



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DOKTORA
TEZİ**

**ÇOCUKLARDA POST ENFEKSİYÖZ BRONŞİOLİTİS
OBLİTERANS GELİŞİMİNDE İNTERLÖKİN-18
UYARIM YOLAĞININ ARAŞTIRILMASI**

TUĞBA ŞİŞMANLAR EYÜBOĞLU

İMMÜNOLOJİ ANABİLİM DALI

ŞUBAT 2023



**ÇOCUKLARDA POST ENFEKSİYÖZ BRONŞİOLİTİS OBLİTERANS
GELİŞİMİNDE İNTERLÖKİN-18 UYARIM YOLAĞININ
ARAŞTIRILMASI**

Tuğba ŞİŞMANLAR EYÜBOĞLU

**DOKTORA TEZİ
İMMÜNOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ŞUBAT 2023

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Tuğba ŞİŞMANLAR EYÜBOĞLU

16/02/2023

ÇOCUKLARDA POST ENFEKSİYÖZ BRONŞİOLİTİS OBLİTERANS GELİŞİMİNDE İNERLÖKİN-18 UYARIM YOLAĞININ ARAŞTIRILMASI

(Doktora Tezi)

Tuğba ŞİŞMANLAR EYÜBOĞLU

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Şubat 2023

ÖZET

Post enfeksiyöz bronşiolitis obliterans (PİBO) çocukluk çağında görülür ve altta yatan immünolojik mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Son yıllarda akciğer fibrozisinin patogeneğinde inflamazom ve İL-18 yolağının önemli roller oynadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda kaspaz-1, İL-18 ve İL-18 bileşenlerinin PİBO'daki rolünü araştırmayı amaçladık. 2020 Ocak – Mayıs ayları arasında, üç pediatrik göğüs hastalıkları merkezinde PİBO tanılı çocuklar, influenza enfeksiyonu öyküsü olup PİBO tanısı olmayan çocuklar ve sağlıklı çocuklar çalışmaya dahil edildi. Serum kaspaz-1, İL-18, İL-18BP, İL-18R ve İNF- γ seviyeleri enzime bağlı immünosorbent assay (ELISA) ile ölçüldü ve üç grup arasında karşılaştırma yapıldı. PİBO grubunda 21, influenza grubunda 16 ve sağlıklı kontrol grubunda 39 çocuk çalışmaya dahil edildi. Üç grup arasında yaş ve cinsiyet açısından fark saptanmadı ($p>0.05$). İL-18 ve İL-18BP düzeyleri sağlıklı kontrol grubunda daha yüksekti (sırasıyla $p=0.018$, $p=0.005$). İL-18R, PİBO grubunda ($p=0.001$) ve kaspaz-1, PİBO ve influenza grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı ($p=0.002$). İNF- γ seviyeleri üç grup arasında farklılık göstermedi. İL-18BP/İL-18, influenza grubunda PİBO grubu ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p=0.003$). İL-18, İL-18R, İL-18BP, İNF- γ , kaspaz-1 ile hastaların yaşı, tanı yaşı, takip süresi ve SFT sonuçları arasında ilişki saptanmadı. PİBO'lu hastalarda kaspaz-1 düzeyinin artmış olması, inflamazom aktivasyonun fibroziste rolü olabileceğini düşündürürken, İL-18 düzeyi düşük bulundu. İL-18 dışında farklı mediatörler PİBO'daki inflamazom yolağında rol alabilir. Kronik inflamasyonla seyreden PİBO için inflamazom yolağını araştıran ileri immünolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bilim Kodu : 1039.2

Anahtar Kelimeler : Kaspaz-1, Çocuklar, İL-18, Post Enfeksiyöz Bronşiolit Obliterans

Sayfa adedi : 83

Danışman : Prof.Dr Vedat BULUT

İkinci Danışman : Prof.Dr Latife Arzu ARAL

INVESTIGATION OF THE INTERLEUKIN-18 SIGNALING PATHWAY IN THE
DEVELOPMENT OF POST-INFECTIOUS BRONCHIOLITIS OBLITERANS IN
CHILDREN

(Ph. D. Thesis)

Tuğba ŞİŞMANLAR EYÜBOĞLU

GAZİ UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

February 2023

ABSTRACT

Post infectious bronchiolitis obliterans (PIBO) is usually seen in childhood where the exact immunological mechanisms of it are not fully known. In recent years, it has been shown that the inflammasome and IL-18 pathway play important roles in the pathogenesis of lung fibrosis. We aimed to investigate the role of caspase-1, IL-18, and IL-18 components in PIBO. From January to May 2020, children with PIBO, children with history of influenza infection without PIBO and healthy children were asked to participate in the study in three pediatric pulmonology centers. Serum caspase-1, IL-18, IL-18BP, IL-18R and INF- γ levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and compared between the 3 groups. There were, 21 children in PIBO group, 16 children in influenza group and 39 children in healthy control group in the study. No differences in terms of age and gender between the 3 groups were found ($p>0.05$). IL-18 and IL-18BP levels were higher in healthy control group ($p=0.018$, $p=0.005$, respectively). IL-18R was higher in PIBO group ($p=0.001$) and caspase-1 was higher in PIBO and influenza group than the healthy control group ($p=0.002$). INF- γ levels did not differ between the 3 groups. IL-18BP/IL-18 was higher in the influenza group than the PIBO group and the healthy control group ($p=0.003$). No correlations were found between IL-18, IL-18R, IL-18BP, INF- γ , caspase-1 and age, age at diagnosis, follow-up duration, and PFT results. Caspase-1 level was increased in patients with PIBO which suggests that inflammasome activation may have a role in fibrosis; however, IL-18 level was found to be low. Mediators other than IL-18 may be involved in the inflammatory pathway in PIBO. Further immunological studies investigating inflammasome pathway are needed for PIBO with chronic inflammation.

Science Code : 1039.2

Key Words : Caspase-1, Children, IL-18, Post Infectious Bronchiolitis Obliterans

Page Number : 83

Supervisor : Prof. Dr. Vedat BULUT

Co-Supervisor : Prof. Dr. Latife Arzu ARAL

TEŞEKKÜR

Akademik hayatımın bilimsel açıdan en öğretici ve ufuk açıcı dönemi olan doktora eğitimim süresince bana her zaman destek olan, yol gösteren, tez çalışmamda destek ve deneyimlerini benden esirgemeyen değerli hocam Prof.Dr. Vedat BULUT'a; immünoloji ile yolumun kesişmesini sağlayan, sabır ve anlayışı ile desteğini her zaman yanımda hissettiğim, değerli hocam Prof.Dr. Arzu ARAL'a saygı ve teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Doktora ders dönemimde hem bilimsel hem sosyal açıdan bize yol gösteren, ufkumuzu genişleten değerli hocalarım Prof.Dr. Ayşegül ATAK YÜCEL'e ve Prof.Dr. Emin Ümit BAĞRIAÇIK'a; Tez İzleme Komitemde yer alan ve kıymetli katkıları ile çalışmamı destekleyen değerli hocam Prof.Dr. Güneş ESENDAĞLI'ya; doktora eğitim sürecimin her döneminde ve özellikle tez çalışmamda benden desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Dr.Öğr. Üyesi Melek YAMAN ve Dr.Öğr. Üyesi Nihan ÖRÜKLÜ'ye ve İmmünoloji Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma ve arkadaşlarıma saygı ve teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Tıp hayatı sürecimde benden sevgisini, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, her koşulda her zaman yanımda olan değerli hocam Prof.Dr. Ayşe Tana ASLAN'a, tez çalışmamda ve diğer akademik çalışmalarında her zaman anlayış ve sabırla bana destek olan değerli hocalarım Prof.Dr. Sevgi PEKCAN ve Prof.Dr. Mehmet KÖSE'ye ve değerli arkadaşlarım Uzm.Dr. Tuğba RAMASLI GÜRSOY ve Uzm.Dr. Melih HANGÜL'e; Çocuk Göğüs Hastalıkları aileme, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma ve arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Zorlu çalışma şartlarımdan yanı sıra yoğun geçen doktora eğitimim sürecinde bana destek olan ve anlayış gösteren başta değerli eşim Raif EYÜBOĞLU ve canımdan çok sevdiğim çocuklarım Tuğra ve Mert olmak üzere beni bugünlere getiren kıymetli annem, babam, ablam, kardeşim ve tüm aileme çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamı 01/2020-16 nolu proje ile destekleyen Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Postenfeksiyöz Bronşiolitis Obliterans	5
2.1.1. Tarihçe.....	5
2.1.2. Epidemiyoloji.....	5
2.1.3. Etyoloji.....	6
2.1.4. Patoloji	6
2.1.5. Risk faktörleri.....	8
2.1.6. Klinik bulgular	10
2.1.7. Tanı	11
2.1.8. Tedavi.....	13
2.1.9. Postenfeksiyöz bronşiolitis obliteransta immünolojik çalışmalar.....	15
2.2. İnflamazom	16
2.2.1. Kaspazlar.....	19
2.2.2. İnflamatuar kaspazların aktivasyon mekanizması	20
2.2.3. Kaspaz-1.....	22
2.2.4. İnterlökin 18.....	25

	Sayfa
2.2.5. Akciğer hastalıklarında inflamazom yolağı ve interlökin-18	32
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	37
3.1. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri	37
3.2. Araştırmadan Dışlama Kriterleri:.....	37
3.3. Postenfeksiyöz Bronşiolitis Obliterans Tanısı	38
3.4. Klinik Bulgular.....	38
3.5. ELİSA	38
3.6. İstatistik Yöntemi	39
4. BULGULAR	41
4.1. Çalışmaya Alınan Grupların Demografik ve Klinik Özellikleri	41
4.2. Çalışmaya Alınan Çocukların Laboratuar Bulguları.....	43
4.3. ELİSA Sonuçları	44
4.4. Çalışma Güç Analizi	47
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	53
KAYNAKLAR	55
EKLER.....	73
EK-1. Etik Kurul Onayı	74
ÖZGEÇMİŞ	76

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. PİBO skortlama sistemi	12
Çizelge 4.1. Tüm çocukların demografik bulguları	41
Çizelge 4.2. PİBO tanılı çocukların başvuru yakınmaları	42
Çizelge 4.3. PİBO tanılı çocukların hastane yatış ve solunum desteği ihtiyaçları	42
Çizelge 4.4. PİBO tanılı çocukların fizik muayene bulguları	42
Çizelge 4.5. PİBO tanılı çocukların radyolojik bulguları	43
Çizelge 4.6. PİBO tanılı çocukların solunum fonksiyon testi bulguları	43
Çizelge 4.7. Tüm çocukların laboratuvar bulguları	43
Çizelge 4.8. Serum kaspaz-1, İL-18, İL-18BP, İL-18R, İFN-γ düzeylerinin üç grup arasında karşılaştırılması	44

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. İnflamazomun yapısal komponentleri ve aktivasyonu	25
Şekil 2.2. Kaspaz-1 ve İL-18 komponentlerinin ilişkisi	30
Şekil 4.1. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubundaki çocuklar	41
Şekil 4.2. Kaspaz-1 düzeylerinin üç grupta karşılaştırılması.....	44
Şekil 4.3. İL-18 düzeylerinin üç grupta karşılaştırılması.....	45
Şekil 4.4. İL-18BP düzeylerinin üç grupta karşılaştırılması.....	45
Şekil 4.5. İL-18R düzeylerinin üç grupta karşılaştırılması	46
Şekil 4.6. İFN- γ düzeylerinin üç grupta karşılaştırılması	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
-----------------	--------------------

dk	Dakika
dL	Desilitre
g	Gram
IQR	Çeyrekler arası aralık
ml	Mililitre
mm	Milimetre
ng	Nanogram
pg	Pikogram
s	Saniye

Kısaltmalar	Açıklama
--------------------	-----------------

AIM	Absent in Melanom
ARDS	Akut Respiratuar Distres Sendrom
ASC	Adaptör Protein
BAL	Bronkoalveolar Lavaj
BO	Bronşiolitis Obliterans
BOOP	Bronşiolitis Obliterans Organize Pnömoni
BOS	Bronşiolitis Obliterans Sendromu
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CARD	Kaspaz Alım Domaini
CDL	Card Domaini Bağlayıcı
COP	Kriptojenik Organize Pnömoni
COVID-19	Koronavirüs-19 Hastalığı
CTL	C Tipi Lektin
DAMP	Hasarla İlişkili Moleküler Patern
DD	Ölüm Domaini

Kısaltmalar	Açıklama
DED	Ölüm Efektör Domaini
ECM	Ekstraselüler Matriks
ELISA	Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Deneyi
FEF25-75	Orta Akım Volümü
FEV1	Zorlu Ekspiratuar Volüm 1. Saniyede
FRC	Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
FVC	Zorlu Vital Kapasite
HRCT	Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi
IDL	Domainler Arası Bağlayıcı
İFN	İnterferon
İL	İnterlökin
İL-18BP	İnterlökin 18 Bağlayıcı Protein
İL-18R	İnterlökin 18 Reseptörü
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LRR	Lösinden Zengin Tekrar
MBL	Mannoz Bağlayıcı Lektin
NACHT	Santral Nükleotit Bağlama ve Oligomerizasyon Alanı
NF-κB	Nükleer Faktör Kappa Beta
NK	Doğal Öldürücü Hücre
NLR	Nod Benzeri Reseptör
NOD	Nükleotid Bağlama Alanı
PAMP	Patojenle İlişkili Moleküler Patern
PİBO	Postenfeksiyöz Bronşiolitis Obliterans
PRR	Patern Tanıma Reseptörü
PYD	Pirin
RSV	Respiratuar Sinsityal Virüs
SFT	Solunum Fonksiyon Testi
TH	Yardımcı T Hücre
TLR	Toll Benzeri Reseptör
TNF	Tümör Nekrozis Faktör

1. GİRİŞ

Post enfeksiyöz bronşiolitis obliterans (PİBO) çocuklarda görülen nadir bir kronik akciğer hastalığıdır. Küçük havayollarının geri dönüşümsüz obstrüksiyonu ve akciğerde fibrozis ile seyreder [1]. Etiyolojide en sık adenovirus enfeksiyonları rol oynar ancak influenza, parainfluenza, RSV, kızamık, *mycoplasma pneumonia* ve başka ajanlar da etkenler arasında yer alabilir [2]. Pnömoni ya da bronşiolit enfeksiyonu sonrası düzelmeyen akciğer bulguları ile karakterizedir. Solunum yakınmaları dört-altı haftadan uzun süren ve bronkodilatör tedaviye yanıt alınamayan hastalarda, akciğer grafisi ya da tomografisinde hava yolu obstrüksiyonu bulguları olması, yapabilen hastalarda solunum fonksiyon testlerinde obstrüksiyonun gösterilmesi ve diğer kronik akciğer hastalıklardan ayırıcı tanısı yapılması ile tanı konulabilir [1, 2]. Ancak bu süreç hem tanısal zorluk hem de fibrozisin yerleşmiş olması nedeni ile uzundur.

Günümüzde PİBO tanısı için kullanılabilecek bir belirteç yoktur. Hastaların büyük bir kısmı tanı alamadan ya da yanlışlıkla başka tanıları alarak takip edilmektedir. Tanı aldıkları dönemde akciğerde yaygın fibrozis yerleşmiş olduğundan verilen tedavilerden fayda görmeyip akciğer nakli için aday olabilmektedirler.

Tedavide oral steroid, azitromisin ve bronkodilatör ajanlar kullanılmaktadır. Ancak tedavi için geç kalınan hastaların tedaviden yarar görmediği bilinmektedir [1, 2].

Hastalığın sıklığı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir ve bu durumun genetik zeminle ilişkili olabileceği düşünülmektedir [3]. PİBO hastalarında bronşiyal inflamasyon, bozulmuş mukus transportu, makrofaj akümüasyonu ve bronşiollerde genişleme olduğu bilinmektedir [4]. Adenoviral enfeksiyon sonrası PİBO olan hastaların akciğerlerinde adenoviral antijen antikor kompleksinin olduğu ve serum interlekin 6 (İL-6), İL-8 ve TNF-alfa düzeylerinde yükseklik saptandığı gösterilmiştir [5]. Bu hastaların bronkoalveolar lavaj örneklerinde artmış oksidatif stresin olduğu gösterilmiş ve bu durumun havayolu inflamasyonu ve hasar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [6].

PİBO hastalarında Th1/Th2 yanıtlarını karşılaştıran bir çalışmada PİBO olan ve olmayan çocuk hasta gruplarında İL-4, İL-10 ve interferon gamma (İFN- γ) düzeylerinde farklılık

saptanmamıştır. Ancak altta yatabilecek diğer immün mekanizmalar henüz aydınlatılamamıştır [7].

Hava yolu inflamasyonu ve solunum fonksiyon testlerini inceleyen başka bir çalışmada bu hastaların bronkolaveolar lavaj örneklerinde artmış nötrofil hücresi, hafif lenfosit yüksekliği olduğu ve transplantasyon sonrası görülen BO'dan farklı olarak aktif CD8 T hücre (CD3+, HLA-DR+) hakimiyeti olduğu ve CD4/CD8 oranının en düşük düzeyde olduğu gösterilmiştir [8].

Doğal immünitinin önemli komponentlerinden olan human β defensin ve cathelicidin düzeylerinin bu hastaların serumlarında artmış olduğu ve artmış inflamasyon yanıtına ve hava yolu hasarına neden olabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır [9].

Akciğer nakli sonrası görülen BO olgularında da benzer şekilde nötrofil hakimiyeti olduğu ve bu hastalarda nötrofiller tarafından üretilen matriks metalloproteinaz, kollajenaz, defensin ve serbest oksijen radikallerin matriks degradasyonu, kollajen depolanması, fibroblast proliferasyonu ve peribronşial fibrozisle hastalık tablosunu oluşturduğu bilinmektedir [10]. Aynı mekanizmaların PİBO'da da etkili olabileceği düşünülmektedir.

Deneyssel olarak akciğer nakli sonrası BO gelişen hayvan modellerinde İL-17 sekresyonunda artış ve Treglerde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu tablo PİBO'da da etkili olabileceğini öne süren yayınlar bulunmaktadır [11].

Son yıllarda inflamazom ve İL-18 yolağının interstisyel akciğer hastalığı, astım ve akciğer fibrozisi patogeneğinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir [12-14]. İL-18, İL-1 ailesi sitokin grubundan olup İFN- γ salınımını indükte eden faktör olarak tanımlanmaktadır. [15]. İL-18 makrofajlar ve dendritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerden salgınır, immün yanıtları module ederek viral ve bakterial ajanlara karşı konak yanıtı oluşturur [16, 17].

Ortamdaki sitokin milieusuna göre Th1 veya Th2 yanıtını stimule eder [18]. İL-18 ortamda İL-12 varlığında aktive olup patojenlerin lenfositler aracılığı ile öldürülmesinde ve İFN- γ üretimini indükleyip antiviral immüniteyi sağlayarak patojenlerin temizliğinde görev alır [18]. İL-18 eksikliğinin influenza enfeksiyonunda akciğerlerden virüsün gecikmiş

temizlenmesi ve CD8 T lenfositlerden azalmış sitokin salınımı ile ilgili olduğu gösterilmiştir [19].

Astımlı çocukların serum İL-18 düzeylerinin belirgin olarak yüksek olduğu ve İL-18 düzeyinin hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [14]. Fulminan viral hepatitli çocuklarda İL-18BP yokluğunda İL-18'in artmış NK hücre aktivitesine ve hepatosit hücrelerinde kontrolsüz ölüme yol açtığı ve mortal sonuçlara neden olabileceği gösterilmiştir [20].

PİBO'da İL-18 ile ilgili daha önce yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Çoğunlukla viral enfeksiyonlardan sonra ortaya çıkan PİBO tablosunda İL-18 yolağının önemli rol oynayabileceği düşünülmüştür. PİBO ile takipli çocuk hastaların ve kontrol grubunun serum kaspaz-1/İL-18/İL-18BP/İL-18R, İNF- γ düzeylerinin ölçülmesi planlandı. PİBO gelişiminde İL-18 yolağının etkisini sağlıklı kontroller ve influenza gibi başka viral ajanlarla enfeksiyon geçirip PİBO olmayan hastalarda karşılaştırması planladı. İL-18 yolağının etkili bulunması haline ileride tedavide kullanılabilecek yöntemler açısından daha ileri çalışmalar yapılması planlanabilir. Çalışmamızda PİBO ile takipli hastaların tanı ve tedavilerine katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

Çalışmanın birincil amacı çocuklarda PİBO gelişime İL-18 yolağının etkisinin araştırılmasıdır. Daha önce Dünya'da ve ülkemizde böyle bir çalışma yapılmamıştır.

Çalışmanın ikincil amacı PİBO gelişiminde İL-18 yolağının etkili olduğu saptanırsa hastalığın tedavisine katkı sağlayacak ileri çalışmalara öncülük edilmesi planlanmıştır.

Çalışmanın hipotezi

H0: Çocuklarda PİBO gelişime İL-18 yolağının etkisi yoktur

H1: Çocuklarda PİBO gelişime İL-18 yolağının etkilidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Postenfeksiyöz Bronşiolitis Obliterans

Bronşiolitis obliterans (BO), küçük iletilci hava yollarını tutan fibrozis ile karakterize, hava yolu daralmasına veya tam obstrüksiyona yol açan patolojik bir durumdur [1, 21-23]. BO'lu hastalar, değişken bir seyir ve sonuçla geri dönüşü olmayan hava yolu tıkanıklığı semptomları ile başvururlar. BO, hava yolu patojenleri, inhalasyon yaralanması veya hava yolu epitelinde immün aracılı hasarı içeren çeşitli tetikleyici faktörler gibi nedenlerle alt solunum yollarında oluşan hasar sonucunda ortaya çıkar. Çocuklarda BO'nun en sık nedeni postenfeksiyöz bronşiolitis obliterans (PİBO)'dur [24].

Postenfeksiyöz bronşiolitis obliterans nadir görülen, ağır seyirli, kronik bir akciğer hastalığıdır [2]. Genellikle ağır bir alt solunum yolu enfeksiyonu sonrasında ortaya çıkar ve kliniği değişken olabilir. Dünya'nın farklı bölgelerinden PİBO tanılı çocuk hastalar bildirilmiş olmakla birlikte gerçek sıklığı bilinmemektedir [5, 25-29]. Altta yatan immünolojik mekanizmalar net olarak bilinmediği için günümüzde etkili bir tedavisi yoktur.

2.1.1. Tarihçe

Bronşiolitis obliteransın histopatolojik özellikleri ilk defa 1901 yılında kuru öksürük ve dispne şikayeti olan hastaların değerlendirildiği bir seride tanımlanmıştır [2]. 1941 yılında 42 000 otopsinin değerlendirildiği bir seride yalnızca bir BO ile uyumlu bulgusu olan vaka tespit edilmiştir. 1988 yılında 2897 otopsi ve 244 biyopsi ve lobektomi örneğinin incelendiği bir seride histopatolojik olarak 19 BO olgusu saptanmıştır [2, 30].

Yıllar içinde çeşitli enfeksiyonlardan sonra tanımlanan BO olguları artmış ve ilk defa 1979 yılında etyolojide en sık etken olarak görülen adenovirüs enfeksiyonu sonrası BO olgusu Arjantin'den yayınlanmıştır [31]. Sonraki yıllarda çeşitli ülkelerden bildirilen olgular artmakla beraber bu alanda birçok çalışma ve araştırma yapılmaya başlanmıştır.

2.1.2. Epidemiyoloji

Postenfeksiyöz bronşiolitis obliterans nadir bir hastalık olduğu için ve ulusal ya da uluslararası hasta kayıt sistemleri olmadığı için gerçek hasta sayısını bilmek veya sıklığını

hesaplamak mümkün değildir. Yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmalarda bronşiolit nedeniyle hastaneye yatırılan infantların %1’den azında ortaya çıkan bir sekel olduğu bildirilmiştir [24, 32, 33]. Özellikle bebeklerde ve küçük çocuklarda asemptomatik viral taşıyıcılığın olması yanı sıra tanı konulmayan viral solunum yolu enfeksiyonlarının da sık olması nedeni ile PİBO’nun gerçek insidansını belirlemek ile zordur [24].

Özellikle Latin Amerika’dan 700’den fazla olgu bildirilmiş olup prevalansın Dünya’nın diğer bölgelerine göre daha sık olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, adenovirüs ve diğer patojenlerden sonra görülen PİBO vakaları, Dünya genelinde değişen çevresel maruziyetler ve genetik alt yapıya bağlı olarak Çin, Tayvan, Malezya gibi ülkelerden de bildirilmiştir [3, 34, 35].

2.1.3. Etiyoloji

İnfluenza, parainfluenza, respiratuar sinsityal virüs, suçiçeği, kızamık, human metapnömovirüs, mikoplazma pnömonia, bordetella pertusis, klamidyia pnömonia, tüberküloz, insan immün yetmezlik virüsü ve COVID-19 sonrası PİBO olguları bildirilmiş olmakla beraber geçirilmiş adenovirüs enfeksiyonu en sık bildirilmiş nedendir [1, 24].

Adenovirüs enfeksiyonunun PİBO gelişimdeki rolü çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Özellikle 3, 5, 7 ve 21 serotiplerinin ağır akciğer hasarına ve PİBO gelişimine neden olduğu bildirilmiştir [2, 36].

Virüslerin adaptif mekanizmalarının zaman içinde değişmesi ve zamanla konağın bu ajanlara değişen yanıtları adenovirüslerin akciğerlerde ortaya çıkardığı değişikliklerin yıllar içinde değişmesine neden olmuştur [1]. Farklı zamanlarda farklı ülkelerden yapılan çalışmalarda adenovirüs serotipleri farklılık göstermekle birlikte etyolojide hala en önemli etken olarak yerini korumaktadır.

2.1.4. Patoloji

Bronşiyolit, bronşiyollerin iltihabı demektir. Bronşiyoller, kıkırdak halkaların olmadığı ve artmış düz kas duvar hücreleri ile karakterize küçük hava yollarını ifade eder. Terminal bronşiyollerle biten bronşiyollerin ilk 10-12 alt dallanması, trakea ve bronşlarla birlikte iletken hava yollarını oluşturur ve gaz alışverişine katılmaz. Son 6-7 dallanma olan daha

distal bronşiyoller, duvarlarında alveollere sahip oldukları ve gaz alışverişine katıldıkları için “solunum bronşiyolleri” olarak adlandırılırlar [22, 24].

Bronşiolitis obliterans, respiratuar ve terminal bronşiyol lümenlerinin inflamatuar doku ve fibrozis tarafından kısmen veya tamamen tıkanması olarak tanımlanır [2]. Histopatolojik olarak bronşiolitis obliteransın peribronşiyal fibrozisle karakterize ‘konstriktif tip’ ve inflamatuar granülasyon dokularının intraluminal polipoid yapılar ile hava yolu obstrüksiyonuna neden olan ‘proliferatif tip’ olmak üzere iki farklı tipi bulunmaktadır [37]. PİBO’nun tipik özelliği olan konstriktif bronşiyolit, alveolar kanallar ve alveolleri tutmaksızın iletili solunum bölgesindeki bronşiyollerde izole olma eğilimindedir. Submukozal fibroze sekonder bronşiyol duvar kalınlaşması ile karakterizedir. PİBO’da bronşiyoller farklı derecelerde etkilendiği için patolojik bulgular değişken olabilir. Aslında, ismine rağmen, BO’da hava yolu lümeninin tam obliterasyonu oldukça nadirdir [38].

Bronşiyollerdeki patolojik değişiklikler alveolar kanallara ve alveollere kadar uzanabilir, bu da bronşiolit obliterans organize pnömoni (BOOP) ve son yıllarda kriptojenik organize pnömoni (COP) olarak da adlandırılan paternle sonuçlanır. Benzer şekilde, küçük hava yollarını etkileyen bronşiyolit, daha proksimal bronşlarda bronşektaziye yol açan patolojik değişikliklere yol açabilir veya bunlarla ilişkili olabilir. Sonuç olarak, konstriktif bronşiyoliti içeren ancak bununla sınırlı olmayan birçok bronşiyolar patoloji spektrumu olabilir [24].

Küçük hava yolları tutulumuna ek olarak, bronş epitelinde hipertrofi veya kalınlaşma ile birlikte büyük ve orta büyüklükteki hava yollarında da anormallikler görülebilir. Peribronşiyal boşluğa uzanan duvarın hücresel infiltrasyonu, duvarın kas ve elastik dokusunun yıkımı ve düzensizliği ve duvarın fibrozisi ile daha şiddetli etkilenen hava yollarında bronşektazi gelişir. Nadiren fibröz membranlar, ana bronş dallarının lümenlerini tıkar [39].

İntratrakeal olarak canine adenovirus Tip 2 inoküle edilen genç av köpeklerinin akciğer dokuları 1-26 gün sonra virolojik, histolojik, immünoperoksidaz ve ultrastrüktürel yöntemlerle incelenmiş, inokülasyondan 8 gün sonra akciğerlerde viral yükün azaldığı saptanmıştır. Viral antikorların ise ikinci günden sonra giderek artarak siliyer olmayan bronşiyol epitel hücreleri, bronşiyoller, bronşlar ve trakeadaki mukoza hücrelerinde ve ayrıca bronşiyal ve trakeal submukozal bez epitel hücrelerinde bulunduğu ultrastrüktürel ve

immünoperoksidaz teknikleri ile gösterilmiştir [40]. Üçüncü gün alınan akciğer biyopsi örneklerinde bronş duvarları ve çevreleyen interalveolar septumda kalınlaşma ve alveolar boşluklarda hücre birikimi gözlenmiş, beşinci günde mononükleer inflamatuvar hücrelerden oluşan bağ dokusunun bronşiyol lümenine doğru polipoid çıkıntı yaptığı, sürecin ilerleyerek devam ettiği ve yirmi altıncı günde terminal bronş lümenin bağ dokusu ile kısmı ya da tam obstrükte olduğu ve bronş çevresinde düz kas artışı gözlenmiştir [40]. Sonuç olarak bu çalışma köpeklerde deneysel canine adenovirus Tip 2 enfeksiyonunun şiddetli nekrotizan bronşit, bronşiolit ve ardından BO gelişimi ile sonuçlandığını göstermiştir.

Postenfeksiyöz bronşiolitis obliteransta altta yatan moleküler mekanizmaların temelini anlamanın önündeki en büyük engel, özellikle adenoviral enfeksiyonu takiben tekrarlanabilir bir hayvan modelinin oluşturulamamasıdır. Böyle viral kaynaklı bir model mevcut olmamasına rağmen, Yin ve arkadaşları, aerosolize nitrik asit tedavisine tek sefer maruz bırakılan farelerin, 28 gün içinde çeşitli matriks metalloproteinaz seviyelerinin akciğer dokusunda ve bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında 28 günden daha önce arttığını göstermiştir. Patolojik sürecin gelişimindeki rollerini ortaya koyarak BO'nun tipik bulgularını gösterdiğini bildirmişlerdir [41].

Akciğer biyopsileri, BO tanısı için altın standart olarak tanımlanmaktadır. Tipik olarak, akciğer biyopsilerinde doku *remodeling*i, küçük hava yollarının fibrozisi ve hava yolu obstrüksiyonu ile ilerleyici inflamatuvar yanıt belirtileri bulunur. Ancak, akciğer parankiminde hava yolu tutulumunun heterojen dağılımı ve hastalardaki kronik inflamasyonun değişkenliği nedeniyle, uygun biyopsi örnekleri alınamayabilir ve bu durum tanısal duyarlılığı azaltabilir [42].

Sonuç olarak, BO tanısında konstriktif bronşiyolitinin fizyolojik sonucu olan hava akımı obstrüksiyonunun klinik olarak tespit edilmesi tanı için akciğer biyopsisinden daha çok katkı sağlar.

2.1.5. Risk faktörleri

Çocuklarda PİBO gelişiminde en önemli risk faktörü adenoviral alt solunum yolu enfeksiyonu olarak bildirilmiştir. Adenovirüs enfeksiyonunun influenza, respiratuvar

sinsityal virüs, parainfluenza ve diğer solunum virüslerinden daha fazla PİBO riski taşıdığı gösterilmiştir [5].

