

T.C
ERZİNCAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**ALERJİK RİNİTLİ HASTALARDA SEROTONİN
TRANSPORTER GEN POLYMORFİZMİNİN
VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

Dr. İSMAİL SALCAN
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof.Dr. Suphi MÜDERRİS
ERZİNCAN 2017

T.C

ERZİNCAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**ALERJİK RİNİTLİ HASTALARDA SEROTONİN
TRANSPORTER GEN POLYMORFİZMİNİN
VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

Dr. İSMAİL SALCAN
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof.Dr. Suphi MÜDERRİS
ERZİNCAN 2017

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	iii
------------------	-----

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Alerjik Rinit Tarihçesi.....	3
2.2. Alerjik Rinit Tanımı.....	3
2.3. Alerjik Rinit Epidemiyolojisi.....	3
2.4. Alerjik rinit sınıflandırma.....	4
2.4.1. Alerjik Rinit Klinik Sınıflandırma.....	4
2.5. Alerjik Rinit Etiyoloji.....	5
2.6. Patogenez.....	7
2.7. Alerjik Rinit Semptom ve Bulgu.....	8
2.8. Alerjik Rinit Tanı.....	8
2.9. Alerjik Rinit Laboratuvar.....	10
2.10. Ayırıcı Tanı.....	14
2.11. Alerjik Rinitte Tedavi.....	15
2.12. Serotonin Transporter Gen Polimorfizmi ve Alerjik rinit.....	16
2.13. DNA'nın çoğaltılmasında kullanılan yöntemler.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	34

6.SONUÇ.....38

KAYNAKLAR DİZİNİ.....39

EKLER: Etik Kurul Onayı, Yönetim Kurulu Kararı, BAP Başvurusu

TEŞEKKÜR

Hocam Prof.Dr. Suphi MÜDERRİS gerek tez çalışmamda gerek uzmanlık eğitim sürecinde bilgi ve tecrübesi ile bizlere yol gösterdiği için kendisine minnettarım.

ÖZET

Amaç: Alerjik rinit alerjik hastalıkların en sık karşılaşılan türüdür ve toplumda genel olarak %18-40 oranında görülmektedir. Alerjik hastalıkları ortaya çıkaran etkenler iklimsel, coğrafi, kültürel ve çeşitli sosyal koşullara bağlı olarak değişebilir. Çalışmamızın amacı alerjik rinitin serotonin gen polimorfizmi ile ilişkisini tesbit etmektir.

Yöntem: Bu araştırma Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz polikliniğine başvuran 15-60 yaş aralığındaki alerjik rinit olan 100 vaka grubu ve alerjik rinit tanısı almamış 100 kontrol grubundan oluşan 200 kişi ile çalışılmıştır. Anamnez, muayene ve prick test ile alerjik rinit tanısı düşünülen hastalardan ve sağlıklı kontrol grubundan periferik kan örneği alınarak 5-HTTGp'ne TaqManprob yöntemi ile genetik analizlerine bakılmıştır. İstatistiksel analizlerde ki-kare testi kullanılmıştır.

Bulgular: Olguların 129 (%64,5) u kadın ve 71 (%35,5) i erkek olmak üzere;100 hasta ve 100 kontrol grubu olarak toplam 200 kişi alınmıştır. Katılımcıların yaş ortalaması $34,5 \pm 14,6$ (min: 20, max:65) dır. Hastalar arasında cinsiyet dağılımları incelendiğinde hastaların %79 unu kadınlar oluşturmaktadır. Cinsiyete göre gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,01$). Hasta ve kontrol grubu genetik polimorfizm ve ikamet yerine göre karşılaştırma yapıldığında hasta ve kontrol gruplarının arasında anlamlı fark görülmemiştir.

Alerjik rinitli hastaların % 61'inde şikayetler mevsimsel özellikte idi. AR sıklığı kadınlarda erkeklere göre daha fazla oranda ve merkezde oturanlarda köyde oturanlara göre daha fazla oranda bulunmuştur. Hasta grubunda cinsiyete, yerleşim yerine, astım sıklığı ve alerji dönemlerine göre polimorfizm incelemesinde en fazla görülen tip Mutant tip olmuştur.

Kontrol grubunda cinsiyete ve yerleşim yerine göre polimorfizm incelendiğinde en fazla görülen tip Mutant tip olmuştur. Cinsiyete ve yerleşim yerine göre

polimorfizm açısından bir farklılık bulunamamıştır

Sonuç: Çalışmamızda alerjisi olan hastalar ve kontrol grubu arasında, TaqManprob yöntemi ile Serotonin Transporter Gen Polimorfizmi genetik yapısı mutant ve heterozigot tip açısından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Alerjik rinit, serotonin, polimorfizm.

ABSTRACT

Aim: Allergic rhinitis is the most common form of allergic diseases and is seen in the general population by 18-40%. The factors that cause allergic diseases can vary depending on climatic, geographical, cultural and social conditions. The aim of our study is to determine the association of allergic rhinitis with gene polymorphism of serotonin.

Method: This study was carried out with a group of 100 patients who were allergic rhinitis and a control group of 100 without any allergic rhinitis consisting of 200 in the age range of 15-60 years who applied to the Ear, Nose and Throat polyclinic of Erzincan University Medical Faculty. Peripheral blood samples were taken from patients who were diagnosed with allergic rhinitis by anamnesis, examination and prick test, and healthy control group, and their genetic analyzes 5-HTTGTP were examined by TaqManprob method. Chi-square test was used in statistical analyzes.

Results: A total of 200 patients (100 patients and 100 control groups) were included in the study, 129 (64.5%) were female and 71 (35.5%) were male. The mean age of participants was 34.5 ± 14.6 (min: 20, max: 65). When gender distributions are analyzed, 79% of patients are women. There was a significant difference between groups according to sex ($p < 0.01$). When the patient and control group were compared according to genetic polymorphism and place of residence, no significant difference was found between patient and control groups.

In 61% of patients with allergic rhinitis, the complaints were seasonal. The AR frequency was found to be higher in women than in men, and was living more in the

center than in the villagers.5-HTT polymorphism study was found type mutant of genetic according to sex, place of residence, asthma frequency and allergy period in the patient group.

When polymorphism was examined in the control group according to sex and place of residence, the most common type was Mutant type. There was no difference in the polymorphism according to sex and place of residence .

Conclusion: The genotypes of Serotonin Transporter Gene Polymorphism by TaqManprob method between the patients with allergy and the control group were not found to be statistically significant in mutant and heterozygous type of genetic analysis in our study.

Key words: Allergic rhinitis, Serotonin, Polymorphism

KISALTMALAR DİZİNİ

AR: Alerjik Rinnit

5-HT: Serotonin

STGP: Serotonin Transporter Gen Polimorfizmi

5-HTTGP :Serotonin Transporter Gen Polimorfizmi

5-HTT: Serotonin Transporter

IL: İnterlökin

IgE: İmmünglobulin E

PG: Prostoglandin

LT: Lökotrien

Th1: T HELPER 1

Th2: T HELPER 2

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ARIA : Alerjik Rinit ve Astım Üzerine Etkisi

ASH: Antijen Sunan Hücreler

MHC : Majör Histocompatibility Complex

RAST : Radio Allergo Sorbent Test

ECP : Eosinofilik katyonik protein

NO : Nitrik Oksit

HEPA : High Energy Particulate Air

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Nazal smear hücre analizi	11
Tablo 2. Epikutan Testlerin Kullanımı	13
Tablo 3. Cilt testlerini olumsuz etkileyen ilaçlar ve en son kullanıldığı zaman	13
Tablo 4. Erzincan Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi KBB Anabilim Dalı Polikliniği'nin Alerji Anamnez ve Değerlendirme Formu	26
Tablo 5. Mengücek Gazi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Alerji Paneli	27
Tablo 6. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı	29
Tablo 7. Gruplar arasında ikamet yerlerinin dağılımı	29
Tablo 8. Hasta grubunda cinsiyete göre şikayetlerin dağılımı	30
Tablo 9. hasta grubunda yerleşim yerine göre şikayetlerin dağılımı	30
Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunun genetik incelemesi	31
Tablo 11. Hasta grubunda cinsiyete göre genetik inceleme	31
Tablo 12. Hasta grubunda yerleşim yerine göre genetik inceleme	31
Tablo 13. Hasta grubunda alerji dönemlerine göre genetik inceleme	32

Tablo 14. Hasta grubunda şikayetlerin sıklıklarına göre genetik inceleme	32
Tablo 15. Kontrol grubunda cinsiyete göre genetik inceleme	33
Tablo16 . Kontrol grubunda yerleşim yerine göre genetik inceleme	33
Tablo17 . Alerjik rinit hastalarında astım hastalığı varlığına göre genetik analiz dağılımı	33
Şekil 1. Taqman probu	18
Şekil 2. Örneklerin 5-HTT Gen Polimorfizmi için allelikdiskriminasyon yöntemiyle analiz görünümü	25

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Alerjik rinit, nazal mukozanın inflamasyonu, hapşırık, burun tıkanıklığı, burun akıntısı gibi belirtilerle karakterize en sık görülen atopik hastalıklardan biridir. Alerjik rinit (AR), klinik olarak nazal mukozanın alerjenle karşılaşmasından sonra ortaya çıkan spesifik IgE (İmmünglobülin E) bağlantılı aşırıduyarlılık ile karakterize, burnun semptomatik inflamatuvar bir hastalığı olarak tanımlanabilir. Spesifik IgE'nin bazofil ve eozinofile etkisi ile birçok mediatör salınarak mukozal ödem, mukus salgısında artış, vazodilatasyon ve vasküler permeabilite artışı yoluyla burun tıkanıklığı, burun seröz akıntısı, hapşıma ve diğer sistem bulguları oluşur (1).

Astım, alerji ve diğer atopik hastalıkların etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte bu hastalıkların genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim sonucunda ortaya çıktığı kabul edilmektedir (2). Alerjik hastalıkların gelişiminde atopi ve genetiğin önemi tartışılmaz olmakla beraber çevresel faktörlerin varlığı da uzun yıllardır bilinmektedir. Enfeksiyonlar, sigara dumanı maruziyeti, hava kirliliği, ev içi ve ev dışı alerjenlere maruziyet, başta inek sütü olmak üzere yabancı proteinler ile erken karşılaşma bunlardan bazılarıdır (3,4).

Genetik yatkınlığı olan kişilerde alerjenle temas sonrasında duyarlaşma gelişir. Bu dönemde hastanın kliniğinde henüz alerjik rinit düşündürecek herhangi bir bulguya rastlanmaz. Kişi daha sonra aynı alerjenle temas etmeyi sürdürürse semptomatik dönem başlar. Alerjen nazal mukozadan girerek üzerinde kendisi için spesifik IgE bulunan mast hücrelerine bağlanarak immün cevabı başlatmış olur. Başta histamin ve serotonin olmak üzere triptaz ve kinaz gibi mediatörler mast hücrelerinden salınmaya başlar (5).

AR; toplumda yüksek prevalansda görülmesi, tedaviye rağmen düşük remisyona göstermesi (% 10– 23) ve astım ile (% 38) olan birlikteliğinden dolayı önemli bir klinik problemdir (6). Endüstri toplumlarının çoğunda

nüfusun % 25'nin üzerinde çevresel alerjenlere karşı aşırı duyarlılık bulunduğu ve alerjik hastalık prevalansının son 50 yıl içerisinde arttığı bildirilmiştir (7).

Alerjik rinitin ortaya çıkmasında histamin, serotonin gibi mediatörlerin etkisinin aşikar olduğu ortaya konulmuştur. 5-HT, beyin sinapslarına salındıktan sonra, presinaptik nöronal membranlarda lokalize olup Na⁺ve Cl⁻ iyonlarına bağımlı yüksek afiniteli serotonin transporter (5-hydroxytryptamine transporter, 5-HTT, SERT, SLC6A4) protein adı verilen bir madde aracılığıyla sinaptik boşluktan etkin şekilde temizlenir (8). Böylece, 5-HT'nin sinaptik etkinliği 5-HTT tarafından sonlandırılır ve yeniden kullanılmak üzere nörotransmitter havuz içine yeniden gönderilir. Yani, 5-HTT proteini, serotoninin geri alımında ve serotonerjik fonksiyonun yürütülmesinde önemli role sahiptir.

