS, Michaelis LJ. Innate and adaptive immunity. In: Diet, Immunity and Inflammation. 2013.
9. Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA. Chapter 6 - Adaptive Immune Responses to Infection. In: Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA, editors. Fenner and White's Medical Virology (Fifth Edition) [Internet]. London: Academic Press; 2017. p. 65–76. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123751560000060>
10. Tomar N, De RK. A brief outline of the immune system. *Methods in Molecular Biology.* 2014;1184.
11. Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. Vol. 14, *Allergy, Asthma and Clinical Immunology.* 2018.
12. Kumar B V., Connors TJ, Farber DL. Human T Cell Development, Localization, and Function throughout Life. Vol. 48, *Immunity.* 2018.
13. Germain RN. The T Cell Receptor for Antigen: Signaling and Ligand Discrimination. Vol. 276, *Journal of Biological Chemistry.* 2001.
14. Brenchley JM, Bosselut R, Institutes N. CD4 and CD8 Molecules : Molecular Biology , Expression , and Function. In: Reference Module in Biomedical Research. 2014.
15. Chávez-Galán L, Arenas-Del Angel MC, Zenteno E, Chávez R, Lascurain R. Cell death mechanisms induced by cytotoxic lymphocytes. *Cell Mol Immunol.* 2009;6(1).
16. Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. Functions of natural killer cells. Vol. 9, *Nature Immunology.* 2008.

17. Berman S, S. B. Epidemiology of acute respiratory infections in children of developing countries. *Rev Infect Dis.* 2012;13(SUPPL. 6).
18. Ramaekers K, Keyaerts E, Rector A, Borremans A, Beuselinck K, Lagrou K, et al. Prevalence and seasonality of six respiratory viruses during five consecutive epidemic seasons in Belgium. *Journal of Clinical Virology.* 2017;94.
19. Choi E, Ha KS, Song DJ, Lee JH, Lee KC. Clinical and laboratory profiles of hospitalized children with acute respiratory virus infection. *Korean J Pediatr.* 2018;61(6).
20. Lukšić I, Kearns PK, Scott F, Rudan I, Campbell H, Nair H. Viral etiology of hospitalized acute lower respiratory infections in children under 5 years of age -a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J.* 2013;54(2).
21. Yen CY, Wu WT, Chang CY, Wong YC, Lai CC, Chan YJ, et al. Viral etiologies of acute respiratory tract infections among hospitalized children – A comparison between single and multiple viral infections. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2019;52(6).
22. Kocabaş EE, Tanır G, Cinel G. Türk Toraks Derneği Çocuklarda Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı, Tedavi ve Uzlaş Raporu 2023 [Internet]. Available from: www.toraks.org.tr
23. Yalçın EG, Karadağ B. Türk Toraks Derneği Akut Bronşiyolit Tanı ve Tedavi Rehberi 2024 [Internet]. Available from: www.toraks.org.tr
24. Sterne JAC, Murthy S, Diaz J V., Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality among Critically Ill Patients with COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2020;324(13).
25. Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ. Respiratory syncytial virus: Infection, detection, and new options for prevention and treatment. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30(1).
26. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* 2010;375(9725).
27. Jacobs SE, Lamson DM, Kirsten S, Walsh TJ. Human rhinoviruses. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(1).
28. Mallia P, Message SD, Gielen V, Contoli M, Gray K, Keadze T, et al. Experimental rhinovirus infection as a human model of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6).
29. Lampejo T. Influenza and antiviral resistance: an overview. Vol. 39, *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2020.
30. Hermos CR, Vargas SO, McAdam AJ. Human Metapneumovirus. *Clin Lab Med.* 2010 Mar;30(1):131–48.
31. Schuster JE, Williams J V. Human metapneumovirus. In: *Antibodies for Infectious Diseases.* 2015.
32. Lynch JP, Fishbein M, Echavarria M. Adenovirus. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011;32(4).

33. Peltola V, Söderlund-Venermo M, Jartti T. Human bocavirus infections. Vol. 32, *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013.
34. Gurda BL, Parent KN, Bladec H, Sinkovits RS, DiMattia MA, Rence C, et al. Human Bocavirus Capsid Structure: Insights into the Structural Repertoire of the Parvoviridae . *J Virol*. 2010;84(12).
35. Cimolai N. Complicating Infections Associated with Common Endemic Human Respiratory Coronaviruses. *Health Secur*. 2021;19(2).
36. Graham NMH. The epidemiology of acute respiratory infections in children and adults: A global perspective. *Epidemiol Rev*. 1990;12(1).
37. Branche AR, Falsey AR. Parainfluenza Virus Infection. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(4).
38. Hutchinson AF, Ghimire AK, Thompson MA, Black JF, Brand CA, Lowe AJ, et al. A community-based, time-matched, case-control study of respiratory viruses and exacerbations of COPD. *Respir Med*. 2007;101(12).