Castro-Rodriguez ve arkadaşları prospektif olarak 5 yıl boyunca 45 adenoviral pnömoni geçiren infanti izledikleri çalışmada solunumsal tedavi ihtiyacının (yoğun bakım yatışı, mekanik ventilasyon, oksijen desteği, sistemik steroid ve beta-2 agonist) daha fazla olduğu grupta PİBO gelişimini daha fazla saptamıştır [27].

Adenoviral pnömoni sonrası gelişen BO'lu 415 çocuğun retrospektif olarak değerlendirildiği başka bir çalışmada 30 günden fazla hastane yatışının, multifokal pnömoni ve hiperkapninin BO için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir [25]. İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacının üç yaşın altındaki çocuklarda enfeksiyondan sonra BO için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [43]. İnvaziv mekanik ventilasyon kullanımı çocuklarda ciddi akciğer hastalığını gösterirken; aynı zamanda kaçınılmaz olarak mekanik akciğer hasarına da neden olur. Her iki durum da BO için risk oluşturabilir.

Adenoviral pnömoni geçirip BO gelişen 20 çocuk ve gelişmeyen 46 çocuğun karşılaştırıldığı bir başka çalışmada persistan vizing ve solunum yetmezliği varlığının BO gelişiminde en önemli risk faktörü olduğu saptanmıştır [44].

Risk faktörleri arasında genetik yatkınlık ve immün disregülasyon varlığı da yer almaktadır. Giubergia ve arkadaşlarının sağlıklı kontroller ile PİBO'lu hastaları karşılaştırdıkları çalışmasında, PİBO'lu hastalarda Mannoza Bağlayıcı Lectin 2 (MBL2) geninde polimorfizm sıklığının arttığı bildirilmiştir [45]. MBL2'deki bazı varyantlar, doğal bağışıklıkta çok önemli bir rol oynayan ve dolaşımdaki bir plazma proteini olan MBL'nin yetersizliğine yol açar. MBL yetersizliğinin respiratuar sinsityal virüs, influenza ve adenovirus gibi ciddi solunum yolu viral enfeksiyonlarına yol açtığı gösterilmiştir [24].

Akciğer veya kök hücre transplantasyonunu sonrası BO'ya yol açan moleküler mekanizmalardan bazılarının PİBO ile benzer sonuçlara neden olabileceği öne sürülmüştür. Akciğer ve kemik iliği nakli alıcılarında çeşitli genetik polimorfizmler ve gen ekspresyonu değişikliklerinin transplantasyon sonrası bronşiolit obliterans sendromu (BOS) riskinin artmasıyla bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Sekiz sitokin geninde, yedi doğal immünite ilişkili gende ve bir onarım geninde 40'tan fazla farklı genetik polimorfizmin akciğer

transplantasyonundan sonra BOS veya allogreft fibrozisi gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [46, 47]. NOD2/CARD15 varyantlarına sahip kök hücre alıcılarında, bu varyanta sahip olmayan alıcılara göre kök hücre nakli sonrasında BO geliştirme riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur [48, 49]. Ancak PİBO popülasyonunda bugüne kadar yapılan genetik yatkınlık çalışmaları kısıtlıdır.

Kötü hijyenik koşullar, yüksek viral prevalans, düşük sosyo-ekonomik durum, kapalı alanlarda sigara içme ve aşırı kalabalık viral hastalıkların, özellikle adenovirüslerin bulaşmasını kolaylaştırarak PİBO gelişim riskine katkıda bulunur [1].

İrk da PİBO için predispozan bir faktör olarak öne sürülmüştür [1]. PİBO'nun güney yarımkürede, özellikle Yeni Zelanda, Arjantin, Brezilya, Şili ve Uruguay gibi ülkelerinde daha yaygın olduğunu öne sürülmüş olsa da, Kanada, Türkiye, Güney Kore ve Tayvan gibi kuzey yarımkürede yer alan ülkelere giderek artan sayıda hastalar bildirilmektedir. Arjantin'de yapılan bir araştırmada PİBO geliştiren çocuklarda HLA DR8-DQB1030 haplotipinin daha sık olduğu ve Güney Amerika ülkelerinde PİBO'nun daha sık görülmesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir [39].

Viral enfeksiyonlara yatkınlık oluşturabilecek sitokinlerin veya diğer immünolojik biyobelirteçlerin kişisel yanıtlarının araştırılması, viral enfeksiyonlarla ilişkili olabilecek disregülasyonların anlaşılmasında yararlı olabilecektir. Örneğin NF- κ B'nin ana negatif düzenleyicisi olan I κ B α 'yı kodlayan NFKBIA promotör bölgesinde var olan polimorfizmler çocuklarda çeşitli solunum yolu hastalıkları ile ilişkili bulunmuştur [50].

Bronşiolitis obliterans gibi fibrotik süreçlere yol açan moleküler mekanizmalarla ilgili bilgilerin artırılması için immün yanıtların up ve down regülasyonunda yer alan genler ile ilgili daha fazla çalışma yapılması gereklidir [24].

2.1.6. Klinik bulgular

PİBO tanılı hastalarda daha önce sağlıklı olduğu bilinen çocuğun hastane yatışına ve/veya şiddetli ve uzun süreli solunum semptomlarına yol açan ciddi bir solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü bulunur. Birçok hastada yoğun bakım yatışı ve ventilasyon ihtiyacı gerektiren ciddi yaygın akciğer hastalığı, hipoksemi bulguları ve uzun süreli hastane yatışı

vardır [4, 25]. Üç haftadan uzun sürede iyileşmeyen bronşiolit tablosu olan çocuklarda BO'nun akla getirilmesi gerekir [2].

Taburcu olduktan sonra bile birçok hastada solunum şikayetleri, tekrarlayan enfeksiyonlar devam eder ve solunum yolu hastalıklarının geç düzeldiği görülür. Şiddetli alt solunum yolu enfeksiyonunu takiben persistan vizing, hırıltı, öksürük ve solunum iş yükünün artmış olması tipik olarak görülen bulgulardır. Hastaların akciğer oskültasyonunda yaygın olarak ronkus ve raller duyulabilir [8]. Bazı hastalarda azalmış ve farklı havalanma bulguları da olabilir [24]. Göğüs ön arka çapında artış izlenebilir.

2.1.7. Tanı

Post enfeksiyöz bronşiolit obliterans tanısı genellikle klinik bulgular, solunum fonksiyon testleri ve radyolojik bulguların bir araya getirilmesi ile konulur.

Altın standart tanı testi akciğer biyopsisi olmasına rağmen, hastanın öyküsündeki risk faktörlerinin tanınması, sabit hava yolu obstrüksiyonu gösteren solunum fonksiyon testi sonuçları ve çeşitli derecelerde hava yolu obstrüksiyonu ve hava hapsi ile uyumlu mozaik perfüzyon paterni gösteren toraks bilgisayarlı tomografi (BT) bulgularının bir araya getirilmesi ile tanı konulur. Son yıllarda tanı için biyopsi yapılması önerilmemektedir [24].

Post enfeksiyöz bronşiolit obliterans tanısı yüksek şüphe gerektirir ve ne yazık ki semptomların ortaya çıkması ile tanı zamanı arasında önemli bir gecikme olabilir. Semptomların başlangıcından PİBO tanısına kadar geçen sürenin 15,4 - 87,6 ay arasında değiştiği bildirilmiştir [8, 26, 34]. Tanının gecikmesi daha ağır komplikasyonlara yol açabilir ve erken tanı ile akciğer hasarının şiddeti azaltılabilir [24].

Risk altındaki hastaların erken tanısını sağlamak amacı ile PİBO'lu hastalar için bir skorlama sistemi geliştirilmiştir. Skorlamada üç parametre kullanılır; 1) Hipoksemi ile birlikte tipik klinik PİBO öyküsü; 2) Adenoviral pnömoni/bronşiolit öyküsü; 3) Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (HRCT) mozaik patern varlığı. Çizelge 2.1'de PİBO skorlaması gösterilmiştir. Alınabilecek en yüksek skor 11 olup skorun 7'nin üzerinde olması PİBO için yüksek olasılığı göstermektedir [24].

Çizelge 2.1. PİBO skorlama sistemi

	Var	Yok
Tipik klinik öykü	4	0
Adenovirus hikayesi	3	0
HRCT’de mozaik patern	4	0

HRCT: Yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi

Son yıllarda PİBO tanısı iyi tanımlanmış kriterlerle koyulmakta ve hastalara biyopsi yapılmamaktadır. PİBO tanı kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

- 1) Alt solunum yolu enfeksiyonu öyküsü,
- 2) Akut olaydan sonra fizik muayene ve/veya solunum fonksiyon testleri (eğer uygulanmışsa) ile tanımlanan kalıcı hava yolu obstrüksiyonunun kanıtı. En az iki haftalık sistemik steroid ve bronkodilatör tedavisine yanıt vermeyen hava yolu obstrüksiyonu,
- 3) Hiperinflasyon, ateletazi, hava yolu duvar kalınlaşması ve bronşektazi gibi obstrüktif akciğer hastalığının akciğer grafisi bulguları,
- 4) Akciğer tomografisinde hava hapsi ve mozaik patern varlığı,
- 5) Kistik fibrozis, bronkopulmoner displazi, immün yetmezlik, tüberküloz, şiddetli astım ve alfa-1 antitripsin eksikliği gibi diğer kronik akciğer hastalıklarının dışlanması [1].

Solunum fonksiyon testleri

Solunum fonksiyon testleri (SFT) PİBO tanısında, hastalığın şiddetini değerlendirmede hastaların uzun dönem izlemlerinde yardımcı olur. Hastaların büyük kısmı bebeklik döneminde olduğu için SFT yapılamayabilir.

Hastaların SFT değerlendirmesinde obstrüktif patern görülür. Akım volüm eğrisinde konkavite, zorlu ekspiratuar volüm 1. sn’de (FEV₁) azalma ve zorlu vital kapasitede (FVC) hafif azalma ve FEV₁/FVC oranında azalma gözlenir. Obstrüktif patern hafiften şiddetliye değişkenlik gösterebilir [5, 51]. Tipik olarak SFT’de bronkodilatör yanıtı olması beklenmez ancak hastaların çok az bir kısmında persistan şiddetli havayolu obstrüksiyonuyla birlikte bronkodilatör yanıtı görülebilir [24, 52]. Orta akım volümünün (FEF₂₅₋₇₅) öngörülenin %30’unun altında olmasının (FEF₂₅₋₇₅ < %30) PİBO için duyarlı bir ipucu olduğu gösterilmiştir [34].

Akciğer hacimlerinin değerlendirilmesi de tanıda yararlıdır. Toplam akciğer kapasitesi (TLC) genellikle normaldir. Artmış rezidüel hacim (RV), artan RV/TLC oranı ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ile belirgin hava hapsi görülür [53]. Hava hapsi ve hastalık şiddeti arttıkça TLC’de artış saptanabilir. Difüzyon anormallikleri daha şiddetli hastalıkta görülebilir [8, 24].

Radyoloji

Radyolojik görüntüleme PİBO tanısında önemli bir yere sahiptir. Akciğer grafisi normal olabileceği gibi peribronşiyal kalınlaşma veya havalanma artışı gibi spesifik olmayan bulgular saptanabilir. Atelektazi ve bronşektazi eşlik eden bulgular olabilir [1, 24].

Tanı için en duyarlı radyolojik görüntüleme yöntemi inspiryum ve ekspiryum fazlı çekilen HRCT’dir. Hem parankimal hem de havayolu anormalliklerini gösterir. En sık bulgu, azalmış vaskülarizasyon ile ilişkili düzensiz yamalı akciğer yoğunluğu alanlarının bir paterni olan mozaik perfüzyon paternidir [4]. PİBO’da tanısal özellik olan hava hapsi, akciğer ekspansiyonunun her iki solunum fazındaki görüntülerin karşılaştırılmasında daha iyi görülebileceği için ideal olarak hem inspirasyonda hem de ekspirasyonda görüntüler elde edilmelidir [24]. Geliştirilmekte olan tomografi teknikleri ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri ile tanıya katkı sağlamayı amaçlayan çalışmalar yapılmaktadır.

Akciğer sintigrafisi, segmenter, subsegmenter veya lobar paternli perfüzyon kusurlarını gösterir. Akciğer perfüzyon sintigrafisi akciğer grafisi ile karşılaştırıldığında, perfüzyon defektleri en fazla etkilenmiş olan bronş duvar kalınlaşması ve bronşektazi bölgelerine karşılık gelir. Akciğer perfüzyon sintigrafisi, bronkopulmoner anormalliğin yapısını tanımlamayamaz ancak lezyonun yaygınlığı, dağılımı ve şiddeti hakkında objektif bir değerlendirme sağlar [27].

Tipik klinik öykü ve spesifik radyolojik görüntülerin varlığı ile son yıllarda hastalara biyopsi yapılmadan tanı konulmaktadır. Radyolojinin tanıdaki yeri çok önemlidir.

2.1.8. Tedavi

Post enfeksiyöz bronşiolit obliteransta tedavi ile ilgili çalışmalar ve veriler sınırlıdır. Birçok çalışma verisi PİBO hastalarında akciğer hasarının immün aracılı olduğunu göstermektedir.

Bu nedenle, hastalığın gelişmesini önlemek veya tedavi etmek için verilen tedaviler immün yanıtı baskılamaya yöneliktir [2]. Genel olarak tedavi için lenfosit proliferasyonunu ve aktivasyonunu engellemek için anti-inflamatuar tedavi ve optimal destekleyici bakım planlanır [42]. Ancak hangi ajanın, ne zaman ve ne kadar süre kullanılacağı konusunda kesin veriler bulunmamaktadır [2].

Mevcut bilgilerin çoğu, akciğer ya da hematopoetik kök hücre nakli sonrası ortaya çıkan BOS'lu hastalarda yapılan çalışmalara dayanmaktadır. PİBO tedavisi ampiriktir ve kabul edilmiş bir tedavi protokolü yoktur. Bununla birlikte, BOS'ta az sayıda randomize plasebo kontrollü çalışma bulunmaktadır. Tedavi seçenekleri ile ilgili yayınların çoğunda hasta sayısı az, kontrol grubu eksik ve tedavi başlangıcında farklı hasta grupları bulunmaktadır [42]. Bu durum standart tedavi yaklaşımını güçleştirmektedir.

Destek tedaviler, eşlik eden komorbiditelerin yönetilmesi, daha fazla hava yolu hasarına katkıda bulunabilecek faktörleri azaltmak ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının önlenmesi, PİBO'lu hastaların tedavi yönetimi için çok önemlidir [24].

Postenfeksiyöz bronşiolitis obliteransın hem akut hem de kronik döneminde oksijenasyon ve ventilasyon desteği gerekebilir. İlk tetikleyici enfeksiyonu takip eden dönemde, hastalar ek oksijene, invaziv olmayan veya invaziv ventilasyona ve nadir durumlarda ekstrakorporeal membran oksijenizasyonuna (ECMO) ihtiyaç duyabilir. Hastalar pulmoner hipertansiyon gelişimi açısından takip edilmelidir [24].

Kronik gaz değişimi anormallikleri, artan solunum iş yükü ve hava yolu inflamasyonu nedeniyle, PİBO'lu hastalarda sıklıkla anormal büyüme, gelişme geriliği veya beslenme yetersizliği görülür. Bu durumlarda ağızdan, enteral tüp veya daha uzun süreli ihtiyaçlarda gastrostomi tüpü yoluyla beslenme desteği verilmelidir [24].

Daha fazla hava yolu hasarının önlenmesi için hava yolu inflamasyonunu tetikleyebilecek faktörlerin azaltılması gerekir. Hem aktif sigara kullanımı hem de ikinci el sigara maruziyetinden kaçınılmalıdır [24].

Kortikosteroidler, PİBO için en çok kullanılan anti-inflamatuar tedavidir, ancak etkinlik ve güvenliğini gösteren kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Tetikleyici akut enfeksiyon

döneminde kortikosteroid kullanımının PİBO gelişimi için bir risk faktörü olarak bildiren çalışmalar olmakla birlikte, tedavide en sık kullanılan ajan olmaya devam etmektedir [3, 5, 24, 54]. Fibrozis gelişimini sınırlamak amacıyla, PİBO tanısından şüphelenilir veya tanı konulursa erken dönemde yüksek doz pulse steroid kullanımı en çok tercih edilen tedavi yaklaşımıdır [24].

Azitromisin, kök hücre ve akciğer nakli sonrası BO ve diğer akciğer hastalıklarından elde edilen verilerle PİBO hastalarını tedavi etmek için sıklıkla kullanılır. Birçok solunum hastalığında hava yolu nötrofilisini, lokal İL-8 seviyelerini ve mikrobiyolojik yükü azaltmada bağışıklık sistemini düzenleyici etkileri olduğu gösterilmiştir. PİBO'lu hastalarda kullanımını destekleyen hiçbir kontrollü veri bulunmamaktadır. Sıklıkla steroidler ile birlikte kullanıldığı bildirilmiştir [55, 56].

Postenfeksiyöz bronşiolitis obliterans patogeneğinde rolü olduğu düşünülen bazı sitokinler tanımlanmıştır; bunlar arasında, inflamatuvar yanıt ve fibroblast üretiminde merkezi bir role sahip olabilen tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) bulunur [2, 57]. TNF- α blokeri (Infliximab) ile 8 yaşında bir erkek hastada kemik iliği transplantasyonundan sonra ortaya çıkan BO'nun başarılı bir şekilde tedavi edildiği bildirilmiştir [58]. Klorokin ve hidroksiklorokin gibi diğer antiinflamatuvar tedavilerin sınırlı hasta sayısı ile yapılan çalışmalarda veya vaka raporlarında nadiren başarılı sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir [34]. Başka immünsüpresif ajanların da steroid tedavisine yanıt vermeyen olgularda kullanıldığı bildirilmiş olsa da bu alanda randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır ve kanıtlar yetersizdir.

2.1.9. Postenfeksiyöz bronşiolitis obliteransta immünolojik çalışmalar

Postenfeksiyöz bronşiolitis obliteransta yapılan immünolojik çalışmalar sınırlı sayıda olup hastalığın immünolojik mekanizmaları net olarak ortaya koyulamamıştır. Bu alanda yapılacak çalışmalar ile hastalığın oluş mekanizması anlaşılabilir ve tedaviye yönelik hedef moleküller veya yollar tespit edilebilir. Çalışmamız bu açıdan literatüre önemli katkı sağlayacak güncel bir çalışmadır.

Postenfeksiyöz bronşiolitis obliterans hastalarda yapılan az sayıda çalışmada çeşitli sitokinler, immün hücreler ve proteinler değerlendirilmiştir.

Postenfeksiyöz bronşiolitis obliterans hastalarında Th1/Th2 yanıtlarını karşılaştıran bir çalışmada PİBO olan ve olmayan çocuk hasta gruplarında İL-4, İL-10 ve İFN- γ düzeylerinde farklılık saptanmamıştır. Ancak altta yatabilecek diğer immün mekanizmalar henüz aydınlatılamamıştır [7].

Hava yolu inflamasyonu ve solunum fonksiyon testlerini inceleyen başka bir çalışmada PİBO'lu hastaların bronkolaveolar lavaj örneklerinde artmış nötrofil hücresi, hafif lenfosit yüksekliği, transplantasyon sonrası görülen BO'dan farklı olarak aktif CD8 T hücre (CD3+, HLA-DR+) hakimiyeti ve CD4/CD8 oranının en düşük düzeyde olduğu gösterilmiştir [8].

Doğal immüitenin önemli bileşenlerinden olan insan- β defensin ve katelisidin düzeylerinin bu hastaların serumlarında artarak artmış inflamasyon yanıtına ve hava yolu hasarına neden olabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır [9].

Akciğer nakli sonrası görülen BO olgularında da benzer şekilde nötrofil hakimiyeti olduğu ve bu hastalarda nötrofiller tarafından üretilen matriks metalloproteinaz, kollajenaz, defensin ve serbest oksijen radikallerin matriks degradasyonu, kollajen depolanması, fibroblast proliferasyonu ve peribronşial fibrozisle hastalık tablosunu oluşturduğu bilinmektedir [10]. Aynı mekanizmaların PİBO'da da etkili olabileceği düşünülmektedir.

Deneyssel olarak akciğer nakli sonrası BO gelişen hayvan modellerinde İL-17 sekresyonunda artış ve Treg hücrelerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu tablonun PİBO'da da etkili olabileceğini öne süren yayınlar bulunmakla birlikte PİBO'lu hastalarda henüz bu alanda bir çalışma yapılmamıştır [11].

PİBO'lu hastalarda yapılacak immünolojik çalışmalar ile hastalık oluş mekanizması daha iyi anlaşılabilir, fibrozis gelişimindeki yollar belirlenip bu yollara yönelik geliştirilebilecek tedaviler ortaya koyulabilir.

2.2. İnflamazom

İnflamasyon, organizmalarda zararlı ajanlar tarafından tetiklenen hayati fizyolojik bir yanıttır. Vücut homeostazına karşı herhangi bir tehlike, lokal veya sistemik bir inflamatuvar yanıtın ortaya çıkmasına neden olur [59].

Doğal bağışıklık, kendini '*self*' (örneğin konakçı proteinler) kendinden olmayandan (örneğin mikroorganizmalar) ayıran ilk savunma mekanizmasıdır. Doğal bağışıklık, normal konak molekülleri, besinlerin içeriğindeki antijenler veya kommensal bağırsak florası gibi tehlikeli olmayan paternlere tepkisiz kalırken, patojenik mikroplar veya konakçıda ortaya çıkan hücrel stres sinyalleri gibi "tehlike" sinyallerini algılayan karmaşık bir sistem olarak immünolojik yanıtları ortaya koymaktadır [60].

Doğal bağışıklığın bir tehlike algılayıcısı olarak gördüğü işlevler, Matzinger'in adaptif immün sistem yanıtları için önerdiği "tehlike hipotezi" ile benzerlikler taşır [61].

Doğal bağışıklık sisteminin görevi, hem patojenik mikroorganizmalara hem de travma, kanser, iskemi ve metabolik bozukluklar gibi steril ajanlara bağlı tehlike sinyallerine karşı koruyucu bir yanıt oluşturmaktır. Doğuştan gelen bir inflamatuvar yanıt ortaya çıkaran faktörler, enfeksiyöz ajanların korunmuş bileşikler olan patojenle ilişkili moleküler paternler (PAMP'lar) ve hasarla ilişkili moleküler paternler (DAMP'lar) olarak sınıflandırılabilir. PAMP'lar ve DAMP'lar, doğal ve adaptif bağışıklık hücrelerinin giderek daha fazla çeşitlilik kazanan patern tanıma reseptörleri (PRR'ler) tarafından algılanırlar [60, 62] .

İnflamazom terimi, 2002 yılında Tschopp ve arkadaşları tarafından, inflamatuvar kaspazların aktivasyonuna aracılık eden, uyarılmış bağışıklık hücrelerinin sitozolünde bulunan yüksek moleküler ağırlıklı bir kompleksi tanımlamak için kullanıldı. Sonrasında her birinin yapısı benzersiz ve bir PRR ile hücre içi sitozoldeki PAMP ve DAMP'ları tanıyıp yanıt veren, birçok farklı inflamazom tanımlandı [63].

İnflamatuvar ligandın tanınması, sensör aktivasyonu, oligomerizasyon, bir pirin (PYD) ve bir kaspaz alım domaini (CARD) olmak üzere iki katlama domaininden oluşan ASC olarak bilinen bir adaptör proteinin oluşumuyla sonuçlanır. Bu domainler, ASC'nin inflamazom duyarlı molekülü ile kaspaz-1'in bağlanmasını sağlar. Katalitik olarak aktif bir proteaz olan kaspaz-1'in oluşur ve İL-1 β ve İL-18'in salınması sağlar ve litik bir hücre ölümü formu olan piroptozu indükler.

PRR'ler, makrofajlar, monositler, dendritik hücreler, nötrofiller, epitel hücreleri ve ayrıca adaptif bağışıklık sisteminin hücreleri dahil olmak üzere enfeksiyona karşı ilk savunma

hattındaki hücreler tarafından eksprese edilir. PRR'ler, hücre dışı ortamı ve PAMP'ların endozomal bölgelerini tanıyan Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) ve C tipi lektinleri (CTL'ler) içerir. Hücre içi nükleik asiti algılayan PRR'ler, sitozolik gözetimi sağlamak için RNA algılayan retinoik asitle indüklenebilir gen I (RIG-I; DDX58 olarak da bilinir) benzeri helikazlar (RLH'ler), RIG-I ve MDA5 ve DNA algılayan DAI ve absent in melanom proteini (AIM 2) ile birlikte çalışır [60].

PAMP'ların PRR'ler tarafından tanınması, hem yanıt veren hücrenin hem de etken mikroorganizmanın yapısına bağlıdır. Bununla birlikte, bu reseptörlerden gelen sinyal iletimi, genellikle proinflamatuvar sitokin/kemokin üretimini yönlendiren NF-kB ve AP 1 transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu ve tip I İFN bağlı antiviral yanıtları düzenlenmesine aracılık eden IRF transkripsiyon faktörü ailesinin üyelerini içeren ortak bir sinyal iletim yolağında birleşir.

Başka bir hücre içi PRR grubu ise, konakçı kaynaklı tehlike sinyallerini (tehlike ile ilişkili moleküler modeller, DAMP'ları) tanıyan NOD benzeri reseptörlerdir (NLR'ler). NLR'ler, insanlarda 22 ve farelerde daha çok sayıda gen içerir. NLR ailesi, genellikle C-terminal lösin açısından zengin tekrarlar (LRR'ler) ve N terminal kaspaz alımı (CARD) veya pirin (PYD) alanları ile çevrili bir santral nükleotit bağlama ve oligomerizasyon (NACHT) alanının varlığı ile karakterizedir [60].

İnflamazomların, patojenlere karşı konakçı savunmasında kritik rolleri bulunmaktadır. Ancak düzensiz inflamazom aktivasyonu, kanser, otoimmün, metabolik ve nörodejeneratif hastalıkların gelişimine neden olabilir. Bu nedenle, inflamazom yapısının ve yolağının sıkı kontrolü, bağışıklık sisteminin antimikrobiyal ve anti inflamatuvar immün yanıtlarını ortaya koymasını sağlarken aşırı doku hasarının önlenmesi için de çok önemlidir [63].

Bugüne kadar, inflamazom yapısını oluşturan beş reseptör protein tanımlanmıştır. Bu reseptörler nükleotid bağlama oligomerizasyon alanı (NOD), lösin açısından zengin tekrar (LRR) içeren protein (NLR) ailesi üyeleri NLRP1, NLRP3, NLRC4, AIM 2 ve pirindir. Bu yolaklar kanonik inflamazomlar olarak tanımlanır ve farelerde kaspaz-11'i ve insan hücrelerinde kaspaz-4 ve/veya kaspaz-5'i hedefleyen kanonik olmayan yolak ile tamamlanır. Bu yolakların ligandları ve aktivasyon mekanizmaları iyi bilinmektedir. Kaspaz-1

aktivasyonunu sağlayan NLRP6, NLRP7, NLRP12, RIG-I ve İFN- γ ile indüklenabilir protein 16 (IFI16) gibi daha az bilinen başka yollar da mevcuttur [64, 65].

2.2.1. Kaspazlar

Kaspazlar, aktif bölgelerinde katalitik sistein rezidüleri bulunan, substrattaki aspartik asit rezidüsü ile etkinleşerek peptit bağlarını hidrolize eden endoproteaz enzimleridir [66]. Kaspaz aracılı substrat proteolizi, programlanmış hücre ölümü, farklılaşması ve hücre proliferasyonunu düzenleyen kritik sinyal kaskadlarının aktivasyonu veya inaktivasyonu ile sonuçlanır [67]. Kaspazlar apoptotik (kaspaz-2, 3, 6, 7, 8, 9 ve 10) ve inflamatuvar aracılı (kaspaz-1, 4, 5, 11 ve 12) olarak gruplandırılırlar [68]. Kaspaz-1, inflamazom yoluyla aktive olan, ilk ve en kapsamlı olarak incelenen inflamatuvar kaspazdır. İnflamazom, enfeksiyonlara veya hücre hasarlarına karşı inflamatuvar yanıtı başlatmayı amaçlayan sitozolik bir multiprotein kompleksi oluşumdur. Bu yolda kaspaz-1 aktive olur ve bunun sonucunda İL-1 β ve İL-18 gibi kaspaz-1 hedef moleküllerinin aktif formları oluşturulur [69].

Kaspazlar, bir amino terminal öndizisi ile inaktif prekürsör olarak eksprese edilirler [70]. Öndizi, ölüm efektör domaini (DED) veya CARD gibi homotipik protein-protein etkileşimi alanlarından oluşabilir. DED ve CARD, altı anti-paralel α -heliksten oluşan ölüm domaini (DD) katlanma protein ailelerini içerir [71]. Aile üyeleri, zorunlu olmamakla birlikte, aynı ailenin üyeleriyle etkileşebilir ancak, farklı bir ailenin üyesine bağlanmazlar. İlginç olarak DD katlanma bölgesi yalnızca apoptoz ve inflamasyon ile ilgili proteinlerde bulunur, bu da her iki yol arasında özel ve büyük olasılıkla evrimsel olarak korunmuş bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir [71].

Uzun prodomainlere (kaspaz-2 ve kaspaz 8-10) sahip apoptotik kaspazlar, ölüm sinyallerine DD katlanma aracılı düzenek tarafından makromoleküler komplekslere ve ardından kendi kendine aktivasyona tepki verebildikleri için yukarı akış veya başlatıcı kaspazlar olarak adlandırılırlar. Başlatıcılar etkinleştirildikten sonra, yalnızca bir DD katlanma alanı olmayan, kısa prodizileri içeren aşağı akış veya efektör kaspazları (kaspaz-3, kaspaz-6 ve 7) işler ve etkinleştirir. Buna karşılık, aktive edilmiş efektör kaspazlar, çok sayıda substratın bölünmesi yoluyla hücre ölümünü gerçekleştirirler. Etkinleştirilmesi için proteolitik işlem gerektiren efektör kaspazların aksine, kaspaz-9 gibi yukarı akış kaspazları proteolitik bölünme olmadan da aktive olabilir [71, 72].

Apoptotik kaspazlar her yerde eksprese edilirken, kaspaz-14'ün ekspresyonu cilt gibi tabakalı epitel ile sınırlıdır. Kaspaz-14, kornifiye zarfın düzgün oluşumu için gerekli olan ve böylece deri hücrelerini UVB ışınlarından ve su kaybından koruyan pro-fillagrin'in parçalanması gibi çok özel bir işlevi vardır [73-75].

Diğer tüm kaspazlar (kaspaz-1, 4, 5, 11, 12) inflamatuvar kaspazlar olarak adlandırılırlar. Aynı kromozomal lokustan kopyalanırlar, bir amino terminal CARD içerirler ve proinflamatuvar sitokinler olan proİL-1 β ve proİL-18'in aktivasyonunun düzenlenmesi yoluyla inflamasyona dahil olurlar [76, 77]. Kaspaz-12'nin, katalitik aktivitesi yoktur, kaspaz-1'i inhibe eder ve farelerde kaspaz-12 ablasyonu sepsise karşı direnç sağlar [78, 79]. Ancak endoplazmik retikulumun da stres kaynaklı apoptozda rol oynadığına dair kanıtlar da mevcuttur [80].

2.2.2. İnflamatuvar kaspazların aktivasyon mekanizması

İnflamatuvar kaspazların aktivasyon mekanizmaları, iyi karakterize edilen apoptotik kaspazlarınkilerle güçlü benzerliklere sahiptir [81]. Son yıllarda özellikle kaspaz-1 ve kaspaz-11'in aktivasyon mekanizmalarını inceleyen birçok çalışma yayınlamıştır [82-85]. İnflamatuvar kaspaz proteaz fonksiyonunun aktivasyonu için en az iki adımın kritik olduğu gösterilmiştir. İlk olarak, iki kaspaz monomerinin katalitik birimi, iki büyük ve iki küçük alt birim içeren tam proteazı oluşturmak için dimerize olmalıdır. İkinci adım, her bir monomerin proteaz alanı içindeki kaspazın otomatik bölünmesidir [82].