Bu çalışma ile Serotonin Transporter Gen (5-HTT) polimorfizmlerinin genetik analizi yapılarak alerjik rinit etiyolojisiyle bir ilişkisinin var olup olmadığını bulmayı amaçladık..

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alerjik Rinit Tarihçesi

AR hakkındaki ilk tanımlama II. yüzyılda Galen'in bitkilere teması olan bazı insanların hapşırdığını belirtmesiyle başlar. Onuncu yüzyılda Rhazes mevsimsel alerjik riniti tanımlamıştır (9). Ancak gerçek anlamda ilk tıbbi tanımlama 1819 yılında Bostock tarafından yapılmıştır (10).

2.2. Alerjik Rinit Tanımı

Rinit, nazal mukozanın inflamatuvar bir hastalığıdır ve çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Rinitin en sık görülen şekli olan AR ise, klinik olarak nazal mukozanın alerjene maruz kalmasından kaynaklanan, IgE orijinli inflamasyonun sebep olduğu hapşırık, burun akıntısı, geniz akıntısı, burun kaşınması ve bilateral nazal obstrüksiyon bulguları ile karakterize olan bir hastalıktır (11).

2.3. Alerjik Rinit Epidemiyolojisi

Alerjik rinit (AR), atopik hastalıkların en sık görüleni olup tüm dünyada oldukça yaygın bir hastalıktır. Dünya nüfusunun %10 ile %25'ini etkilediği ve prevalansının özellikle son 10 yılda artma eğiliminde olduğu bilinmektedir (12,13). Kuzey Avrupa ülkelerinde % 7, Güney Amerika'da % 9– 21, Avustralya'da % 27,6 olarak bulunmuştur. Amerika'da ise kronik hastalıklar sıralamasında 6. sırada yer almaktadır (14,15).

Ülkemizde rinit ile ilgili epidemiyolojik veriler çok yeterli değildir. Ülkemizdeki sıklığı % 9– 20 arasında değişmektedir (16,17). Yapılan çalışmalar genellikle yerel ve tek merkezlidir. Ülkemizde ilk araştırma 1966-67 yıllarında 1163 çocuk üzerinde yapılmış ve çocukların % 41,6'nda perennial alerjik rinit saptanmıştır (18). 1988'de 431 çocukta yapılan bir çalışmada

alerjik rinit sıklığı % 8,6 olarak bulunmuştur (19).

AR tipik olarak 40 yaşından önce başlar ve ortalama başlangıç yaşı 12– 15 arasındadır (20,21). Alerjik rinit en erken ilk 6 ayda ortaya çıkabilir. Ancak tanının konması genellikle 6 yaş civarında gerçekleşir. Alerjik rinit prevalansı geç çocukluk döneminde en yüksek değerine ulaşır ve daha sonraki yaş gruplarında azalır (22). Mungan ve ark. nazal şikayetlerle ve alerji anamnezi ile başvuran prick testinde en az bir allerjene pozitif reaksiyonu veren 64 hastada çalışma yapmıştır (23).

2.4. Alerjik rinit sınıflandırma

Alerjik rinit, semptomlarının ortaya çıkma dönemine göre mevsimsel ve yıl boyu süren (perennial) olarak iki şekilde sınıflandırılabilir (24).

Mevsimsel alerjik rinit daha çok polenler ve mantarlar gibi dış ortam alerjenleriyle ilişkilendirilmektedir. Yıl boyu süren (perennial) alerjik rinit ise ev tozu akarları, hamam böceği ve ev hayvanları gibi iç ortam alerjenlerinin neden olduğu rinit olarak kabul edilir(25).

Dünya sağlık örgütü (WHO) ile yürütülen işbirliği 'Alerjik Rinit ve Astım Üzerine Etkisi (ARIA)' başlıklı çalışma toplantısında bu gerekçelerle alerjik rinite yeni bir sınıflama getirilmiştir (26). Yeni sınıflandırma iki şekilde yapılır. AR'in süresine göre; aralıklı (intermittent) veya sürekli (persistent), hastalığın ciddiyetine göre ise hafif veya orta şiddetli olarak sınıflandırılır.

2.4.1. Alerjik Rinit Klinik Sınıflandırma

Semptomların yıl boyu devam ettiği rinit sürekli (eski terminoloji ile "perennial"), yalnızca belli bazı zaman aralıklarında ortaya çıktığı rinit tipi ise intermittan (eski terminoloji ile "mevsimsel") rinit olarak ifade edilmektedir (27).

a. Mevsimsel Alerjik Rinit (Hay Fever, Saman Nezlesi) : En sık çocukluk yaşlarda ve genç erişkinlik dönemlerinde ortaya çıkar.

Etyolojisinde en sık görülen polenler, çimen ve ağaç polenleridir. Mevsimsel AR'e en sık neden olan mantar sporları ise alternaria ve hormadendrium'dur (28).

Bu hastalarda nazal ve oküler semptomlar genelde beraber ortaya çıkar. Bunlarda en karakteristik semptom daha çok sabahları ortaya çıkan ve arka arkaya yaklaşık 10– 20 kez tekrarlayan hapşıрма şikayetidir. Burunda kaşıntı hissi, berrak sulu burun akıntısı ve burun tıkanıklığı gibi semptomlarda görülebilir. Burun tıkanıklığı genellikle ödemli konkalar nedeniyle ortaya çıkabilmektedir (29).

b. Perennial Alerjik Rinit (Yıl boyu süren): Semptomlar neredeyse yıl boyu sürer ve astımla birlikteliği mevsimsele göre iki kat daha fazladır. Perennial AR'de semptomların başında burun tıkanıklığı, burun kaşıntısı, burun akıntısı ve hapşıрма gelir. Bu hastalığın en önemli nedeni akar alerjisidir. Tropik ve alt tropik ülkelerde yıl boyu süren alerjinin en sık nedeni ise polen alerjisidir (30,31).

2.5. Alerjik Rinit Etyolojisi

Alerjik rinitin etyolojisinde çok sayıda ajan bildirilmiştir. Değişen yaşam koşulları ile beraber çevre ve hava kirliliği, çocukluk döneminde geçirilmiş infeksiyon hastalıkları, giderek daha çok kapalı ortamlarda yaşamak, sigara içmek, diyet alışkanlıklarındaki değişiklikler ve bazı genetik faktörler gibi çeşitli etyolojik faktörler rinitin görülme sıklığını etkilemektedir (27). Alerji etyolojisinde rol alabilen ajanlar:

1. İnhalasyon yolu ile alınan (ev tozu akarları, polenler, hayvansal alerjenler, tüy ve kıllar)

2. Sindirim yolu ile alınan alerjenler (besinler ve katkı maddeleri)

3. Kontakt alerjenler (kozmetik ürünler)

4. İlaçlar

5. Virüs, bakteri, parazitle v.b. şeklinde sınıflandırılabilir (32).

Atmosferik inhalan alerjenlerin etki gösterebilmesi için spesifik antijen taşınması ve mukozayı geçebilmesi gereklidir (33).

2.5.1. Ev Tozu Akarları

Ev tozu özünde bir karışımdır, polen, gıda artıkları, mantar sporları, tüy, deri döküntüleri ve akar dışkıları gibi çeşitli faktörleri içerir. Ev tozuna alerjen olma özelliğini katan akar denilen hayvancıkların bıraktığı dışkılarıdır.

2.5.2. Genetik

Astım ve diğer alerjik hastalıklarda ailesel eğilim olduğu, alerjik hastalıkları olan kişilerin birinci derece akrabalarında alerjik hastalık görülme riskinin yüksek olduğu bilinmektedir (34).

Bir alerjik ebeveyni olan çocukta alerji gelişme riski yaklaşık % 50 iken, ebeveynlerinden her ikisinde alerji varsa bu oran % 60'a kadar yükselmektedir. Son yıllarda atopinin kalıtımında annenin daha belirleyici bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür.(35).

Alerjik hastalıklardan sorumlu olabilecek genlerin kromozomal yerleşimleri konusunda yapılan çeşitli çalışmalarda özellikle 5q olmak üzere 2q, 6p,7q, 11q, 12q, 13q, 14q, 16p, 17q, 19q ve 20p bölgeleri alerjik hastalıklar ve atopi ile özellikle ilişkili bulunmuştur (34). Yüzden fazla gendeki tek nükleotid değişikliği ile astım ve alerjik hastalık fenotipleri arasında ilişki bulunmuştur (36,37). Ancak bütün bu çalışmalara karşın alerjik hastalıkların birinden veya tümünden sorumlu olabilecek tek bir genetik belirteç maalesef ortaya konulamamıştır.

2.5.3. Polenler

Ağaç, çimen ve yabani ot polenleri başlıca sorumlu alerjenler olarak görülür. Gün içinde sabah saat 10 ile öğleden sonra saat 16 arası polen sayısı artış gösterir (38,39). Nemli ve yağmurlu havalarda ise polenler zemine

ökeceğinden polen miktarı azalır.

2.5.4. Mantarlar

Mantarlar atmosfere çok sayıda alerjenik spor yayabilen canlılardır. Üreyebilmeleri için yüksek oranda neme gereksinim duyarlar (38,40,41). Mantarsporları ortalama 3– 10 µm gibi çok küçük boyutlarda alt solunum yollarına kadar ilerleyerek rinit ve astıma sebep olabilir (42).

2.5.5. Hayvansal Alerjenler

Birçok hayvanın tüyü ve sekresyonu ciddi hipersensitiviteye sebep olacak kadar yeterli düzeyde alerjen içermektedir. Hayvanın uzaklaştırılmasından sonra bile hayvan ıkartılarına karşı gelişen alerji en az altı ay sürebilir (43).

2.6. Patogenez

Alerjik rinitte temel patoloji mukozayla temas eden alerjenin immün sistem tarafından tanınıp olağandışı tepki verilmesidir. Oluşan bu hücresel yanıtın meydana gelmesi için çeşitli mediyatörler, sitokinler, kemokinler, nöropeptitler, adhezyon molekülleri ve hücreler karmaşık ilişkiler ağı içinde birlikte hareket ederler. Salınan mediyatörlerin etkisi ile vazodilatasyon, vasküler permeabilite artışı, mukus artışı ile birlikte birçok inflamatuvar proçes meydana gelir (12,44,45).

2.6.1. Antijen Sunumu ve Sensitizasyon

Alerjik rinitin başlangıç aşamasında vücudun alerjene karşı oluşturduğu sensitizasyon vardır. Solunum mukozası, pikogramdan nanogram boyutuna kadar polen, ev akarlarının dışkısı, hayvan epitel artığı ve birçok alerjene maruz kalabilmektedir. Mukozada depo edilen antijenler mukozada bulunan Langerhans hücreleri ve antijen sunan hücreler (ASH) tarafından fagosit sonucunda proteolizis ile 7– 14 aminoasit uzunluğundaki

peptitlere bölünürler. ASH içinde hazırlanmış olan peptitler, MHC (Majör Histocompatibility Complex) Class II moleküllerine bağlanarak hücre yüzeyine taşınır (46,47). ASH'lerde daha sonra tonsiller dokuya ve lokal lenf nodlarına taşınırlar. Tam anlaşılmayan bir mekanizma ile bir noktada ASH tarafından farklılaşmamış T hücrelerine (Th0) antijen sunumu gerçekleşir (47).

2.6.2. Erken Faz Yanıtı

Erken faz reaksiyonu mast hücrelerinin başrol oynadığı alerjene maruziyetten sonra dakikalar içinde başlar. Alerjen ile temas sonrasında alerjen mast hücreleri üzerindeki IgE molekülleri ile köprüleşme tarzında birleşme sonucunda hücrenin aktive olmasına ve degranülasyonuna yol açar (45,47). Mast hücrelerinin degranülasyonu, histamin, lökotrienler (cysteinil LT, LT C4, LT D4, LT E4), protoglandinler (PG D2, PG I2, PG E2, PG F2α), kininler ve sitokinlerin salınımı ile ortaya çıkar(48). Başta histamin ve serotonin olmak üzere triptaz ve kinaz gibi mediatörler mast hücrelerinden salınmaya başlar. Bu mediatörler tip I reaksiyonların erken fazındaki cevaptan sorumludur(5). Bu dönemden sorumlu ana mediyatör histamindir (1,47,49).