39. Roe MFE, Bloxham DM, White DK, Ross-Russell RI, Tasker RTC, O'Donnell DR. Lymphocyte apoptosis in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Clin Exp Immunol*. 2004;137(1).
40. Li H, Chen K, Liu M, Xu H, Xu Q. The profile of peripheral blood lymphocyte subsets and serum cytokines in children with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Journal of Infection*. 2020;81(1).
41. Ma L, Yan J, Song W, Wu B, Wang Z, Xu W. Early peripheral blood lymphocyte subsets and cytokines in predicting the severity of influenza B virus pneumonia in children. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13.
42. De Weerd W, Twilhaar WN, Kimpen JLL. T cell subset analysis in peripheral blood of children with RSV bronchiolitis. *Scand J Infect Dis*. 1998;30(1).
43. De Waal L, Koopman LP, Van Bente IJ, Brandenburg AH, Mulder PGH, De Swart RL, et al. Moderate local and systemic respiratory syncytial virus-specific T-cell responses upon mild or subclinical RSV infection. *J Med Virol*. 2003;70(2).
44. Jackson DJ, Gern JE. Rhinovirus Infections and Their Roles in Asthma: Etiology and Exacerbations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2022;10(3).
45. Vandini S, Biagi C, Fischer M, Lanari M. Impact of rhinovirus infections in children. Vol. 11, *Viruses*. 2019.
46. Guo X, Chen Y, Li X, Kong H, Yang S, Ye B, et al. Dynamic variations in the peripheral blood lymphocyte subgroups of patients with 2009 pandemic H1N1 swine-origin influenza A virus infection. *Virol J*. 2011;8.
47. Roberts NJ. The Enigma of Lymphocyte Apoptosis in the Response to Influenza Virus Infection. *Viruses*. 2023;15(3).
48. American Academy of Pediatrics. Red Book: 2018–2021 Report of the Committee on Infectious Diseases Section 1 p.73. Red Book. 2018.
49. Zhu G, Xu D, Zhang Y, Wang T, Zhang L, Gu W, et al. Epidemiological characteristics of four common respiratory viral infections in children. *Virol J*. 2021;18(1).
50. Korsun N, Angelova S, Trifonova I, Georgieva I, Voleva S, Tzotcheva I, et al. Viral pathogens associated with acute lower respiratory tract infections in

- children younger than 5 years of age in Bulgaria. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2019;50(1).
51. Kurskaya O, Ryabichenko T, Leonova N, Shi W, Bi H, Sharshov K, et al. Viral etiology of acute respiratory infections in hospitalized children in Novosibirsk City, Russia (2013 – 2017). Vol. 13, *PLoS ONE*. 2018.
 52. Shapiro D, Bodinayake CK, Nagahawatte A, Devasiri V, Kurukulasooriya R, Hsiang J, et al. Burden and seasonality of viral acute respiratory tract infections among outpatients in Southern Sri Lanka. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2017;97(1).
 53. Krishnan A, Kumar R, Broor S, Gopal G, Saha S, Amarchand R, et al. Epidemiology of viral acute lower respiratory infections in a community-based cohort of rural north Indian children. *J Glob Health*. 2019;9(1).
 54. Snoeck CJ, Evdokimov K, Xaydalasouk K, Mongkhoun S, Sausy A, Vilivong K, et al. Epidemiology of acute respiratory viral infections in children in Vientiane, Lao People's Democratic Republic. *J Med Virol*. 2021;93(8).
 55. Noyola DE, Rodriguez-Moreno G, Sanchez-Alvarado J, Martinez-Wagner R, Ochoa-Zavala JR. Viral etiology of lower respiratory tract infections in hospitalized children in Mexico. *Pediatr Res*. 2004;23(2).
 56. García-García ML, Calvo C, Pozo F, Villadangos PA, Pérez-Breña P, Casas I. Spectrum of respiratory viruses in children with community-acquired pneumonia. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012;31(8).
 57. Juvén T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2000;19(4).
 58. Tang M, Dong W, Yuan S, Chen J, Lin J, Wu J, et al. Comparison of respiratory pathogens in children with community-acquired pneumonia before and during the COVID-19 pandemic. *BMC Pediatr*. 2023 Dec 1;23(1).
 59. Bellelli V, D'Ettorre G, Celani L, Borrazzo C, Ceccarelli G, Venditti M. Clinical significance of lymphocytopenia in patients hospitalized with pneumonia caused by influenza virus. Vol. 23, *Critical Care*. 2019.