Dimerizasyon

İnflamatuvar kaspazların, proteaz aktivitesi için dimerizasyon gerekir. Dimerizasyon, her bir monomerin proteaz alanlarında meydana gelir. Dimerizasyon, enzim aktif bölgesi de dahil olmak üzere, tam kaspaz katalitik alanını (dimerin her bir monomerinde beş α sarmalı arasına sıkıştırılmış altı sarmallı bir β -yaprak çekirdeğinden oluşan) oluşturmak için her bir monomer proteaz alanında yapısal bir değişikliğe neden olur. Kaspazların aktif bölgesi, büyük ve küçük alt birimleri kapsayan beş döngüden [birinci monomerin ilk dört döngüsü (L1-4) ve ikinci monomerin ikinci döngüsü (L2')] oluşur [81, 86].

Aktif L1, β yaprak 1'i (β 1) sarmal 1'e (H1) bağlar ve alt bölge 1'i (S1) substrat bağlama cebini oluşturur [87]. Bu bağlayıcı cep, katalitik histidinin (H237) doğru hizalanmasını sağlayan substrat aspartik veya glutamik asit ile etkileşime giren bir arginin kalıntısını (insan kaspaz-1'de R179) içerir [81, 87]. L2 (β 4 ila β 5), katalitik sistein ve domainler arası bağlayıcı (IDL) içerir. L3 (β 5 ila H4), alt tabaka bağlama oluğunu oluşturur. L4 (β 6 ila H5), S3 cebini oluşturur ve substrat P1 aspartik asidi bağlayan kritik bir arginin (insan kaspaz-1'de R341) içerir. Dimerizasyon üzerine, inflamatuvar kaspazların aktivitesi, hem IDL hem de CARD domaini bağlayıcısı (CDL) içindeki çoklu spesifik kaspaz bölünme bölgelerinde kaspazın kendi kendine bölünmesiyle düzenlenir [81].

Otomatik işleme

Sıklıkla kaspaz bölünmesinin kaspaz aktivasyonu ile eş anlamlı olduğu varsayılır, ancak bu, tüm kaspazlar ve bölünme olayları için geçerli değildir.

IDL bölünmesi inflamatuvar kaspazlar-1 ve 11 ve apoptotik başlatıcı kaspazlar-8 ve 10 dahil olmak üzere spesifik kaspazların aktivitesini artırır ancak bu durum tüm kaspazlar için geçerli değildir [85, 88]. Örneğin, apoptotik başlatıcı kaspaz-9'un IDL otomatik işlemesi başlangıçta proteaz aktivitesini arttırırken, sonunda kaspaz-9 proteaz fonksiyonunu sonlandırır. Bu durum, kaspaz-9 IDL bölünmesi ile kaspaz-9 aktivasyon platformunun (apoptozom), sitozolde kararsız olan ve stabil olmayan kaspaz-9 dimerlerinin parçalanmalarını arttırması nedeniyledir [89].

CDL otomatik işlemesi ayrıca kaspaz aktivitesini modüle edebilir. Örneğin, CDL'deki kaspaz-1 otomatik işlemesi, kaspaz-1 aktivitesini inhibe eder [84]. Bu örnekler, otomatik işlemenin kaspaz aktivitesi için her zaman gerekli olmadığını ve her zaman kaspazları aktive etmediğini göstermektedir.

Substrat tanıma

Kaspazlar tipik olarak bir substrat içindeki bir tetrapeptit dizisini tanır ve sistein nükleofilik saldırı ile bölünmeye aracılık eder. [90]. Her kaspaz monomeri, en az dört alt bölgeden (S1-4) oluşan bir substrat bağlama cebine sahiptir. Her alt bölge, kaspazın tetrapeptit özgülüğünü belirlemek için, substrat pozisyonları 1-4 (P1-P4) olarak tanımlanan, substrat

içindeki bir amino asidi tanır [91]. S1, yüksek oranda korunmuş iki arjinin kalıntısından (insan kaspaz-1'de R179 ve R341) ve bir glutaminden (Q283) oluşur. Bir glisin omurgası (insan kaspaz-1'inde G238) ve katalitik sistein (C285) bir oksianyon deliği oluşturur [92].

Oksianyon deliği, kaspaz proteolizi sırasında oluşan tetrahedral ara anyonu stabilize eder. S1 bağlama cebi, bağlama oluğunun yüzeyinde P1 aspartatı barındıran bir boşluk oluşturur. P1'deki aspartat gereksinimi genellikle kaspazlarda korunsa da, bazı kaspazlar, etkinliği azalmış olsa da bir P1 glutamik asit veya fosfoserin kalıntısından sonra da bölünebilir [93]. Substrat özgüllüğü, S2-4'teki amino asit tercihlerinden etkilenir [82, 91].

Substrat özgüllüğü konusunda S1 alt bölgesi, S2-4 alt bölgelerinden daha az kısıtlayıcıdır ancak aynı zamanda kaspaz bölünme bölgesinin özgüllüğüne de katkıda bulunur. S1 alt bölgesi, substrat bölünme bölgesinin C-terminal ucundaki P1 kalıntısını tanır ve kaspaz substrat bağlama cebinin substrat bölünme bölgesine doğru hizalanmasını kolaylaştırır. Kaspazlar, P1 pozisyonundaki küçük amino asit kalıntılarını (örneğin, glisin, alanin, serin) tercih eder, ancak daha büyük aromatik kalıntılar fenilalanin ve tirozin de tolere edilebilir [94]. Bu pozisyonda en az tolere edilen amino asitler prolin ve polar amino asitlerdir.

İnflamatuvar kaspazlar, substratlardaki bölünme bölgeleri için benzer, ancak aynı olmayan tercihlere sahiptir. İnflamatuvar kaspazlar için por oluşturan protein gasdermin D (GSDMD), İL-1 sitokinleri (pro-İL-1 β , pro-İL-18, pro-İL-37 ve İL-1a) ve cGAS dahil olmak üzere çeşitli substratlar tanımlanmıştır [95, 96].

2.2.3. Kaspaz-1

Kaspaz-1, proinflamatuvar sitokinler olan proİL-1 β ve proİL-18'i aktive eden, doğal bağışıklıkta ve birçok önemli inflamatuvar hastalıkta temel bir rol oynayan bir proteazdır. Kaspaz-1, çeşitli eksojen ve endojen stres faktörlerine yanıt olarak bir araya gelen farklı inflamazom komplekslerinde aktive edilir [75].

Kaspaz-1'in NF- κ B'nin aktivasyonu, membran onarımının indüklenmesi ve belirli proteinlerin geleneksel olmayan salgılanmasının düzenlenmesi yoluyla hücre sağkalımını desteklediğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Bununla birlikte, kaspaz-1'in birkaç farklı ve kısmen karşıt yolları düzenleyerek doğal ve adaptif immünolojik savunma

mekanizmalarına, onarıma ve patolojik durumlara katkıda bulunduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır [75].

Kaspaz-1'in doğal bağışıklık sistemindeki rolünün sitokin olgunlaşma işlevinden çok daha fazla olduğu ve kaspaz-1'in aktivasyonunun, stres sırasında, birçok hücrel fonksiyonu düzenlediği gösterilmiştir [97].

Kaspaz-1, keratinositler, astrositler, hepatositler ve kardiyomiyositler gibi birçok immün olmayan hücre tipinde de aktive edilir; bu hücrelerde önemli bir seviyede IL-1 β ve -18 üretiminin olmaması kaspaz-1'in alternatif fonksiyonları olabileceğini düşündürmektedir [98, 99]. Ayrıca kaspaz-1, sitoprotektif yanıtların, doku onarımının ve hücre ölümünün düzenlenmesi yoluyla hücrel stres yanıtlarında da görev yapmaktadır [100, 101]. Kaspaz-1'in bu fonksiyonları özellikle hücre ve doku stresinin veya hasarının organlarda DAMP salınımı için ana kaynak olabileceği hepatosit, nöronlar ve kardiyomiyositler gibi epitel hücrelerinde önemli olabilir [99, 102]. Bu tip hücrelerdeki kaspaz-1'in hem steril hem de enfeksiyöz uyarılara karşı inflamatuvar yanıtların önemli bir itici gücü olduğu düşünülmektedir.

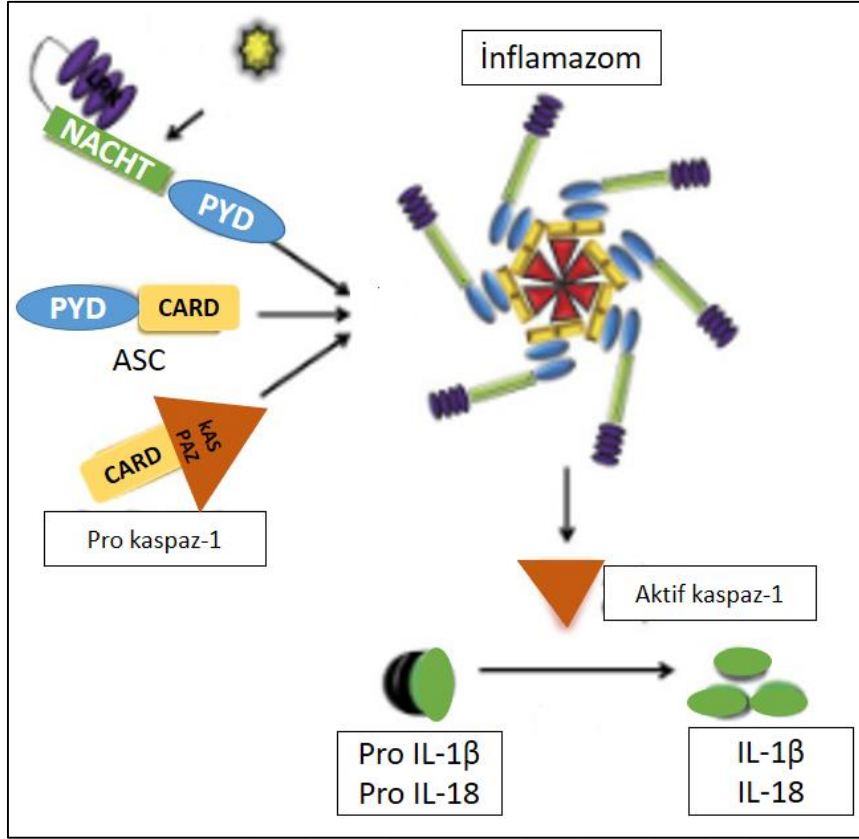
Kanonik inflamazomlardaki aktif kaspaz-1, piroptozu tetiklemek ve inflamatuvar araçlar tarafından sinyal vermek için anahtar substratları (pro-İL-1 β , pro-İL-18, pro-İL-37, GSDMD) ayırır, böylece bağışıklık ve antimikrobiyal savunma mekanizmalarını aktive eder [60]. İnflamatuvar kaspazlar arasında aktivite mekanizması en iyi bilinen kaspaz-1'dir.

İlk tanımlanan kaspaz olan kaspaz-1, fagositik hücrelerin sitozolünde aktif olmayan bir zimojen halinde bulunur [103]. Çeşitli mikrobiyal ve endojen sinyallerle uyarıldıktan sonra, inaktif prokaspaz-1 zimojen, 10 ve 20 kilodaltonluk ikişer alt birimden oluşan enzimatik olarak aktif heterodimere proteolitik bölünme ile kendi kendine aktive olur [76]. Aktif kaspaz-1, pro-İL-1 β ve pro-İL-18'in olgun, biyolojik olarak aktif formlarına bölünmesi için esastır. Olgun İL-1 β , inflamatuvar hücrelerin enfeksiyon bölgesine göç etmesi dahil olmak üzere birçok immün reaksiyonla ilişkili iken, İL-18, İFN- γ üretimi ve doğal öldürücü hücrelerin sitolitik aktivitesinin artırılması için önemlidir [104]. Ek olarak, kaspaz-1, pro kaspaz-7 dahil olmak üzere diğer hücrel protein substratlarını ayırır ve henüz iyi tanımlanmamış mekanizmalar yoluyla bakteriyel gözenek oluşturan toksinlere yanıt olarak

geleneksel olmayan protein salgılanmasının yanı sıra membran onarımına ve hücre sağkalımına aracılık eder [101, 105]

Kaspaz-1 aktivasyonundaki kritik bir adım, prokaspaz-1 alımı ve aktivasyonu için bir iskele oluşturmak üzere CARD-CARD ve PYD-PYD protein-protein etkileşimleri yoluyla büyük makromoleküler kompleksin oluşturulmasıdır. Kaspaz-1 aktivasyonu için NLR aile üyelerini ve adaptör ASC'yi içeren bu moleküler platform, apoptoz sırasında Apaf-1 yoluyla kaspaz-9 aktivasyonunu yönlendiren 'apoptozom'a bir benzetme olarak 'inflamazom' olarak adlandırılmıştır [106]. Apaf-1 tarafından indüklenen kaspaz-9 aktivasyon mekanizmasına dayanarak, NLR'lerin kaspaz-1 aktivasyonunu oligomerizasyonları ve kaspaz-1 moleküllerinin indüklenmiş yakınlığı yoluyla yönlendirdiği varsayılmaktadır. İnflamazom başlangıçta insan THP-1 monositik hücrelerinden elde edilen ekstreler kullanılarak tanımlandı ve NLRP1, kaspaz-1, kaspaz-5 ve ASC ve CARDINAL adaptör proteinlerini içerdiği bulundu [106].

NLRP1, NLRP3 ve NLRC4 inflamazomlarında NLR'leri kaspaz-1'e adaptör protein ASC bağlar [107, 108]. İnsanlarda, NLRP3 ve NLRP1 gibi pirin içeren NLR'ler, ASC aracılığıyla kaspaz-1 ile birleşir. Buna karşılık, NLRC4'ün doğrudan CARD-CARD etkileşimleri yoluyla kaspaz-1 ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak genetik çalışmalar ile NLRC4'e bağlı kaspaz-1 aktivasyonu için de ASC'nin gerekli olduğu gösterilmiştir [109, 110]. Bu sonuçlar, ASC'nin NLRC4 ve kaspaz-1 arasındaki etkileşim için gerekli olduğunu veya ASC'nin inflamazom aktivasyon için önemli olan başka bir kritik adıma aracılık ettiğini göstermektedir. NLRP1 inflamazomu, saflaştırılmış proteinlerle in vitro yeniden oluşturulmuş tek kaspaz-1 aktive edici platformdur [111]. NLRP3 ve NLRC4 inflamazomlarının varlığı, esas olarak hem NLRP3 hem de NLRC4'ün belirli uyaranlara yanıt olarak ASC'ye bağlı bir şekilde kaspaz-1'i aktive etme yeteneği ile gösterilmiştir [107, 109, 110]. İnflamazomun yapısı ve aktivasyonu Şekil 2.1'de gösterilmiştir [112].



Şekil 2.1. İnflamazomun yapısal komponentleri ve aktivasyonu [112]

(ASC: bir pirin ve bir kaspaz alım domaini olmak üzere iki katlama domaininden oluşan adaptör protein, CARD: N terminal kaspaz alanı, NACHT: santral nükleotit bağlama ve oligomerizasyon alanı, PYD: pirin)

2.2.4. İnterlökin 18

Proinflamatuvar bir sitokin olan İL-18, ilk olarak 1995 yılında ‘İFN- γ -indükleyici faktör’ olarak keşfedilmiştir. İL-1 ailesi ile özellikle İL-1 β ile çeşitli şekillerde ilişkili gibi görünen bu sitokinin adı İL-18 olarak değiştirilmiştir [113]. İnsan İL-18 ve İL-1 β % 15 sekans homolojisine sahiptir ve ortak bir β -kıvrımlı tabaka yapısını paylaşırlar [114, 115]. İL-18, İL-1 β 'ya benzer şekilde, bir sinyal peptidi içermeyen ve biyolojik olarak aktif hale gelmek için kaspaz-1 aracılı bölünmeye ihtiyaç duyan inaktif bir prekürsör olarak sentezlenir. Farklı reseptörlere bağlanmasına rağmen, İL-1 β ve İL-18 aynı sinyal yollarını kullanırlar. Birçok önemli benzerlikleri olmasına rağmen İL-18 ve İL-1 β farklı biyolojiye sahiptir [113-115].

İL-18 geni, insanlarda 11. kromozom üzerinde bulunur. Bir interferon dizisi bağlama proteini ve bir PU.1 bağlama bölgesi olmak üzere ekzon 1 ve 2'de iki farklı promotöre sahip

7 ekzon içerir [116]. Diğer sitokin genlerinin aksine, İL-18 geni az sayıda RNA-destabilize edici elemente sahiptir, bu da stabil sitokin ekspresyonu ile sonuçlanır. İL-18 öncüsünün transkripsiyonu, PAMP'ların TLR bağlanması ve NF- κ B yolunun aktivasyonundan sonra indüklenir. İL-18 geni, ilk önce hücre sitoplazmasında biriken, sinyal peptidi olmayan, inaktif 24-kDa olarak sentezlenen 193 amino asitlik bir prekürsörü kodlar. İL-18 prekürsörü, kan monositlerinde, makrofajlarda ve dendritik hücrelerde yapısal olarak mevcuttur ayrıca gastrointestinal sistem endotelial hücrelerinde, keratinositlerde ve bağırsak epitel hücrelerinde yapısal olarak eksprese edilir ve mezenkimal hücrelerin hücre içi kompartmanında kalır [113, 117, 118].

İL-18 prekürsörü, İL-1 β 'ye benzer şekilde hücre içinde kaspaz-1 tarafından 18 kDa'lık olgun biyolojik forma dönüştürülür [113, 119]. Kaspaz-1, NOD benzeri reseptörler, AIM2 benzeri reseptörler veya bir CARD veya bir PYD alanı içeren TRIM ailesine ait çeşitli kanonik inflamazomlar tarafından aktive edilebilir [119]. En iyi bilinen inflamazomlar arasında, çeşitli tehlike sinyallerini algılayan NLRP3, NLRC4, NLRP1 ve AIM2 bulunmaktadır. Kaspaz-1 aktivasyonu ayrıca, piroptoz adı verilen hücre ölüm programını ve olgun İL-1 β ve İL-18 salınımını indükler. Olgun İL-1 β , hücrelerden lizozom ekzositozu veya membran mikrovezikülleri yoluyla da salınabilir, ancak İL-18'in aynı yolları kullanıp kullanmadığı net değildir [113].

İL-18 bölünmesinde kaspaz-1'den bağımsız mekanizmalar da olduğu gösterilmiştir. Özellikle, *Propionibacterium acnes* ile enfekte olmuş farelerden Fas eksprese eden Kupffer hücrelerinin veya dalak makrofajlarının Fas Ligand aktivasyonu için aktif İL-18'in kaspaz-1'den bağımsız olarak kaspaz-8 aracılı işlendiği gösterilmiştir [121]. Alternatif olarak, kaspaz-3, İL-18 prekürsörünü ve olgun formlarını aktif olmayan fragmanlara ayırır [122]. Ayrıca sitotoksik hücrelerden granzim B, mast hücrelerinden kimaz veya bağırsak ve böbrek epitel hücrelerinden meprin β , İL-18 prekürsörünü biyolojik olarak aktif formuna bölebilir [123, 124]. İL-18 ayrıca prekürsör formda ölmekte olan hücrelerden salınabilir ve proteinaz 3 gibi nötrofil proteazlar tarafından ekstraselüler olarak aktif formuna dönüştürülebilir [113, 125].

İnterlökin 18 reseptörü

İL-18, etkilerini sinyalizasyon yolu ile bir İL-18R α zinciri (İL-18R1, İL-1Rrp) ve bir İL-18R β zincirinden (İL-18R aksesuar proteini, İL-1RAcPL) oluşan İL-1R ailesine ait bir reseptör aracılığıyla meydana getirir [116].

İL-18'in İL-18R α 'ya bağlanmasını takiben, İL-18R β bağlanır ve bir trimer oluşur. Hücre içi bölge, TLR ile ortak bir Toll-İL-1 reseptörü (TIR) alanı içerir ve hücre içine sinyal iletmek için MyD88 TIR'a bağlanır. İL-18R α tek başına İL-18'e bağlanabilse de afinitesi düşüktür [126]. İL-18R β zinciri, yüksek afiniteli bağlanma ve hücre sinyalizasyonu için gereklidir. İL-18R α , İL-18R β 'ya bağlandığında, yüksek afiniteli bir reseptörle sonuçlanan konformasyonel değişikliğe neden olur [127-129].

Çoğu hücre İL-18R α 'yı eksprese eder, ancak tüm hücreler İL-18R β 'yı eksprese etmez. İL-18R β , T-hücrelerinde ve dendritik hücrelerde eksprese edilir, ancak mezenkimal hücrelerde yaygın olarak eksprese edilmez. İL-18R β 'nın yokluğunda, İL-18, bir proinflamatuvar sinyal olmadan İL-18R α 'ya bağlanır [117].

İL-18R ekspresyonu, güçlü İFN- γ üretimi için gereklidir ve T ve NK hücrelerinde İL-12 ve İFN- α ile stimülasyonla veya sinyal transdüseri ve transkripsiyon aktivatörü (STAT4) aracılığıyla sinyal transdüksiyonu ve transkripsiyonel düzenleme ile indüklenir [130-132]. Bununla birlikte, İL-18R, bazofillerde, mast hücrelerinde ve CD4⁺ NKT hücrelerinde kararlı durumda bulunur ve bu hücrelerin tümü İL-18 stimülasyonuna yanıt olarak İL-4 ve İL-13 gibi Th2 sitokinleri üretir [116, 133]. İL-18R ayrıca epitelyal hücreler ve sinir hücreleri gibi immün olmayan hücreler tarafından da eksprese edilir ve hücrenin hayatta kalması ve farklılaşmasında rol oynar. Bu hücrelerde İL-18R ekspresyonunun düzenleyici mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır [129].

İnterlökin 18 sinyalizasyon yolağı

İL-18/İL-18R α /İL-18R β 'nin trimerizasyonunun ardından MyD88, İL-18R α ve İL-18R β 'nin TIR alanına bağlanır. IRAK1 ve IRAK4, bir Myddosome oluşturmak için MyD88'in ölüm alanı aracılığıyla birleştirilir [134, 135]. Ayrıca, TRAF6'ya bağlanmayı takiben κ B inhibitörü (I κ B) degrade olur ve fosforile p65/p50 NF- κ B nükleusa yer değiştirir [136].

Hücre Dışı Sinyalle Düzenlenen Kinaz (ERK), c-jun N-terminal kinaz (JNK) ve p38'in MAPK kaskadı da aktive olur [137]. Bu sinyaller, Th1 hücrelerinde İFN- γ üretimini indükler ve hücre proliferasyonunu destekler. İL-18 stimülasyonu aynı zamanda fosfatidilinositol-3 kinaz (PI3K)/Akt/S6'nın ve rapamisinin memeli hedefinin (mTOR) fosforilasyonunu, aktivasyonunu ve ayrıca otofagozom oluşumunu ve Bcl-xL ve Bcl2 ekspresyonlarını indükler [138, 139]. PI3K, miyeloid hücrelerde TLR sinyali ile inflamatuvar sitokin üretimini baskılasa da, bu sinyal NK hücrelerinin çoğalmasını ve hayatta kalmasını artırır. PI3K/Akt yolu, İL-18 stimülasyonunu takiben keratinositler ve nöronlar gibi immün sisteme ait olmayan hücrelerin de hayatta kalması için önemlidir [129, 140, 141].

İL-18R sinyalizasyonu, İL-1R/TLR ile benzerdir. İL-1R sinyalizasyonunun temelinde, TRAF6'dan sonraki sinyal yolağında K63-poliubikitin zinciri (K63-pUb), TRAF6'nın E3 ubiquitin ligaz aktivitesi ile TAB2/TAB3 ve NF- κ B esansiyel modülatörü (NEMO) birikimi için oluşturulur [142, 143]. K63-pUb ayrıca TAK1'i aktive eder ve TAB1, İkB kinaz (IKK) α , IKK β ve MAPK kinazın (MKK) 3/6'nın TAK1 tarafından fosforilasyonu, çeşitli genlerin ekspresyonunu indükleyen MAPK'ların ve NF- κ B'nin aktivasyonunu ve nükleer translokasyonunu sağlar [143, 144]. PI3K'nin aktivasyonunun, PI3K ve MyD88'in doğrudan bağlanması veya PI3K için B hücresi adaptörü (BCAP) ile olduğu düşünülmektedir [129, 138].

İL-1 ve İL-18 arasındaki sinyalizasyondaki farklılıklar ile ilgili olarak, TRIF ile ilişkili adaptör molekülün (TRAM, TICAM2) İL-18R sinyalizasyonuna dahil olduğu düşünülmektedir. TLR4 sinyalizasyonunda, MyD88 ve TRIF aşağı akış yönünde çalışır [129]. Ardından TIRAP (Mal), TLR4 ve MyD88'i bağlar ve TRAM, TLR4 ve TRIF'i bağlar. Ancak TIRAP, İL-18 sinyaline katılmaz [145]. Bunun yerine, TRAM doğrudan İL-18R α , İL-18R β ve MyD88'e bağlanır ve İL-18 sinyallerini hücre içine iletir [129, 146]. Diğer bir farklılık İL-1 α veya İL-1 β , hücreler üzerinde mililitre başına düşük nanogram aralığında ve genellikle mililitre başına pikogram aralığında aktiftir. Buna karşılık, iki İL-18 reseptör zincirini eksprese eden hücrelerin İL-18 aktivasyonu, 10–20 ng/mL ve bazen daha yüksek seviyeler gerektirir [147, 148] .

İnterlökin 18 bağlayıcı protein

İL-18 bağlayıcı protein (İL-18BP), İL-18'in etkisini spesifik olarak inhibe eden endojen bir çözünür faktördür. İL-1 reseptör ailesi proteinleri genellikle üç immünoglobulin (Ig) benzeri alandan oluşan bir hücre dışı alana sahiptir; ancak İL-18BP, tek bir Ig alanı içerir ve TIR8'e (SIGIRR, İL-1R8) benzer. Memelilere ek olarak, çeşitli virüsler oldukça homolog genlere sahiptir. İL-18BP, bir sinyal peptidi içerir ve proteini bir transmembran alanı olmadan salgılanır [129, 149]. İL-18BP, diğer klasik çözünebilir reseptörlerden farklı olarak İL-18 reseptörünün hücre dışı ligand bağlanma alanına bağlanmaz [129].

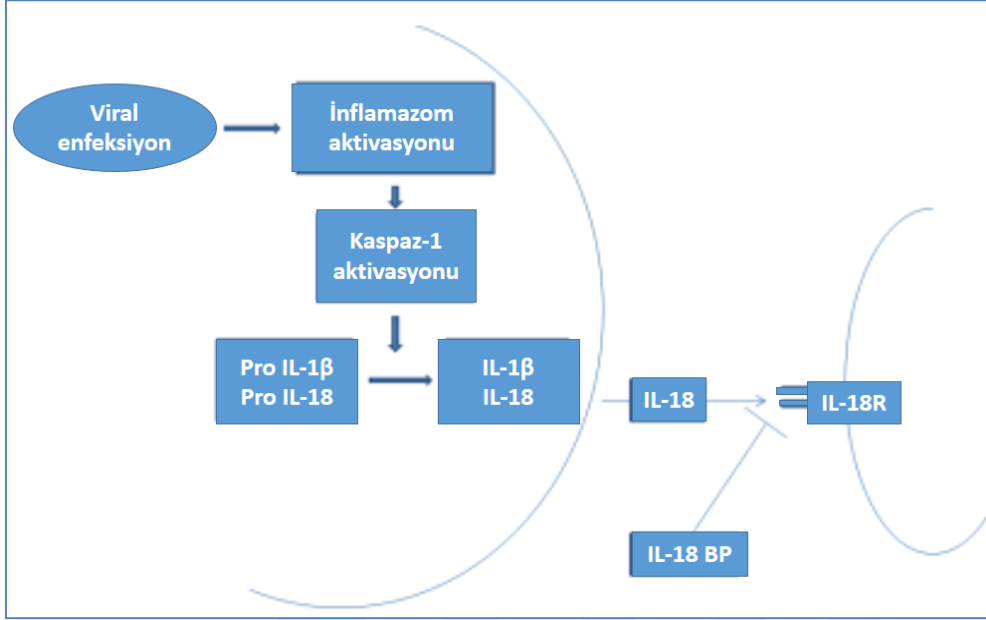
İL-18BP'nin İL-18'e afinitesi yaklaşık 400 pM'dir, İL-18R α /İL-18R β 'ya benzer ve tek başına İL-18R α 'dan (10-50 nM) çok daha yüksektir. İL-18BP, İL-18'in İL-18R'ye bağlanmasını inhibe eder ve İL-18 aktivitesini nötralize eder, böylece İFN- γ üretimini baskılar ve Th1 hücre yanıtlarını sınırlandırır [149, 150].

Sağlıklı insanlarda İL-18BP, serumda İL-18'e kıyasla 20 kat molar fazlalıkta bulunur. Sağlıklı kişilerde serum seviyeleri 2.000–3.000 pg/mL aralığındadır, aynı serumdaki İL-18 seviyeleri ise 80–120 pg/mL'dir [151]. Böylece İL-18BP, İL-18'in düşük patojeniteli enfeksiyonlara karşı sistemik aşırı Th1 tipi immün yanıtların ortaya çıkmasını önler, İL-18'in etkilerini engelleyen bir konsantrasyon eşiği sağlar [152]. Bununla birlikte, İL-18BP eksikliği olan farelerin kanlarında İL-18 seviyelerinin belirgin düşük olduğu bildirilmiştir. Bu durum İL-18BP'nin, sabit bir İL-18 kan konsantrasyonunu korumak için bir taşıyıcı olarak işlev gördüğünü düşündürmektedir [129].

İL-37, İL-18'in etkisini baskılayan diğer bir endojen faktördür. İL-37, İL-18 ile yüksek homolojiye sahiptir. Ayrıca İL-18BP, İL-37'ye de bağlanır [153]. İL-37'ye bağlanma, İL-18BP'nin, İL-18 tarafından uyarılan İFN- γ indüksiyonunu inhibe etme yeteneğini artırır. İL-37 farelerde bulunmaz ve insan İL-37'si İL-18R'ye çok düşük afinite ile bağlanır. Bununla birlikte, insan İL-37 eksprese eden farelerin, özellikle LPS ile indüklenen sitokin üretimi ve dendritik hücre olgunlaşması ile ilgili belirgin anti-inflamatuvar etkiler gösterdiği gözlenmiştir [129, 154].

İL-18BP miktarı, gen ekspresyonu seviyesinde yüksek oranda düzenlenir. İFN- γ , İL-18BP'nin gen ekspresyonunu ve protein sentezini arttırdığından, İFN- γ , İL-18 aracılı

inflamasyon için negatif bir feedback döngüsü başlatır [155, 156]. Şekil 2.2’de kaspaz-1 ve İL-18 komponentlerinin ilişkisi gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Kaspaz-1 ve İL-18 komponentlerinin ilişkisi

İnterlökin 18’in fizyolojik etkileri

İL-18, çeşitli T hücresi popülasyonlarının aktivasyonu ve farklılaşmasında yer alan benzersiz bir sitokindir. İL-12 ile birlikte İL-18, Th1 dizisine katılır [113]. İL-18’in bu özelliği, İL-12 ve İL-15’in İL-18Rα’nın ekspresyonunu artırması ve İL-18’in İL-12 ve İL-15 ile İFN-γ’yı indüklemesi ile olur. İL-12 ile kombinasyon halinde İL-18, İL-18 tarafından NF-κB’nin ve İL-12 tarafından STAT-4’ün eş zamanlı aktivasyonu yoluyla, İFN-γ üretimini indüklemek için CD4, CD8 T hücreleri ve NK hücreleri üzerinde etki eder [116]. İL-12’nin T hücreleri tarafından İFN-γ indüksiyonu ile ilgili etkilerinin çoğu kaspaz-1’e bağlı görünmektedir ve bu etki İL-18’in işlenmesi yoluyla olmaktadır [113, 157].

İL-18 ayrıca NK hücresi ve CD8 T hücrelerinde perforin ve FasL’ye bağlı sitotoksiteyi doğrudan upregüle eder [158]. M-CSF ile hazırlanmış makrofaj popülasyonu, İL-18 yayılımından sonra bir membran formu oluşturup NK hücrelerini aktive edebilir [159]. Makrofajlar ayrıca İL-18 ve İL-12 tarafından aktive edildiğinde İFN-γ üretebilir [160].

İL-18, İL-12 veya İL-15 olmadan, İFN-γ üretimini indüklemeyi ancak naiv T hücrelerinin Th2 hücrelerine farklılaşmasında önemli bir rol oynayarak İL-13 ve İL-4 üretir [126].