2.6.3 Geç Faz Reaksiyonu

Geç cevap alerjenle temastan 4– 8 saat sonra eozinofillerin başrol aldığı reaksiyonla oluşur ve bazofillerin, , nötrofillerin, mast hücrelerinin ve mononükleer hücrelerin sellüler infiltrasyonu ile gerçekleşir (56). Eozinofiller proinflamatuvar mediyatörlerin (sisteinil lökotrienler, katyonik proteinler, eozinofil peroksidaz, major basic protein, IL 1, IL 5, IL3 ve GM- CSF) salınımını gerçekleştirirler (50,51). Aktif alerjik rinitli hastaların nazal mukoza biyopsilerinin incelenmesinde submukozada ve epitelyumda eozinofil varlığı belirgindir(52).

2.7. Alerjik Rinit Semptom ve Bulgu

Ana semptomlar: Hapşırık, burun akıntısı, burun kaşıntısı, burun tıkanıklığıdır (53,54,55).

Nasal lakrimal refleks aktivasyonu ile göz yaşı miktarı artmaktadır (55). Burun akıntısı kıvamı; açık renkli sulu ve bol miktardadır. Genelde geceleri artar, hastanın açık ağızla solumasına sebep olur (56,57).

Burun akıntısı ve hapşırık yakınmaları mevsimsel alerjik rinitte yoğun iken, burun tıkanıklığı perennial alerjik rinitte daha sık görülmektedir (54,55,58,59). Semptomların zaman içinde seyri, alerjik rinite neden olan alerjenlerin saptanması açısından önem arz eder.

2.8. Alerjik Rinit Tanı

2.8.1. Anamnez

Hastanın öyküsü alınırken aşağıda bulunan semptomların karakteri dikkate alınmalıdır. Anamnezde elde ettiğimiz veriler bizi tanıya götürür.

·Semptomların süresi, başlangıcı, mevsimle ve yaşamla ilişkisi irdelenmeli.

·Göz semptomları; kaşıntı, akıntı, şişlik varlığı

·Farengial semptomlar; damak ve boğazda kaşıntı, boğazı temizleme isteği, hafif boğaz ağrısı

·Sistemik belirtiler; uyku bozuklukları, halsizlik, iştahsızlık varlığı araştırılmalı

·Mevsimsel veya perennial alerjenler, sigara, soğuk hava, kimyasal maddeler, tetikleyen etkenler ayırt edilmeli

·Sık sinüzit atağı, sık otitis media atağı, geçirilmiş anaflaktik reaksiyon sorgulanmalı

·Gebelik, hipertiroidizm, adenoid hipertrofi, sinüzit gibi durumlar

sorgulanmalı

·Ailesel atopi öyküsü, atopik dermatit ve astma gibi alerjik hastalık birlikteliği sorgulanmalı

·Tedavi öyküsü

2.8.2. Fizik Muayene: Burun, gözler, kulaklar, deri, ağız başta olmak üzere üst ve alt solunum sistemi, akciğerlerin muayenesi yapılmalıdır.

Göz belirti ve bulguları; Sıklıkla uzun, ince yapıda kirpikler, konjunktivit, gözlerde yanma, kaşınma ve sulanma gözlenir.

Dennie– Morgan çizgileri: Alt göz kapağında venöz staz sonucu oluşan horizontal çizgilerdir.

Alerjik shiner: Alt göz kapağının altındaki derinin renginin koyulaşmasıdır. Alt göz kapağında görülen bu koyulaşmanın sebebi kronik venöz staza sekonder epidermiste hemosiderin toplanmasıdır (60).

Burun Belirti ve Bulguları;

Burunda kaşıntı, solunumunda güçlük, burun ucunda maserasyon, nazal kavitede seröz sekresyon, refleks olarak, yüz ve burun buruşturmak gibi bulgular araştırılmalı.

Alerjik selam: Alerji hastası, el ayası ile burun ucunu yukarı kaldırması sonucu, hem burun kaşıntısını gidermeye çalışır, hem de nazal valv açısını genişleterek burun solunumunun rahatlamasını sağlar. Burun supratipinde bu çizginin oluşması için bu hareketin en az 2 yıldır yapılıyor olması gerekir (60).

Burun anatomik yapısı endoskopik muayenesinde anterior rinoskopi ve nasal endoskopi vasıtasıyla muayene edilir. Mukoza görünümü açık mor renkten soluk renge kadar değişen ve ödemli, şiş sulu sekresyonla kaplı alt konka görülebilir (53,54,55,56). Postnasal akıntıdan dolayı posterior faringeal duvarda submukozal lenfoid dokuda hipertrofiye oluşur, bu da farenks

mukozasında kaldırım taşı görüntüsüne yol açar (61).

Ağız Belirti ve Bulguları: Damakta ve genizde kaşıntı, dental ark ve damakta gelişim anomalileri ile beraber, ağız solunumu ve ağız açıklığı (Adenoid yüz) mevcuttur. Ağız açıklığına bağlı olarak tükürük asiditesinin artmasına bağlı diş çürümeleri mevcuttur (60).

2.9. Alerjik Rinit Laboratuvar

2.9.1. İnvitro Testler

Periferik kan sayımı; alerjik hastalarda periferik kanda eozinofillerin oranı % 10 ve üzerinde ise ya da 450 adet/mm³ ve üzeri ise eozinofiliden söz edilir; yüksekliği birçok durumda ortaya çıkabilir (tbc,sarkoidoz parazitoz...)

Total IgE ölçülmesi; IgE değeri tanıda sınırlıdır çünkü alerjik hastaların yaklaşık % 50'sinde normal bulunabilir. Total IgE yüksekliği birçok durumda ortaya çıkabilir (viral enfeksiyonlar, parazitoz vs.) (62).

Alerjen spesifik IgE; Serumdaki alerjen spesifik IgE'nin tespitinde immünoradiometrik metodlar kullanılır bu metodlardan en iyi bilineni RAST (Radio Allergo Sorbent Test)'tir.

Nasal smear; alerjik ve nonalerjik rinitlerin ayırıcı tanısında önerilen sensitivitesi düşük fakat spesifitesi yüksek bir tanı yöntemidir. Burun akıntısı bir lam üzerine yayılarak giemsa boyası ile boyanır eğer eozinofil sayısı mevcut hücrelerin % 15'inden fazla çıkarsa nazal eozinofiliden bahsedilir. Eozinofili görülmemesi alerjik riniti ekarte ettirmez (63).

Tablo-1: Nazal smear hücre analizi (64)

Nazal smearde kantitatif hücre analizi

Derece	Eozinofil

0	0-1
1	1-5
2	6-15
3	16-20
4	>20

Nasal lavaj sıvısı ECP düzeyi (Eosinofilik katyonik protein): Eosinofiller alerjik reaksiyonlarda salgılanan proteinlerden biridir. Rutin uygulamada masraflı bir yöntemdir (65).

Nasal provokasyon testi: Mukozanın alergen veya nonspesifik (histamin, metakolin, kuru veya soğuk hava) ajan ile teması sonrası ortaya çıkan semptomların değerlendirilmesidir.

Nitrik oksit ölçümü: Nazal nitrik oksit (NO) paranazal sinüslerden salgılanır. Mevsimsel AR'te NO artar, fakat Perennial AR'li hastalarda gözlenmez (53,55,57,58).

2.9.2. İnvivo Testler

Bu testlerin temeli, derideki hassaslaşmış mast hücrelerinin spesifik bir alergen ile indüklenmesiyle lokal bir alerjik cevabı başlatmaktır. Alerjeni cildin altına yerleştirerek meydana gelecek kabarıklık ve eritem reaksiyonunu gözlemeye dayanır. Bu teknik spesifik antijene karşı IgE antikor varlığında etkilidir (66).

Cilt testleri; alerji pratiğinde yapılan testlerin başında gelir. Kişinin alerjik olduğu alergenle teması sonucunda, derideki temas noktasında kabarıklık ve çevresinde bir kızarıklık oluşur. Pozitif deri testi sonuçları o

kişide her zaman hastalık bulunduğu anlamına gelmez.

a. Epikütan Testler;

Scratch Test: Bu teste oldukça konsantre antijen solüsyonundan bir damla deri üzerine damlatılır ve sivri uçlu bir alet ile damlanın içinden geçirilerek, cildin yüzeysel tabakasında bir çizik yapılır. Derideki reaksiyon, 0'dan 4'e kadar olan bir skala ile değerlendirilir (60,67).

Prick test: Bu test ön kolun iç yüzüne yapılır. Çocukluk yaş grubunda daha çok sırt bölgesi tercih edilir. Prick testi uygulama sonrasında ciltte oluşan kabarıklık ve kızarıklığın boyutları ölçülür ve kaydedilir. Sonuçlar pozitif (histamin) ve negatif (sulandırıcı ya da gliserin) kontrollerle karşılaştırılarak değerlendirilir (60,67).

Klinik pratikte ödem reaksiyonunun 3 mm'den büyük olması testin pozitif olduğunu gösterir (68). Bir yöntemle göre (scherman sınıflaması) 3 mm' den küçük olan kabarıklık (endurasyon) negatif olarak değerlendirirken, 3 ile 5 mm arası (+), 5 ile 7 mm arası (++), 7- 10 mm arası (+++) ve 10 mm'den büyük olan kabartılar da (++++) olarak kabul edilir. Bu testlerin uygulamasında anafilâksi önlemleri alınmadan test yapılmamalıdır (69).

Tablo-2: Epikutan Testlerin Kullanımı

Epikutan Testlerin Avantajları	Epikutan Testlerin Dezavantajları

Duyarlılıkları yüksektir	Rahatsız edicidirler.
Hızlı sonuç alınır	Cildin durumuna bağılırlar (dermatografizm)
Ucuzdurlar	Bazı ilaçların kullanımından etkilenirler
Teknikleri kolaydır	Sistemik reaksiyon riski taşırlar
Çok çeşit alerjenle çalışılabilir	

Cilt testlerini olumsuz etkileyen ilaçlar ve son kullanıldığı zaman ile cilt testi arasında olması gereken en az süreler Tablo– 3'te verilmiştir

Tablo– 3:Cilt testlerini olumsuz etkileyen ilaçlar ve en son kullanıldığı zaman (70).

H1 antihistaminikler	1 hafta
· *H2 antihistaminikler	24 saat
· *Astemizole	6–8 hafta
· *Test bölgesindeki topik steroid	Testi etkilemez
*Disodyumkromoglikat	12–24 saat
· *Beta–2-adrenostimulanlar	12–18 saat
· *Alfa-agonistler	24 saat

b. Intradermal Test

Test için ön kolun volar yüzü veya sırtın üst bölgesi tercih edilebilir. Steril dispoziabl tüberkülin enjektör ucu ile 0,02 ml'lik ekstrasit intrakütanöz alana enjekte edilir (60). Sonuçlar enjeksiyondan 15 dk. sonra okunmalı ve ortalama 3 mm'lik kabarcık (endürasyon) 'lar oluşmalıdır. Tekrarı 30 dk. sonra kontrol edilmelidir. Negatif kontrol yanında 0,1 mg/ml'lik histamin pozitif kontrol olarak uygulanmalıdır (60,68).

Bu Test sadece prick testi sonucu negatif alınan hastalara uygulanmalı çünkü bazı fataliteler bildirilmiştir. Son yıllarda intradermal testler uygulamadan kalkmıştır. Bunun yerine, ilaç ve venom alerjisi dışında IgE ile ilişkili alerjik hastalıkların tanısında sadece prick testlerin kullanılması önerilmektedir (68).

Deri testlerini etkileyen faktörler; Deri testinin yeri sonuçları etkileyebilir. Erişkinde test ön kol volar yüzüne çocukluk yaş grubunda ise sırt bölgesine yapılan testlerden en iyi sonuç elde edilir. Kronik böbrek yetmezliği, spinal kord yaralanmaları, diyabetik nöropati ve kanserli bazı hastalarda deri reaktivitesi düşük olabilir ve yalancı negatif sonuçlar alınabilir. Anafilâksi öyküsü olanlarda deri testi en erken bir hafta sonra yapılmalıdır (68).

2.10. Ayırıcı Tanı

Avrupa Allergoloji ve Klinik İmmünoloji Akademisi 2000 yılı Uzlaşma Raporu'nun Rinit Sınıflandırması (71):

1. Alerjik Rinit

2. Alerjik Olmayan Rinitler:

a) Enfeksiyöz; viral, bakteriyel, mantar

b) İlaç ile ilgili

c) Mesleki; zirai ürünler, tahta tozu, lâteks, kimyasal maddeler

d) Hormonal; puberte, hamilelik, menstrasyon, endokrin bozukluklar

e) Diğer nedenler; yiyecekler, iritanlar, emosyonel nedenler, gastroösefagial reflü, atrofik, eozinofilik non alerjik rinit ,fiziksel aktivite (noradrenalin salınımına bağlı) ve idiyopatik durumlardan oluşur.