 60. Lalueza A, Folgueira D, Díaz-Pedroche C, Hernández-Jiménez P, Ayuso B, Castillo C, et al. Severe lymphopenia in hospitalized patients with influenza virus infection as a marker of a poor outcome. Vol. 51, *Infectious Diseases*. 2019.
 61. Liu B, Zhang W, Deng W, Liu J, Li H, Wen M, et al. Severe influenza A(H1N1)pdm09 infection induces thymic atrophy through activating innate CD8⁺CD44^{hi} T cells by upregulating IFN- γ . *Cell Death Dis*. 2014 Jan 1;5(10).
 62. Sharon N, Talnir R, Lavid O, Rubinstein U, Niven M, First Y, et al. Transient lymphopenia and neutropenia: Pediatric influenza A/H1N1 infection in a primary hospital in Israel. *Israel Medical Association Journal*. 2011;13(7).
 63. Calvo C, García-García ML, Sanchez-Dehesa R, Román C, Tabares A, Pozo F, et al. Eight year prospective study of adenoviruses infections in hospitalized children. Comparison with other respiratory viruses. *PLoS One*. 2015;10(7).
 64. Chen L, Han X, Li YL, Zhang C, Xing X. Comparison of clinical characteristics and outcomes between respiratory syncytial virus and influenza-related

- pneumonia in China from 2013 to 2019. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2021;40(8).
65. Sridhar S, Begom S, Bermingham A, Hoschler K, Adamson W, Carman W, et al. Cellular immune correlates of protection against symptomatic pandemic influenza. *Nat Med*. 2013;19(10).
 66. Xu Z, Sun J, Wang J wei, Wu Y, Yu F. [Changes and analysis of peripheral white blood cells and lymphocyte subsets for patients with influenza B virus infection]. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*. 2013;27(1).
 67. Shi T, Xu L, Li X, Huang L. The CD19+ B cell as a marker for the febrile children infected with influenza A and Omicron variant. *J Med Virol*. 2023 Oct 12;95(10).
 68. Anderson J, Do LAH, Wurzel D, Quan Toh Z, Mulholland K, Pellicci DG, et al. Severe respiratory syncytial virus disease in preterm infants: A case of innate immaturity. Vol. 76, *Thorax*. 2021.
 69. Smith PK, Wang SZ, Dowling KD, Forsyth KD. Leucocyte populations in respiratory syncytial virus-induced bronchiolitis. *J Paediatr Child Health*. 2001;37(2).
 70. Raes M, Peeters V, Alliet P, Gillis P, Kortleven J, Magerman K, et al. Peripheral blood T and B lymphocyte subpopulations in infants with acute respiratory syncytial virus brochiolitis. *Pediatric Allergy and Immunology*. 1997;8(2).
 71. Basaraba RJ, Brown PR, Laegreid WW, Silflow RM, Evermann JF, Leid RW. Suppression of lymphocyte proliferation by parainfluenza virus type 3-infected bovine alveolar macrophages. *Immunology*. 1993;79(2).
 72. McClain MT, Park LP, Nicholson B, Veldman T, Zaas AK, Turner R, et al. Longitudinal analysis of leukocyte differentials in peripheral blood of patients with acute respiratory viral infections. *Journal of Clinical Virology*. 2013;58(4).
 73. Levandowski RA, Ou DW, Jackson GG. Acute-phase decrease of T lymphocyte subsets in rhinovirus infection. *Journal of Infectious Diseases*. 1986;153(4).
 74. Jamieson KC, Warner SM, Leigh R, Proud D. Rhinovirus in the pathogenesis and clinical course of asthma. *Chest*. 2015;148(6).
 75. Khetsuriani N, Lu X, Teague WG, Kazerouni N, Anderson LJ, Erdman DD. Novel human rhinoviruses and exacerbation of asthma in children. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(11).
 76. Jackson DJ, Makrinioti H, Rana BMJ, Shamji BWH, Trujillo-Torralbo MB, Footitt J, et al. IL-33-Dependent type 2 inflammation during rhinovirus-induced asthma exacerbations in vivo. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(12).
 77. Zhu J, Message SD, Mallia P, Keadze T, Contoli M, Ward CK, et al. Bronchial mucosal IFN- α/β and pattern recognition receptor expression in patients with experimental rhinovirus-induced asthma exacerbations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;143(1).

78. Weissbrich B, Neske F, Schubert J, Tollmann F, Blath K, Blessing K, et al. Frequent detection of bocavirus DNA in German children with respiratory tract infections. *BMC Infect Dis.* 2006;6.
79. Fry AM, Lu X, Chittaganpitch M, Peret T, Fischer J, Dowell SF, et al. Human bocavirus: A novel parvovirus epidemiologically associated with pneumonia requiring hospitalization in Thailand. *Journal of Infectious Diseases.* 2007;195(7).