Ayrıca, İL-18R α 'yı eksprese eden bazofiller ve mast hücreleri, İL-18 stimülasyonuna yanıt olarak yüksek miktarlarda İL-13 ve İL-4 üretir [161]. Ek olarak, İL-18 İL-12 ile birlikte İFN- γ 'ya bağlı bir mekanizma ile IgE üretimini inhibe ederken, İL-18 tek başına in vivo IgE birikimini indükler [162].

İL-18'in kendisinin İL-1 β 'ye benzer şekilde Th17 CD4-pozitif T hücresi farklılaşmasında bir rolü olup olmadığı net değildir, ancak İFN- γ 'nın Th1 hücreleri veya makrofajlar tarafından indüklenmesi yoluyla, İL-18 Th-17 farklılaşmasını olumsuz etkileyebilir [163]. Ancak İL-18, İL-18R α 'yı eksprese eden $\gamma\delta$ T-hücreleri tarafından İL-17 üretimini indükler ve bu mekanizma, otoimmün ensefalomyelit, sistemik juvenil idiyopatik artrit (JIA) veya neonatal sepsis gibi hastalıklarda yer alabilir [164, 165]. Kronik *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda, İL-18'in FoxP3-pozitif Treg farklılaşmasında rol oynadığı gösterilmiştir [166].

İL-18, İFN- γ veya başka sitokinlerden bağımsız olarak hücre adezyon moleküllerinde, nitrik oksit (NO) sentezi ve kemokin üretiminde artış gibi diğer proinflamatuvar sitokinlerin özelliklerini sergiler. İL-18, miyeloid hücreler üzerinde ICAM-1 ekspresyonunu ve ayrıca NF- κ B aktivasyonu yoluyla in vitro ve in vivo olarak mikro-endotelial hücreler veya sinoviyal fibroblastlar üzerinde VCAM-1 ekspresyonunu indükler [116, 147, 167].

İL-18, İL-1 ve TNF α 'dan farklı olarak, siklooksijenaz-2'yi indüklemeyen ve dolayısıyla prostaglandin E2 üretimi yoktur [148, 168]. İL-18, sitotoksik T-hücrelerinin aktivitesini ve yayılımını arttırmak amacıyla insanlarda kanser tedavisinde kullanılmıştır. İL-18 beklenmedik bir etkisi bazı sitokinelere benzer şekilde, immün situmulan olmaktan çok aktivite inhibisyonu olarak gözlenmiştir [117, 169, 170].

Genel olarak, hücre içi mikroorganizmalar hücrel bağışıklık ile öldürülürken, hücre dışı mikroorganizmalar humoral bağışıklık ile elimine edilir. İL-18, fagositlerde İFN- γ , NO ve reaktif oksijen türleri (ROS) indüksiyonunu güçlü bir şekilde arttırdığından, çeşitli enfeksiyöz mikroorganizmalara karşı konak savunmasında önemli bir rol oynar. Ek olarak İL-18, viral temizlemede merkezi bir rol oynayan CD8+ T hücrelerini doğrudan aktive eder. Ayrıca İL-18, Th2 sitokin üretimini ve İL-12'nin yokluğunda granülositleri aktive ettiğinden, helmint enfeksiyonlarında da savunma görevi görür. Diğer sitokinler gibi, İL-18 de ortamdaki sitokin milieu'ya bağlı olarak pleiotropik etki gösterir [129].

2.2.5. Akciğer hastalıklarında inflamazom yolağı ve interlökin-18

Akciğer hastalıkları tüm dünyada yaygın ve önemli hastalık ve ölüm nedenleridir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre alt solunum yolu enfeksiyonları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve tüberküloz dünyada ilk 10 ölüm nedeni arasında yer almaktadır. Özellikle düşük gelirli ekonomilerde alt solunum yolu enfeksiyonları önde gelen ölüm nedenidir [12].

İnsanların solunum yolları sürekli olarak dış ortamdaki mikroorganizmalara ve hava kirleticilerine maruz kalmaktadır. İmmün sistem, konakçıyı korumak için bu yabancı antijenlere yanıt verir, ancak dengesiz bir inflamatuvar yanıt hasarı oluşturabilir ve akut, kronik solunum yolu hastalıklarına yol açabilir. Düzensiz inflamazom aktivasyonu, astım, KOAH ve pulmoner fibroziste solunum yolu enfeksiyonlarında ve patolojik hava yolu inflamasyonunda anahtar bir rol oynamaktadır. Bu hücre içi tehlike sinyalleri solunum mukozası ve alveoler hücrelerde piroptoz adı verilen bir proinflamatuvar hücre ölümünü tetikleyebilir veya proinflamatuvar sitokinler olan biyoaktif İL-1 β ve İL-18'in salgılanmasına yol açar [171].

Birçok hastalığın patobiyolojisinin iyi bilinmemesi etkili tedavi stratejilerinin geliştirilememesine neden olmaktadır. Akciğerler, enfeksiyon ve hasarlanmaya karşı fiziksel bariyerler ve immün sistem hücrelerinden oluşan bir savunma mekanizmasına sahiptir. Enfeksiyon veya doku yaralanması gibi bir hasar olduğunda akciğerdeki doğal ve edinsel bağışıklık sistemi bir dizi yanıt başlatır ve ardından akciğerde homeostazı yeniden sağlamak için bir normalleşme dönemi gelir. İnflamasyon, doğal bağışıklık sisteminin önemli yanıtlarından biridir. İnflamazomun keşfi, birçok hastalığın patogenezinine ilişkin önemli gelişmeler sağlamıştır. İnflamazomlar patojenlerin temizlenmesinde, anormal inflamazom aracılı İL-1 β ve İL-18 yanıtlarının metabolik disregülasyon, sistemik lupus eritematozus gibi sistemik otoimmün hastalıklar; romatoid artrit ve gut gibi eklemlerin ve derinin inflamatuvar hastalıkları; astım, KOAH gibi kronik inflamatuvar akciğer hastalıkları gibi çeşitli hastalıklarının patogenezinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir [172-175].

Viral enfeksiyonlar (İnfluenza)

Negatif sarmallı bir RNA virüsü olan İnfluenza A virüsü, insanlarda solunum yolu enfeksiyonlarının en sık nedenlerinden biridir. Astım, KOAH ve diğer kronik akciğer hastalığı olan hastalarda alevlenmeleri tetikleyebilir [171].

İnfluenza enfeksiyonu, doğal bağışıklık sistemi tarafından çeşitli şekillerde tanınabilir. Bunlar, Toll benzeri reseptör 7 (TLR7) aracılığıyla endozomal tanımayı ve retinoik asitle indüklenebilir gen I (RIG-I) aracılığıyla sitozolik tanımayı içerir. İnfluenza virüsünün tanınmasında NOD benzeri reseptörlerin (NLR) rolü de tanımlanmıştır. İlginç bir şekilde, influenza enfeksiyonunun NLR tarafından algılanması yalnızca PAMP'lar aracılığıyla değil, aynı zamanda viral replikasyon stratejisinin aktivitesine de bağlıdır. [176].

İnfluenza A virüsü, NLRP3 inflamazomunun aktivasyonu için hem sinyal 1 hem de 2'yi sağlar. İnfluenza ssRNA'nın endozomlarda TLR7 tarafından algılanması, NLRP3'ün transkripsiyonel upregülasyonunu ve inflamazom bağımlı sitokinler olan proİL-1 β ve proİL-18'in öncü formlarını indüklemek için transkripsiyon faktörü nükleer faktör- κ B'yi aktive eder [171, 176]. Daha sonra, bir proton seçici iyon kanalı olan influenza virüsü M2 proteini, hücre içi iyonik konsantrasyonları bozarak NLRP3 inflamazomunun bir araya gelip aktivasyonunu tetikler [177].

İnfluenza A enfeksiyonunda İL-18'in rolü, gen knockout farelerde incelenmiştir. İnfluenza A virüs ile aşılanmış İL-18-/- farelerde, solunum uyarısından sonraki ilk 3 gün içinde aşırı virüs artışı, masif inflamatuvar infiltrasyon ve yüksek nitrik oksit üretimi dahil olmak üzere çeşitli patojenik değişikliklerin meydana gelmesiyle birlikte artmış mortalite gözlenmiştir [178]. Daha sonra, Denton ve ark. İL-18 eksikliğinin akciğerden gecikmiş virüs klirensi ve CD8+ T lenfositleri tarafından azalan sitokin üretimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir [12, 19].

Öte yandan, patojenler, konakçı immün sisteminden kaçmak için inflamazom ilişkili mekanizmalardan yararlanmak için değişik stratejiler de geliştirmiştir. Örneğin, Stasakova ve ark. çeşitli NS1 mutant virüslerin, vahşi tip virüslerden çok daha fazla biyolojik olarak aktif İL-1 β ve İL-18'i indükleyerek enfekte olmuş makrofajlarda kaspaz-1'in artan aktivitesi ile ilişkili olarak hızlı apoptoz göstermiştir [179].

Pnömoniler

Akut bakteriyel ve viral pnömonide inflamazomların düzensiz aktivasyonu, akciğer fonksiyonunu ve gaz değişimini tehlikeye atarak akut akciğer hasarına ve akut respiratuar distres sendromuna (ARDS) neden olabilir [180, 181]. Solunum yollarında mikrobiyal enfeksiyonlara yanıt olarak, epitelyal hücrelerde ve alveolar makrofajlarda inflamazom aktivasyonu, mikrobiyal invazyonu sınırlayan doğal ve edinsel bağışıklık yanıtları indükleyerek konağın korunmasına katkıda bulunan İL-1 β ve İL-18 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açar [171, 182].

Nötrofillerin akciğerlere İL-1 β aracılı alımı, fagositoz ve hücre dışı nötrofil tuzağı birlikteliği ile çeşitli solunum yolu patojenlerinin etkili bir şekilde temizlenmesi için gereklidir. Ek olarak, kaspaz-1'in aktivasyonu, hücre içi bakterilerin replikasyonunu kısıtlayan litik hücre ölümü formu olan piroptozu indükler [183].

Akut akciğer hasarı

Akut respiratuar distres sendromu, akut gelişen hipoksemi ile birlikte sol atriyal hipertansiyon olmaksızın bilateral akciğer infiltrasyonları ile tanımlanır. Akut akciğer hasarı ARDS'nin hafif formudur. ARDS'ye yol açan olan birçok neden bulunmaktadır [12].

Ventilatör ilişkili akciğer hasarı akut akciğer hasarının nedenlerinden biridir. Ventilator ilişkili akciğer hasarında kaspaz-1 ve İL-18'in kritik bir rolü olduğu gösterilmiştir. ARDS'li hastalardan alınan periferik kan örneklerinde kapsamlı gen analizi, polimeraz zincir reaksiyonu ve ELISA yöntemi ile yapılan bir çalışmada İL-1 β ve İL-18 transkripsiyonunun artmış olduğu gösterildi. Ayrıca insan plazma İL-18 seviyelerinin, kritik hastalarda hastalık şiddeti ve ölüm oranı ile ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur. Ayrıca, mekanik ventilasyondaki farelerde akciğer, serum ve BAL sıvısında İL-18 düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir [12, 184].

İL-18 veya kaspaz-1'in genetik eksikliğinin ya da İL-18 nötralize edici antikorla tedavinin, ventilasyona yanıt olarak ortaya çıkan akciğer hasarını ve inflamasyonunu azalttığı gösterilmiştir [184]

Astım

Astım gibi kronik inflamatuvar akciğer hastalıkları genetik yatkınlık ile çevresel maruziyet arasındaki etkileşimden kaynaklanır. İnflamazom yolağının astım patogeneğinde rol oynadığını gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. İlk olarak, astımla kromozom 2q21 üzerindeki İL-18R1 geni içindeki tek nükleotid polimorfizmleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır [171, 185]. Ayrıca, NLRP3 haberci RNA ve NLRP3 ekspresyonunun stabilitesini artıran fonksiyonel NLRP3 polimorfizmleri, aspirinin neden olduğu astım ile ilişkilendirilmiştir [186]. Ovalbumin tarafından indüklenen alerjik astımın adjuvan içermeyen deneysel bir modelinde, alerjik hava yolu inflamasyonunun, NLRP3 inflamazom aktivasyonuna bağlı, İL-1 β üretimine ve Th2 inflamatuvar yanıtının indüklenmesine yol açtığı gösterilmiştir [187].

Alerjik hava yolu inflamasyonunun NLRP3 inflamazom aktivasyonuna bağlı olduğu, NLRP3, ASC veya kaspaz-1 eksikliği olan farelerde Th2 lenfosit aktivasyonu ve sitokin üretiminin azaldığının saptanması ile gösterilmiştir [12, 187]. Astımlı hastalardan alınan BAL sıvısında NLRP3 ve kaspaz-1 düzeylerinin sağlıklı deneklerden önemli ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir [188].

Astımlı çocukların serum İL-18 düzeylerinin hastalığın şiddeti ile ilişkili olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [14]. İL-18R'yı bloke eden veya İL-18BP aktivitesini artıran tedavilerin astım tedavisinde faydalı olabileceği gösterilmiştir; ancak bu moleküllerin PİBO'daki rolü ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Pulmoner fibrozis

Pulmoner fibrozis terimi, bazal membranlarda ve interstisyel dokularda kollajen ve diğer ekstraselüler matriks (ECM) bileşenlerinin aşırı birikmesiyle normal akciğer dokusunun ilerleyici ve geri dönüşümsüz hasarı ile karakterize olan geniş bir akciğer bozuklukları yelpazesini içermektedir. ECM artışı, etkin gaz değişimini bozar ve ileri derecede solunum yetmezliğine bağlı ölüme neden olabilir [189]. Pulmoner fibrozis idiyopatik olabileceği gibi birçok akciğer hastalığının seyrinde de ortaya çıkabilir ve altında yatan patofizyolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır [190].

Silika, asbest ve bleomisin, gibi iritan maddeler akciğer epitel hücrelerine zarar verebilir ve makrofajlarda NLRP3 inflamazomunu aktive ederek İL-1 β salgılanmasına yol açabilir [191, 192]. İL-1 β , epitel hücrelerinin ve fibroblastların kollajen üreten miyofibroblastların aktivasyonunu, çoğalmasını ve transdiferansiyasyonunu tetikleyen en güçlü ve her yerde bulunan profibrotik sitokin olan TGF- β üretimini destekler [112, 189]. İL-1 β ayrıca, nötrofillerin akışını destekleyen ve epitel hücrelerine verilen hasarı şiddetlendiren nötrofil çekici CXC kemokinlerinin ve ayrıca fibrozisi indükleyen PDGF'nin salgılanmasını da indükler [112].

TGF- β ve İL-1 β , ECM degradasyonunu önleyen, daha fazla inflamatuvar hücrenin toplanmasını sağlayarak ve antifibrojenik büyüme faktörlerinin salınımını baskılayan plazminojen aktivatör inhibitörü 1'in ekspresyonunu artırabilir [193]. İnflamazom aktivasyonunu hızla profibrotik bir sürece ilerleyerek kronik ve geri dönüşümsüz akciğer hasarına yol açabilir [112, 189].

Kaspaz-1'in inflamazom tarafından aktivasyonu ve bu aktivasyonun aracılık ettiği sinyal moleküllerinin uyarılmasının sistemik sklerozlu hastalarda ciltte ve akciğer fibroblastlarında fibrozisi indüklediği gösterilmiştir [194]. Artmış kaspaz-1 aktivitesi, sigara dumanına maruz kalan akciğer dokusunda ve kronik obstrüktif akciğer hastalığında da gösterilmiştir [195].

Postenfeksiyöz bronşiolitis obliterans tanılı çocuklarda ortaya çıkan fibrozisin nedeni bilinmemektedir. PİBO'lu çocuklarda kaspaz-1 ve İL-18'i düzeyleri ile ilgili daha önce yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, kaspaz-1 ve İL-18 sinyal yolağının PİBO'daki rolünü araştırmayı ve sağlıklı çocuklar ile influenza enfeksiyonu olup ve PİBO tanısı olmayan çocukların sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Ocak- Mayıs 2020 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı ve İmmünoloji Anabilim Dalı; Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nda yürütülmüştür.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 29/12/2019 tarihli ve 298 numaralı kararı ile yapılmıştır.

Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi tarafından 01/2020-16 nolu proje ile desteklenmiştir.

Çalışmaya 0-18 yaş grubunda PİBO tanısı olan hastalar 'çalışma grubu' olarak, son bir ayda influenza enfeksiyonu geçirip PİBO tanısı olmayan çocuklar 'influenza kontrol grubu' olarak ve aynı yaş grubundaki sağlıklı çocuklar 'sağlıklı kontrol grubu' olarak alınmıştır.

3.1. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

- 0-18 yaş olma
- PİBO tanısı ile takip edilme
- Son bir ayda influenza enfeksiyonu geçirip PİBO tanısı olmayan çocuklar

3.2. Araştırmadan Dışlama Kriterleri:

- İmmünsüpresif tedavi alan hastalar
- Altta yatan immun yetmezliği olan hastalar
- Altta yatan kronik akciğer hastalığı olan hastalar
- Akut solunum yolu enfeksiyonu olan hastalar
- RF yüksek saptanan hastalar (ELİSA kit sonuçlarını etkileyebileceği için) [196]
- Kan örneği ya da verilerinde eksiklik olan çocuklar

3.3. Postenfeksiyöz Bronşiolitis Obliterans Tanısı

Postenfeksiyöz bronşiolitis obliterans tanısı aşağıda belirtilen, iyi tanımlanmış klinik kriterlere göre koyuldu.

- 1) Alt solunum yolu enfeksiyonu öyküsü,
- 2) Akut olaydan sonra fizik muayene ve/veya solunum fonksiyon testleri (eğer uygulanmışsa) ile tanımlanan kalıcı hava yolu obstrüksiyonunun kanıtı; En az iki haftalık sistemik steroid ve bronkodilatör tedavisine yanıt vermeyen hava yolu obstrüksiyonu,
- 3) Hiperinflasyon, atelektazi, hava yolu duvar kalınlaşması ve bronşektazi gibi obstrüktif akciğer hastalığının akciğer grafisi bulguları,
- 4) Akciğer tomografisinde hava hapsi ve mozaik patern varlığı,
- 5) Kistik fibrozis, bronkopulmoner displazi, immün yetmezlik, tüberküloz, şiddetli astım ve alfa-1 antitripsin eksikliği gibi diğer kronik akciğer hastalıklarının dışlanması [1].

3.4. Klinik Bulgular

PİBO grubundaki çocukların PİBO tanısı anındaki klinik, radyolojik, laboratuvar bulguları not edildi. Kontrol gruplarının rutin kontrolleri sırasında alınan tam kan sayımı parametreleri, varsa akciğer grafisi bulguları kaydedildi.

PİBO'lu çocukların tanı anında ve son kontrolde yapılmışsa solunum fonksiyon test sonuçları kaydedildi. Zorlu vital kapasite (FVC), 1 saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV1) ve zorlu ekspiratuar akış (FEF25-75) spirometri testleri beklenenin yüzdesi olarak kaydedildi. Ayrıca FEV1/FVC oranı kaydedildi ve yaş, cinsiyet ve boya göre belirlenmiş normal değerlere göre değerlendirildi.

3.5. ELİSA

Serum örnekleri için her çocuktan 5 mL periferik venöz kan alındı, 3000 rpm'de 10 dakika santrifüjlendi ve -80 °C'de saklandı. Serum İL-18, İL-18BP, İL-18R, İFN- γ ve kaspaz-1 seviyeleri, üreticiler tarafından önerilen protokollere göre enzim bağlantılı immünosorbent deneyi (ELISA) ile ölçülmüştür: (Bioassay Teknoloji Laboratuvarı (BT LAB) İnsan İnterleukin-18 ELISA Kiti; kat no:E0147Hu, lot no: 202101015; Çin, Biyoassay Teknoloji Laboratuvarı (BT LAB) İnsan İnterleukin-18 Reseptör 1 ELISA Kiti; kat no:E5514Hu, lot

no: 202101015; Çin, Bioassay Teknoloji Laboratuvarı (BT LAB) İnsan İnterlökin-18 Bağlayıcı Protein ELISA Kiti; kat no: E2765Hu, lot no: 202101015; Çin, Biyoassay Teknoloji Laboratuvarı (BT LAB) İnsan İFN- γ ELISA Kiti; kat no: E0105Hu, lot no: 202101015; Çin , Biyoassay Teknoloji Laboratuvarı (BT LAB) İnsan Kaspaz-1 ELISA Kiti; kat no: E2248Hu, lot no: 202103014; Çin).

İlgili monoklonal sitokin antikorları ile kaplı her bir çukura önce inkübasyon solüsyonu ile birlikte eşit miktarda kontrol veya hasta serum örnekleri eklendi, ardından üretici firmanın önerdiği inkübasyon süresinin sonunda plaklar otomatik ELISA yıkayıcı (Columbus Plus, Tecan, Tecan Austria GmbH, Grödig, Avusturya) aracılığı ile yıkandı. Yıkama solüsyonu olarak Tween-20 içeren %1PBS kullanıldı. Çukurlara anti-sitokin biotin-konjugat ilave edildi ve plak yeniden önerilen süre boyunca inkübe edildi. Bu sürenin sonunda tekrar yıkanan tüm çukurlara Straptavidin-HRP ilave edilerek plak yaklaşık 30 dakika inkübe edildi. Sonrasında yeniden yıkanan çukurlara uygun miktarlarda kromojen substrat (tetra metil benzidin, TMB) eklendi. Plak, karanlıkta ve oda sıcaklığında yaklaşık 30 dakika inkübe edildikten sonra, reaksiyon önerilen miktarda asidik durdurucu solüsyonla (1M fosforik asit) durduruldu ve oluşan renk değişikliklerine bağlı optik dansiteler (OD) 450/620 nm'lik filtre kullanılarak otomatik ELISA okuyucusunda (Sunrise Remote/Touch Screen, Tecan Austria GmbH, Grödig, Avusturya) spektrofotometrik olarak değerlendirildi.

İL-18R, İFN- γ ve kaspaz-1 seviyeleri ng/ml olarak, İL-18 ve İL-18BP seviyeleri ng/L olarak ölçüldü. Tüm sonuçlar pg/ml'ye dönüştürüldü.

Sitokin ELISA kiti için ticari firma tarafından belirlenen sensitivite değerleri kullanıldı. Konsantrasyonlar, miktarı bilinen standartlardan elde edilen OD değerlerinden yararlanılarak örneklerle ait OD değerlerine regresyon-korelasyon analizi uygulanması ile hesaplandı. Ölçümler sonucunda sitokin değerleri için R2 değerleri de belirlendi.

3.6. İstatistik Yöntemi

İstatistiksel analizler, Windows için IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenler sayılar, yüzdeler ve sürekli değişkenler ile ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (çeyrekler

arası aralık-IQR) ile sunuldu. Kategorik değişkenleri değerlendirmek için Pearson ki-kare testi ve Fisher'in exact testi kullanıldı.

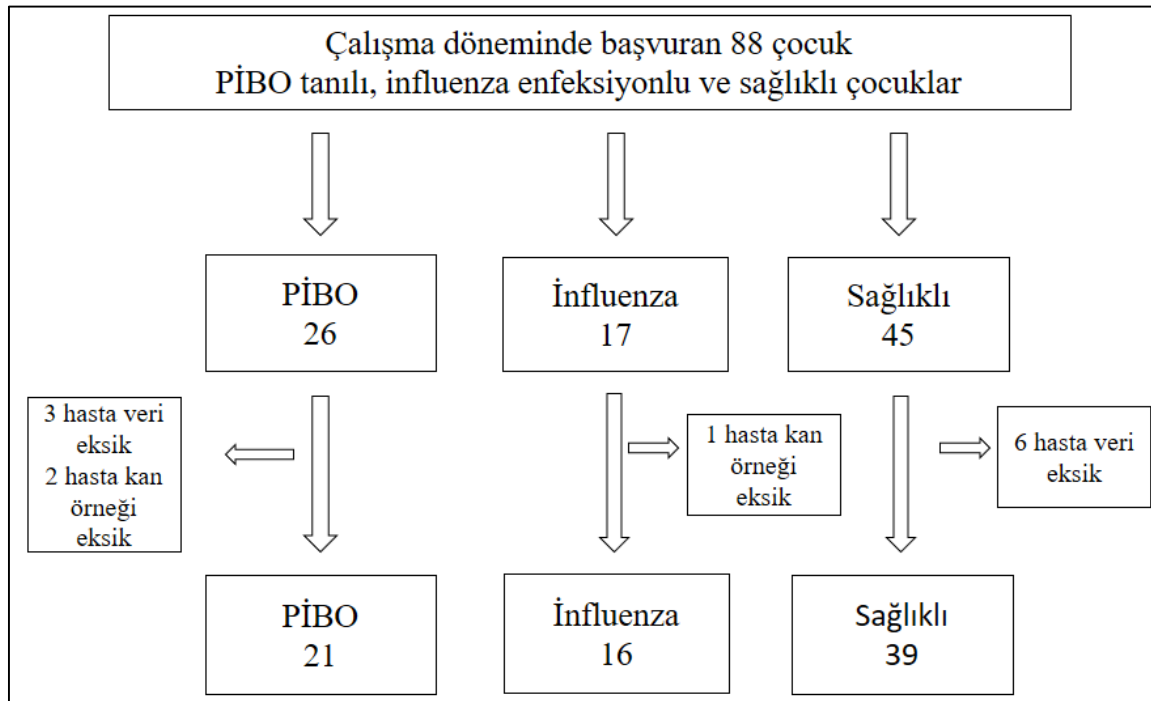
Normal dağılıma uymayan verilerde iki bağımsız değişken arasında karşılaştırmalı analiz için Mann-Whitney U testi, normal dağılıma uyan verilerde bağımsız örneklem T-testi kullanıldı. Üç ve daha fazla değişkenin karşılaştırılmasında parametrik test koşullarının sağlandığı durumlarda tek yönlü varyans analizi (ANOVA), parametrik test koşullarının sağlanmadığı durumlarda Kruskal-Wallis H testi yapılmıştır. Anlamlı ANOVA sonuçları için, Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ile gruplar arasında ikili karşılaştırmalar yapıldı. Önemli Kruskal-Wallis test sonuçları için, post hoc analiz için Mann-Whitney U testi kullanıldı, çoklu karşılaştırmaları ayarlamak için Bonferroni düzeltmesi kullanıldı (istatistiksel anlamlılığı belirtmek için $P < 0.017$ kabul edildi).

Normal dağılıma uymayan veriler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile, normal dağılıma uyan veriler Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. 0,05'ten küçük P değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Çalışmaya Alınan Grupların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışma süresince toplam 88 çocuk çalışmaya dahil edildi; PİBO grubundan 5, influenza grubundan 1 ve sağlıklı kontrol grubundan 6 çocuk eksik veri veya kan örneği nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Son olarak PİBO grubundan 21 çocuk, influenza grubundan 16 çocuk ve sağlıklı kontrol grubundan 39 çocuk çalışmaya katılmıştır. Şekil 4.1’de çalışmaya alınan çocuklar gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubundaki çocuklar

PİBO tanılı çocuklar, influenza enfeksiyonu geçiren çocuklar ve sağlıklı çocuklar arasında yaş ve cinsiyet açısından fark saptanmadı ($p > 0.05$). (Çizelge 4.1)

Çizelge 4.1. Tüm çocukların demografik bulguları

	PİBO (n=21)	İnfluenza (n=16)	Sağlıklı kontrol (n=39)	p
Güncel yaş (yıl), median (IQR)	5.6 (2.4-11.4)	5.4 (2.8-8.5)	9.2 (2.5-16)	0.162 ^a
Tanı yaşı (yıl), median (IQR)	2 (1.5-4.4)			
Cinsiyet kadın/erkek n (%)	8/13 (38.1/61.9)	11/5 (68.8/31.2)	24/15 (61.5/38.5)	0.118 ^b

^aKruskal- Wallis H Test, ^bChi-Square Test

PİBO tanılı çocukların başvuru şikayetleri öksürük (%42,9), nefes darlığı (%38,1) ve vizing (%19) idi (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. PİBO tanılı çocukların başvuru yakınmaları

Başvuru yakınmaları	n (%)
Öksürük	9 (42,9)
Nefes darlığı	8 (38,1)
Vizing	4 (19,0)

PİBO'ya neden olan akut enfeksiyon sırasında çocukların 20'si (%95,2) hastaneye yatırıldı ve ortalama yatış süresi 12 (10-28) gündü. PİBO grubundaki çocukların hastane yatış ve solunum destek ihtiyaçları ile ilgili bilgiler Çizelge 4.3'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.3. PİBO tanılı çocukların hastane yatış ve solunum desteği ihtiyaçları

Hastaların yatış ve solunum desteği ihtiyacı	n (%)
Hastanede yatış	20 (95,2)
Hastanede yatış süresi (gün) (IQR)	12 (10-28)
Akut enfeksiyon sırasında oksijen ihtiyacı	16 (76,2)
Yoğun bakımda yatış öyküsü	14 (66,7)
Mekanik ventilasyon desteği	7 (33,3)

PİBO tanılı çocukların fizik muayene bulgularında solunum değerlendirmesinde en sık raller (%23,8) mevcuttu. İki hastanın (% 9,5) solunum sesleri azalmıştı. Hastaların ortalama oksijen saturasyonu %95, dakikada ortalama kalp atım hızı 107,4±19,8 olarak saptandı. PİBO tanılı çocukların fizik muayene bulguları Çizelge 4.4'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.4. PİBO tanılı çocukların fizik muayene bulguları

Fizik muayene bulguları	n (%)
Ral	5 (23,8)
Ronkus	4 (19,0)
Ral + ronkus	6 (28,6)
Ral + ekspiryumda uzama	4 (19,0)
Azalmış solunum sesleri	2 (9,5)
Ortalama kalp hızı (dakikada) (ortalama±SD)	107,4±19,8
Ortanca oksijen saturasyonu (SpO ₂) (%) (IQR)	95 (94-96)

PİBO tanılı çocukların akciğer grafi bulgularında en sık infiltrasyon (%38,1) ve hava hapsi (%28,6) ile uyumlu görünüm saptandı. Toraks bilgisayarlı tomografide en sık mozaik patern (%57,1), daha sonra atelektazi ve bronşektazi saptandı. PİBO tanılı hastaların radyolojik bulguları Çizelge 4.5'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.5. PİBO tanılı çocukların radyolojik bulguları

Radyolojik bulgular	n (%)
Tanı zamanında akciğer grafisi bulguları	
İnfiltrasyon	8 (38,1)
Hava hapsi	6 (28,6)
Hava hapsi + infiltrasyon	4 (19,0)
Atelektazi	1 (4,8)
Atelektazi + infiltrasyon	2 (9,5)
Tanı zamanında toraks tomografi bulguları	
Mozaik patern	12 (57,1)
Mozaik patern + atelektazi	7 (33,4)
Mozaik patern + bronşektazi	2 (9,5)

PİBO tanılı çocukların başvuru ve son kontroldeki SFT bulgularında küçük havayolu obstrüksiyonu ile uyumlu olarak FEF₂₅₋₇₅'de belirgin düşüklük saptandı. PİBO tanılı çocukların SFT bulguları Çizelge 4.6'da gösterilmiştir.

Çizelge 4.6. PİBO tanılı çocukların solunum fonksiyon testi bulguları

Solunum fonksiyon testi	Ortalama±SD
Tanı anında	
FEV ₁ (%)	76,6±10,5
FVC (%)	81,0±9,8
FEV ₁ /FVC	93,0±4,5
FEF ₂₅₋₇₅ (%)	55,0±10,1
Son kontrol	
FEV ₁ (%)	77,6±26,3
FVC (%)	86,3±28,3
FEV ₁ /FVC	90,6±10,5
FEF ₂₅₋₇₅ (%)	64,6±23,4

İnfluenza enfeksiyonu geçiren hastaların (n=16) hiçbirinin hastane yatışı ve oksijen ihtiyacı olmadı. Hastaların tamamı ayaktan semptomatik tedavi ile takip edildi.