2.11. Alerjik Rinitte Tedavi

2.11.1. Alerjenden Korunma

Alerjenden korunmada, her alerjen için ayrı ayrı test yapılamaması ve hastaların aynı anda birden fazla alerjene hassas olmaları nedeniyle uygulaması zordur.

Alerjenden korunmada yapılabilecekler; Ev tozu ve ev tozu akarlarına karşı alerjisi olanlar evi temiz tutmalı ve evde hayvan bulundurmamalı. Ev temizliklerini kendisi yapıyor ise temizlik esnasında ve takip eden yaklaşık 10– 15 dakika süresince maske takmalıdır. Klimalarda HEPA (high energy particulate air) filtresi olması önemlidir (72). Polen mevsiminde dış ortamdaki aktiviteler en aza indirilmelidir. Sonuç olarak hasas olabilecekleri alerjenle teması en aza indirmelidir.

2.11.2. Farmakoterapi

Alerjik rinit semptomların şiddetine göre birlikte veya tek başına kullanılabilen ana iki ilaç gurubu H1 antihistaminikler ve intranazal kortikosteroidlerdir. Bazı hastalarda ise kromolin sodyum, lökotrien reseptör antagonistleri gibi alternatif ajanlar kullanılabilir (22,73).

Antihistaminikler histamin reseptörlerini yarışmalı olarak bloke edeceğinden alerjene temastan önce kullanıldıklarında daha etkili olurlar. Bu grup öncelikle kaşıntı, hapşıрма ve burun akıntısı semptomlarının varlığında öncelikli tercihtir. Antihistaminiklerin önemli yan etkileri sedasyon, ağız kuruluğu, hipertansiyon ve göz içi basıncında artıştır.

Kromolin sodyum antijen-antikor birleşmesini engelleyerek mast hücrelerinden mediyatör salınımını önler. Bu grup ilaçların bilinen alerjene maruziyetten yaklaşık 45 dakika önce alınması semptomların ortaya çıkmasını önemli ölçüde engeller.

Kortikosteroidler alerjik sürecin enflamatuvar aşamasını önleyerek kronik alerjik rinitin en belirgin şikâyeti olan nazal konjesyonu tedavi ederler. İlaveten burun akıntısı, hapşıрма ve burun kaşıntısı gibi şikâyetleri de baskırlar (74). Bu gruptaki moleküller arasında mometazone furoate, budesonide, beclamethasone dipropionate, fluticasone propionate ve triamcinolone acetone yer alır (74).

2.11.3. İmmünoterapi

İmmünoterapide, RAST testi sonucuna göre minimum dozda başlayarak, artan dozda verilen antijen, alerjene özgü IgE'yi azaltırken, IgG'yi artırır. Alerjen spesifik T hücreleri aktive olurken bunun yanında IgG stimülasyonu alerjen reaksiyonuna engel olan antikor oluşumunu sağlar.

İmmünoterapi, etkisi görülene kadar haftada iki kez enjeksiyonlar uygulanabilir. İdame tedavisinde 1 yıl boyunca haftada 1 kez uygulanır. Tüm tedavi süreci 5 seneyi geçmez. Anafilaksin de dâhil olduğu sistemik reaksiyon en korkulan komplikasyon olup, bu tedavi seçeneğinin kullanımını sınırlar (74).

2.12. Serotonin Transporter Gen Polimorfizmi ve Alerjik rinit:

Serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) hem merkezi ve periferel sinir

sisteminde olan önemli bir nörotransmiterdir. Alerjen kendisi için spesifik Ig E bulunan mast hücrelerine bağlanarak immün cevabı başlatarak başta histamin ve serotonin olmak üzere triptaz ve kinnaz gibi mediatörler mast hücrelerinden salınmaya başlar (5). Bu durum alerjik rinitin erken fazın başlamasında histamin ve serotonin mediatörlerin varlığının önemini gösterir.

5-HT, beyin sinapslarına salındıktan sonra, presinaptik nöronal membranlarda lokalize olan Na⁺ ve Cl⁻ iyonlarına bağımlı yüksek afiniteli serotonin transporter (5-hydroxytryptamine transporter, 5-HTT, SERT, SLC6A4) proteinin aracılığıyla sinaptik aralıktan etkin şekilde temizlenir (75). Böylece, 5-HTT alerjik rinit'li hastalarda immün cevabın başlatmasından sorumlu mediatörlerden biri olan serotoninin geri alınımında ve serotonerjik fonksiyonun yürütülmesinde önemli etkiye sahiptir.

5-HTT geni için iki genetik polimorfizm tanımlanmış ve bu polimorfizmin serotoninle ilgili davranışların düzenlenmesinde özellikle, anksiyete, depresyon, şizofreni, otizm, bipolar bozukluk ve mevsimsel affektif bozukluğunu içeren bazı psikiyatrik bozukluklarda etkili olabileceği düşünülmektedir (76).

2.13. DNA'nın çoğaltılmasında kullanılan yöntemler

Real-Time PCR

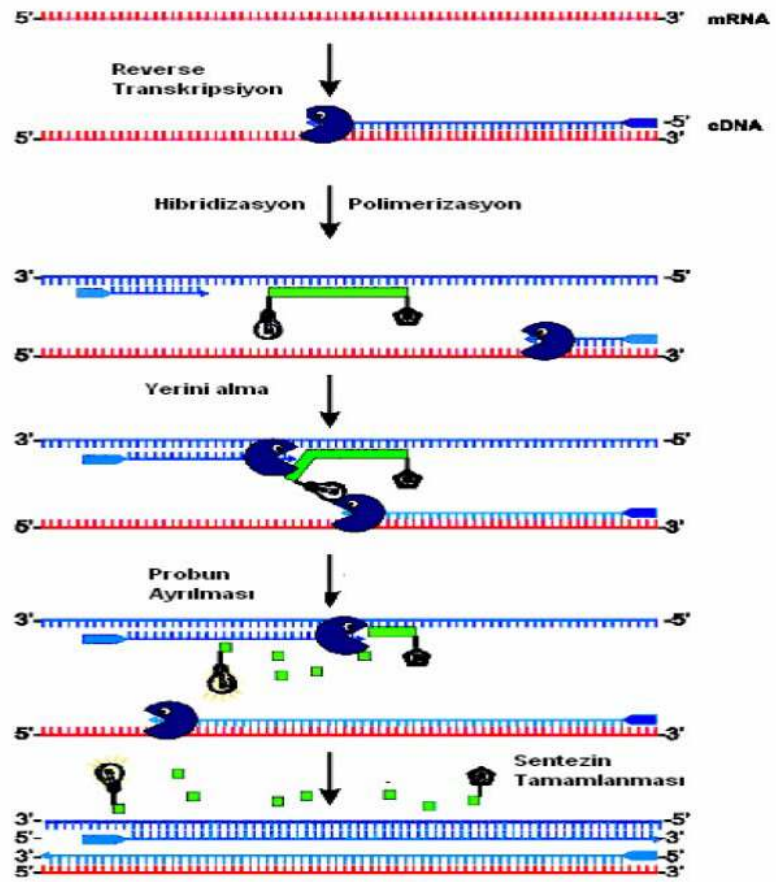
Real-time PCR DNA'nın çoğaltımının floresan işaretli prob ve boyalarla eş zamanlı olarak tespit edildiği ve floresanın oluşan DNA ile doğru orantılı olarak arttığı bir çoğaltma yöntemidir. Kinetik PCR, homojen PCR, kantitatif Real-time PCR olarak da isimlendirilmektedir (77). Tek nokta mutasyonlarını belirleme, patojen belirleme, DNA hasarı belirleme, metilasyon tespiti, SNP analizi, kromozom bozukluklarının tespiti gibi birçok alanda kullanılmaktadır (78).

TaqmanProb

TaqManprob yöntemi çoğaltılmak istenilen DNA'ya komplementer olan

ve floresan işaretlenmiş tek zincirli bir prob bulunur. Prob hedef DNA'da, primerlere bağlandıktan sonra yeni zincir oluşmaya başlar. Her bir döngüde ürün miktarı ile paralel olarak sinyal seviyesi de artmaya devam eder (79).

TaqManprob yönteminde mutasyon tespitinin yanında sayısal değerlere de ulaşılabilindiğinden, bu yöntem hem allelikdiskriminasyon hem de ekspresyon profilinin oluşturulmasında kullanılır (80).



Şekil 1.Taqman probu (78).

Moleküler Boncuk Yöntemi

Bu yöntemde PCR ile istenilen DNA bölgesi çoğalmaya başladığında hedef DNA dizisine göre dizayn edilen probun konformasyonu değişir ve düz, çift zincirli hale geçer. Moleküler boncuk, hedef DNA dizisi ile hibridize olur

olmaz yapısı değişir, boyalar birbirlerinden uzaklaşır ve floresan miktarı artar. Moleküler boncuk yöntemi en sık SNP alışmaları, genetik tarama, farmakogenetik çalışmalarda kullanılmaktadır (81).

Hibridizasyon Prob Yöntemi

Bu yöntem Roche tarafından LightCycler PCR cihazında kullanılmak için geliştirilmiştir (82). İki farklı prob dizayn edilmiştir. 3' ucunda floresans işaretli boya (donör), 5' ucunda alıcı boya (acceptor) bulunmaktadır. İki probun PCR reaksiyonu sırasında hedef nükleik asit dizisine bağlanıp birbirine yaklaşmasıyla enerji transferi neticesinde oluşan floresans miktarı PCR süresince oluşan ürün miktarı ile paralel olarak artar (83).

SYBRGreen

SYBR Green I yöntemi spesifik olmayan çift zincirli DNA'nın çoğaltımında kullanılır. SYBR Green boya sadece çift zincirli DNA'ya bağlandığından çoğalan DNA miktarında artışa paralel olarak real-time PCR cihazında okunan floresanın miktarı da artar. Primerler bağlanıp uzama başladığında SYBR Green çift zincirli DNA'nın arasına girer ve floresan vermeye başlar. İlk döngüden itibaren ürün miktarı arttıkça floresan miktarı da artar ve bu artış real-time cihazının monitöründen izlenebilir (84). Bu yöntem optimize PCR şartlarında ve iyi dizayn edilmiş primerler ile çok sayıda hedef genin çoğaltılmasına imkân tanır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Uygulama Alanı ve Örneklem

Bu araştırma Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz polikliniğine başvuran erişkin alerjik rinit tanısı alan 100 vaka ve alerjik rinit tanısı almamış 100 kişiden oluşan kontrol grubu ile yapılmıştır.

Araştırma projesi Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'una sunulmuş, onay alınmıştır. Genetik analizler için Erzincan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon'undan ödenek alınmıştır.

Vaka grubu Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi polikliniklerine başvuran kişiler arasında; rinit şikayeti ile başvuran hastalardan ayrıntılı bir form ile (Tablo 4) anamnez alınıp nazal endoskopi dahil olmak üzere kulak burun boğaz muayeneleri yapıldı. Rinit kliniği olup cilt prik testi (Tablo 5) ile alerjik rinit tanısı alan hastalardan genetik analizi yapmak için periferik kandan hemogram tüpüne 2 cc kan örneği alındı ve hastanemizin biyokimya laboratuvarında -20'dereceye kadar muhafaza edildi.

Kontrol grubu rinit şikayeti olmayan kişiler arasından seçildi. Rinit kliniği olmayan gruptan anamnez (Tablo 4) alınıp, cilt prik testi (Tablo 5) ile alerjik rinit tanısı almayan kişilerden genetik analizi yapmak için periferik kandan hemogram tüpüne 2 cc kan örneği alındı ve hastanemizin biyokimya laboratuvarında -20'derecede transport süresine kadar muhafaza edildi.

3.2. Araştırma Grubuna Seçilme Kriterleri

3.2.1. Dahil Olma Kriterleri:

Rinit şikayeti ile başvurmak

Prik testi (Tablo 2) ile alerjik rinit tanısı alan

Normal zeka düzeyinde olma

Yaşlarının 15 - 60 arasında olması

alışmanın amacı ve süreci anlatıldıktan sonra çalışmaya gönülu katılmayı kabul etmek

3.2.2. Dışlama Kriterleri

Zeka geriliğinin olması

Herhangi bir psikiyatrik bozukluğu olması.