80. Chung JY, Han TH, Kim JS, Kim SW, Park CG, Hwang ES. Th1 and Th2 cytokine levels in nasopharyngeal aspirates from children with human bocavirus bronchiolitis. *Journal of Clinical Virology.* 2008;43(2).
81. Xu M, Perdomo MF, Mattola S, Pyöriä L, Toppinen M, Qiu J, et al. Persistence of human bocavirus 1 in tonsillar germinal centers and antibody-dependent enhancement of infection. *mBio.* 2021;12(1).
82. Höpken M, Förster I, Maune S, Brockmann M, Schildgen O, Schildgen V. Association of the human bocavirus with tonsil squamous cell carcinomas. *Front Microbiol.* 2018;9(OCT).
83. Deng X, Zou W, Xiong M, Wang Z, Engelhardt JF, Ye SQ, et al. Human Parvovirus Infection of Human Airway Epithelia Induces Pyroptotic Cell Death by Inhibiting Apoptosis. *J Virol.* 2017;91(24).
84. Lukkarinen H, Söderlund-Venermo M, Vuorinen T, Allander T, Hedman K, Simell O, et al. Human bocavirus 1 may suppress rhinovirus-associated immune response in wheezing children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2014;133(1).
85. Ogimi C, Kim YJ, Martin ET, Huh HJ, Chiu CH, Englund JA. What's new with the old coronaviruses? Vol. 9, *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society.* 2020.
86. Lineburg KE, Grant EJ, Swaminathan S, Chatzileontiadou DSM, Szeto C, Sloane H, et al. CD8+ T cells specific for an immunodominant SARS-CoV-2 nucleocapsid epitope cross-react with selective seasonal coronaviruses. *Immunity.* 2021;54(5).
87. Hazra A, Collison M, Pisano J, Kumar M, Oehler C, Ridgway JP. Coinfections with SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. Vol. 41, *Infection Control and Hospital Epidemiology.* 2020.
88. Partridge E, McCleery E, Cheema R, Nakra N, Lakshminrusimha S, Tancredi DJ, et al. Evaluation of Seasonal Respiratory Virus Activity before and after the Statewide COVID-19 Shelter-in-Place Order in Northern California. *JAMA Netw Open.* 2021;4(1).
89. Agca H, Akalin H, Saglik I, Hacimustafaoglu M, Celebi S, Ener B. Changing epidemiology of influenza and other respiratory viruses in the first year of COVID-19 pandemic. *J Infect Public Health.* 2021;14(9).
90. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* 2020;55.
91. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* 2020;395(10223).

92. Tan M, Liu Y, Zhou R, Deng X, Li F, Liang K, et al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. *Immunology*. 2020;160(3).
93. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(15).
94. van Houten CB, Cohen A, Engelhard D, Hays JP, Karlsson R, Moore E, et al. Antibiotic misuse in respiratory tract infections in children and adults—a prospective, multicentre study (TAILORED Treatment). *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2019;38(3).
95. Mistchenko AS, Koch ERR, Kajon AE, Tibaldi F, Maffey AF, Diez RA. Lymphocyte subsets and cytokines in adenoviral infection in children. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 1998;87(9).
96. Sun J, Ma X, Zhang M, Xie M, Zhang X, Han X, et al. Comparisons of lymphocytes profiles and inflammatory cytokines levels in blood of patients with differed severity of infection by human adenovirus type 7. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1).
97. Levy ML, Bacharier LB, Bateman E, Boulet LP, Brightling C, Buhl R, et al. Key recommendations for primary care from the 2022 Global Initiative for Asthma (GINA) update. Vol. 33, *npj Primary Care Respiratory Medicine*. Nature Research; 2023.
98. Rowe BH, Spooner C, Ducharme F, Bretzlaff J, Bota G. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2001;
99. Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. Vol. 362, *Lancet*. 2003.
100. Duong M. Kinetic study of host defense and inflammatory response to aspergillus fumigatus in steroid-induced immunosuppressed mice. *Journal of Infectious Diseases*. 1998;178(5 SUPPL.).
101. Langhoff E, Olgaard K, Ladefoged J. The immunosuppressive potency in vitro of physiological and synthetic steroids on lymphocyte cultures. *Int J Immunopharmacol*. 1987;9(4).
102. Lee FEH, Walsh EE, Falsey AR. The effect of steroid use in hospitalized adults with respiratory syncytial virus-related illness. *Chest*. 2011;140(5).
103. Bakke AC, Kirkland PA, Kitridou RC, Quismorio FP, Rea T, Ehresmann GR, et al. T lymphocyte subsets in systemic lupus erythematosus. Correlations with corticosteroid therapy and disease activity. *Arthritis Rheum*. 1983;26(6).