4.2. Çalışmaya Alınan Çocukların Laboratuvar Bulguları

Çalışmaya alınan tüm gruptaki çocukların tam kan sayımı ve akut faz parametreleri açısından aralarında fark saptanmadı (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7. Tüm çocukların laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları	PİBO (n=21)	İnfluenza (n=16)	Sağlıklı kontrol (n=39)	P
Hb (g/dL) (mean±SD)	12.1±1.5	12.1±1.1	12.9±1.5	0.120 ^a
BK (x10³/mL), median (IQR)	8190 (6850-11535)	8700 (6950-10250)	7720 (6610-8985)	0.523 ^b
PLT (x10³/mL), median (IQR)	319500 (279250-448250)	289000 (249000-349000)	307000 (271000-372000)	0.557 ^b
CRP (mg/L), median (IQR)	3 (1-5)		2,8 (1.2-2.8)	0.580 ^c
Sedim (mm/s), median (IQR)	16 (7-29)		8 (7-8)	0.380 ^c

^aOne-way ANOVA test, ^bKruskal- Wallis H Test, ^cMann-Whitney U Test, Hb: Hemoglobin, BK: Beyaz küre, CRP: Creaktif protein, PLT: Trombosit, Sedim: Sedimentasyon.

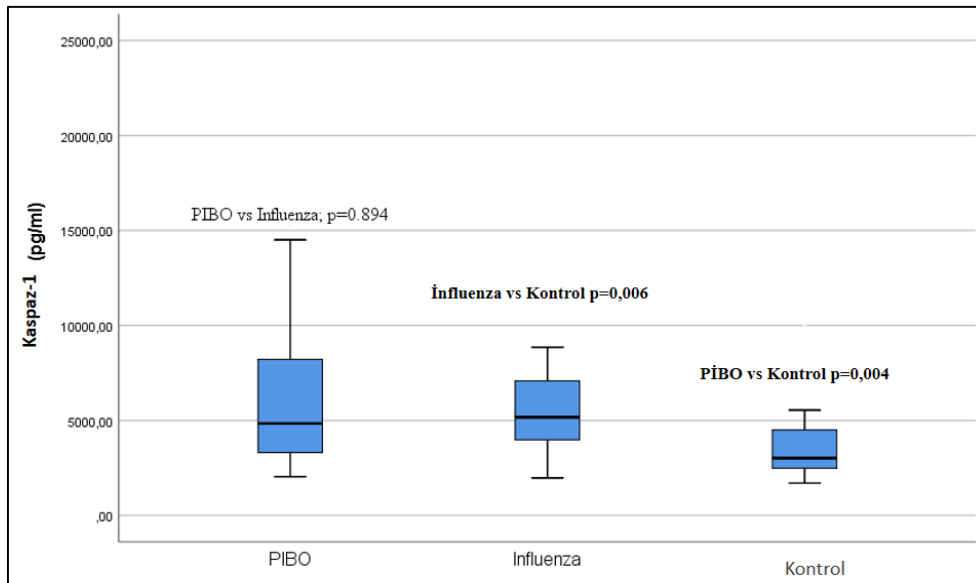
4.3. ELİSA Sonuçları

PİBO ve influenza grubunda kaspaz-1 düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı ($p = 0,002$). İL-18 ve İL-18BP seviyeleri sağlıklı kontrol grubunda daha yüksek saptandı (sırasıyla $p = 0,018$, $p = 0,005$). İL-18R düzeyi PİBO grubunda daha yüksek saptandı ($p < 0,001$). İFN- γ seviyeleri üç grup arasında farklılık göstermedi. Kaspaz-1, İL-18, İL-18BP, İL-18R ve İFN- γ düzeylerinin karşılaştırması Çizelge 4.8’de gösterilmiştir. Ayrıca üç grup arasındaki kaspaz-1, İL-18, İL-18R, İL-18BP ve İFN- γ seviyelerinin post hoc analiz karşılaştırılması sonuçları Şekil 4.2 - 4.6 'da gösterildi. İL-18BP/İL-18 düzeyi influenza grubunda ($23,49 \pm 15,37$), PİBO grubundan ($13,29 \pm 4,73$) ve sağlıklı kontrol grubundan ($14,91 \pm 7,66$) daha yüksek saptandı ($p = 0,003$).

Çizelge 4.8. Serum kaspaz-1, İL-18, İL-18BP, İL-18R, İFN- γ düzeylerinin üç grup arasında karşılaştırılması

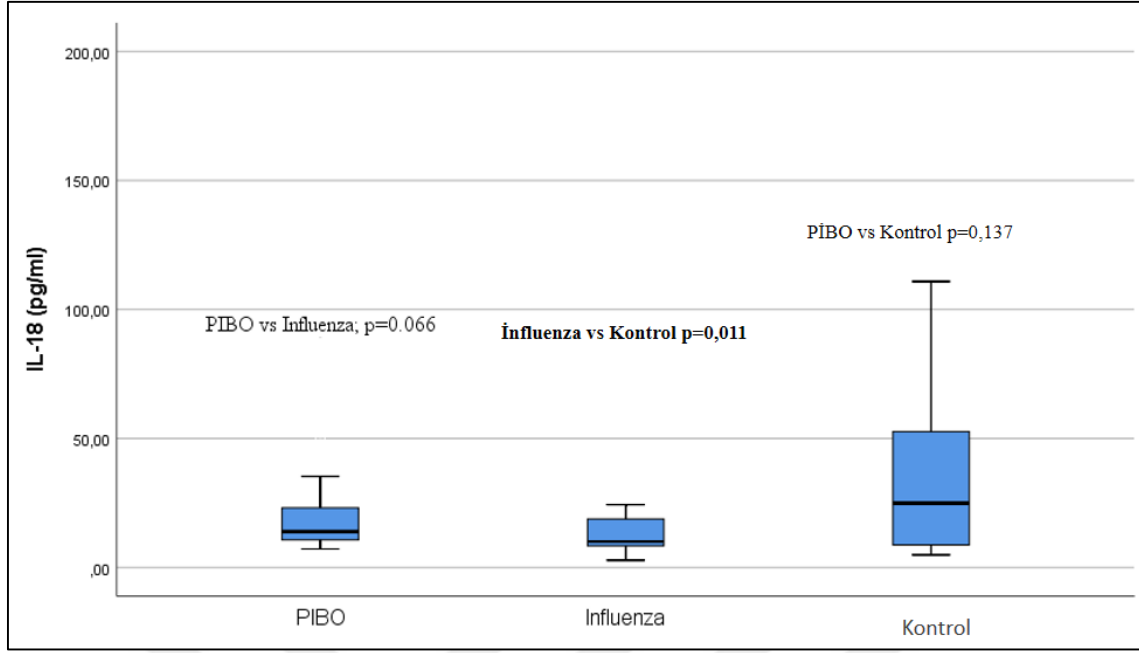
	PİBO (n=21)	İnfluenza (n=16)	Sağlıklı kontrol (n=39)	p
Kaspaz-1 (pg/ml)	4840	5170	3040	0,002 ^a
(ortanca, IQR)	(3310 - 8220)	(3980 - 7080)	(2490 - 4490)	
İL-18 (pg/ml)	13,46	10,26	26,93	0,018 ^a
(ortanca, IQR)	(10,52 - 21,60)	(8,87 - 18,79)	(9,62 - 56,31)	
İL-18BP (pg/ml)	181,30	202,28	324,55	0,005 ^a
(ortanca, IQR)	(152,58 - 292,64)	(162,83 - 333,65)	(202,02 - 477,06)	
İL-18R (pg/ml)	3460	2830	1400	<0,001 ^a
(ortanca, IQR)	(2410 - 3990)	(2100 - 4600)	(1200 - 2480)	
İFN-γ (pg/ml)	56260	54590	57070	>0,05 ^a
(ortanca, IQR)	(44750 - 77900)	(46000 - 80550)	(41570 - 75800)	

^aKruskal-Wallis test



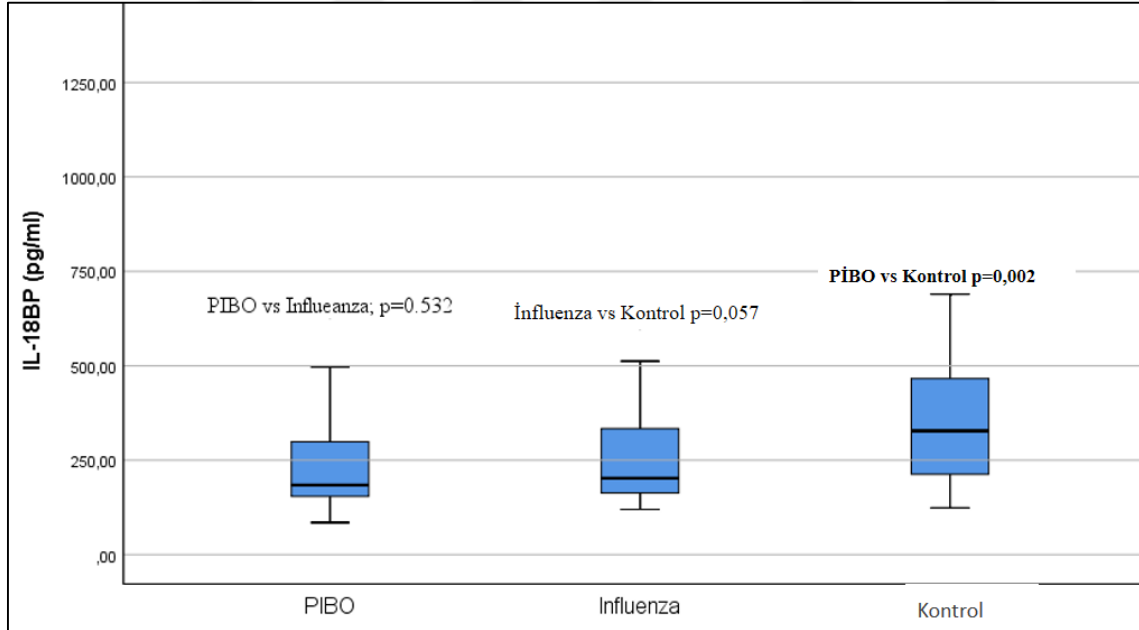
Şekil 4.2. Kaspaz-1 düzeylerinin üç grupta karşılaştırılması

PİBO (n= 20), influenza (n= 15) ve kontrol (n= 36) gruplarının serum örneklerinde ELISA ile kaspaz-1 düzeylerinin Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı ($p=0,002$). Veriler ortanca (IQR) olarak gösterildi. Post hoc analiz için Mann-Whitney U testi kullanıldı, çoklu karşılaştırmaları ayarlamak için Bonferroni düzeltmesi kullanıldı (istatistiksel anlamlılığı belirtmek için $P < 0,017$ kabul edildi).



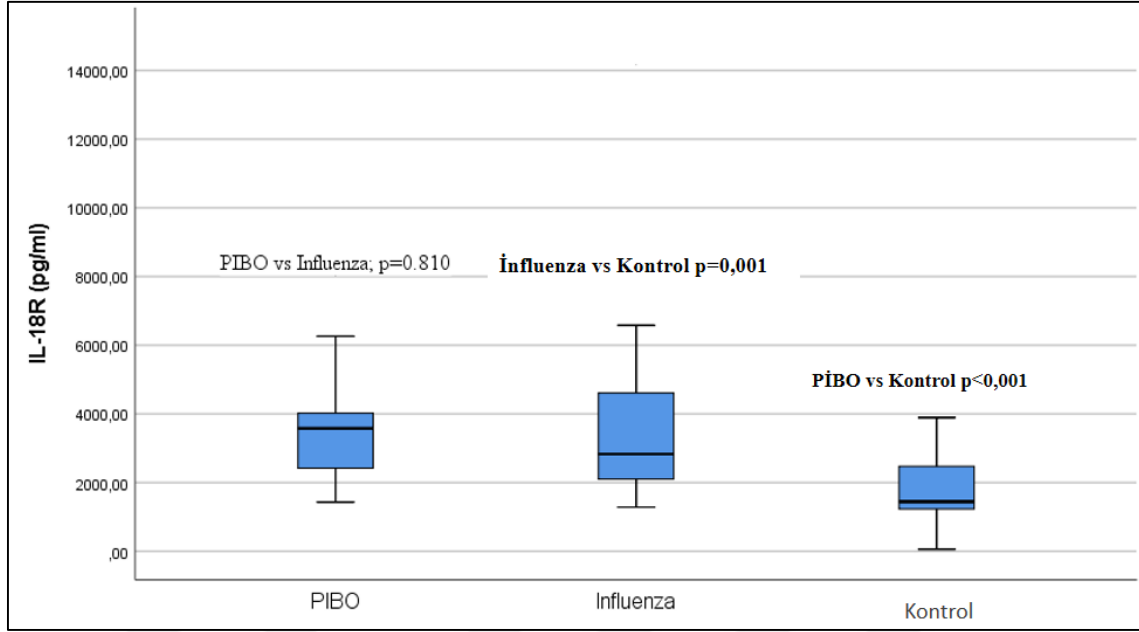
Şekil 4.3. İL-18 düzeylerinin üç grupta karşılaştırılması

PIBO (n= 21), influenza (n= 16) ve kontrol (n= 38) gruplarının serum örneklerinde ELISA ile İL-18 düzeylerinin Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı (p=0.018). Veriler ortanca (IQR) olarak gösterildi. Post hoc analiz için Mann-Whitney U testi kullanıldı, çoklu karşılaştırmaları ayarlamak için Bonferroni düzeltmesi kullanıldı (istatistiksel anlamlılığı belirtmek için $P < 0,017$ kabul edildi)



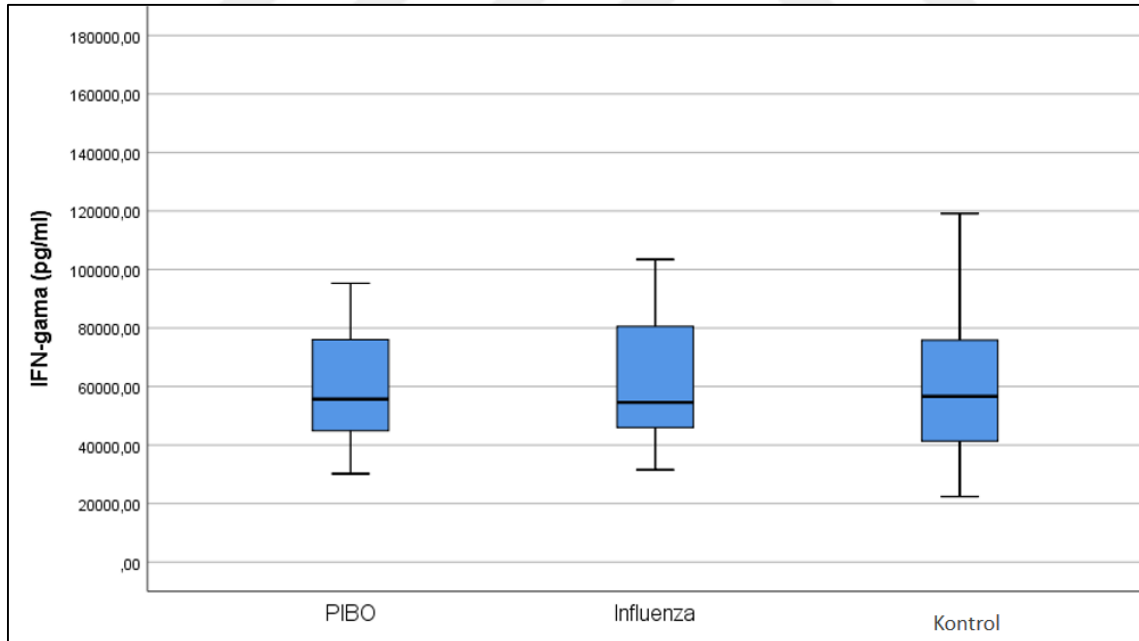
Şekil 4.4. İL-18BP düzeylerinin üç grupta karşılaştırılması

PIBO (n= 21), influenza (n= 15) ve kontrol (n= 39) gruplarının serum örneklerinde ELISA ile İL-18BP düzeylerinin Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı (p=0.005). Veriler ortanca (IQR) olarak gösterildi. Post hoc analiz için Mann-Whitney U testi kullanıldı, çoklu karşılaştırmaları ayarlamak için Bonferroni düzeltmesi kullanıldı (istatistiksel anlamlılığı belirtmek için $P < 0,017$ kabul edildi).



Şekil 4.5. İL-18R düzeylerinin üç grupta karşılaştırılması

PIBO (n= 21), influenza (n= 15) ve kontrol (n= 38) gruplarının serum örneklerinde ELISA ile İL-18R düzeylerinin Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı ($p < 0.001$). Veriler ortanca (IQR) olarak gösterildi. Post hoc analiz için Mann-Whitney U testi kullanıldı, çoklu karşılaştırmaları ayarlamak için Bonferroni düzeltmesi kullanıldı (istatistiksel anlamlılığı belirtmek için $P < 0,017$ kabul edildi).



Şekil 4.6. İFN- γ düzeylerinin üç grupta karşılaştırılması

PIBO (n= 21), influenza (n= 15) ve kontrol (n= 38) gruplarının serum örneklerinde ELISA ile İFN- γ düzeylerinin Kruskal-Wallis testi ($P > 0.05$) ile karşılaştırıldı. Veriler ortanca (IQR) olarak gösterildi.

Kaspaz-1, İL-18, İL-18R, İL-18BP, İFN- γ düzeyleri ile yaş, tanı yaşı, takip süresi ve SFT sonuçları arasında ilişki saptanmadı. Hastanede kalış süresi ile İL-18R ($r = -0.487$, $p = 0.029$) ve İL-18BP ($r = -0.493$, $p = 0.027$) arasında negatif zayıf korelasyon bulundu. Yoğun bakım

ünitesinde (YBÜ) yatış, oksijen ihtiyacı, mekanik ventilasyon ihtiyacı, radyolojik bulgular ve diğer laboratuvar parametreleri açısından PİBO grubunda İL-18, İL-18R, İL-18BP düzeyleri arasında fark saptanmadı.

4.4. Çalışma Güç Analizi

Çalışmanın post hoc power düzeyi G.Power.3.0.10 ile hesaplandı. Etki büyüklüğü $f = 0.4847346$, α hata probe = 0.05, toplam örnek büyüklüğü = 78 (21/16/39), grup sayısı = 3 ile hesaplanan power ($1-\beta$ hata probu) = 0.971580 bulundu.





5. TARTIŞMA

Post enfeksiyöz bronşiolit obliterans (PİBO), çocukluk çağında nadir görülen, ağır seyirli, kronik bir akciğer hastalığıdır. Sıklıkla viral bir enfeksiyondan sonra ortaya çıkan PİBO'da yakınmalar ve solunum bulguları uzun yıllar devam eder. Bazı çocuklarda viral alt solunum yolu enfeksiyonu sonrası PİBO gelişirken birçok çocukta bu durumun ortaya çıkmaması altta yatabilecek immünolojik veya genetik bir yatkınlık olabileceğini düşündürmektedir. PİBO gelişimine neden olan immünolojik mekanizmalar tam olarak aydınlatılamadığı için etkili bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır.

Çalışmamızda amacımız PİBO patogenezinde önemli yeri olan fibrozis gelişiminde İL-18 ve kaspaz-1 aktivasyonu ile giden inflamazom yolağının rolünü araştırmaktır. Daha önce bu alanda benzer bir çalışma yapılmamıştır. İmmünolojik mekanizmaların aydınlatılması gelecekte geliştirilebilecek tedavi stratejileri açısından yön belirleyici olacaktır.

Çalışmamızda PİBO'da kaspaz-1, İL-18 ve bileşenlerinin rolleri araştırıldı. PİBO ve influenza gruplarında kaspaz-1, sağlıklı çocuklarda İL-18, İL-18BP düzeyleri yüksek saptandı. Ancak İL-18R düzeyi PİBO grubunda daha yüksekti.

PİBO'da daha önce yapılan çalışmalarda çeşitli sitokinler araştırılmış ve balgamda İL-1 β , İL-6, İL-8 düzeylerinin arttığı, bunun yanında serumda İL-6, İL-8 ve TNF- α düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir [2, 57, 197]. Ancak İL-4, İL-10 ve İFN- γ düzeylerinin sağlıklı insanlardan farklı olmadığı saptanmıştır [7]. PİBO tanısı olan çocuklarda fibrozis ile ilişkili olan kaspaz-1, İL-18 ve bileşenleri daha önce araştırılmamıştır.

Küçük hava yollarının çoğunlukla viral bir enfeksiyona bağlı fibrozisi, PİBO'nun patogenezinin ana rol oynamaktadır; bununla birlikte, fibrozisin kesin mekanizması hala bilinmemektedir. Son yıllarda birçok çalışma kaspaz-1'in akciğer fibrozisi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. İnflamazom, kaspaz-1 kaskadını aktive eden doku inflamasyonu üzerinde etkiye sahiptir; sırayla, bu kaskad, çeşitli çevresel, patojenik veya endojen tehlike sinyalleri tarafından tetiklendiğinde İL-1 β ve İL-18 gibi aktif proinflamatuvar sitokinler üretir [195].

Akciğer fibroblastları, pulmoner fibrozis için anahtar hücrelerdir [198]. Fare primer akciğer fibroblastlarının izolasyonundan sonra, fare primer akciğer fibroblastlarına bleomisin

eklendiğinde ve NLRP3 inflamazomunun miR-155 yoluyla İL-1 β 'yı düzenleyerek akciğer fibrozisine yol açtığı gösterilmiştir [199, 200]. İL-1 β 'nın pulmoner fibrojeniz oluşumunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. İL-1 β 'ya ek olarak, TGF- β ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü-AA (PDGF-AA) da benzer fonksiyona sahiptir [200]. Son yıllarda, akciğer endotel hücreleri de pulmoner fibrojeniz araştırmalarının odak noktası olmuştur. Çalışmalar, NLRP3 inflamazomunun endotel hücrelerinin epitelyel-mezenkimal transformasyon ile pulmoner fibrozis oluşturduğunu bulmuştur [201, 202]. İdiyopatik pulmoner fibrozisli hastaların serum ve BAL örneklerinde İL-18'in artmış olduğu saptanmış ve İL-18'in de akciğer fibrozisinde önemli rolü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [203, 204] .

NLRP3 inflamazomu, fırsatçı bakteriler, atipik bakteriler ve akciğerdeki virüsler gibi mikrobiyal patojenler tarafından aktive edilebilir [205, 206]. COVID-19 nedeni ile ölen kişilerin enfeksiyon dışı nedenle ölen kişilerle karşılaştırıldığı bir çalışmada COVID-19 nedeni ile ölen kişilerin kaspaz-1 düzeyleri ve NLRP3 inflamazom yolağı komponentlerinin enfeksiyon dışı nedenle ölen kişilerden daha yüksek olduğu bulunmuştur [207]. Her iki grupta akciğer histopatolojik bulguları karşılaştırıldığında COVID-19 nedeni ile ölen bireylerin akciğerlerinde interalveolar septalarda kalınlaşma, fibrotik akciğer değişiklikleri gösteren çok sayıda fibroblast saptanmış ve bu değişikliklerin kanama ve akciğer enfeksiyonuna bağlı olabileceği bildirilmiştir. Akciğerlerindeki artmış polimorfonükleer lökositler, makrofajlar ve pulmoner fibrozisin COVID-19'da ölüme neden olduğu bildirilmiştir [207-210]. NLRP3 inflamazom kompleksinin yüksek aktivitesi nedeniyle oluşan inflamasyon ile polimorfonükleer lökositlerin akciğere infiltrasyonu ve doku fibrozisi koronavirüs ile enfekte akciğer patofizyolojisi ve yan etkileri ile doğrudan ilişkili bulunmuştur. COVID-19'lu hastalarda NLRP3 inflamazomunun daha fazla araştırılması ile bu hastalık için daha etkili tedavi stratejilerinin saptanabileceği öne sürülmüştür [207].

Kaspaz-1'in inflamazom tarafından aktivasyonu ve bu aktivasyonun aracılık ettiği sinyal moleküllerinin uyarılması, sistemik sklerozlu hastalarda ciltte ve akciğer fibroblastlarında fibrozisi indüklediği gösterilmiştir [194]. Artmış kaspaz-1 aktivitesi, sigara dumanına maruz kalan akciğer dokusunda ve kronik obstrüktif akciğer hastalığında da gösterilmiştir. Ayrıca, kaspaz inhibitörlerinin fare modellerinde akciğer inflamasyonunu bloke ettiği gösterilmiştir [195, 211].

Tetrasiklinin kaspaz-1 aktivitesini inhibe ettiği deneysel bir çalışmada gösterilmiştir. Silika enjeksiyonu ile akciğer fibrozisi gelişen farelerde tetrasiklin tedavisi uygulanarak İL-1 β ve İL-18 üreiminin ve kaspaz-1 aktivitesinin azalarak akciğer inflamasyonu ve hasarının azaldığı

bildirilmiştir. Bu çalışma ile fibrozisle seyreden kronik silikozis modelinde kaspaz-1 aktivasyonunu inhibe eden tetrasiklin uygulaması ile akciğer hasarının ve fibrotik remodellingin azaldığı gösterilmiştir [212].

Çalışmamızda, PİBO tanılı çocuklarda artmış inflamazom aktivasyonunu gösteren ve hücre içi düzeyinin bir yansıması olan serum kaspaz-1 düzeyi yüksek bulunmuştur [213]. Kaspaz-1 inhibisyonu gelecekte PİBO tedavisinde kullanılabilecek bir aday olabilir. Bu alanda daha fazla çalışma yapılması gereklidir.

İL-18, hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık yanıtlarının önemli bir düzenleyicisidir [214]. İL-18, İL-12 varlığında Th1 hücrelerinden ve ayrıca polarize olmayan T hücrelerinden, NK hücrelerinden, NKT hücrelerinden, B hücrelerinden, dendritik hücrelerden ve makrofajlardan İFN- γ salınımını indükler [129]. Ayrıca İL-18, İL-2 varlığında ve İL-12 olmadığında, CD4+ NKT hücrelerinden, NK hücrelerinden ve Th1 hücrelerinden Th2 sitokinlerinin üretimini indükler [129, 116]. İL-18, sitokin ortamına bağlı olarak pleiotropik etkiler gösterir. Çalışmamızda PİBO tanılı çocuklarda kaspaz-1 düzeyi yüksek olmasına rağmen, sağlıklı çocuklarda İL-18 ve İL-18BP düzeyleri daha yüksek saptandı.

İL18BP/İL-18 oranının 20 kattan fazla olmasının, yabancı organizmalara karşı Th1 yanıtının zayıflatılmasını sağlayarak rutin bir enfeksiyonla tetiklenebilecek otoimmün reaksiyonların önlenmesinde etkili olabileceği gösterilmiştir [113, 151]. Bu çalışmada PİBO ve sağlıklı kontrol grubunda İL-18BP/İL-18 düzeyleri benzerdi; ancak influenza enfeksiyonu olan çocuklarda bu oran daha yüksekti. İnfluenza enfeksiyonunun PİBO'dan daha yakın bir zamanda geçirilmiş olması bu sonuca neden olmuş olabilir. PİBO ve influenza gruplarında daha yüksek kaspaz-1 seviyelerine rağmen yüksek olmayan İL-18 ve İL-18BP seviyeleri, viral enfeksiyonun sonlandırılması ve antiinflamatuvar yolağın daha fazla aktivasyonu ile İL-18'in azaltılması gerektiği mekanizması ile açıklanabilir.

Astımlı çocuklar ve yetişkinlerde yapılan bazı çalışmalarda astım hastalarında İL-18'in düşük olduğu bulunmuş ve İL-18'deki belirgin düşüşün kalıtsal olabileceği ve daha düşük İL-18 seviyelerinin astımda hava yolu inflamasyonunun patogenezi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca, İL-18 eksikliğinin kaskad etkisi astım şiddetini modüle etmek için farklı mediatörlerle etkileşime girer ve bu durum PİBO'da da benzer olabilir [214-216].

Literatürde İL-18 düzeyleri birçok hastalıkta çalışılmış ve seviyeleri 238-78000 pg/ml aralığında bulunmuştur [117]. Çalışmamızda saptadığımız İL-18 seviyeleri literatürde bildirilen hastalıklardan daha düşük saptanmıştır. İL-18 eksikliğinin PİBO patogenezinde rolü olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca bu hastalarda İL-18 eksikliğinin genetik nedenli olabileceği ve bu konunun araştırılması yararlı olacaktır.

PİBO'da akut bronşiolit atağından yıllar sonra bile küçük hava yollarında aktif inflamasyonun devam ettiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir [7, 26, 217]. Çalışmamızda yıllar önce PİBO tanısı almış hastalarda günümüzde hala artmış saptanan kaspaz-1 seviyeleri de bu sonuçları desteklemektedir.

Orta kulak efüzyonu olan çocuklarda, İL-18 seviyelerinin zamanla azaldığı gösterilmiş ve İL-18'in azalmış olmasının, orta kulakta kronik inflamasyonun sürdürülmesine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür [218]. Çalışmamızda benzer şekilde PİBO'daki küçük hava yollarındaki kronik inflamasyonun azalmış İL-18 seviyeleri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

PİBO'da İL-18R'deki artış, bu hastalarda İL-18 düzenleyicilerinin aktive olduğunu düşündürülebilir. Daha önce yapılan çalışmalarda PİBO'lu hastaların bronkoalveolar lavaj sıvısında veya balgamında İL-1 seviyeleri yüksek saptanmıştır [194]. İL-1'in PİBO'lu çocuklarda fibrozis üzerinde etkisi olmuş olabilir; ancak daha önceki çalışmalarda İL-1'in PİBO'da yüksek olduğu gösterilmiş olmasına rağmen İL-1 çalışmamız kapsamına dahil edilmemiştir [2, 197].

Daha önceki çalışmalara benzer olarak üç grup arasında İFN- γ düzeyleri açısından fark saptanmadı [7]. PİBO tanılı çocuklarda viral enfeksiyonun uzun zaman önce sonlanmış olması ve İL-18 seviyesi azaldığı için İFN- γ artmamış olabilir.

Araştırmamızın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Örneklem sayısı azdı. PİBO tanısı akut olaydan ancak 3-4 hafta sonra konulabildiğinden, akut olay sırasında serum sitokin düzeylerinin ölçülmesi mümkün olmamıştır. Bu çocuklarda yaptığımız çalışmada, serum örneklerinde sitokin düzeyleri ölçüldü; ancak bu seviyeler bronkoalveolar lavaj sıvısında veya akciğer dokusunda aynı olmayabilir. Bununla birlikte, İL-18 ve PİBO'daki bileşenler hakkında daha önce yapılmış bir çalışma yoktur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çocuklarda özellikle viral alt solunum yolu enfeksiyonu nadir görülen ancak akciğer hastalığı ile sonuçlanan PİBO'da inflamazom yolağının önemli komponentleri olan kaspaz-1 ve İL-18 ve bileşenleri araştırılmıştır. Hastalığın immünolojik mekanizmaları net olarak aydınlatılamadığı için etkin bir tedavisi bulunmamaktadır. Daha önce bu alanda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır ve çalışmamız gelecekte geliştirilebilecek tedavi stratejileri için yol gösterici olabilir.

Çalışmamızda akut alt solunum yolu enfeksiyonundan yıllar sonra bile PİBO tanılı hastalarda kaspaz-1 düzeyleri yüksek saptanarak inflamazom aktivasyonunun devam ettiği ortaya koyulmuştur. Kaspaz-1'in birçok hastalıkta fibrozisle ilişkili olduğu ortaya koyulmuş ancak PİBO'daki rolü bilinmemektedir. Deneysel PİBO modellerinde kaspaz-1 inhibisyonu ile fibrozis ilişkisi incelenebilir ve kaspaz-1'in PİBO'da fibrozisteki rolü araştırılabilir. Bu alanda yapılacak daha geniş çalışmalar ile hastalığın immünpatogenezi ortaya koyulabilir.

Çalışmamızda PİBO tanılı çocuklarda kaspaz-1 düzeyleri yüksek saptanmasına rağmen İL-18 ve İL-18BP düzeyleri düşük saptanmıştır. Yüksek kaspaz-1 seviyelerine rağmen yüksek olmayan İL-18 ve İL-18BP seviyeleri, viral enfeksiyonun sonlandırılması ve antiinflamatuvar yolağın daha fazla aktivasyonu ile İL-18'in azaltılması gerektiği mekanizması ile açıklanabilir. Ayrıca bu hastalarda İL-18 eksikliği hastalığın gelişiminde rol sahibi olabileceği gibi İL-18 dışındaki başka mediatörler de hastalık gelişiminde etkili olabilir.