Psikotik bozukluğu olması,

Anti-alerjik ilaç kulanmak

alışmanın amacı ve süreci anlatıldıktan sonra çalışmaya katılmak istemiyor olması.

3.3. Kontrol Grubunun Seçilme Kriterleri

3.3.1. Dahil Olma Kriterleri:

Rinit şikayeti ile başvurmamak

Prik testi (Tablo 2) ile alerjik rinit tanısı almamış olmak

Normal zeka düzeyinde olma

Yaşlarının 15 - 60 arasında olması

alışmanın amacı ve süreci anlatıldıktan sonra çalışmaya gönülü katılmayı kabul etmek.

3.3.2. Dışlama Kriterleri

Zeka geriliğinin olması

Herhangi bir psikiyatrik bozukluğu olması

Psikotik bozukluk tanısının olması,

alışmanın amacı ve süreci anlatıldıktan sonra çalışmaya katılmak istemiyor olması.

3.4.Prick Test

Çalışmaya dahil edilen hem vaka hemde kontrol gurubunda hepsine cilt prick testi yapıldı.

Prick testleri son 10 gün içinde antihistaminik, lokal ve sistemik kortikosteroid ve immünsüpressif ilaç kullanmadıkları ve akut bir enfeksiyon olmadığı ortaya konulduktan sonra günün aynı saatinde ve aynı kişi tarafından yapıldı.

Test için "Allergopharma alerjen ekstreleri" kullanıldı. Test öncesi; uygun bir dezenfeksiyon sonrası uygulama alanı bir kalemle aralarında 2– 3 cm mesafe olacak şekilde işaretlendi. Test uygulanmasında, derinin üst tabakası sivri uçlu keskin bir aletle yaklaşık 45 derece açıyla cildin 1 mm kadar altına inecek şekilde epidermis delinip cildin yüzeyel tabakasında bir çizik oluşturuldu. Bu uygulama ile prick test ile antijenin epidermis ile teması sağlanmış oldu. Cildin çizilen alanı üzerine antijen solüsyonu damlatıldı ve sonuçlar 15–20 dakika beklendikten sonra okundu. Her alerjen için; cross-kontaminasyonu önlemek amacıyla ayrı bir lancet kullanıldı. Değerlendirmede endurasyon olup olmaması ve çapına bakıldı. Testlerde kullanılan allerjen ekstreleri tablo 5 de gösterilmiştir.

3.5.Moleküler Analizler

3.5.1.Total DNA izolasyonu

3.5.1.1.İzolasyonda kullanılan malzemeler

1. DNA izolasyon kiti "DNeasy Blood &Tissue Kit" (QIAGEN®, Germany)
2. Mikrosantrifüj
3. Termomikser
4. Pipet ve pipet ucu
5. Vorteks
6. Mikrosantrifüj tüpleri (1,5 ml veya 2ml)
7. Distile su - Etil alkol (>%96)

3.5.1.2.İzolasyon protokolü

1. 1,5 ml veya 2 ml'lik mikrosantrifüj tüpünün içerisine 20 µl proteinaz K pipetlendi. Üzerine 5–10µl koagüle olmamış kan örneği eklendi. Mikrosantrifüj tüpündeki total volüm eklenen PBS solüsyonu ile 220 µl'ye ayarlandı. DNA-free izolasyon materyali elde etmek için, 4 µl RNase A (100 mg/ml) solüsyonu eklendi ve vorteksleme sonrasında 2 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi.

2. Etanol eklenmemiş halde 200 µl Buffer AL eklendikten sonra vorteksten geçirildi ve 56°C'de 10 dakika inkübe edildi.

3. Örneğe 200 µl etanol (96–100%) vorteksle karıştırılarak eklendi.

4. Üçüncü basamakta hazırlanan karışım pipet vasıtasıyla DNAeasy Mini spin kolonun içerisindeki 2 ml'lik toplama tüpüne alındı. Santrifüj işlemi >6000 x g (8000 rpm) hızında 1 dakika süreyle gerçekleştirildi. Santrifüj artıklarının biriktiği toplama tüpü atıldı.

5. DNAeasy Mini spin kolonu yeni bir 2 ml'lik toplama tüpüne alındı, 500 µl Buffer AW1 eklendi, santrifüj işlemi $>6000 \times g$ (8000 rpm) hızında 1 dakika süreyle gerçekleştirildi. Santrifüj artıklarının biriktiği toplama tüpü atıldı.

6. DNAeasy Mini spin kolonu yeni bir 2 ml'lik toplama tüpüne alındı, 500 µl Buffer AW2 eklendi, santrifüj işlemi $20000 \times g$ (14000 rpm) hızında 3 dakika süreyle gerçekleştirildi. Santrifüj artıklarının biriktiği toplama tüpü atıldı.

7. DNAeasy Mini spin kolonu yeni bir 2 ml'lik toplama tüpüne alındı, 200 µl Buffer AEDNAeasy membran pipetlenerek eklendi. Hazırlanan ürün oda sıcaklığında 1 dakika inkübe edildikten sonra, santrifüj işlemi $>6000 \times g$ (8000 rpm) hızında 1 dakika süreyle gerçekleştirildi.

8. Örnekler çalışma anına kadar -20°C 'de saklandı.

3.5.2. Spektrofotometrede İzole edilen DNA Örneklerinin Konsantrasyonunun Kantitatif Ölçümü

1. İzole edilen DNA'lar 1/600 oranında dilüe edildi ve UV spektrofotometre cihazında DNA için spektrum aralığı 260 nm ve protein için 280 nm dalga boylarında absorban değerleri ölçüldü.

2. 260 nm dalga boyunda okunan absorban değerlerinden, örneklerdeki DNA konsantrasyonu hesaplandı. PCR sonuçlarının sağlıklı çıkması için DNA'ların uygun saflıkta olması gerekmektedir.

3. Polimeraz zincir reaksiyonunda kullanılmak üzere DNA'lar, DNA hidrasyon solüsyonu ile 50 ng/ µl olacak şekilde sulandırıldı. Her bir örnek için kontrol amaçlı 2 defa okuma yapılmış olup, bu yöntemle DNA örneklerinin saflığı kontrol edildi ve miktarı saptandı.

4. DNA konsantrasyonu düşük bulunan örneklerde, istenilen

değere ulaşıncaya kadar, kan örneklerinden DNA elde etme işlemleri tekrarlandı

3.6. 5-HTT Gen Polimorfizmi Çalışması:

Primer/ probmiks, snpsig Real-timePCRGenotyping Kit (5-HTT Gen **Polimorfizmi**) (PrimerDesign) adı altında tasarlanıp, valide edilmiştir. Her bir birey için 1 tane 0,2 ml'lik PCR tüpü etiketlenerek hazırlandı. Polimeraz zincir reaksiyonu için 20 µl'lik total volüm hazırlandı. Bu çalışma için heterozigot ve mutant kontrol DNA sentezlettirilmişdir. Primerler ve heterozigot /mutant kontroller kullanılmadan önce 500 µlRNaz içermeyen su ile dilüe edildi. Primer/ probmiks 65 µlRNaz içermeyen su ile dilüe edildi. 5 dkinkübe edilip vorteks, spin yapıldı. Heterozigot /mutant kontroller kullanılmadan önce 1/10 dilüe edildi.

PCR İçeriği:

Master miks 9 µl'

Primer/probmiks 1 µl

RNaz içermeyen su 8 µl

DNA örneği 2 µl'

Toplam hacim 20 µl

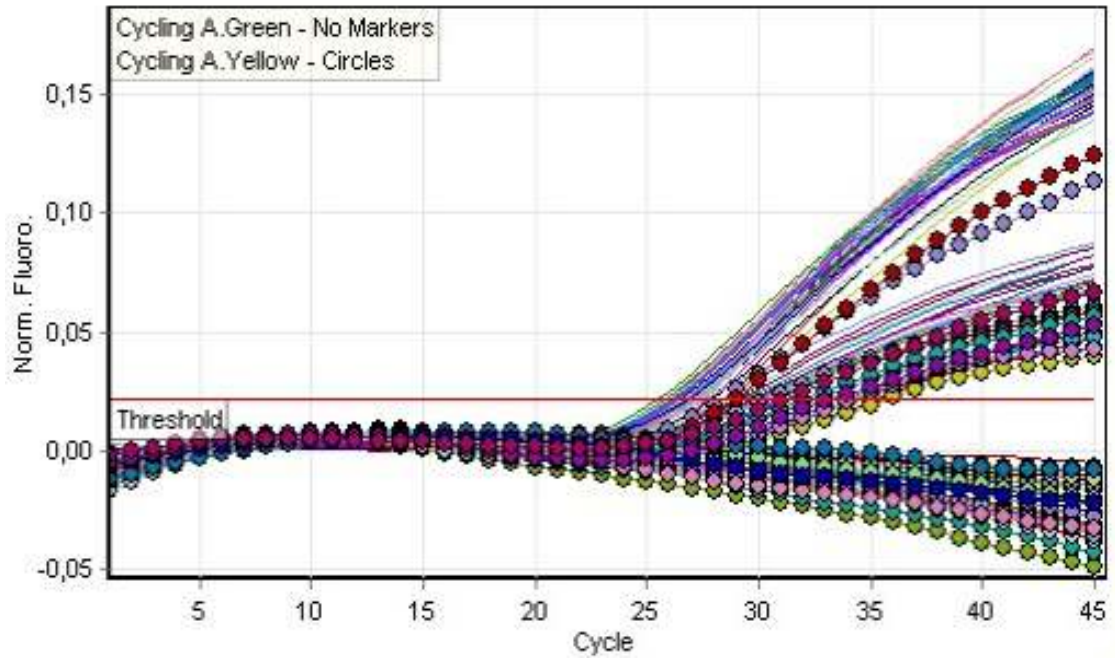
Real-Time PCR programı

Program 1: 95 °C'de 5 dakika

Program 2: 95°C'de 15 saniye (40 siklüs)

60°C'de 30 saniye (okuma : Green(FAM),Yellow(VIC)) (40 siklus)

Sonuçların Analizi



Şekil 2. Örneklerin 5-HTT Gen Polimorfizmi için allelikdiskriminasyon yöntemiyle analiz görünümü

Wild prob ROX(orange) kanalında, mutantprob ise VIC(yellow) kanalında okunma üzere etiketlenmiştir. Sekans wild tipte ise ROX kanalında güçlü bir amplifikasyon grafiği VIC kanalında ise hiç ya da çok düşük bir seviye tespit edilir. Mutant da ise tersi durum söz konusudur. Heterozigotlarda ise her iki kanalda (ROX ve VIC) ortalama bir sinyal seviyesi tespit edilir.

Tablo 4: Erzincan Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi KBB Anabilim Dalı Polikliniği'nin Alerji Anamnez ve Değerlendirme Formu

Adı-soyadı		Tarih	
Cins		Doğum tarihi	
Meslek		Telefon	
Yaşanan yer			

Hapşıırma		Anaflaksi	
Burun tıkanıklığı		Ailede Alerjik rinit	
Burun akıntısı		Ailede Astım	
Burun kaşıntısı		Ürtiker	
Geniz kaşıntısı		Anjionörotik ödem	
Gözde kaşıntı sulanma		Sinüzit	
Öksürük		Atopi	
Koku alamama		Banyodan çıkınca hapşıırma	
Başdönmesi		Uyku bozukluğu	
Lokal reaksiyon		Evde hayvan	
Ev dışı		İlaç alerjisi	
İşyeri ortamı		Parazitöz	

Kaç yıl		Sistemik hastalık	
Mevsim		İlaç kullanımı	
Dispne		İrritasyon	
Ailede Alerji			

Tablo 5. Mengücek Gazi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Alerji Paneli:

Adı Soyadı		Test Tarihi	
Doğum Tarihi		Telefon	
T.C Kimlik No:		Faks	
Protokol No			

	Ekstraksiyon	0	+1	+2	+3	+4
Allerjen1	histamino					
Allerjen2	salino					
Allerjen3	Ev tozu akarı df.					
Allerjen4	Ev tozu akarı dp.					
Allerjen5	çimen					
Allerjen6	Ağaç karışımı					

Allerjen7	ot					
Allerjen8	Epidermal karışım					
Allerjen9	mantar					
Allerjen10	karabiber					
Allerjen11	Tavuk eti					
Allerjen12	kakao					
Allerjen13	Inek sütü					
Allerjen14	çilek					
Allerjen15	kayısı					
Allerjen16	domates					

Ailede Bulunan Alerjik Durumlar

()Astım () İlaç Alerjisi ()Böcek Alerjisi ()Ürtiker ()Saman Nezlesi
()Sinüzit

Semptomların cinsi

()Geniz Akıntısı ()Boğaz Ağrısı ()Göz-Kulak-Burun ()Urtiker ()Hırıltılı Solunum ()Öksürük ()Burun Akıntısı ()Aksırık

Semptomları Etkileyen Faktörler

()Gıdalar ()Polenler ()Böcekler ()Hayvanlar ()Ev Tozları ()Mantarlar

Semptomların Arttığı Dönemler

()İlkbahar ()Yaz ()Sonbahar ()Kış

-(<25%), 1+(25-50 %), 2+ (50-100 %), 3+ (100-200 %), 4+ (>200%)
Doktor:

İstatistik:

Toplanan veriler bilgisayar ortamında SPSS for Windows 21,0 istatistiksel paket programına aktarılarak değerlendirildi ve analizler yapıldı. Numerik değişkenler ortalama ve standart sapma cinsinden, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde kategorik değişkenler için ki kare testi uygulandı. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Araştırmaya 129 (%64,5) u kadın ve 71 (%35,5) i erkek olmak üzere;100 hasta ve 100 kontrol grubu olarak toplam 200 kişi alınmıştır. Katılımcıların yaş ortalaması $34,5 \pm 14,6$ (min: 20, max:65) dır.