Çalışmamızda PİBO tanılı çocuklarda İL-18R düzeyleri artmış saptanmıştır. Bu hastalarda İL-18 düzenleyicilerinin aktive olduğunu düşünülebilir. İFN- γ düzeyleri çalışmamızda tüm gruplarda benzer saptanmıştır. PİBO tanılı çocuklarda viral enfeksiyonun uzun zaman önce sonlanmış olması ve İL-18 seviyesi azaldığı için İFN- γ artışı saptanmamış olabilir.

Sonuç olarak, PİBO tanılı hastalarda kaspaz-1 düzeyinin artmış olması, hastalarda aktif inflamasyonun akut enfeksiyondan yıllar sonra bile devam ettiğini ve inflamazom aktivasyonunun fibroziste rolü olabileceğini düşündürürken, İL-18 düzeyinin düşük olduğu bulundu. İL-18 dışındaki araçlar, PİBO'daki inflamazom yolağında yer alabilir. İnflamazom aktivasyonunu engelleyen mediatörler gelecekte tedavi stratejisi olarak kullanılabilir.

Kronik inflamasyonla seyreden PİBO için inflamazom yolağını araştıran ileri immünolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Fischer, G. B., Sarria, E. E., Mattiello, R., Mocelin, H. T., and Castro-Rodriguez, J. A. (2010). Post infectious bronchiolitis obliterans in children. *Paediatric Respiratory Reviews*, 11(4), 233-239.
2. Colom, A. J., and Teper A. M. (2019). Post-infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatric Pulmonology*, 54(2), 212-219.
3. Chiu, C. Y., Wong, K. S., Huang, Y. C., and Lin, T. Y. (2008). Bronchiolitis obliterans in children: clinical presentation, therapy and long-term follow-up. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 44(3), 129-133.
4. Colom, A.J., and Teper, A.M. (2009). Clinical prediction rule to diagnose post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Pediatric Pulmonology*, 44(11), 1065-1069.
5. Colom, A. J., Teper, A. M., Vollmer, W. M., and Diette, G.B. (2006). Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. *Thorax*, 61(6), 503-506.
6. Mallol, J., Aguirre, V., and Espinosa, V. (2011). Increased oxidative stres in children with post infectious Bronchiolitis Obliterans. *Allergologia et Immunopathologia (Madr)*, 39(5), 253-258.
7. Costa, M. L., Stein, R. T., Bauer, M. E., Machado, D. C., Jones, M. H., Bertotto, C., and Pitrez, P. M. (2005). Levels of Th1 and Th2 cytokines in children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Annals of Tropical Paediatrics*, 25(4), 261-266.
8. Cazzato, S., Poletti, V., Bernardi, F., Laroni, L., Bertelli, L., Colonna, S., Zappulla, F., Timoncini, G., and Cicognani, A. (2008). Airway inflammation and lung function decline in childhood post-infectious bronchiolitis obliterans *Pediatric Pulmonology*, 43(4), 381-90.
9. Gedik, A. H., Cakir, E., Gokdemir, Y., Uyan, Z. S., Kocyigit, A., Torun, E., Karadag, B., Ersu, R., and Karakoc, F. (2017). Cathelicidin (LL-37) and human β 2-defensin levels of children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Clinical Respiratory Journal*, 11(2), 243-247.
10. Yu, J. (2015). Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: lessons from bronchiolitis obliterans after lung transplantation and hematopoietic stem cell transplantation. *Korean Journal of Pediatrics*, 58(12), 459-465.
11. Nakagiri, T., Inoue, M., Morii, E., Minami, M., Sawabata, N., Utsumi, T., Kadota, Y., Ideguchi, K., Tokunaga, T., and Okumura, M. (2010). Local IL-17 production and a decrease in peripheral blood regulatory T cells in an animal model of bronchiolitis obliterans. *Transplantation*, 89, 1312–1319.
12. Xu, F., Wen, Z., Shi, X., and Fan, J. (2018). Inflammasome in the Pathogenesis of Pulmonary Diseases. *Inflammasomes: Clinical and Therapeutic Implications*, 108, 111-151.

13. Yang, Y., Yin, G., Hao, J., Xie, Q., and Liu, Y. (2017). Serum Interleukin-18 Level is Associated With Disease Activity and Interstitial Lung Disease in Patients With Dermatomyositis. *Archives of Rheumatology*, 32(3), 181-188.
14. Zhang, H., Wang, J., Wang, L., Xie, H., Chen, L., and He, S. (2018). Role of IL-18 in atopic asthma is determined by balance of IL-18/IL-18BP/IL-18R. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 22(1), 354-373.
15. Okamura, H., Nagata, K., Komatsu, T., Tanimoto, T., Nukata, Y., Tanabe, F., Akita, K., Torigoe, K., Okura, T., and Fukuda, S. (1995). A novel costimulatory factor for gamma interferon induction found in the livers of mice causes endotoxichock. *Infection and Immunity*, 63, 3966-3972.
16. Rovina, N., Dima, E., Bakakos, P., Tseliou, E., Kontogianni, K., Papiris, S., Koutsoukou, A., Koulouris, N. G., and Loukides, S. (2015). Low interleukin (IL)-18 levels in sputum supernatants of patients with severe refractory asthma. *Respiratory Medicine*, 109(5), 580-587.
17. Matsumoto, S., Tsuji-Takayama, K., Aizawa, Y., Koide, K., Takeuchi, M., Ohta, T., and Kurimoto, M. (1997). Interleukin-18 activates NF-kappaB in murine T helper type 1 cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 234, 454-7.
18. Nakanishi, K., Yoshimoto, T., Tsutsui, H., Okamura, H. (2001). Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. *Cytokine Growth Factor Reviews*, 12, 53-72.
19. Denton, A. E., Doherty, P. C., Turner, S. J., and La Gruta, N. L. (2007) IL-18, but not IL-12, is required for optimal cytokine production by influenza virus-specific CD8+ T cells. *European Journal of Immunology*, 37(2), 368-75.
20. Belkaya, S., Michailidis, E., Korol, C. B., Kabbani, M., Cobat, A., Bastard, P., Lee, Y. S., Hernandez, N., Drutman, S., de Jong, Y. P., Vivier, E., Bruneau, J., Béziat, V., Boisson, B., Lorenzo-Diaz, L., Boucherit, S., Sebah, M., Jacquemin, E., Emile, J. F., Abel, L., Rice, C. M. Jouanguy, E., and Casanova, J. L. (2019). Inherited IL-18BP deficiency in human fulminant viral hepatitis. *Journal of Experimental Medicine*, 216(8), 1777-1790.
21. Barker, A. F., Bergeron, A., Rom, W. N., and Hertz, M. I. (2014). Obliterative bronchiolitis. *New England Journal of Medicine*, 370(19), 1820-8.
22. Colby, T. V. (1998). Bronchiolitis. Pathologic considerations. *American Journal of Clinical Pathology*, 109(1), 101-109.
23. Kurland, G., Michelson, P. (2005). Bronchiolitis obliterans in children. *Pediatric Pulmonology*, 39(3), 193-208.
24. Flanagan, F., Casey, A., Reyes-Múgica, M., and Kurland, G. (2022) Post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Paediatric Respiratory Reviews*, 42, 69-78.
25. Murtagh, P., Giubergia, V., Viale, D., Bauer, G., and Pena, H. G. (2009) Lower respiratory infections by adenovirus in children. Clinical features and risk factors for bronchiolitis obliterans and mortality. *Pediatric Pulmonology*, 44(5), 450-456.

26. Zhang, L., Irion, K., Kozakewich, H., Reid, L., Camargo, J. J., da Silva Porto, N., Abreu e Silva, F.A. (2000). Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatric Pulmonology*, 29(5), 341-50.
27. Castro-Rodriguez, J. A., Daszenies, C., Garcia, M., Meyer, R., and Gonzales, R. (2006). Adenovirus pneumonia in infants and factors for developing bronchiolitis obliterans: a 5-year follow-up. *Pediatric Pulmonology*, 41(10), 947-53.
28. Yalçın, E., Doğru, D., Haliloğlu, M., Özçelik, U., Kiper, N., and Göçmen, A. (2003). Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: clinical and radiological profile and prognostic factors. *Respiration*, 70(4), 371-5.
29. Chang, A. B., Masel, J. P., and Masters, B. (1998). Post-infectious bronchiolitis obliterans: clinical, radiological and pulmonary function sequelae. *Pediatric Radiology*, 28(1), 23-29.
30. Hardy, K. A., Schidlow, D. V., and Zaeri, N. (1988). Obliterative bronchiolitis in children. *Chest*, 93(3), 460-466.
31. Murtagh, P., Ortellao, G., and Siminovich, M. (1979). Bronquiolitis necrotizante en la infancia. *Revista del Hospital de Niños de Buenos Aires*, 85, 78-81.
32. Sung, R. Y., Chan, R. C., Tam, J. S., Cheng, A. F., Murray, H.G. (1992). Epidemiology and aetiology of acute bronchiolitis in Hong Kong infants. *Epidemiology and Infection*, 108(1), 147-54.
33. Nathan, A.M., Teh, C. S. J., Eg, K. P., Jabar, K. A., Zaki, R., Hng, S. Y., Westerhout, C., Thavagnanam, S., and de Bruyne, J. A. (2020) Respiratory sequelae and quality of life in children one-year after being admitted with a lower respiratory tract infection: A prospective cohort study from a developing country. *Pediatric Pulmonology*, 55(2), 407-417.
34. Kim, C. K., Kim, S. W., Kim, J. S., Koh, Y. Y., Cohen, A. H., Deterding, R. R., and White, C. W. (2001) Bronchiolitis obliterans in the 1990s in Korea and the United States. *Chest*, 120(4), 1101-6.
35. Li, L., Woo, Y. Y., de Bruyne, J. A., Nathan, A. M., Kee, S. Y., Chan, Y. F., Chiam, C. W., Eg, K.P., Thavagnanam, S., and Sam, I. C. (2018). Epidemiology, clinical presentation and respiratory sequelae of adenovirus pneumonia in children in Kuala Lumpur, Malaysia. *PLoS One*, 13(10), e0205795.
36. Kajon, A., Mistchenko, A., Videla, C., Hortal, M., Wadell, G., and Avendaño L. F. (1996). Molecular epidemiology of adenoviruses associated with acute lower respiratory infections of children in the south cone of South America (1991–1994). *Journal of Medical Virology*, 48, 151-156.
37. Myers, J. L., and Colby, T. V. (1993). Pathologic manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia, and diffuse panbronchiolitis. *Clinical Chest Medicine*, 14(4), 611-22.
38. Mauad, T., and Dolhnikoff, M. (2002). Histology of childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatric Pulmonology*, 33(6), 466–74.

39. Moonnumakal, S. P., and Fan, L.L. (2008). Bronchiolitis obliterans in children. *Current Opinion in Pediatrics*, 20(3), 272-8.
40. Castleman, W. L. (1985). Bronchiolitis obliterans and pneumonia induced in young dogs by experimental adenovirus infection. *American Journal of Pathology*, 119(3), 495-504.
41. Yin, J., Ma, X., Huang, F., Ma, Y., and Li, Y. (2018). Bronchiolitis obliterans murine model induced by nitric acid aerosol inhalation: An economical and reproducible model. *Experimental Lung Research*, 44(3), 143-152.
42. Jerkic, S.P., Brinkmann, F., Calder, A., Casey, A., Dishop, M., Griesse, M., Kurland, G., Niemitz, M., Nyilas, S., Schramm, D., Schubert, R., Tamm, M., Zielen, S., and Rosewich, M. (2020). Postinfectious Bronchiolitis Obliterans in Children: Diagnostic Workup and Therapeutic Options: A Workshop Report. *Canadian Respiratory Journal*. 2020, 5852827.
43. Zhong, L., Lin, J., and Dai, J. (2020). Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with severe adenovirus pneumonia: A retrospective study with dose-response analysis. *Journal of Medical Virology*. 92, 3093-3099.
44. Yu, X., Ma, Y., Gao, Y., and You, H. (2021). Epidemiology of Adenovirus Pneumonia and Risk Factors for Bronchiolitis Obliterans in Children During an Outbreak in Jilin, China. *Frontiers in Pediatrics*, 9, 722885.
45. Giubergia, V., Salim, M., Fraga, J., Castiglioni, N., Sen, L., Castaños, C., and Mangano, A. (2015). Postinfectious bronchiolitis obliterans and mannose-binding lectin insufficiency in Argentinean children. *Respirology*, 20(6), 982-6.
46. Kastelij, E. A., van Moorsel, C. H., Ruven, H. J., Lammers, J.W., and Grutters, J. C. (2012). Genetic polymorphisms and bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation: promising results and recommendations for the future. *Transplantation*, 93(2), 127-35.
47. Luijk, B., Vos, R., and van Moorsel, C. H. M. (2019). Precision medicine: integration of genetics and functional genomics in prediction of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 25(3), 308-316.
48. Touihri, M., Torjeman, L., Kaabi, H., Chabaane, M., Othman, T. B., and Hmida, S. (2019). Bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: The effect of NOD2/CARD15 mutations in a Tunisian population. *Human Immunology*, 80(3), 163-168.
49. Hildebrandt, G. C., Granell, M., Urbano-Ispizua, A., Wolff, D., Hertenstein, B., Greinix, H. T., Brenmoehl, J., Schulz, C., Dickinson, A. M., Hahn, J., Rogler, G., Andreesen, R., and Holler, E. (2008). Recipient NOD2/CARD15 variants: a novel independent risk factor for the development of bronchiolitis obliterans after allogeneic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 14(1), 67-74.

50. Ali, S., Hirschfeld, A. F., Mayer, M. L., Fortuno, E.S. 3rd, Corbett, N., Kaplan, M., Wang, S., Schneiderman, J., Fjell, C. D., Yan, J., Akhabir, L., Aminuddin, F., Marr, N., Lacaze-Masmonteil, T., Hegele, R. G., Becker, A., Chan-Yeung, M., Hancock, R. E., Kollmann, T. R., Daley, D., Sandford, A. J., Lavoie, P. M., and Turvey, S. E. (2013). Functional genetic variation in NFKBIA and susceptibility to childhood asthma, bronchiolitis, and bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Immunology*, 190(8), 3949-58.
51. Teper, A. M., Kofman, C. D., Maffey, A. F., and Vidaurreta, S. M. (1999). Lung function in infants with chronic pulmonary disease after severe adenoviral illness. *Journal of Pediatrics*, 134(6), 730-3.
52. Aguerre, V., Castaños, C., Pena, H. G., Grenoville, M., and Murtagh, P. (2010). Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: clinical and pulmonary function findings. *Pediatric Pulmonology*, 45(12), 1180-5.
53. Mattiello, R., Sarria, E. E., Stein, R., Fischer, G. B., Mocelin, H. T., Barreto, S. S., Lima, J. A., and Brandenburg, D. (2008). Functional capacity assessment in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Jornal de Pediatria*, 84(4), 337-43.
54. Wu, P. Q., Li, X., Jiang, W. H., Yin, G. Q., Lei, A. H., Xiao, Q., Huang, J. J., Xie, Z. W., and Deng, L. (2016). Hypoxemia is an independent predictor of bronchiolitis obliterans following respiratory adenoviral infection in children. *Springerplus*, 5(1), 1622.
55. Yadav, H., Peters, S. G., Keogh, K. A., Hogan, W. J., Erwin, P. J., West, C. P., and Kennedy, C. C. (2016). Azithromycin for the Treatment of Obliterative Bronchiolitis after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 22(12), 2264-2269.
56. Meyer, K. C., Raghu, G., Verleden, G. M., Corris, P. A., Aurora, P., Wilson, K. C., Brozek, J., Glanville, A. R., and ISHLT/ATS/ERS BOS Task Force Committee; ISHLT/ATS/ERS BOS Task Force Committee. (2014). An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *European Respiratory Journal*, 44(6), 1479-503.
57. Mistchenko, A. S., Diez, R. A., Mariani, A. L., Robaldo, J., Maffey, A. F., Bayley-Bustamante, G., and Grinstein, S. (1994). Cytokines in adenoviral disease in children: association of interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor alpha levels with clinical outcome. *Journal of Pediatrics*, 124(5 Pt 1), 714-20.
58. Fullmer, J. J., Fan, L. L., Dishop, M. K., Rodgers, C., and Krance, R. (2005). Successful treatment of bronchiolitis obliterans in a bone marrow transplant patient with tumor necrosis factor-alpha blockade. *Pediatrics*, 116(3), 767-70.
59. Medzhitov, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454(7203), 428-35.
60. Schroder, K., and Tschopp, J. (2010). The inflammasomes. *Cell*, 140(6), 821-32.

61. Matzinger, P. (1994). Tolerance, danger, and the extended family. *Annual Review of Immunology*, 12, 991-1045.
62. Janeway, C. A. Jr, and Medzhitov, R. (2002). Innate immune recognition. *Annual Review of Immunology*, 20, 197-216.
63. Broz, P., and Dixit, V. M. (2016). Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nature Reviews Immunology*, 16(7), 407-20.
64. von Moltke, J., Ayres, J. S., Kofoed, E. M., Chavarría-Smith, J., and Vance, R. E. (2013). Recognition of bacteria by inflammasomes. *Annual Review of Immunology*, 31, 73-106.
65. Broz, P., and Monack, D. M. (2013). Newly described pattern recognition receptors team up against intracellular pathogens. *Nature Reviews Immunology*, 13(8), 551-65.
66. Johnson, R. J., Nakagawa, T., Sanchez-Lozada, L. G., Shafiu, M., Sundaram, S., Le, M., Ishimoto, T., Sautin, Y. Y., and Lanaspa, M. A. (2013). Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes*, 62(10), 3307-15.
67. Lamkanfi, M., Declercq, W., Vanden Berghe, T., and Vandenabeele, P. (2006). Caspases leave the beaten track: caspase-mediated activation of NF-kappaB. *Journal of Cell Biology*, 173(2), 165-71.
68. McIlwain, D. R., Berger, T., and Mak, T. W. (2013). Caspase functions in cell death and disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(4), a008656.
69. Molla, M.D., Akalu, Y., Geto, Z., Dagnew, B., Ayelign, B., and Shibabaw, T. (2020). Role of Caspase-1 in the Pathogenesis of Inflammatory-Associated Chronic Noncommunicable Diseases. *Journal of Inflammation Research*, 13, 749-764.
70. Strasser, A., O'Connor, L., and Dixit, V. M. (2000). Apoptosis signaling. *Annual Review of Biochemistry*, 69, 217-45.
71. Kaufmann, S. H., and Hengartner, M. O. (2001). Programmed cell death: Alive and well in the new millennium. *Trends in Cell Biology*, 11, 526-534.
72. Li, J., and Yuan, J. (2008). Caspases in apoptosis and beyond. *Oncogene*, 27(48), 6194-206.
73. Denecker, G., Ovaere, P., Vandenabeele, P., and Declercq, W. (2008). Caspase-14 reveals its secrets. *Journal of Cell Biology*, 180(3), 451-8.
74. Denecker, G., Hoste, E., Gilbert, B., Hocheplied, T., Ovaere, P., Lippens, S., Van den Broecke, C., Van Damme, P., D'Herde, K., Hachem, J. P., Borgonie, G., Presland, R. B., Schoonjans, L., Libert, C., Vandekerckhove, J., Gevaert, K., Vandenabeele, P., and Declercq, W. (2007). Caspase-14 protects against epidermal UVB photodamage and water loss. *Nature Cell Biology*, 9(6), 666-74.
75. Sollberger, G., Strittmatter, G. E., Garstkiewicz, M., Sand, J., and Beer, H. D. (2014). Caspase-1: the inflammasome and beyond. *Innate Immunity*, 20(2), 115-25.

76. Martinon, F., and Tschopp, J. (2004). Inflammatory caspases: linking an intracellular innate immune system to autoinflammatory diseases. *Cell*, 117(5), 561-74.
77. Martinon, F., and Tschopp, J. (2007). Inflammatory caspases and inflammasomes: master switches of inflammation. *Cell Death & Differentiation*, 14(1), 10-22.
78. Roy, S., Sharom, J. R., Houde, C., Loisel, T. P., Vaillancourt, J. P., Shao, W., Saleh, M., and Nicholson, D. W. (2008). Confinement of caspase-12 proteolytic activity to autoprocessing. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(11), 4133-8.
79. Saleh, M., Mathison, J. C., Wolinski, M. K., Bensinger, S. J., Fitzgerald, P., Droin, N., Ulevitch, R. J., Green, D. R., and Nicholson, D. W. (2006). Enhanced bacterial clearance and sepsis resistance in caspase-12-deficient mice. *Nature*, 440(7087), 1064-8.
80. Nakagawa, T., Zhu, H., Morishima, N., Li, E., Xu, J., Yankner, B. A., and Yuan, J. (2000). Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid-beta. *Nature*, 403(6765), 98-103.
81. Ramirez, M. L. G., and Salvesen, G. S. (2018). A primer on caspase mechanisms. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 82, 79-85.
82. Ross, C., Chan, A. H., von Pein, J. B., Maddugoda, M. P., Boucher, D., and Schroder, K. (2022). Inflammatory Caspases: Toward a Unified Model for Caspase Activation by Inflammasomes. *Annual Review of Immunology*, 40, 249-269.
83. Ross, C., Chan, A. H., Von Pein, J., Boucher, D., and Schroder, K. (2018). Dimerization and auto-processing induce caspase-11 protease activation within the non-canonical inflammasome. *Life Science Alliance*, 1(6), e201800237.
84. Boucher, D., Monteleone, M., Coll, R. C., Chen, K. W., Ross, C. M., Teo, J. L., Gomez, G. A., Holley, C. L., Bierschenk, D., Stacey, K. J., Yap, A. S., Bezbradica, J. S., and Schroder, K. (2018). Caspase-1 self-cleavage is an intrinsic mechanism to terminate inflammasome activity. *Journal of Experimental Medicine*, 215(3), 827-840.
85. Lee, B. L., Stowe, I. B., Gupta, A., Kornfeld, O. S., Roose-Girma, M., Anderson, K., Warming, S., Zhang, J., Lee, W. P., and Kayagaki, N. (2018). Caspase-11 auto-proteolysis is crucial for noncanonical inflammasome activation. *Journal of Experimental Medicine*, 215(9), 2279-2288.
86. MacKenzie, S. H., and Clark, A. C. (2012). Death by caspase dimerization. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 747, 55-73.
87. Clark, A.C. (2016). Caspase Allosterity and Conformational Selection. *Chemical Reviews*, 116(11), 6666-706.
88. Wachmann, K., Pop, C., van Raam, B. J., Drag, M., Mace, P. D., Snipas, S. J., Zmasek, C., Schwarzenbacher, R., Salvesen, G. S., and Riedl, S.J. (2010). Activation and specificity of human caspase-10. *Biochemistry*, 49(38), 8307-15.
89. Malladi, S., Challa-Malladi, M., Fearnhead, H. O., and Bratton, S. B. (2009). The Apaf-1*procaspase-9 apoptosome complex functions as a proteolytic-based molecular timer. *EMBO Journal*, 28(13), 1916-25.

90. Talanian, R. V., Quinlan, C., Trautz, S., Hackett, M. C., Mankovich, J. A., Banach, D., Ghayur, T., Brady, K. D., and Wong, W. W. (1997). Substrate specificities of caspase family proteases. *Journal of Biological Chemistry*, 272(15), 9677-82.
91. Rano, T. A., Timkey, T., Peterson, E. P., Rotonda, J., Nicholson, D.W., Becker, J. W., Chapman, K. T., and Thornberry, N. A. (1997). A combinatorial approach for determining protease specificities: application to interleukin-1 β converting enzyme (ICE). *Chemistry & Biology*, 4(2), 149-55.
92. Fuentes-Prior, P., and Salvesen, G. S. (2004). The protein structures that shape caspase activity, specificity, activation and inhibition. *Biochemical Journal*, 384(Pt 2), 201-32.
93. Thornberry, N. A., Rano, T. A., Peterson, E. P., Rasper, D. M., Timkey, T., Garcia-Calvo, M., Houtzager, V. M., Nordstrom, P. A., Roy, S., Vaillancourt, J. P., Chapman, K.T., and Nicholson, D. (1997). W. A combinatorial approach defines specificities of members of the caspase family and granzyme B. Functional relationships established for key mediators of apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*, 272(29), 17907-11.
94. Stennicke, H. R., Renatus, M., Meldal, M., and Salvesen, G. S. (2000). Internally quenched fluorescent peptide substrates disclose the subsite preferences of human caspases 1, 3, 6, 7 and 8. *Biochemical Journal*, 350 Pt 2(Pt 2):563-8.
95. Agard, N. J., Maltby, D., and Wells, J. A. (2010). Inflammatory stimuli regulate caspase substrate profiles. *Molecular & Cellular Proteomics*, 9(5), 880-93.
96. Wiggins, K. A., Parry, A. J., Cassidy, L. D., Humphry, M., Webster, S. J., Goodall, J. C., Narita, M., and Clarke, M. C. H. (2019). IL-1 α cleavage by inflammatory caspases of the noncanonical inflammasome controls the senescence-associated secretory phenotype. *Aging Cell*, 18(3), e12946.
97. Sun, Q., Gao, W., Loughran, P., Shapiro, R., Fan, J., Billiar, T. R., and Scott, M. J. (2013). Caspase 1 activation is protective against hepatocyte cell death by up-regulating beclin 1 protein and mitochondrial autophagy in the setting of redox stress. *Journal of Biological Chemistry*, 288(22), 15947-58.
98. Yazdi, A. S., Drexler, S. K., and Tschopp, J. (2010). The role of the inflammasome in nonmyeloid cells. *Journal of Clinical Immunology*, 30(5), 623-7.
99. Csak, T., Ganz, M., Pespisa, J., Kodys, K., Dolganiuc, A., and Szabo, G. (2011). Fatty acid and endotoxin activate inflammasomes in mouse hepatocytes that release danger signals to stimulate immune cells. *Hepatology*, 54(1), 133-44.
100. Gross, O., Yazdi, A. S., Thomas, C. J., Masin, M., Heinz, L. X., Guarda, G., Quadroni, M., Drexler, S. K., and Tschopp, J. (2012). Inflammasome activators induce interleukin-1 α secretion via distinct pathways with differential requirement for the protease function of caspase-1. *Immunity*, 36(3), 388-400.
101. Keller, M., Rüegg, A., Werner, S., and Beer, H. D. (2008). Active caspase-1 is a regulator of unconventional protein secretion. *Cell*. 132(5), 818-31.

102. Kaczmarek, A., Vandenabeele, P., and Krysko, D. V. (2013). Necroptosis: the release of damage-associated molecular patterns and its physiological relevance. *Immunity*, 38(2), 209-23.
103. Cerretti, D. P., Kozlosky, C. J., Mosley, B., Nelson, N., Van Ness, K., Greenstreet, T. A., March, C. J., Kronheim, S. R., Druck, T., Cannizzaro, L. A., Huebner, K., and Black R. A. (1992). Molecular cloning of the interleukin-1 beta converting enzyme. *Science*, 256(5053), 97-100.
104. Arend, W. P., Palmer, G., and Gabay, C. (2008). IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines. *Immunological Reviews*, 223, 20-38.
105. Lamkanfi, M., Kanneganti, T. D., Van Damme, P., Vanden Berghe, T., Vanoverberghe, I., Vandekerckhove, J., Vandenabeele, P., Gevaert, K., and Núñez, G. (2008). Targeted peptidecentric proteomics reveals caspase-7 as a substrate of the caspase-1 inflammasomes. *Molecular & Cellular Proteomics*, 7(12), 2350-63.
106. Martinon, F., Burns, K., and Tschopp, J. (2002) The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Molecular Cell*, 10(2), 417-26.
107. Franchi, L., Eigenbrod, T., Muñoz-Planillo, R., and Núñez, G. (2009). The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. *Nature Immunology*, 10(3), 241-7.
108. Lamkanfi, M., Kanneganti, T. D., Franchi, L., and Núñez, G. (2007). Caspase-1 inflammasomes in infection and inflammation. *Journal of Leukocyte Biology*, 82(2), 220-5.
109. Miao, E. A., Alpuche-Aranda, C. M., Dors, M., Clark, A. E., Bader, M. W., Miller, S. I., and Aderem, A. (2006). Cytoplasmic flagellin activates caspase-1 and secretion of interleukin 1beta via Ipaf. *Nature Immunology*, 7(6), 569-75.
110. Mariathasan, S., Newton, K., Monack, D. M., Vucic, D., French, D. M., Lee, W. P., Roose-Girma, M., Erickson, S., and Dixit, V. M. (2004). Differential activation of the inflammasome by caspase-1 adaptors ASC and Ipaf. *Nature*, 430(6996), 213-8.
111. Faustin, B., Lartigue, L., Bruey, J. M., Luciano, F., Sergienko, E., Bailly-Maitre, B., Volkmann, N., Hanein, D., Rouiller, I., and Reed, J. C. (2007). Reconstituted NALP1 inflammasome reveals two-step mechanism of caspase-1 activation. *Molecular Cell*, 25(5), 713-24.
112. dos Santos, G., Kutuzov, M. A., and Ridge, K. M. (2012) The inflammasome in lung diseases. *American Journal of Physiology Lung Cellular Molecular Physiology*, 303(8), L627-33.
113. Kaplanski, G. (2018). Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis. *Immunology Reviews*, 281(1), 138-153.
114. Dinarello, C. A. (1999). Interleukin-18. *Methods*, 19(1), 121-32.

115. Novick, D., Kim, S., Kaplanski, G., and Dinarello, C. A. (2013). Interleukin-18, more than a Th1 cytokine. *Seminars in Immunology*, 25(6), 439-48.
116. Nakanishi, K., Yoshimoto, T., Tsutsui, H., and Okamura, H. (2001). Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. *Annual Review of Immunology*, 19, 423-74.
117. Dinarello, C. A., Novick, D., Kim, S., and Kaplanski, G. (2013). Interleukin-18 and IL-18 binding protein. *Frontiers in Immunology*, 4, 289.
118. Dinarello, C. A., Novick, D., Puren, A. J., Fantuzzi, G., Shapiro, L., Mühl, H., Yoon, D. Y., Reznikov, L. L., Kim, S. H., and Rubinstein, M. (1998). Overview of interleukin-18: more than an interferon-gamma inducing factor. *Journal of Leukocyte Biology*, 63(6), 658-64.
119. Gu, Y., Kuida, K., Tsutsui, H., Ku, G., Hsiao, K., Fleming, M. A., Hayashi, N., Higashino, K., Okamura, H., Nakanishi, K., Kurimoto, M., Tanimoto, T., Flavell, R. A., Sato, V., Harding, M. W., Livingston, D. J., and Su, M. S. (1997). Activation of interferon-gamma inducing factor mediated by interleukin-1 β converting enzyme. *Science*, 275(5297), 206-9.
120. Jorgensen, I., and Miao, E. A. (2015). Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens. *Immunology Reviews*, 265(1), 130-42.
121. Bossaller, L., Chiang, P. I., Schmidt-Lauber, C., Ganesan, S., Kaiser, W. J., Rathinam, V. A., Mocarski, E. S., Subramanian, D., Green, D. R., Silverman, N., Fitzgerald, K. A., Marshak-Rothstein, A., and Latz, E. (2012) Cutting edge: FAS (CD95) mediates noncanonical IL-1 β and IL-18 maturation via caspase-8 in an RIP3-independent manner. *Journal of Immunology*, 189(12), 5508-12.
122. Akita, K., Ohtsuki, T., Nukada, Y., Tanimoto, T., Namba, M., Okura, T., Takakura-Yamamoto, R., Torigoe, K., Gu, Y., Su, M. S., Fujii, M., Satoh-Itoh, M., Yamamoto, K., Kohno, K., Ikeda, M., and Kurimoto, M. (1997). Involvement of caspase-1 and caspase-3 in the production and processing of mature human interleukin 18 in monocytic THP.1 cells. *Journal of Biological Chemistry*, 272(42), 26595-603.
123. Omoto, Y., Yamanaka, K., Tokime, K., Kitano, S., Kakeda, M., Akeda, T., Kurokawa, I., Gabazza, E. C., Tsutsui, H., Katayama, N., Yamanishi, K., Nakanishi, K., and Mizutani, H. (2010). Granzyme B is a novel interleukin-18 converting enzyme. *Journal of Dermatological Science*, 59(2), 129-35.
124. Banerjee, S., and Bond, J. S. (2008). Prointerleukin-18 is activated by meprin beta in vitro and in vivo in intestinal inflammation. *Journal of Biological Chemistry*, 283(46), 31371-7.
125. Sugawara, S., Uehara, A., Nochi, T., Yamaguchi, T., Ueda, H., Sugiyama, A., Hanzawa, K., Kumagai, K., Okamura, H., and Takada, H. (2001). Neutrophil proteinase 3-mediated induction of bioactive IL-18 secretion by human oral epithelial cells. *Journal Immunology*, 167(11), 6568-75.
126. Hoshino, K., Tsutsui, H., Kawai, T., Takeda, K., Nakanishi, K., Takeda, Y., and Akira, S. (1999). Cutting edge: generation of IL-18 receptor-deficient mice: evidence for IL-1 receptor-related protein as an essential IL-18 binding receptor. *Journal of Immunology*, 162(9), 5041-4.