Gruplar arası cinsiyet dağılımı tablo 1 de sunulmuştur. Hastalar arasında cinsiyet dağılımları incelendiğinde hastaların %79 unu kadınlar oluşturmaktadır. Cinsiyete göre gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur($p<0,01$).

Tablo 6. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı

Grup	Cinsiyet				Toplam		istatistik
	Kadın		Erkek		Sayı	Yüzde	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde			
Hasta	79	79	21	21	100	50	$\chi^2=18,3$ $p<0,01$
Kontrol	50	50	50	50	100	50	
Toplam	129	64,5	71	35,5	200	100	

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş dağılımları incelendiğinde hastaların yaş ortalamaları 41,56 iken kontrol grubunun yaş ortalaması 27,58 dir.

İkamet yerine göre gruplar arası karşılaştırma yapıldığında hasta ve kontrol gruplarının sırasıyla % 72 ve % 70 sıklıkla en fazla merkezde oturdukları görülmüştür. İkamet yerine göre gruplar arasında anlamlı fark yoktur.

Tablo7. Gruplar arasında ikamet yerlerinin dağılımı

Grup	İkamet						istatistik
	Merkez		Köy		Toplam		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Hasta	72	72	28	28	100	50	$\chi^2=0,97$ p=0,75
Kontrol	70	70	30	30	100	50	
Toplam	142	64,5	58	29	200	100	

Alerjik rinitli hastaların %61 inde şikayetler mevsimsel iken %39 unda yıl içinde görülmektedir.

Hasta grubunda alerjik rinit şikayet sıklıkları kadınlarda erkeklere göre daha fazla oranda bulunmuştur

Tablo 8. Hasta grubunda cinsiyete göre şikayetlerin dağılımı

Şikayetler	Kadın		Erkek		Toplam
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Aksırık	60	75,9	19	24,1	79
Burun akıntısı	33	78,6	9	21,4	42
Burun tıkanıklığı	15	75	5	25	20
Kaşıntı	46	82,1	10	17,9	56
Göz	6	66,7	3	33,3	9
Geniz akıntısı	27	90	3	10	30
Hırıltılı solunum	5	100	0	0	5
Öksürük	22	84,6	4	15,4	26

Hasta grubunda alerjik rinit şikayet sıklıkları merkezde oturanlarda köyde oturanlara göre daha fazla oranda bulunmuştur

Tablo 9.hasta grubunda yerleşim yerine göre şikayetlerin dağılımı

Şikayetler	Merkez		Köy		Toplam
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Aksırık	55	69,6	24	30,4	79
Burun akıntısı	31	73,8	11	26,2	42
Burun tıkanıklığı	14	70	6	30	20
Kaşıntı	43	76,8	13	23,2	56
Göz	5	55,6	4	44,4	9
Geniz akıntısı	23	76,7	7	23,3	30
Hırıltılı	5	100	0	0	5

solunum					
Öksürük	16	61,5	10	38,5	26

Hasta ve kontrol grubu genetik polimorfizm açısından incelendiğinde hastaların % 87'sinin , kontrol grubunun %78'inin M polimorfizm taşıdığı görülmüş olup polimorfizm açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunun genetik incelemesi

Grup	Genetik				Toplam		istatistik
	Mutant		Heterozigot				
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Hasta	87	87	13	13	100	50	$\chi^2=2,85$ p=0,09
Kontrol	78	78	22	22	100	50	
Toplam	165	82,5	35	17,5	200	100	

Hasta grubunda cinsiyete göre polimorfizm incelendiğinde hem kadınlarda hemde erkeklerde en fazla görülen tip Mutant tip olmuştur ve cinsiyete göre bir farklılık bulunamamıştır.

Tablo 11. Hasta grubunda cinsiyete göre genetik inceleme

Cinsiyet	Genetik				Toplam		istatistik
	Mutant		Heterozigot				
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Kadın	71	89,9	8	10,3	79	79	$\chi^2=2,74$ p=0,09
Erkek	16	76,2	5	23,8	21	21	
Toplam	87	87	13	13	100	100	

Hasta grubunda yerleşim yerine göre genetik inceleme yapıldığında hem merkezde hemde köyde ikamet edenlerde en fazla görülen tip Mutant tip olmuştur ve ikamet yerine göre polimorfizm açısından bir farklılık bulunamamıştır.

Tablo 12. Hasta grubunda yerleşim yerine göre genetik inceleme

Genetik							
	Mutant		Heterozigot		Toplam		
Yer	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	İstatistik
Merkez	64	88,9	8	11,1	72	72	$\chi^2=0,81$
Köy	23	82,1	5	17,9	28	28	p=0,36
Toplam	87	87	13	13	100	100	

Hastaların alerji dönemlerine göre polimorfizm incelemesinde mevsimsel seyir gösterenlerin %83,6'sında, yıllık seyir gösterenlerin %92,3'ünde olmak üzere en fazla mutant tip görülmüştür. Alerji dönemlerine göre genetik polimorfizm açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 13. Hasta grubunda alerji dönemlerine göre genetik inceleme

	Genetik						
	Mutant		Heterozigot		Toplam		
Dönem	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	istatisti k
Mevsimsel	51	83,6	10	16,4	61	61	$\chi^2=1,59$
Yıllık	36	92,3	3	7,7	39	39	p=0,20
Toplam	87	87	13	13	100	100	

Hasta grubunda şikayet sıklıklarının genetik polimorfizme göre yapılan incelemesinde şikayetlerin en fazla mutant polimorfizm gösterdiği ancak aralarında anlamlı bir fark bulunmadığı görülmüştür.

Tablo 14. Hasta grubunda şikayetlerin sıklıklarına göre genetik inceleme

Genetik					
---------	--	--	--	--	--

Şikayetler	Mutant		Heterozigot		p	χ^2
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde		
Aksırık	67	84,8	12	15,2	0,20	1,59
Burun akıntısı	38	90,5	4	9,5	0,37	0,77
Burun tıkanıklığı	19	17,4	1	5	0,23	1,14
Kaşıntı	51	91,1	5	8,9	0,17	1,86
Göz	7	77,8	2	22,2	0,33	0,74
Geniz akıntısı	29	96,7	1	3,3	0,10	3,54
Hırıltılı solunum	5	100	0	0		
Öksürük	24	87	2	13	0,50	0,87

Kontrol grubunda cinsiyete göre polimorfizm incelendiğinde kadınlarda %84 ve erkeklerde %72,5 ile en fazla görülen tip mutant tip olmuştur ve cinsiyete göre bir farklılık bulunamamıştır.

Tablo 15. Kontrol grubunda cinsiyete göre genetik inceleme

	Genetik						istatistik
	Mutant		Heterozigot		Toplam		
Cinsiyet	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Kadın	42	84	8	16	50	50	$\chi^2=2,09$
Erkek	36	72,5	14	11,1	50	50	p=0,14
Toplam	78	78	22	22	100	100	

Kontrol grubunda yerleşim yerine göre genetik inceleme yapıldığında hem merkezde hemde köyde ikamet edenlerde en fazla görülen tip mutant tip olmuştur ve ikamet yerine göre polimorfizm açısından bir farklılık bulunamamıştır

Tablo16 . Kontrol grubunda yerleşim yerine göre genetik inceleme

	Genetik		
	Mutant	Heterozigot	Toplam

Yer	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	istatistik
Merkez	56	80	14	20	70	70	$\chi^2=0,54$
Köy	22	73,3	8	26,7	30	30	$p=0,46$
Toplam	78	78	22	22	100	100	

Araştırmaya katılan katılımcılardaki astım sıklığı %12 olarak bulunmuştur. Astım hastalarının genetik incelemesinde hastaların %91,7'inde mutant gen polimorfizmi görülmüştür. Astım varlığına göre genetik analiz incelemesinde anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo17 . Alerjik rinit hastalarında astım hastalığı varlığına göre genetik analiz dağılımı

	Genetik						istatistik
	Mutant		Heterozigot		Toplam		
Astım	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Var	11	91,7	1	8,3	12	6	$\chi^2=0,74$
Yok	154	81,9	34	18,1	188	94	$p=0,69$
Toplam	165	82,7	35	17,5	200	100	

5. TARTIŞMA

Alerjik rinit (AR), atopik hastalıkların en sık görüleni olup tüm dünyada oldukça yaygın bir hastalıktır. Dünya nüfusunun % 10- % 25'ini etkilediği ve prevalansının özellikle son 10 yılda artma eğiliminde olduğu bilinmektedir (12,13). AR tipik olarak 40 yaşından önce başlar ve ortalama başlangıç yaşı 12- 15 arasındadır (20,21). Yaptığımız çalışmada katılımcıların yaş ortalaması $34,5 \pm 14,6$ (min: 20, max:65)'idi literatürle uyumlu olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımları incelendiğinde hastaların %79 unu kadınlar oluşturmaktadır ve cinsiyete göre gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada AR ön tanısı alan 180 hastanın 105'i kadın, 75'i erkek idi. Kadın/Erkek oranı 1.4 :1 olarak bulunmuştur (1). Nihlen ve ark yaptığı bir çalışmada bayanlarda alerjik rinite daha fazla rastlandığı bildirilmiştir (85) Yapılan çalışmalarda AR sıklığının kadınlarda daha yüksek oranda olduğu ve bizim çalışmamızda da alerjik rinitin kadınlarda anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda ikamet yerine göre gruplar arası karşılaştırma yapıldığında hasta ve kontrol gruplarının sırasıyla % 72 ve % 70 sıklıkla en fazla merkezde oturdukları görülmüştür. İkamet yerine göre gruplar arasında anlamlı fark bulunmamış. Akkan 'ın yaptığı çalışmada olguların 20 (% 50)'si şehir-apartman, 12 (% 30)'si şehir-müstakil ve 8 (% 20)'i köy-müstakil şeklinde ikamet ettikleri gösterilmiştir(86). Bousquet'in çalışmasında;Amerika, Afrika ve Avrupa'da yapılan bir çok çalışmada kentlerde yaşayanlarda, kırsalda yaşayanlara göre atopi ve alerjik rinit prevalansı daha fazla sıklıkta olduğu bulunmuştur (87). Çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde hasta grubunun büyük çoğunluğu şehir merkezinde oturmaktadır.