127. Wu, C., Sakorafas, P., Miller, R., McCarthy, D., Scesney, S., Dixon, R., and Ghayur, T. (2003). IL-18 receptor beta-induced changes in the presentation of IL-18 binding sites affect ligand binding and signal transduction. *Journal of Immunology*, 170(11), 5571-7.
128. Tsutsumi, N., Kimura, T., Arita, K., Ariyoshi, M., Ohnishi, H., Yamamoto, T., Zuo, X., Maenaka, K., Park, E. Y., Kondo, N., Shirakawa, M., Tochio, and H., Kato, Z. (2014). The structural basis for receptor recognition of human interleukin-18. *Nature Communication*, 5, 5340.
129. Yasuda, K., Nakanishi, K., and Tsutsui H. (2019). Interleukin-18 in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(3), 649.
130. Freudenberg, M. A., Merlin, T., Kalis, C., Chvatchko, Y., Stübiger, H., and Galanos, C. (2002). Cutting edge: a murine, IL-12-independent pathway of IFN-gamma induction by gram-negative bacteria based on STAT4 activation by Type I IFN and IL-18 signaling. *Journal of Immunology*, 169(4), 1665-8.
131. Matikainen, S., Paananen, A., Miettinen, M., Kurimoto, M., Timonen, T., Julkunen, I., and Sareneva, T. (2001). IFN-alpha and IL-18 synergistically enhance IFN-gamma production in human NK cells: differential regulation of Stat4 activation and IFN-gamma gene expression by IFN-alpha and IL-12. *European Journal of Immunology*, 31(7), 2236-2245.
132. Tomura, M., Maruo, S., Mu, J., Zhou, X. Y., Ahn, H. J., Hamaoka, T., Okamura, H., Nakanishi, K., Clark, S., Kurimoto, M., and Fujiwara, H. (1998). Differential capacities of CD4+, CD8+, and CD4-CD8- T cell subsets to express IL-18 receptor and produce IFN-gamma in response to IL-18. *Journal of Immunology*, 160(8), 3759-3765.
133. Nakanishi, K. (2018). Unique Action of Interleukin-18 on T Cells and Other Immune Cells. *Frontiers in Immunology*, 9, 763.
134. Kanakaraj, P., Ngo, K., Wu, Y., Angulo, A., Ghazal, P., Harris, C. A., Siekierka, J. J., Peterson, P. A., and Fung-Leung, W. P. (1999). Defective interleukin (IL)-18-mediated natural killer and T helper cell type 1 responses in IL-1 receptor-associated kinase (IRAK)-deficient mice. *Journal of Experimental Medicine*, 189(7), 1129-1138.
135. Suzuki, N., Chen, N. J., Millar, D. G., Suzuki, S., Horacek, T., Hara, H., Bouchard, D., Nakanishi, K., Penninger, J. M., Ohashi, P. S., and Yeh, W. C. (2003). IL-1 receptor-associated kinase 4 is essential for IL-18-mediated NK and Th1 cell responses. *Journal of Immunology*, 170(8), 4031-4035.
136. Robinson, D., Shibuya, K., Mui, A., Zonin, F., Murphy, E., Sana, T., Hartley, S. B., Menon, S., Kastelein, R., Bazan, F., and O'Garra, A. (1997). IGIF does not drive Th1 development but synergizes with IL-12 for interferon-gamma production and activates IRAK and NFkappaB. *Immunity*, 7(4), 571-81.
137. Kalina, U., Kauschat, D., Koyama, N., Nuernberger, H., Ballas, K., Koschmieder, S., Bug, G., Hofmann, W. K., Hoelzer, D., and Ottmann, O. G. (2000). IL-18 activates STAT3 in the natural killer cell line 92, augments cytotoxic activity, and mediates IFN-gamma production by the stress kinase p38 and by the extracellular regulated kinases p44erk-1 and p42erk-21. *Journal of Immunology*, 165(3), 1307-13.

138. Deason, K., Troutman, T. D., Jain, A., Challa, D. K., Mandraju, R., Brewer, T., Ward, E. S., and Pasare, C. (2018). BCAP links IL-1R to the PI3K-mTOR pathway and regulates pathogenic Th17 cell differentiation. *Journal of Experimental Medicine*, 215(9), 2413-2428.
139. El-Darawish, Y., Li, W., Yamanishi, K., Pencheva, M., Oka, N., Yamanishi, H., Matsuyama, T., Tanaka, Y., Minato, N., and Okamura, H. (2018). Frontline Science: IL-18 primes murine NK cells for proliferation by promoting protein synthesis, survival, and autophagy. *Journal of Leukocyte Biology*, 104(2), 253-264.
140. Zhou, J., Ping, F. F., Lv, W. T., Feng, J. Y., and Shang, J. (2014). Interleukin-18 directly protects cortical neurons by activating PI3K/AKT/NF- κ B/CREB pathways. *Cytokine*, 69(1), 29-38.
141. Hosotani, Y., Kashiwamura, S., Kimura-Shimmyo, A., Sekiyama, A., Ueda, H., Ikeda, T., Mimura, O., and Okamura, H. (2008). Interleukin-18 prevents apoptosis via PI3K/Akt pathway in normal human keratinocytes. *Journal of Dermatology*, 35(8), 514-24.
142. Kanayama, A., Seth, R. B., Sun, L., Ea, C. K., Hong, M., Shaito, A., Chiu, Y. H., Deng, L., and Chen, Z. J. (2004). TAB2 and TAB3 activate the NF-kappaB pathway through binding to polyubiquitin chains. *Molecular Cell*, 15(4), 535-548.
143. Cohen, P., and Strickson, S. (2017). The role of hybrid ubiquitin chains in the MyD88 and other innate immune signalling pathways. *Cell Death & Differentiation*, 24(7), 1153-1159.
144. Wang, C., Deng, L., Hong, M., Akkaraju, G. R., Inoue, J., and Chen, Z. J. (2001). TAK1 is a ubiquitin-dependent kinase of MKK and IKK. *Nature*, 412(6844), 346-351.
145. Horng, T., Barton, G. M., Flavell, R. A., and Medzhitov, R. (2002). The adaptor molecule TIRAP provides signalling specificity for Toll-like receptors. *Nature*, 420(6913), 329-33.
146. Ohnishi, H., Tochio, H., Kato, Z., Kawamoto, N., Kimura, T., Kubota, K., Yamamoto, T., Funasaka, T., Nakano, H., Wong, R. W., Shirakawa, M., and Kondo, N. (2012). TRAM is involved in IL-18 signaling and functions as a sorting adaptor for MyD88. *PLoS One*, 7(6), e38423.
147. Morel, J. C., Park, C. C., Woods, J. M., and Koch, A. E. (2001). A novel role for interleukin-18 in adhesion molecule induction through NF kappa B and phosphatidylinositol (PI) 3-kinase-dependent signal transduction pathways. *Journal of Biological Chemistry*, 276(40), 37069-75.
148. Lee, J. K., Kim, S. H., Lewis, E. C., Azam, T., Reznikov, L. L., and Dinarello, C. A. (2004). Differences in signaling pathways by IL-1 β and IL-18. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(23), 8815-8820.
149. Novick, D., Kim, S. H., Fantuzzi, G., Reznikov, L. L., Dinarello, C. A., and Rubinstein, M. (1999). Interleukin-18 binding protein: a novel modulator of the Th1 cytokine response. *Immunity*, 10(1), 127-136.

150. Kim, S. H., Eisenstein, M., Reznikov, L., Fantuzzi, G., Novick, D., Rubinstein, M., and Dinarello, C. A. (2000). Structural requirements of six naturally occurring isoforms of the IL-18 binding protein to inhibit IL-18. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(3), 1190-1195.
151. Novick, D., Schwartzburd, B., Pinkus, R., Suissa, D., Belzer, I., Sthoeger, Z., Keane, W. F., Chvatchko, Y., Kim, S. H., Fantuzzi, G., Dinarello, C. A., and Rubinstein, M. (2001). A novel IL-18BP ELISA shows elevated serum IL-18BP in sepsis and extensive decrease of free IL-18. *Cytokine*, 14(6), 334-42.
152. Novick, D., Elbirt, D., Miller, G., Dinarello, C. A., Rubinstein, M., and Sthoeger, Z. M. (2010). High circulating levels of free interleukin-18 in patients with active SLE in the presence of elevated levels of interleukin-18 binding protein. *Journal of Autoimmunity*, 34(2), 121-126.
153. Bufler, P., Azam, T., Gamboni-Robertson, F., Reznikov, L. L., Kumar, S., Dinarello, C. A., and Kim, S. H. (2002). A complex of the IL-1 homologue IL-1F7b and IL-18-binding protein reduces IL-18 activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(21), 13723-13728.
154. Nold, M. F., Nold-Petry, C. A., Zepp, J. A., Palmer, B. E., Bufler, P., and Dinarello, C. A. (2010). IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity. *Nature Immunology*, 11(11), 1014-10122.
155. Mühl, H., Kämpfer, H., Bosmann, M., Frank, S., Radeke, H., and Pfeilschifter, J. (2000). Interferon-gamma mediates gene expression of IL-18 binding protein in nonleukocytic cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 267(3), 960-963.
156. Hurgin, V., Novick, D., and Rubinstein, M. (2002). The promoter of IL-18 binding protein: activation by an IFN-gamma-induced complex of IFN regulatory factor 1 and CCAAT/enhancer binding protein beta. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(26), 16957-16962.
157. Fantuzzi, G., and Dinarello, C. A. (1999). Interleukin-18 and interleukin-1 beta: two cytokine substrates for ICE (caspase-1). *Journal of Clinical Immunology*, 19(1), 1-11.
158. Tsutsui, H., Nakanishi, K., Matsui, K., Higashino, K., Okamura, H., Miyazawa, Y., and Kaneda, K. (1996). IFN-gamma-inducing factor up-regulates Fas ligand-mediated cytotoxic activity of murine natural killer cell clones. *Journal of Immunology*, 157(9), 3967-73.
159. Bellora, F., Castriconi, R., Doni, A., Cantoni, C., Moretta, L., Mantovani, A., Moretta, A., and Bottino, C. (2012). M-CSF induces the expression of a membrane-bound form of IL-18 in a subset of human monocytes differentiating in vitro toward macrophages. *European Journal of Immunology*, 42(6), 1618-1626.
160. Munder, M., Mallo, M., Eichmann, K., and Modolell, M. (1998). Murine macrophages secrete interferon gamma upon combined stimulation with interleukin (IL)-12 and IL-18: A novel pathway of autocrine macrophage activation. *Journal of Experimental Medicine*, 187(12), 2103-8.

161. Yoshimoto, T., Tsutsui, H., Tominaga, K., Hoshino, K., Okamura, H., Akira, S., Paul, W. E., and Nakanishi, K. (1999). IL-18, although antiallergic when administered with IL-12, stimulates IL-4 and histamine release by basophils. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(24), 13962-13966.
162. Yoshimoto, T., Mizutani, H., Tsutsui, H., Noben-Trauth, N., Yamanaka, K., Tanaka, M., Izumi, S., Okamura, H., Paul, W. E., and Nakanishi, K. (2000). IL-18 induction of IgE: dependence on CD4⁺ T cells, IL-4 and STAT6. *Nature Immunology*, 1(2), 132-137.
163. Hitzler, I., Sayi, A., Kohler, E., Engler, D. B., Koch, K. N., Hardt, W. D., and Müller, A. (2012). Caspase-1 has both proinflammatory and regulatory properties in *Helicobacter* infections, which are differentially mediated by its substrates IL-1 β and IL-18. *Journal of Immunology*, 188(8), 3594-3602.
164. Sutton, C. E., Lalor, S. J., Sweeney, C. M., Brereton, C. F., Lavelle, E. C., and Mills, K. H. (2009). Interleukin-1 and IL-23 induce innate IL-17 production from gammadelta T cells, amplifying Th17 responses and autoimmunity. *Immunity*, 31(2), 331-341.
165. Kessel, C., Lippitz, K., Weinlage, T., Hinze, C., Wittkowski, H., Holzinger, D., Fall, N., Grom, A. A., Gruen, N., and Foell, D. (2017). Proinflammatory Cytokine Environments Can Drive Interleukin-17 Overexpression by γ/δ T Cells in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 69(7), 1480-1494.
166. Oertli, M., Sundquist, M., Hitzler, I., Engler, D. B., Arnold, I. C., Reuter, S., Maxeiner, J., Hansson, M., Taube, C., Quiding-Järbrink, M., and Müller, A. (2012). DC-derived IL-18 drives Treg differentiation, murine *Helicobacter pylori*-specific immune tolerance, and asthma protection. *Journal of Clinical Investigation*, 122(3), 1082-1096.
167. Bhat, O. M., Uday Kumar, P., Harishankar, N., Ravichandaran, L., Bhatia, A., and Dhawan, V. (2017). Interleukin-18-induced cell adhesion molecule expression is associated with feedback regulation by PPAR- γ and NF- κ B in Apo E^{-/-} mice. *Mol Cell Biochem*, 428(1-2), 119-128.
168. Reznikov, L. L., Kim, S. H., Westcott, J. Y., Frishman, J., Fantuzzi, G., Novick, D., Rubinstein, M., and Dinarello, C. A. (2000). IL-18 binding protein increases spontaneous and IL-1-induced prostaglandin production via inhibition of IFN- γ . *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(5), 2174-2179.
169. Dinarello, C. A. (2007). Interleukin-18 and the pathogenesis of inflammatory diseases. *Seminars in Nephrology*, 27(1), 98-114.
170. Tak, P. P., Bacchi, M., and Bertolino, M. (2006). Pharmacokinetics of IL-18 binding protein in healthy volunteers and subjects with rheumatoid arthritis or plaque psoriasis. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 31(2), 109-16.
171. Brusselle, G. G., Provoost, S., Bracke, K. R., Kuchmiy, A., and Lamkanfi, M. (2014). Inflammasomes in respiratory disease: from bench to bedside. *Chest*, 145(5), 1121-1133.
172. Pinkerton, J. W., Kim, R. Y., Robertson, A. A. B., Hirota, J. A., Wood, L. G., Knight, D. A., Cooper, M. A., O'Neill, L. A. J., Horvat, J. C., and Hansbro, P. M. (2017). Inflammasomes in the lung. *Molecular Immunology*, 86, 44-55.

173. Baechler, E. C., Batliwalla, F. M., Karypis, G., Gaffney, P. M., Ortmann, W. A., Espe, K. J., Shark, K. B., Grande, W. J., Hughes, K. M., Kapur, V., Gregersen, P. K., and Behrens, T. W. (2003). Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(5), 2610-2615.
174. Strowig, T., Henao-Mejia, J., Elinav, E., and Flavell, R. (2012). Inflammasomes in health and disease. *Nature*, 481(7381), 278-286.
175. Yang, W., Ni, H., Wang, H., and Gu, H. (2015). NLRP3 inflammasome is essential for the development of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(10), 13209-13216.
176. Pang, I. K., and Iwasaki, A. (2011). Inflammasomes as mediators of immunity against influenza virus. *Trends in Immunology*, 32(1), 34-41.
177. Ichinohe, T., Pang, I. K., and Iwasaki, A. (2010). Influenza virus activates inflammasomes via its intracellular M2 ion channel. *Nature Immunology*, 11(5), 404-10.
178. Liu, B., Mori, I., Hossain, M. J., Dong, L., Takeda, K., and Kimura, Y. (2004). Interleukin-18 improves the early defence system against influenza virus infection by augmenting natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Journal of General Virology*, 85(Pt 2), 423-428.
179. Stasakova, J., Ferko, B., Kittel, C., Sereinig, S., Romanova, J., Katinger, H., and Egorov, A. (2005). Influenza A mutant viruses with altered NS1 protein function provoke caspase-1 activation in primary human macrophages, resulting in fast apoptosis and release of high levels of interleukins 1 β and 18. *Journal of General Virology*, 86(Pt 1), 185-195.
180. Franchi, L., Muñoz-Planillo, R., and Núñez, G. (2012). Sensing and reacting to microbes through the inflammasomes. *Nature Immunology*, 13(4), 325-332.
181. Broz, P., and Monack, D. M. (2013). Measuring inflammasome activation in response to bacterial infection. *Methods in Molecular Biology*, 1040, 65-84.
182. Mizgerd, J. P. (2012). Respiratory infection and the impact of pulmonary immunity on lung health and disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 186(9), 824-9.
183. Miao, E. A., Leaf, I. A., Treuting, P. M., Mao, D. P., Dors, M., Sarkar, A., Warren, S. E., Wewers, M. D., and Aderem, A. (2010). Caspase-1-induced pyroptosis is an innate immune effector mechanism against intracellular bacteria. *Nature Immunology*, 11(12), 1136-1142.
184. Dolinay, T., Kim, Y. S., Howrylak, J., Hunninghake, G. M., An, C. H., Fredenburgh, L., Massaro, A. F., Rogers, A., Gazourian, L., Nakahira, K., Haspel, J. A., Landazury, R., Eppanapally, S., Christie, J. D., Meyer, N. J., Ware, L. B., Christiani, D. C., Ryter, S. W., Baron, R. M., and Choi, A. M. (2012). Inflammasome-regulated cytokines are critical mediators of acute lung injury. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 185(11), 1225-1234.

185. Moffatt, M. F., Gut, I. G., Demenais, F., Strachan, D. P., Bouzigon, E., Heath, S., von Mutius, E., Farrall, M., Lathrop, M., Cookson, WOCM., and GABRIEL Consortium. (2010). A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *New England Journal of Medicine*, 363(13), 1211-1221.
186. Hitomi, Y., Ebisawa, M., Tomikawa, M., Imai, T., Komata, T., Hirota, T., Harada, M., Sakashita, M., Suzuki, Y., Shimojo, N., Kohno, Y., Fujita, K., Miyatake, A., Doi, S., Enomoto, T., Taniguchi, M., Higashi, N., Nakamura, Y., and Tamari, M. (2009). Associations of functional NLRP3 polymorphisms with susceptibility to food-induced anaphylaxis and aspirin-induced asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 124(4), 779-85.e6.
187. Besnard, A. G., Guillou, N., Tschopp, J., Erard, F., Couillin, I., Iwakura, Y., Quesniaux, V., Ryffel, B., and Togbe, D. (2011). NLRP3 inflammasome is required in murine asthma in the absence of aluminum adjuvant. *Allergy*, 66(8), 1047-1057.
188. Kim, S. R., Kim, D. I., Kim, S. H., Lee, H., Lee, K. S., Cho, S. H., and Lee Y. C. (2014). NLRP3 inflammasome activation by mitochondrial ROS in bronchial epithelial cells is required for allergic inflammation. *Cell Death & Disease*, 5(10), e1498.
189. Liu, R. M. (2008). Oxidative stress, plasminogen activator inhibitor 1, and lung fibrosis. *Antioxidants & Redox Signaling*, 10(2), 303-319.
190. Wynn, T.A. (2011). Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis. *Journal of Experimental Medicine*, 208(7), 1339-50.
191. Dostert, C., Pétrilli, V., Van Bruggen, R., Steele, C., Mossman, B. T., and Tschopp, J. (2008). Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science*, 320(5876), 674-677.
192. Gasse, P., Mary, C., Guenon, I., Noulain, N., Charron, S., Schnyder-Candrian, S., Schnyder, B., Akira, S., Quesniaux, V. F., Lagente, V., Ryffel, B., and Couillin, I. (2007). IL-1R1/MyD88 signaling and the inflammasome are essential in pulmonary inflammation and fibrosis in mice. *Journal of Clinical Investigation*, 117(12), 3786-3799.
193. Zmijewski, J. W., Bae, H. B., Deshane, J. S., Peterson, C. B., Chaplin, D. D., and Abraham, E. (2011). Inhibition of neutrophil apoptosis by PAI-1. *American Journal of Physiology Lung Cellular Molecular Physiology*, 301(2), L247-254.
194. Artlett, C. M., Sassi-Gaha, S., Rieger, J. L., Boesteanu, A. C., Feghali-Bostwick, C. A., and Katsikis, P. D. (2011). The inflammasome activating caspase 1 mediates fibrosis and myofibroblast differentiation in systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatology*, 63(11), 3563-3574.
195. Hosseini, N., Cho, Y., Lockey, R. F., and Kolliputi, N. (2015). The role of the NLRP3 inflammasome in pulmonary diseases. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 9(4), 188-1897.
196. Bartels, E. M., and Ribbel-Madsen, S. (2013). Cytokine measurements and possible interference from heterophilic antibodies--problems and solutions experienced with rheumatoid factor. *Methods*, 61(1), 18-22.

197. Rosewich, M., Zissler, U. M., Kheiri, T., Voss, S., Eickmeier, O., Schulze, J., Herrmann, E., Dücker, R. P., Schubert, R., and Zielen S. (2015). Airway inflammation in children and adolescents with bronchiolitis obliterans. *Cytokine*, 73(1), 156-62.
198. Ligresti, G., Caporarello, N., Meridew, J. A., Jones, D. L., Tan, Q., Choi, K. M., Haak, A. J., Aravamudhan, A., Roden, A. C., Prakash, Y. S., Lomberg, G., Urrutia, R. A., and Tschumperlin, D.J. (2019). CBX5/G9a/H3K9me-mediated gene repression is essential to fibroblast activation during lung fibrosis. *JCI Insight*, 5(12), e127111.
199. Artlett, C. M., Sassi-Gaha, S., Hope, J. L., Feghali-Bostwick, C. A., Katsikis, P. D. (2017). Mir-155 is overexpressed in systemic sclerosis fibroblasts and is required for NLRP3 inflammasome-mediated collagen synthesis during fibrosis. *Arthritis Research & Therapy*, 19(1), 144.
200. Wang, X., Sun, B., Liu, S., and Xia, T. (2017). Structure Activity Relationships of Engineered Nanomaterials in inducing NLRP3 Inflammasome Activation and Chronic Lung Fibrosis. *NanoImpact*, 6, 99-108.
201. Lv, Z., Wang, Y., Liu, Y. J., Mao, Y. F., Dong, W. W., Ding, Z. N., Meng, G. X., Jiang, L., and Zhu, X. Y. (2018). NLRP3 Inflammasome Activation Contributes to Mechanical Stretch-Induced Endothelial-Mesenchymal Transition and Pulmonary Fibrosis. *Critical Care Medicine*, 46(1), e49-e58.
202. Zhang, W. J., Chen, S. J., Zhou, S. C., Wu, S. Z., and Wang, H. (2021). Inflammasomes and Fibrosis. *Frontiers in Immunology*, 12, 643149.
203. Kitasato, Y., Hoshino, T., Okamoto, M., Kato, S., Koda, Y., Nagata, N., Kinoshita, M., Koga, H., Yoon, D. Y., Asao, H., Ohmoto, H., Koga, T., Rikimaru, T., and Aizawa, H. (2004). Enhanced expression of interleukin-18 and its receptor in idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 31(6), 619-625.
204. Zhang, L. M., Zhang, J., Zhang, Y., Fei, C., Wang, L., Yi, Z. W., and Zhang, Z.Q. (2019). Interleukin-18 promotes fibroblast senescence in pulmonary fibrosis through down-regulating Klotho expression. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 113, 108756.
205. Abdul-Sater, A. A., Saïd-Sadier, N., Padilla, E. V., and Ojcius, D. M. (2010) Chlamydial infection of monocytes stimulates IL-1 β secretion through activation of the NLRP3 inflammasome. *Microbes and Infection*, 12(8-9), 652-661.
206. Wang, X., Jiang, W., Yan, Y., Gong, T., Han, J., Tian, Z., and Zhou, R. (2014). RNA viruses promote activation of the NLRP3 inflammasome through a RIP1-RIP3-DRP1 signaling pathway. *Nature Immunology*, 15(12), 1126-33.
207. Gholaminejhad, M., Forouzes, M., Ebrahimi, B., Mahdavi, S. A., Mirtorabi, S. D., Liaghat, A., Monabati, S. J., Hamza, M. O., and Hassanzadeh, G. (2022). Formation and activity of NLRP3 inflammasome and histopathological changes in the lung of corpses with COVID-19. *Journal of Molecular Histology*, 53(6), 883-890.
208. Tian, S., Xiong, Y., Liu, H., Niu, L., Guo, J., Liao, M., and Xiao, S. Y. (2020). Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Modern Pathology*, 33(6), 1007-1014.

209. Barton, L. M., Duval, E. J., Stroberg, E., Ghosh, S., Mukhopadhyay, S. (2020). COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *American Journal of Clinical Pathology*, 153(6), 725-733.
210. Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., Liu, S., Zhao, P., Liu, H., Zhu, L., Tai, Y., Bai, C., Gao, T., Song, J., Xia, P., Dong, J., Zhao, J., and Wang, F. S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respiratory Medicine*, 8(4), 420-422.
211. Müller, T., Vieira, R. P., Grimm, M., Dürk, T., Cicko, S., Zeiser, R., Jakob, T., Martin, S. F., Blumenthal, B., Soricther, S., Ferrari, D., Di Virgillio, F., and Idzko, M. (2011). A potential role for P2X7R in allergic airway inflammation in mice and humans. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 44(4), 456-64.
212. Peukert, K., Steinhagen, F., Fox, M., Feuerborn, C., Schulz, S., Seeliger, B., Schuss, P., Schneider, M., Frede, S., Sauer, A., Putensen, C., Latz, E., Wilhelm, C., and Bode, C. (2022). Tetracycline ameliorates silica-induced pulmonary inflammation and fibrosis via inhibition of caspase-1. *Respiratory Research*, 23(1), 21.
213. Beheshti, M., Salehi, Z., Abolfazli, R., Shirzad, H., and Izad, M. (2020). Increased Level of Caspase-1 in the Serum of Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients. *Iranian Journal Allergy, Asthma and Immunology*, 19(5), 534-538.
214. Hossny, E. M., El-Sayed, S. S., El-Hadidi, E. S., and Moussa, S. R. (2009). Serum interleukin-18 expression in children with bronchial asthma. *World Allergy Organization Journal*, 2(5), 63-8.
215. Cebeci, A. N., Nuhoglu, Y., Arslanoglu, I., Erguven, M., and Agachan, N. (2006). The role of IL-18 in Th1/Th2 balance in children. *Allergy & Asthma Proceedings*, 27(4), 365-370.
216. Ho, L. P., Davis, M., Denison, A., Wood, F. T., Greening, A. P. (2002). Reduced interleukin-18 levels in BAL specimens from patients with asthma compared to patients with sarcoidosis and healthy control subjects. *Chest*, 121(5), 1421-6.
217. Mauad, T., van Schadewijk, A., Schrumpf, J., Hack, C. E., Fernezlian, S., Garippo, A. L., Ejzenberg, B., Hiemstra, P. S., Rabe, K. F., Dolhnikoff, M.; and São Paulo BO Study Group. (2004). Lymphocytic inflammation in childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatric Pulmonology*, 38(3), 233-9.
218. Liu, S., Guo, L., Chen, M., Liu, W., Li, Y., Wang, X., Li, S., Zhang, J., and Ni, X. (2021). Evaluation of Caspase-1, Interleukin-1 β , and Interleukin-18, in the Middle Ear Effusion in Children With Otitis Media With Effusion. *Frontiers in Pediatrics*, 9, 732973.



EK-1. Etik Kurul Onayı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU							
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu					
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara					
	TELEFON	0312 202 69 58					
	FAKS	0312 202 46 73					
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr					
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocuklarda Post Enfeksiyöz Bronşiolitis Obliterans Gelişiminde İnterlekin-18 Uyarım Yoluğunun Araştırılması					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/AD/SOYADI	Prof. Dr. Vedat BULUT					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	İmmünoloji AD. / G.Ü.T.F.					
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)						
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Doç.Dr.Tuğba Şişmanlar Eyüboğlu, Doç.Dr.Azra L.Aral, Prof.Dr.Ayşe Tama Aslan, Prof.Dr.Mehmet Köse, Prof.Dr.Sevgi Pekcan, Uzm.Dr.Melih Hangül, Uzm.Dr.Tuğba Ramazlı Giresoy					
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya,mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji kolleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar- Doktora tezi					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	08.12.2019	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐			
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	08.12.2019	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒					
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐					
	DİĞER	☐					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 298	Toplantı tarihi: 23.12.2019					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve "bütçesi dışında" uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. Etik Kurulun kararı, projenin bütçesi BAP tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup, BAP kararının Kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.						
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. D. Barış GÜNAYDIN					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Sınıfı		Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. D. Barış GÜNAYDIN BAŞKAN	Anest. ve Rea. AD. Farmakol. Bil.Dr.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐

EK-1. (Devam) Etik Kurul Onayı

Prof. Dr. Özgür TAÇOY BAŞKAN YARD.	Kardiyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. İlyas OKUR BİLEŞİMİNDEN SORUMLU ÜYE	Çocuk Sağ. ve Hast. AD Ç.Mer. İhsan BD	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Necati YÜKSEL ÜYE	Pulmonoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Nuriye ÇOBANOĞLU ÜYE	Top. Tarih. ve Etik AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÖN ÜYE	Tıbbi Genetik AD.	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Nuriye ÖZDEMİR ÜYE	İç Hast. AD. Tıbbi Onkoloji BD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Aylin SEPELİ DİNÇEL ÜYE	Tıbbi Biyokimya AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Hasan BOŞTANCI ÜYE	Genel Cerrahi AD.	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Murat UÇAR ÜYE	Radyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Gülsu S. ÖZTÜRK ERKAN ÜYE	Tıbbi Farmakoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr. Öğr. Üyesi A. Mehmet SEVGİLİ ÜYE	Tıbbi Fizyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Uzm. Dr. Emine AYCI ÜYE	Halk Sağlığı	Halk Sağlığı Genel Müd.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Asst. Öğr. Dr. Talat Erdem KAŞAK ÜYE	Halk Sağlığı	Halk Sağlığı Veli Üyesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
İ. Naciye EKŞİ ÜYE	Sivil Temsilci	-	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐

* Arayışta İlgili
** Toplantıda Bulunma

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ŞİŞMANLAR EYÜBOĞLU, Tuğba
Uyruğu : T.C.

Eğitim Derecesi	Okul/Program	Mezuniyet yılı
Doktora	Gazi Üniversitesi/ Sağlık Bilimleri Enstitüsü/ İmmünoloji Anabilim Dalı	Devam ediyor
Yandal uzmanlık	Gazi Üniversitesi /Çocuk Göğüs Hastalıkları	2016
Önlisans	Anadolu Üniversitesi/Sağlık Kurumları İşletmeciliği	2014
Tıpta uzmanlık	Gazi Üniversitesi/Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	2012
Lisans	Hacettepe Üniversitesi/Tıp Fakültesi	2007
Lise	Trabzon Yomra Fen Lisesi	2001

İş Deneyimi

Yıl	Çalıştığı Yer	Görev
2019- devam ediyor	Gazi Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları	Öğretim üyesi
2016-2019	Ankara Dr Sami Ulus Çocuk Hastanesi	Uzman Doktor
2013-2016	Gazi Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları	Yandal Arş. Gör
2007-2012	Gazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Arş. Gör

Yabancı dil

İngilizce

Yayınlar

1. Sismanlar, T., Oganlar, Y. H., Dermöz, O., Kula, S., Kanbur, S. M., ve Vuralı, D. (2010). Evdeki yesil tehlikeler: Difenbahya zehirlenmesi. *Gazi Medical Journal*, 21(1).
2. Eyüboğlu, T., ve Dermöz, O. (2013). Rhabdomyolysis due to isoniazid poisoning resulting from the use of intramuscular pyridoxine. *Turkish Journal of Pediatrics*, 55(3), 328-330.
3. Sismanlar, T., Aslan, A. T., ve Budakoglu, I. I. (2015). Is hyperuricemia overlooked when treating pediatric tuberculosis patients with pyrazinamide. *Journal of Tropical Pediatrics*, 61(5), 351-356.