Çalışmamızda ; alerjik rinitli hastaların % 61'inde şikayetler mevsimsel iken %39'unda yıl boyu sürdüğü görülmektedir. 1994 yılında Hacettepe Üniversitesi'ne kayıt yaptıran 4331 öğrenciyle yapılan bir çalışmada öğrencilerde mevsimsel alerjik rinit sıklığı erkeklerde % 5,7, kızlarda % 6,9, perrenial alerjik rinit sıklığı erkeklerde % 1,9, kızlarda % 1,7 olarak tespit edilmiştir (88).Çalışmamızda yapılan bu çalışmayla benzer sonuç vermiştir. Fakat Akkan'ın yaptığı çalışmada riniti olan 20 olgunun 13 (% 65)'ünde yıl boyu rinit, 7 (% 35)'sinde mevsimsel rinit mevcuttu (86). Bu çalışmanın çalışmamızdan farklı sonuç vermesinde iki çalışmada hasta sayılarının farklı olması ve farklı bölgelerde yapılması sonucu etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda hasta grubunda alerjik rinit şikayet sıklıkları kadınlarda erkeklere göre daha fazla oranda bulunmuştur. Duyarlılık saptanan alerjen sayıları cinsiyete göre karşılaştırılmış ve istatistiksel fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Bozkurt'un yaptığı çalışmada kadın hastalarda tek bir alerjene

duyarlılık %17.1, iki alerjene duyarlılık %16.1, üç ve daha fazla alerjene duyarlılık %24.7 oranında tespit edilmiştir. Erkeklerde ise tek bir alerjene duyarlılık %18.3, iki alerjene duyarlılık %16.6, üç ve daha fazla alerjene duyarlılık %28.5 oranında tespit edilmiştir. Yapılan bu çalışmanın bizim çalışmamızla farklı sonuçlar vermesi coğrafi özelliklerden ve sosyokültürel farklılıklardan kaynaklanmı olması muhtemeldir.

AR olan hastaların önemli bir kısmında bilinen risk etkenlerinin olmayışı nedeniyle genetik bir çalışma yapmaya karar verdik. Astım ve diğer alerjik hastalıklarda ailesel eğilim olduğu, alerjik hastalıkları olan kişilerin birinci derece akrabalarında alerjik hastalık görülme riskinin yüksek olduğu bilinmektedir.(34)

Lesch K-P'İN çalışmasında;5-HTT geni polimorfizmin serotoninle ilgili davranışların düzenlenmesinde özellikle, anksiyete, depresyon, şizofreni, otizm, bipolar bozukluk ve mevsimsel affektif bozukluğunu içeren bazı psikiyatrik bozukluklarda etkili olabileceği düşünülmektedir(76).

Catalano'nun çalışmasında 5-HT, beyin sinapslarına salındıktan sonra, presinaptik nöronal membranlarda lokalize olan serotonin transporter proteinin aracılığıyla sinaptik aralıktan etkin şekilde temizlenir(75). Böylece, 5-HTT AR'li hastalarda immün cevabın başlatmasından sorumlu mediatörlerden biri olan serotoninin geri alınımında ve serotonerjik fonksiyonun yürütülmesinde önemli etkiye sahiptir. Bizde yaptığımız çalışmada 5-HTT proteinin AR hastalığı olan vaka grubu ile AR hastalığı olmayan kontrol grubunun genetik analizini yaparak yapılan bazı çalışmalarla karşılaştırdık.

Araştırmamıza katılan AR'li hastalarda astım sıklığı %12 olarak bulunmuştur. Astım varlığına göre genetik analiz incelemesinde anlamlı fark bulunamamıştır. Bousquet J ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, alerjik rinitli hastalardaki astım prevalansını araştırmasında, 502 kişilik kontrol ve 591 alerjik rinitli hastası çalışılmış. Kontrol grubun %2 oranında astım görülürken vaka grubunda astım sıklığı %24 olarak görülmüştür (89).

Çalışmamız karşılaştırdığında benzer sonuçlar bulunmuştur. Yaptığımız literatür incelemesinde astım varlığı ve Serotonin Gen Polimorfizm ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu Serotonin Gen Polimorfizm açısından incelendiğinde hastaların % 87'sinin, kontrol grubunun %78'inin mutant polimorfizm taşıdığı görülmüş olup polimorfizm açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Çalışmamızda; hasta grubunda cinsiyete göre polimorfizm incelendiğinde hem kadınlarda hemde erkeklerde en fazla görülen tip mutant tip olmuştur ve cinsiyete göre bir farklılık bulunamamıştır. Yine hasta grubunda yerleşim yerine göre genetik inceleme yapıldığında hem merkezde hemde köyde ikamet edenlerde en fazla görülen tip mutant tip olmuştur ve ikamet yerine göre polimorfizm açısından bir farklılık bulunamamıştır. Hastaların alerji dönemlerine göre polimorfizm incelemesinde ise mevsimsel seyir gösterenlerin %83,6'sında, yıllık seyir gösterenlerin %92,3'ünde olmak üzere en fazla mutant tip görülmüştür. Alerji dönemlerine göre genetik polimorfizm açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızın kontrol grubunda cinsiyete göre polimorfizm incelendiğinde kadınlarda %84 ve erkeklerde %72,5 ile en fazla görülen tip mutant tip olmuştur ve cinsiyete göre bir farklılık bulunamamıştır. Yine kontrol grubunda yerleşim yerine göre genetik inceleme yapıldığında hem merkezde hemde köyde ikamet edenlerde en fazla görülen tip mutant tip olmuştur ve ikamet yerine göre polimorfizm açısından bir farklılık bulunamamıştır. Hem hasta hemde kontrol grubunda cinsiyete, yerleşim yerine ve alerji dönemine göre genetik inceleme en sık mutant tip görülmüş olup her iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Erdal ME ve arkadaşlarının yaptığı çalışma akraba olmayan 121 gönüllü sağlıklı bireyde, 5-HTT geninin intron 2'deki VNTR polimorfizmi ve transkripsiyonel kontrol bölgesindeki insersiyon/delesyon polimorfizmi (5-HTTLPR), PCR yöntemiyle araştırmasında bu gendeki polimorfizmler için

genotipleme yapılarak, gen frekansları hesaplandı. Bu çalışmada; toplam 121 kişinin 5-HTT geninin intron 2'sindeki VNTR polimorfizmi genotiplenmesi yapıldığında; 63 (%52.07) bireyin 12/12, 51 (%42.15) bireyin 12/10 ve 7 (%5.78) bireyin 10/10 genotipinde olduğu saptandı(90). İstatiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir.

Almanya'da Collier ve ark. Yaptığı bir çalışmada 5-HTT geninin L aleli için 0.60, S aleli için 0.40 olarak bulmuşlardır (91).

Özkaya M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; Parkinson hastasından oluşan 76 kişilik grubun 54 kişilik sağlıklı bireyin 5-HT polimorfizmine ait L ve S alellerinin görülme sıklığı ile hastalık arasındaki ilişki incelenmiştir. Hasta ve kontrol gruplarında aleller benzer oranlarda bulunmuş yapılan istatistik sonuç anlamlı bir bağlantı bulunamamıştır(92).

Karakülah K. yaptığı çalışmada Vaka ve kontrol grupları 5-HTTLPR Geni polimorfizmine göre karşılaştırdığında L aleli (Vaka Grubu: %50, Kontrol Grubu: %49.3), S aleli (Vaka Grubu:%50, Kontrol Grubu:%50.7) oranında gözlenmiş olup aralarında anlamlı bir fark görülmemiş ($p=0.835$). Genotip frekansları karşılaştırıldığında ise sigara içen grubun %27.8'unda S/S, %45.1'inde S/L, %27'sinde L/L genotipi, kontrol grubunun ise %26.9'unda S/S, %47.8'inde S/L, %25.4'ünde L/L genotipi saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.861$). Sigara içen grubun %72.1'i, kontrol grubunun %73.7'si L alleleline sahip olup, aradaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). S alleleline sahip olup olmamalarına göre karşılaştırıldığında ise sigara içen grubunun %73'ü, kontrol grubunun %74.1'i S alleleline sahip olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.368$)(93).

Biz vaka ve kontrol gruplarını 5-HTT Gen Polimorfizmini mutant ve heterozigot açısından incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Yapılan 5-HTT Gen Polimorfizim çalışmalarına benzer şekilde bizim çalışmamızda da genetik analizleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilememiştir.

Literatür taraması yaptığımızda 5-HTT Gen Polimorfizmin ve alerjik rinit benzeri çalışmaların yukarıda bahsettiğimiz kadar olduğunu gördük. Bizim alerjik rinit hastalarında polimorfizm çalışmamıza benzer bşr çalışmaya rastlayamadık.

6. SONUÇ

Alerjik rinit; toplumda yüksek prevelansda görülmesi, genetik yatkınlığının olması ve astım ile olan birlikteliğinden dolayı önemli bir klinik problemidir.

Bu çalışmada, alerjik rinitli hastalarla kontrol grubu arasında 5-HTT gen polimorfizmi açısından genetik incelemesini amaçladık.

Çalışmamızda alerjisi olan hastalar ve kontrol grubu arasında genetik olarak TaqManprob yöntemi ile Serotonin Transporter Gen Polimorfizmi genetik yapısı mutant ve heterozigot açısından cinsiyet, yerleşim yeri ve alerji dönemi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır. Bu konuda daha fazla çalışmanın yapılması gerekliliğine inanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Öztürk ve ark. Allerjik Rinitte Prick Testi Sonuçları Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2005; 1:11– 14
2. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. J Allergy Clin Immunol 1999;104:1139-46.
3. Cogswell JJ, Mitchell EB, Alexander J. Parental smoking, breastfeeding, and respiratory infection in development allergic diseases. Arch Dis Child 1987;62:338-344
4. Zeiger RS, Heller S, Mellon M. Effect of combined maternal infant food allergen avoidance on development of atopy in early infancy: a randomized study. J Allergy Clin Immunol 1989;84:72-89
5. Cingi C ve ark. Allerjik rinitte montelukast ve desloratadin kombinasyonunun etkinliği. J Med Updates 2011;1(1):3-16
6. Henry M, Donald YML. Allergic Rhinitis. In Robert MK, Richard EB, Hal BJ, Bonita F ST, editors. 18nd ed. Nelson Textbook of Pediatrics Saunders Elsevier 2008.P.949-92.
7. Floistrup H. Swartz J. Bergstrom A, et al. Allergic disease and sensitization in Steiner school children. J Allergy Clin Immunol 2006; 117:59-66.
8. Catalano M (1999) Psychiatric Genetics'99. The Challenges of Psychopharmacogenetics. Am J Hum Genet, 65:606-610.
9. Aydılek R, Kartaloğlu, Z, Allerjik rinit. Türk otolarenoloji 1987; 25(1): P 29-35.
10. Sly RM. Textbook of Pediatric Allergy. New York: Hyde Park, 1985; P 168-87.
11. Cruz AA, Popov T, Pawankar A, Annesi-Maesano I, Fokkens W, Kemp J, Ohta K, Price D, Bousquet J. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update in collaboration with GA2LEN. Allergy 2007; 62(Suppl. 84):1-41.
12. Scadding GK, Church MK, Rhinitis, Allergy 2. baskı Holgate ST, Church KM,

Linchenstein LM(eds) Mosby International Ltd, London 2001, P 55- 76

13. Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW. Et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000; 55: P1- 19

14. Corey J, Kemker BJ, Branca JT et al. Health Status in Allergic Rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: 681- 682

15. Osguthorpe JD. Evolution to current otolaryngic allergy techniques. *Otolaryngol Clin North Am.* 31: 1- 10, 1998.

16. Çelik G, Mungan D, Bavbek S, Sin B, Ediger D, Demirel Y, Mısırlıgil Z. The prevalence of allergic diseases and atopy in Ankara Turkey: a two-step population based epidemiological study. *J Asthma.* 36: 281- 290, 1999.

17. Çanakçıoğlu S, Tahami RV: Alerjik rinit. *Medikal Dergi* 1994; 100: 36- 40.

18. Özkaragöz K, Çakır F. Atopic children in Turkey. *Ann Allergy* 1969, 27:13- 17.

19. Mocan H, Saraçlar Y. Serum IgE levels of healthy children in the Trabzon region of Turkey. *Tr J Pediatr* 1988; 30: 113-118.

20. Kepekçiah Ö. Kulak burun boğaz ve alerji. *KBB Postası* 1993; 2: 15-20

21. Rosenwasser L.J.:Treatment of allergic rhinitis.*Am Jour Med* 2002; 113: 17- 24

22. Kalyoncu FK, Alerjik rinitin Türkiye'deki epidemiyolojisi: Rinitler, Önerci M(ed) Kutsan Ofset, Ankara 1999; S: 83- 94

23. Ungan M, Müderris S, Öztürkcan S, Kunt T. Alerjik Rinitli Hastalarda Nazal Smear Ve Prick Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi, *K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*, 4 : 3- 231 - 234

24. Allergic rhinitis and its impact on Asthma.ARIA workshop reporte .*J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 147- 334.

25. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis International Rhinitis Management Working Group, *Allergy* 1994; 49; P 1- 34

26. Bousquet J, Cauwenberge VP, Khaltaer N, Allergic Rhinitis and its impact on asthma (ARIAWorkshop report), *Allergy Clin Immunol* 2001; 108; S147- 334

27. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic Rhinitis and its impact on Asthma. J Allergy Clin Immunol 2001; 108 :S146-334.
28. Kalyoncu A. F. Mevsimsel ve perennial alerjik rinit. İn: Önerci M editor. Rinitler: Kutsan Ofset; 1999, s. 199- 118
29. Kalaycı C. Ö. alerjik Rinit Patogenezi, in: Önerci M. Editor. Rinitler Kutsan ofset; 1999
30. Karaşen M. Alerjik rinit fizyopatolojisi. İn: Doğru H. Topuz B. KBB'de Alerjik Hastalıklar, Ağustos 2001, Isparta, 75– 80
31. Solomon WR, Platta-Mı lls Tae. Aerobiology and inhalant allergens. In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Buse WW eds. Allergy, Volume II. 5th edition. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc, 1998; 367- 403.
- 32 Ausdenmoor RW: Aeroallergens and enviromental factors. Lawlor GJ, Fischer TJ: In manual of allergy and Immunology. Second edition. Little Brown and Company. Boston/Toronto 1988: 36- 46.
33. Luczynska CM. Idetification and quantification of mite allergens. Allergy 1998; 53 (Supp 48): 54- 7.
34. Kalayci O, Birben E, Sackesen C, Keskin O, Tahan F, Wechsler ME,et al. ALOX5 promoter genotype, asthma severity and LTC production by eosinophils. Allergy 2006;61:97-103.
35. Barnes KC.Evidence for common genetic elements in allergic disease. J Allergy Clin Immunol 2000;106:S192-200. 126. Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. Genes Immun 2006;7:95-100
36. Ercan H, Birben E, Dizdar EA, Keskin O, Karaaslan C, Soyer OU,et al. Oxidative stress and genetic and epidemiologic determinants of oxidant

injury in childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 2006;118:1097-104.

37. Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J, Del Mastro RG, Falls K, Simon J, et al. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. Nature 2002;418:426-30.

38. Bakır, M. Başaran, M. Atopik hastalıkların immünopatogeneğinde yeni görüşler. Aydılek R.(ed), Alerjik hastalıklar ve Bronşial Astma, İstanbul 56-68,1998

39. Guttman AA, Bush RK. Allergens and other factors important in atopic disease, Patterson R(Ed) Allergic disease diagnosis and management, Philadelphia; J.B. Lippincott Company, 93-158, 1993.

40. Platts-Mills TAE. The role of allergens in allergic airway disease. J Allergy Clin Immunol 1998; 101: 364- 6.

41. Paşaoğlu G, Çelik G. Alerjenler. Türkiye Klinikleri 4 (1): 24-35; 2002

42. Topuz B. Alerjenler In: Doğru H, Topuz B. Kulak Burun Boğazda Alerjik Hastalıklar. Birinci baskı, İstanbul 20-24;2001.

43. Lieberman P, A pathophysiologic link between Allergic rhinitis and asthma. Pediatr Ann2000;29(7):405-410

44. Vingola AM, Bousquet J, rhinitis and asthma: a continuum of disease? Clin Exp Allerg 2001;31:674-677

45. Naclerio R.M.: Pathophysiology of perennial allergic rhinitis. Allergy 1997;52:7-13

46. Holgate ST. Today's science-tomorrow's practise:basic mechanisms of allergy and their clinical implications.Clin Exp All Rev 2002;2:48-54

47. Yücel T. Alerjik rinit fizyopatolojisi In: Önerci M. Alerjik rinosinüzitler. Ankara 116-122; 2002.

48. Lee DK, Currie GP. Modern histamine H1-receptor antagonists in the unified airway.J Allergy Clin Immunol 2004; 114:698.

49. Gold MS, Kemp AS. Atopic disease in childhood. Med J Aust. 2005; 182: 298-304.

50. Busse W, Kraft M. Cysteinyl leukotrienes in allergic inflammation strategic target for therapy. *Chest*. 2005; 127: 1312- 26.
51. Klementsson H,Venge P.,Andersson M.:Allergen induced changes in nasal secretory responsiveness and eosinophil granulocytes;1998 111: 776-84
52. Naclerio RM, Proud D,Topias AG,Adkinson N,Meyers DA,Kagey Sobotka A,Plaut M,Norman PS,Lichtenstein LM,Inflammatory mediators in late antigen induced rhinitis *N Engl J Med* 1995; 313: 65- 70.
53. Bousquet J, Cauwenberge PV, Khaltaev N (WHO) and ARIA Workshop Group. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma ARIA WORKSHOP REPORT, 108:59A-Sup147-334, 2001.
54. Ricketti AJ. Allergic Rhinitis, in *Allergic Diseases Diagnosis and Management* eds : Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA)Lippincott Williams and Wilkins Comp Philadelphia 2002,159-182.
55. Tanaç R. Alerjik rinit *Klin Çocuk Form* 3:3 20- 25, 2003
56. Mungan D.Alerjik Rinit; Girişve sınıflama *T Klin Alerji-Astı m* 4:1-5 2002.
57. Gentile DA, Shapiro GG, Skoner DP. Allergic Rhinitis In *Pediatric Allergy Principles and Practice* Eds: Leung DYM, Sampson HA, Geha RS, Szefer SJ (Section E:Leung DYM: Upper Airway Disease) Chapter: 28 St Louis Mosby 2003, 287–297.
58. Cauwenberge van P, Bachert C, Passlaqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Fokkens WJ, Howarth PH, Lund V et al. Position paper. Consensus statement on the treatment of Allergic rhinitis. *Allergy* 55:116-134 2000.
59. Walls RS, Jeddle RJ, Tang MLK, Basger BJ, Soley GO, Yeo TG. Clinical update optimising the management of allergic rhinitis: an Australian perspective *The Med J Austral*, 182 (1):28-33, 2005.
60. Şahin F, Şahin A. Alerjik rinitte Muayene Bulguları Alerjik Rinitte Tanı ve Alerjik Rinosinüzitler Ed(Önerci M) Reymak Ltd Ankara 2002 62- 107
61. Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy ClinImmunol* 2003; 112(2): 252- 262.
62. Topuz B. Alerjik rinit tanısı nda kullanılan testler In: Doğru H, Topuz B. Kulak Burun Boğazda Alerjik Hastalılar. Birinci baskı, İstanbul 25-40; 2001.

63. Dunagan DP, Georgitis JW. Intranasal Disease and Provocation Diagnostic Testing of Allergic Disease 2000, 151-170
64. Yenigün A, Tanaç R, Demir E, Gülen F, Can D, Aksakaloğlu K. Evaluation of treatment response in patients with seasonal allergic rhinitis using nasal lavage liquid and serum eosinophilic cationic protein levels, Abstract Book XXII Congres of EAACI 7-11 June 2003 Paris Poster 996.
65. Bronky Ea, Dockhom RJ, Meltzer EO, et al: Fluticasone propionate aqueous nasal spray compared with terfenadine tablets in the treatment of seasonal allergic rhinitis. J.Allergy Clin Immunol 1996 Apr; 97:915-21.71
66. Demoly P, Piette V, Bousquet J. Invivo methods for study of allergy. Skin tests, techniques, and interpretation. In: Adkin-son SF, et al. Middleton's Allergy Principles&Practice. 6th ed.Philadelphia, Mosby; 2003, 631-43.
67. Nazal Polipozisli Hastalarda Semptomatoloji Venazal Polipozisin Alerji İle İlişkisinin Araştırılması (Uzmanlık Tezi) Dr.Numan Kökten istanbul – 2005
68. Yaşar H, Sarıkahya İ. Alerjik rinitli hastalarda Prick test ile Multi-Test cilt testinin karşılaştırılması. Türk Otolarengoloji Arşivi 2000; 38 (2): 87- 90.
69. PIPKORN U. Pharmacological influence of antiallergic medication in vivo allergen testing. Allergy 1988; 43: 81- 86.
70. Consensus Statement on the Treatment of Allergic Rhinitis, European Academy of Allergology and Clinical Immunology.Allergy, 55:116-134,2000
71. Önerci, M.Catarrhalis: Rinitlerin tanımı ve sınıflandırılması. Rinitler (Derleme) M.Önerci. 1991, 76-78
- 72 .Hallen H., Enderdal J., Graf P.: Flutikasone propionate nasal spray is more effective and has a faster onset of action than placebo in the treatment of rhinitis medicamentosa.Clin Exp Allergy 1997; 27:552-8.
73. MygindN. Lund V.Topical corticosteroid therapy of rhinitis. Clin Immunother 1996;5:122– 136
74. Perennial allerjik Rinitte benzalkonyum Klorür İçeren İntranazal Steroidli Spreylerin Mukosiliyer Klirens Ve Semptomlar Üzerine Etkisi(Uzmanlık Tezi) Dr.Burak Ülkümen 2004
75. Catalano M (1999) Psychiatric Genetics'99. The Challenges of Psychopharmacogenetics. Am J Hum Genet, 65:606-610.
76. Lesch K-P, Bengel D, Heils A ve ark. (1996) Association of anxiety-related

traits with a polymorphism in the serotonin trans-porter gene regulatory region. *Science*, 274:1527-1531.

77. Bustin SA. Absolute quantification of mRNA using real-time reverse transcription polymerase chain reaction assays. *Journal of molecular endocrinology*. 2000;25(2):169-93.

78. Cacherill FR U, J.R. *Methods and Applications*. Germany: Heidelberg 2001.

79. Meuer S, Wittwer C, Nakagawara K-I. *Rapid cycle real-time PCR: methods and applications*: Springer Science & Business Media; 2012.

80. Gut M, Leutenegger CM, Huder JB, Pedersen NC, Lutz H. One-tube fluorogenic reverse transcription-polymerase chain reaction for the quantitation of feline coronaviruses. *Journal of virological methods*. 1999;77(1):37-46.

81. Tyagi S, Kramer FR. Molecular beacons: probes that fluoresce upon hybridization. *Nature biotechnology*. 1996;14(3):303-8.

82. Wittwer CT, Herrmann MG, Moss AA, Rasmussen RP. Continuous fluorescence monitoring of rapid cycle DNA amplification. *Biotechniques*. 1997;22(1):130-9.

83. Caplin BE, Rasmussen RP, Bernard PS, Wittwer CT. LightCycler hybridization probes. *Biochemica*. 1999;1:5-8.

84. Kubista M, Andrade JM, Bengtsson M, Forootan A, Jonák J, Lind K, et al. The real-time polymerase chain reaction. *Molecular aspects of medicine*. 2006;27(2):95-125

85. Nihlen U, Greiff L, Montnemery P, Löfdahl CG, Johannisson A, Persson C, Andersson M. Incidence and remission of self-reported allergic rhinitis symptoms in adults. *Allergy* 2006; 61:1299-1304)

86. Akkan TN. Rinitli hastalarda Kan Homosistein Düzeyi (Tıpta Uzmanlık Tezi), Düzce 2009

87. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al; Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma 2008 update. *Allergy* 2008;63 Suppl 86:8-160.

88. Eroğlu H. *Allerjik Rinitli Hastalarda Sitokinlerin Rolü* (Tıpta Uzmanlık Tezi) İstanbul, 2009

89. Bousquet J, Annesi- Maesano I,CARAT F,LEGER, et all. Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group. Clin Exp Allergy. 2005;35(6):728-32.
90. Erdal ME, Herken H , Barlas Ö, Erdal N; Serotonin Transporter Gen Polimorfizmi, Klinik Psikiyatri 2000;3:192-196
91. Collier DA, Stober G, Li T ve ark. (1996) A novel functional polymorphism within the promotor of the serotonin trans-porter gene : possible role in susceptibility to affective disor-ders. Mol Psychiatry, 1: 453-460.
92. Özkaya M ve arkadaşları; Parkinson Hastalığında Serotonin Transporter (SERT) Gen Polimorfizmi, Türk Nöroloji Dergisi 2004; Cilt:10 Sayı:3 Sayfa:201-205.
93. Karakölah K.Serotonin Transporter Gen Polimorfizlerinin Sigara Bağımlılığı Ve Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ile İlişkisi (Tıpta Uzmanlık Tezi),Denizli– 2013