3. Sismanlar, T., Aslan, A. T., ve Budakoglu, I. I. (2015). Is hyperuricemia overlooked when treating pediatric tuberculosis patients with pyrazinamide. *Journal of Tropical Pediatrics*, 61(5), 351-356.
4. Kröner, C., Reu, S., Teusch, V., Schams, A., Grimmelt, A. C. H., Barker, M., Brand, J., Gappa, M. O., Kitz, R., Kramer, B. W., Lange, L., Lau, S., Pfannenstiel, C., Proesmans, M. A., Seidenberg, J., Sismanlar-Eyüboğlu, T., Aslan, A. T., Werner, C., Zielen, S., Zarbock, R. A., Brasch, F., Lohse, P., and Griese, M. (2015). Genotype alone does not predict the clinical course of SFTPC deficiency in paediatric patients. *European Respiratory Journal*, 46(1), 197-206.
5. Sismanlar, T., Aslan, A. T., and Griese, M. (2015). Life threatening, giant pneumatoceles in the course of surfactant protein C deficiency. *Pediatric Pulmonology*, 50(7), 25- 28.
6. Sismanlar, T., Aslan, A. T., Türktas, H. S., Memis, L., and Griese, M. (2015). Respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease in childhood: New sequela of smoking. *Pediatrics*, 136(4), 1026-1029.
7. Şişmanlar-Eyüboğlu, T., Aslan, A. T., Köse, M., Pekcan, S., Ezgü, F. S., Budakoglu, I. İ., ve Yenicesu, İ. (2016). Early severe anemia as the first sign of cystic fibrosis. *European Journal of Pediatrics*, 175(9), 1157-1163.
8. Şişmanlar Eyüboğlu, T., Aslan, A. T., Gülbahar, Ö., ve Özkan, S. (2016). The effect of vitamin D on lower respiratory tract infections in children. *Türk Pediatri Arsivi*, 51(2), 94-99.
9. Sismanlar, T., Aslan, A. T., Akkan, M. K., Cındıl, E., Önal, A. B., ve Ozcan, B. (2016). Successful embolization in childhood hemoptysis due to abnormal systemic arterial bleeding of the lung and review of the literature. *The Clinical Respiratory Journal*, 10(6), 693-697.
10. Rauch, D., Wetzke, M., Reu, S., Wesselak, W., Schams, A., Hengst, M., Kammer, B., Ley-Zaporozhan, J., Kappler, M., Proesmans, M., Lange, J., Escribano, A., Kerem, E., Ahrens, F., Brasch, F., Schwerck, N., Griese, M. and PTI (Persistent Tachypnea of Infancy) Study Group of the Kids Lung Register (2016). Persistent tachypnea of infancy. Usual and aberrant. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 193(4), 438-47.
11. Sismanlar-Eyüboğlu, T., Aslan, A. T., Derinkuyu, B. E., ve Boyunaga, Ö. L. (2016). Pulmonary atelectasis in childhood: Difficulties from diagnosis to treatment. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*, 25(4), 201-206.
12. Sismanlar-Eyüboğlu, T., ve Aslan, A. T. (2016). Çocuklarda hemoptizi: Bazen önemsiz bazen ürkütücü. *Turkish Journal of Pediatric Disease*, 11(2), 112-115.
13. Derinöz, O., ve Sismanlar-Eyüboğlu, T. (2016). Çocuk acil serviste nabız oksimetre kullanımı. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*, 25(2), 110-118.
14. Şişmanlar-Eyüboğlu, T., Aslan, A. T., Öztunalı, Ç., Tunaoglu, F. S., Oguz, A. D., Kula, S., Derinkuyu, B. E., ve Boyunaga, Ö. L. (2017). Unknown vascular compression of the airway in patients with congenital heart disease and persistent lower respiratory symptoms. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 47, 1384-1392.

15. Kroner, C., Wittmann, T., Reu, S., Teusch, V., Klemme, M., Rauch, D., Hengst, M., Kappler, M., Çobanoğlu, F. N., Sismanlar-Eyüboğlu, T., Aslan, A. T., Campo, I., Proesmans, M., Schaible, T., Terheggen, L. S., Regamey, N., Eber, E., Seidenberg, J., Schwerk, N., Aslanidis, C., Lohse, P., Brasch, F., Zarbock, R., and Griese, M. (2017). Lung disease caused by ABCA3 mutations. *Thorax*, 72(3), 213-220.
16. Sismanlar-Eyüboğlu, T., Aslan, A. T., Öztunalı, Ç., ve Boyunaga, Ö. L. (2017). Left upper lobe atelectasis due to plastic bronchitis. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 59(2), 207.
17. Sismanlar-Eyüboğlu, T., Kaya, Z., Eğirtas Gürkan, Ö., Tapısız, A., Boyunaga, Ö. L., Aslan, A. T., Altan, I., Yenicesu, I., ve Koçak, Ü. (2017). Bilateral chylothorax: Which is to blame?. *Gazi Medical Journal*, 28(4), 272-274.
18. Kaya, Z., Sismanlar-Eyüboğlu, T., Aslan, A. T., Boyunaga, Ö. L., Yenicesu, I., ve Koçak, Ü. (2017). Cytomegalovirus pneumonia and cryptogenic organizing pneumonia following pediatric stem cell transplantation for leukemia. *Journal of Hematology and Clinical Research*, 1(1), 14-18.
19. Sismanlar-Eyüboğlu, T., Aslan, A. T., Özdemir, Y., Gezgin Yıldırım, D., Buyan, N., ve Boyunaga, Ö. L. (2018). Isolated acute lupus pneumonitis as the initial presentation of systemic lupus erythematosus in an 8-year-old girl. *Autoimmunity Highlights*, 9(1).
20. Şişmanlar-Eyüboğlu, T., Derinöz, O., Keles, E., ve Budakoglu, I. I. (2018). What do intern doctors know about the use of pulse oximetry in pediatric patients?. *Gazi Medical Journal*, 29, 119-122.
21. Griese, M., Seidl, E., Hengst, M., Reu, S., Rock, H., Anthony, G., Kiper, N., Emiralioğlu, N., Snijders, D., Goldbeck, L., Leidl, R., Ley-Zaporozhan, J., Krüger-Stollfuss, I., Kammer, B., Wesselak, T., Eismann, C., Schams, A., Neuner, D., MacLean, M., Nicholson, A. G., Lauren, M., Clement, A., Epaud, R., de Blic, J., Ashworth, M., Aurora, P., Calder, A., Wetzke, M., Kappler, M., Cunningham, S., Schwerk, N., Bush, A. and the other chILD-EU collaborators (2018). International management platform for children's interstitial lung disease (chILD-EU). *Thorax*, 73(3), 231-239.
22. Derinöz, O., ve Sismanlar-Eyüboğlu, T. (2018). An unusual cause of stridor: congenital laryngeal web. *Turk Pediatri Arsivi*, 53(3), 185-8
23. Sismanlar-Eyuboglu, T., Aslan, A. T., Ceylan, A., Soysal, A. Ş., Budakoglu, I. İ., Ulukavak Çiftçi, T., ve Köktürk, O. (2018). Neurocognitive disorders and sleep in children with primary ciliary dyskinesia. *Pediatric Pulmonology*, 53(10), 1436-1441.
24. Şişmanlar Eyüboğlu, T., Aslan, A. T., Ramaslı Gürsoy, T., Onay, Z. R., Kocak, Ü., ve Tapısız, A. (2019). Macrophage activation syndrome due to Nocardia in cystic fibrosis patient. *Pediatric Pulmonology*, 54(4), 10-12.
25. Ramasli-Gursoy, T., Sismanlar-Eyuboglu, T., Onay, Z. R., Aslan, A. T., Tapisiz-Aktas, A., Tezer, H., Boyunaga, O., ve Budakoglu, I. İ. (2020). Pleural thickening after pleural effusion: How can we follow-up in children? *Journal of Tropical Pediatrics*, 66(1), 85-94.
26. Şişmanlar-Eyüboğlu, T., Ramaslı-Gürsoy, T., Aslan, A. T., Pekcan, S., ve Budakoğlu, I. İ. (2019). Kist hidatikli çocuk olguların on yıllık izlemi. *Turkish Archives of Pediatrics Turk Pediatri Ars*, 54(3), 173-178.

27. Ersöz, D. D., Çakır, E., Şişmanlar-Eyüboğlu, T., Çobanoğlu, F. N., Pekcan, S., Cinel, G., Yalçın, E., Kiper, N., Şen, V., Selimoğlu Şen, H., Ercan, Ö., Keskin, Ö., Bilgiç-Eltan, S., Muhammed Al Shadfan, L., Yazan, H., Altıntaş, D. U., Şaşıhüseyinoğlu, A. Ş., Sapan, N., Çekiç, Ş., Çokuğraş, H., Atabek, A. A., Ramaslı Gürsoy, T., Aslan, A. T., Bingöl, A., Başaran, A. E., Özdemir, A., Köse, M., Hangül, M., Emiralioglu, N., Tuğcu, G., Yüksel, H., Yılmaz, Ö., Orhan, F., Gayretli Aydın, Z. G., Topal, E., Tamay, Z., Süleyman, A., Can, D., Bal, C. M., Çaltepe, G., ve Özçelik, U. (2020). Cystic fibrosis in Turkey: First data from the national registry. *Pediatric Pulmonology*, 55(2), 541-548.
28. Şişmanlar-Eyüboğlu, T., Aslan, A. T., Gezgin Yıldırım, D., Buyan, N., Emeksiz, S., ve Kalkan, G. (2019). What triggered massive hemoptysis in Goodpasture syndrome with isolated pulmonary involvement in a 14-year-old boy?. *Turkish Journal of Pediatrics*, 61(4), 611-614.
29. Isıyel, E., Bakkaloglu, S. A., Oguz, D., Yenicesu, I., Boyunaga, O., Ozdemir, Y., Damar, C., Kandur, Y., Akcaboy, M., Aslan, A. T., Sismanlar, T., ve Buyan, N. (2019). An adolescent case of extensive vascular Behçet's disease successfully treated with Infliximab. *Turkish Journal of Pediatrics*, 61(4), 585-588.
30. Onay, Z. R., Ramasli-Gursoy, T., Aslan, A. T., Sismanlar-Eyuboglu, T., Kibar, B. S., Pekcan, S., Hangul, M., Kose, M., Budakoglu, I. I., ve Gokturk, B. (2020). Postinfectious bronchiolitis obliterans masked by misdiagnosis as asthma. *Pediatric Pulmonology*, 55(4), 1007-1011.
31. Sismanlar-Eyuboglu, T., Aslan, A. T., Kose, M., Pekcan, S., Hangul, M., Gulbahar, O., Cingirt, M., Bedir Demirdag, T., Tezer, H., ve Budakoglu, I. I. (2020). Passive smoking and disease severity in childhood pneumonia under five years of age. *Journal of Tropical Pediatrics*, 66(4), 412-418.
32. Sismanlar-Eyuboglu, T., Dogru, D., Çakır, E., Cobanoglu, N., Pekcan, S., Cinel, G., Yalçın, E., Kiper, N., Sen, V., Selimoglu-Sen, H., Ercan, O., Keskin, O., Bilgic-Eltan, S., Alshadfan, L., Yazan, H., Altintas, D. U., Sasihuseyinoglu, A. S., Sapan, N., Cekic, S., Cokugraş, H., Kılinc, A. A., Ramaslı Gursoy, T., Aslan, A. T., Bingol, A., Başaran, A. E., Ozdemir, A., Kose, M., Hangul, M., Emiralioglu, N., Tugcu, G., Yuksel, H., Yılmaz, O., Orhan, F., Gayretli-Aydın, Z. G., Topal, E., Tamay, Z., Suleyman, A., Can, D., Bal, C. M., Caltepe, G., ve Ozcelik, U. (2020). Clinical features and accompanying findings of Pseudo-Bartter Syndrome in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, 55(8), 2011-2016.
33. Çobanoğlu, N., Özçelik, U., Çakır, E., Şişmanlar-Eyüboğlu, T., Pekcan, S., Cinel, G., Yalçın, E., Kiper, N., Emiralioglu, N., Şen, V., Şen, H. S., Ercan, Ö., Çokuğraş, H., Kılınc, A. A., Al Shadfan, L. M., Yazan, H., Altıntaş, D. U., Karagöz, D., Demir, E., Kartal-Öztürk, G., Bingöl, A., Başaran, A. E., Sapan, N., Çekiç, Ş., Çelebioğlu, E., Aslan, A. T., Gürsoy, T. R., Tuğcu, G., Özdemir, A., Harmancı, K., Yıldırım, G. K., Köse, M., Hangül, M., Tamay, Z., Süleyman, A., Yüksel, H., Yılmaz, Ö., Özcan, G., Topal, E., Can, D., Korkmaz Ekren, P., Çaltepe, G., Kılıç, M., Özdoğan, Ş., ve Doğru, D. (2020). Patients eligible for modulator drugs: Data from cystic fibrosis registry of Turkey. *Pediatric Pulmonology*, 55(9), 2302-2306.
34. Pınar-Senkalfa, B., Sismanlar-Eyuboglu, T., Aslan, A. T., Ramaslı-Gursoy, T., Soysal, A. S., Yapar, D., ve İlhan, M. N. (2020). Effect of the COVID-19 pandemic on anxiety among children with cystic fibrosis and their mothers. *Pediatric Pulmonology*, 55(8), 2128-2134.

35. Unal-Yuksekgonul, A., Aslan, A. T., Sismanlar-Eyuboglu, T., Soysal, S., ve Budakoglu, I. I. (2020). Evaluation of the psychological status of mothers of children with cystic fibrosis and the relationship between children's clinical status. *Journal of Paediatric and Child Health*, 56(10), 1537-1543.
36. Marim, F., Karadogan, D., Eyuboglu, T. S., Emiralioglu, N., Gurkan, C. G., Toreyin, Z. N., Akyil, F. T., Yuksel, A., Arikan, H., Serifoglu, I., Gursoy, T. R., Sandal, A., ve Akgun, M. (2020). Lessons learned so far from the pandemic: A review on pregnant and neonates with COVID-19. *Eurasian Journal of Medicine*, 52(2), 202-210.
37. Yuksel, A., Karadogan, D., Gurkan, C. G., Akyil, F. T., Toreyin, Z. N., Marim, F., Arikan, H., Eyuboglu, T. S., Emiralioglu, N., Serifoglu, I., Develi, E., Celik, S., Sertcelik, U. O., Gursoy, T. R., Elversli, M. F., Oncel, A., Er, B., Firincioglulari, A., Gunaydin, F. E., Ozakinci, H., Ozcelik, N., Esendagli, D., Aydin, A., Kose, N., Ercelik, M., Gulhan, P. Y., Yildiz, E., Irmak, I., Kara, B. Y., Gurz, S., Karakas, F. G., ve Akgun, M. (2020). Unclear issues regarding COVID-19. *Eurasian Journal of Medicine*, 52(2), 191-196.
38. Akyıl, F. T., Karadoğan, D., Gürkan, C. G., Yüksel, A., Arıkan, H., Eyüboğlu, T. Ş., Emiralioglu, N., Gürsoy, T. R., Şerifoğlu, İ., Töreyn, Z. N., Marim, F., Kara, B. Y., Özakinci, H., Develi, E., Çakmakçı, S., Küsbeci, T. Ç., Karcıoğlu, O., Gülhan, P. Y., Erçelik, M., Er, B., Ataoğlu, Ö., Polat, D., Kaya, İ., Önyılmaz, T. A., Aydın, A., Kızıllırmak, D., Er, A. B., Kılınç, M., Günaydin, F. E., Gürz, S., Karaoğlanoğlu, S., Çelik, S., Esendağlı, D., Toptay, H., Sertçelik, Ü. Ö., ve Akgün, M. (2020). What we learned about COVID-19 so far? Notes from underground. *Turkish Thoracic Journal*, 21(3), 185-192.
39. Dogru, D., Çakır, E., Eyüboğlu, T. Ş., Pekcan, S., Özçelik, U. ve Board members and the working group of the Cystic Fibrosis Registry of Turkey (2020). Cystic fibrosis in Turkey. *Lancet Respiratory Medicine*, 8(4), e17.
40. Oguz, M. M., Oguz, B., Dogan, V., Aydin, B., Eyuboglu, T. S., Yesil, S., Ceylaner, S., ve Senel, S. (2020). Cardiac tamponade in gorham-stout syndrome associated with GATA2 mutation. *Indian Journal of Pediatrics*, 87(3), 239-240.
41. Bozbulut, R., Döğer, E., Şişmanlar Eyüboğlu, T., Küpçü, Z., Bideci, A., Çamurdan, O., Cinaz, P., ve Aslan, A. T. (2020). Kistik fibrozis ile ilişkili diyabet: Bir olgu sunumu. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 48(1).
42. Ramasli-Gursoy, T., Onay, Z. R., Sismanlar-Eyuboglu, T., Aslan, A. T., ve Boyunaga, O. (2020). Pigeon Breeder's disease as a hypersensitivity pneumonia in children. *Turkish Journal of Pediatrics*, 62(4), 623-633.
43. Seidl, E., Carlens, J., Schwerk, N., Wetzke, M., Marczak, H., Lange, J., Krenke, K., Mayell, S. J., Escribano, A., Seidenberg, J., Ahrens, F., Hebestreit, H., Nährlich, L., Sismanlar, T., Aslan, A. T., Snijders, D., Ullmann, N., Kappler, M., and Griesse, M. (2020). Persistent tachypnea of infancy: Follow up at school age. *Pediatric Pulmonology*, 55(11), 3119-3125.
44. Sismanlar-Eyuboglu, T., Aslan, A. T., Ramasli-Gursoy, T., Asfuroglu, P., Soysal-Acar, Ş., Yapar, D., ve İlhan, M. N. (2021). Sleep disturbances in children with cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia and typically developing children during COVID-19 pandemic. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 57(10), 1605-1611.

45. Ramasli-Gursoy, T., Aslan, A. T., Asfuroglu, P., Sismanlar-Eyuboglu, T., Cakir, E., Cobanoglu, N., Pekcan, S., Cinel, G., Dogru, D., Ozcelik, U., Yalcin, E., Sen, V., Ercan, O., Kilinc, A. A., Yazan, H., Altintas, D. U., Kartal Ozturk, G., Bingol, A., Sapan, N., Celebioglu, E., Tugcu, G. D., Ozdemir, A., Harmanci, K., Kose, M., Emiralioglu, N., Tamay, Z., Yuksel, H., Ozcan, G., Topal, E., Can, D., Korkmaz-Ekren, P., Caltepe, G., Kilic, M., ve Ozdogan, S. (2021). Clinical findings of patients with cystic fibrosis according to newborn screening results. *Pediatrics International*, 64(1), e14888.
46. Asfuroglu, P., Ramasli-Gursoy, T., Sismanlar-Eyuboglu, T., ve Aslan, A. T. (2021). Evaluation of age at diagnosis and clinical findings of children with primary ciliary dyskinesia. *Pediatric Pulmonology*, 56(8), 2717-2723.
47. Onay, Z. R., Gursoy, T. R., Eyuboglu, T. S., Aslan, A. T., Soysal Acar, A. S., Yapar, D., ve Ilhan, M. N. (2021). Anxiety levels of primary caregivers of children with tracheostomy during the COVID-19 pandemic. *Clinical Pediatrics (Phila)*, 60(13), 504-511.
48. Gokdemir, Y., Eyuboglu, T. S., Emiralioglu, N., Er, B., Sen, V., Pekcan, S., Ergenekon, A. P., Hizal, M. G., Eryilmaz, S., Kose, M., Hangul, M., Cakir, E., Cokugras, H., Kılinc, A. A., Sasihuseyinoglu, A. S., Altintas, D. U., Gulen, F., Eski, A., Bingol, A., Ozdemir, A., Topal, E., Gursoy, T. R., Girit S, Ay, P., ve Yılmaz, O. (2021). Geographical barriers to timely diagnosis of cystic fibrosis and anxiety level of parents during newborn screening in Turkey. *Pediatric Pulmonology*, 56(10), 3223-3231.
49. Gursoy, T. R., Eyuboglu, T. S., Aslan, A. T., Onay, Z. R., Asfuroğlu, P., Kaya, C., ve Karabulut, R. (2021). Review of complications of operated esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Turkish Archives of Pediatrics*, 56, 380-385.
50. Erdoğan, M., Köse, M., Pekcan, S., Hangül, M., Balta, B., Kiraz, A., Akıncı-Gönen, G., Zamani, A. G., Yıldırım, M. S., Ramaslı-Gürsoy, T., Ezgü, F. S., Şişmanlar-Eyüboğlu, T., ve Aslan, A. T. (2021). The genetic analysis of cystic fibrosis patients with seven novel mutations in CFTR gene in the central anatolian region of Turkey. *Balkan Medical Journal*, 38(6), 357-364.
51. Karadoğan, D., Emiralioglu, N., Akyıl, F., Gündüz-Arıkan, C., Yüksel, A., Marım, F., Töreyn, Z., Arıkan, H., Şişmanlar-Eyüboğlu, T., Şerifoğlu, İ., Sandal, A., Ramaslı-Gürsoy, T., ve Akgün, M. (2020). An example of national scientific collaboration during the COVID-19 pandemic: Turkish thoracic society early career members taskforce Group's contribution to accessing reliable scientific knowledge. *Population Medicine*, 2, 27.
52. Arıkan, H., Karadoğan, D., Tokgöz-Akyıl, F., Yüksel, A., Töreyn, Z. N., Gürkan, C. G., Marım, F., Eyüboğlu, T. Ş., Emiralioglu, N., Gürsoy, T. R., Şerifoğlu, İ., Sandal, A., Öncel, A., Er, B., Köse, N., Esendağlı, D., Hızal, M., Er, A. B., Günaydın, F. E., Kaya, İ., Özakıncı, H., Sertçelik, Ü. Ö., Tuğlu, H. Ç., Özümk, N. A. A., Ataoğlu, Ö., Çakır, A. C., Toptay, H., Erçelik, M., Develi, E., Çelik, S., Karakaş, F. G., Yıldırım, H., Güven, D. K., Çetin, N., Küçükuyurt, S. N. A., Elverişli, M. F., Gülhan, P. Y., ve Akgün, M. (2020). COVID-19 treatment at a glance. *Turkish Thoracic Journal*, 21(6), 438-445.
53. Onay, Z. R., Eyuboglu, T. S., ve Aslan, A. T. (2020). COVID-19 in children. *Eurasian Journal of Pulmonology*, 22(4), 82-89.

54. Onay, Z. R., Ramasli-Gursoy, T., Aslan, A. T., Sismanlar-Eyuboglu, T., ve Akkan, K. (2021). Hepatopulmonary syndrome and multiple arteriovenous fistulas in a child with niemann-pick disease. *Pediatric Allergy, Immunology and Pulmonology*, 34(1), 30-32.
55. Firat, M., Bosnak-Guclu, M., Sismanlar-Eyuboglu, T., ve Tana-Aslan, A. (2022). Respiratory muscle strength, exercise capacity and physical activity in patients with primary ciliary dyskinesia: A cross-sectional study. *Respiratory Medicine*, 191, 106719.
56. Asfuroglu, P., Sismanlar Eyuboglu, T., Aslan, A. T., Gursoy, T. R., Emiralioglu, N., Yalcin, E., Kiper, N., Sen, V., Sen, H. S., Altintas, D. U., Ozcan, D., Kilinc, A. A., Cokugras, H., Baskan, A. K., Yazan, H., Erenberk, U., Dogan, G., Unal, G., Yilmaz, A. I., Keskin, O., Arik, E., Kucukosmanoglu, E., Irmak, I., Damadoglu, E., Ozturk, G. K., Gulen, F., Basaran, A. E., Bingol, A., Cekic, S., Sapan, N., Kilic, G., Harmanci, K., Kose, M., Ozdemir, A., Tugcu, G. D., Polat, S. E., Hangul, M., Ozcan, G., Aydin, Z. G. G., Yuksel, H., Topal, E., Ozdogan, S., Caltepe, G., Suleyman, A., Can, D., Ekren, P. K., Bal, C. M., Kilic, M., Cinel, G., Cobanoglu, N., Pekcan, S., Cakir, E., Ozcelik, U., ve Doğru, D. (2022). The success of the cystic fibrosis registry of Turkey for improvement of patient care. *Pediatric Pulmonology*, 57(5), 1245-1252.
57. Yumrukuz, Ş. M., Karadoğan, D., Vardaloğlu, I., Develi, E., Çelik, S., Hızal, M., Özsezen, B., Öncel, A., Can, İ., Hürsoy, N., Uyar, K., Karakaş, F. G., Er, B., Asfuroğlu, P., Ramaslı Gürsoy, T., Şişmanlar-Eyüboğlu, T., Çakır, E. P., Ademhan-Tural, D., Karaoğlanoğlu, S., Emiralioglu, N., Acet-Öztürk, N. A., Marım, F., Aydın-Güçlü, Ö., Çetin, N., Topçu, D. Ö., Çelik, P., ve Akgün, M. (2022). ERS international virtual congress 2021: highlights from the Turkish thoracic society early career members. *Turkish Thoracic Journal*, 23(2), 173-184.
58. Kızılırmak, D., Karadoğan, D., Yıldırım, H., Tokgöz-Akyıl, F., Şişmanlar-Eyüboğlu, T., Emiralioglu, N., Özden-Sertçelik, Ü., Günaydın, F. E., Ataoğlu, Ö., Oğuz, M. S., Çakmakçı S, Özçelik, N., Öncel, A., Fıncioğulları, A., Yılmaz-Kara, B., Ömer, D., Karaoğlanoğlu, S., Cetin, N., Karakas, F. G., Gunduz-Gurkan, C., Marim, F., Önyılmaz, T., Polat-Yuluğ, D., Acet-Öztürk, N. A., Aydın-Güçlü, Ö., Çiftçi-Küsbeci, T., Şerifoğlu, İ., Arkan, H., Töreyn, Z. N., Çelik, P., ve Akgün, M. (2022). Turkish Thoracic Society Early Career Members Task Force Group's Virtual Congress Notes: European Respiratory Society International Congress 2020. *Turkish Thoracic Journal*, 23(2), 162-172.
59. Şişmanlar-Eyüboğlu, T., Aslan, A. T., Ramaslı-Gürsoy, T., Pekcan, S., Köse, M., Hangül, M., Aral, L. A., ve Bulut, V. (2022). Caspase-1 and interleukin-18 in children with post infectious bronchiolitis obliterans: a case-control study. *European Journal of Pediatrics*, 181(8), 3093-3101.
60. Leventoğlu, E., Uzun Kenan, B., Çakır E. P., Hocoğlu Z. İ., Şişmanlar-Eyüboğlu, T., Büyükkaragöz, B., Aslan, A. T., ve Söylemezoğlu, O. (2022). Chronic cough in an adolescent with infantile onset of hypokalemic hypochloremic metabolic alkalosis: Questions. *Pediatric Nephrology*, 38(4), 1029-1031.
61. Leventoğlu, E., Uzun Kenan, B., Çakır E. P., Hocoğlu Z. İ., Şişmanlar Eyüboğlu, T., Büyükkaragöz, B., Aslan, A. T., ve Söylemezoğlu, O. (2022). Chronic cough in an adolescent with infantile onset of hypokalemic hypochloremic metabolic alkalosis: Answers. *Pediatric Nephrology*, 38(4), 1029-1031.

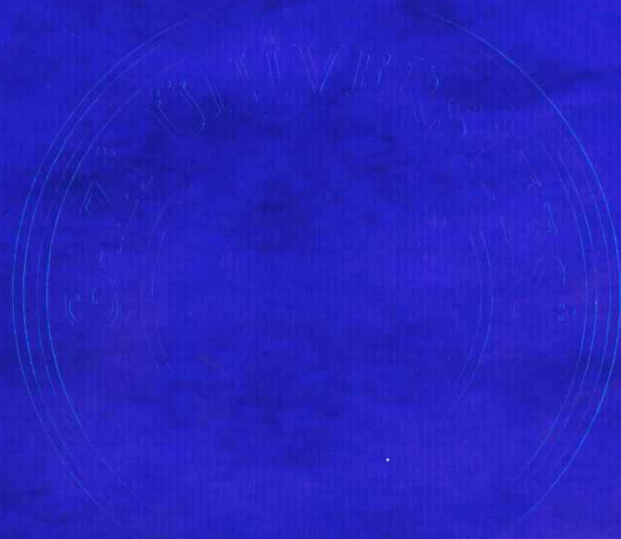
62. Gursoy, T. R., Eyuboglu, T. S., Aslan, A. T., Pekcan, S., Buyukkaya, E. Z., Hangul, M., Kose, M., Budakoglu, I. I., ve Soysal, S. (2022). The associations between the clinical course of children with tracheostomy and their mothers' depression, burnout, burden, and self-esteem. *Journal of Clinical Nursing*, doi: 10.1111/jocn.16450.
63. Ramasli-Gursoy, T., Sismanlar-Eyuboglu, T., Aslan, A. T., Pekcan, S., Buyukkaya, E. Z., Hangul, M., Kose, M., Budakoglu, I. I., ve Soysal, S. (2022). Response to Letter to Editor: It takes a village to raise a child with a tracheostomy: Translating principles into practice. *Journal of Clinical Nursing*, doi: 10.1111/jocn.16552.
64. Ramasli Gursoy, T., Sismanlar-Eyuboglu, T., Aslan, A. T., Emiralioglu, N., Pekcan, S., Buyukkaya, E. Z., Hangul, M., Kose, M., Soysal, S., ve Budakoglu, I. I. (2022). Psychological status of mothers of children with cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. *Pediatric Pulmonology*, 57(11), 2665-2673.
65. Hangül, M., Köse, M., Pekcan, S., Çalışkan, Ü., Tokgöz, H., Aslan, A. T., Şişmanlar Eyüboğlu, T., Ramaslı-Gürsoy, T., Kırçıl, N., Ersoy, A., Tok, T., ve İmran-Yılmaz, A. (2022). Pulmonary embolism in childhood: A multicenter experience from Turkey. *Balkan Medical Journal*, 39(5), 366-373.
66. Fırat, M., Boşnak-Güçlü, M., Şişmanlar-Eyüboğlu, T., ve Aslan, A. T. (2022). Aerobic exercise capacity, cough strength, posture, and depression in primary ciliary dyskinesia. *Pediatric Pulmonology*, 58(1), 73-80.
67. Sezer, A., Kayhan, G., Gursoy, T. R., Eyuboglu, T. S., ve Percin, F. E. (2022). A homozygous missense variant in the WRN gene segregating in a family with progressive pulmonary failure with recurrent spontaneous pneumothorax and interstitial lung disease. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 191(1), 220-227.
68. Ramasli-Gursoy, T., Asfuroglu, P., Sismanlar-Eyuboglu, T., Aslan, A. T., Yilmaz, A. I., Unal, G., Kibar, B. S., Pekcan, S., Hangul, M., Kose, M., Budakoglu, I. I., ve Acican, D. (2022). Evaluation of specificity and sensitivity of IRT/IRT protocol in the cystic fibrosis newborn screening program: 6-year experience of three tertiary centers. *European Journal of Pediatrics*, 1-10.
69. Ramaslı-Gürsoy, T., Şişmanlar-Eyüboğlu, T., Aslan, A. T., Karabulut, R., ve Taştepe, İ. (2022). Prenatal ve postnatal dönemde tanı alan konjenital akciğer malformasyonu olan çocukların değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 16(4), 336-342
70. Torun, E. G., Şişmanlar-Eyüboğlu, T., Akkuş, A., Yaşaroğlu, Ö. F., Serel-Arslan, S., ve Demir, N. (2022). Evaluation of swallowing dysfunction in children with recurrent respiratory symptoms. *Journal of Current Pediatrics*, 20, 229-236.

Hobiler

Müzik, kitap okuma



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..



GAZETTES OF THE UNIVERSITY OF CAMBRIDGE.

