



T.C.

ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI

ALERJİK RİNİTLİ OLGULARDA HIF1A GENİ
POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Yüksek Lisans Tezi

Bünyamin YAŞAR

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Durkadın DEMİR EKŞİ

ALANYA
2022

T.C
ALANYA ALADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

ALERJİK RİNİTLİ OLGULARDA HIF1A GENİ
POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Yüksek Lisans Tezi

Bünyamin YAŞAR

Anabilim Dalı: Moleküler Tıp Anabilim Dalı

Program Adı: Moleküler Tıp Yüksek Lisans Programı

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Durkadın DEMİR EKŞİ

Bu tez çalışması BAP Komisyonunca kabul edilen 2021-04-01-LTP-2
nolu proje kapsamında desteklenmiştir.

ALANYA

2022

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilemeyen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programıyla tarandığını ve “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm.

Bünyamin YAŞAR

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca, bilimsel araştırma esaslarını özümseten, her daim ilgi ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım sayın Dr. Öğr. Üyesi Durkadin DEMİR EKŞİ'ye,

Bilgi ve tecrübesini paylaşan sayın Dr. Yunus Emre EKŞİ'ye

Tez çalışmamın klinik kısmında destek veren sayın Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin GÜNİZİ'ye ve yardımları için Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları bölümüne ve tüm hemşirelere,

Moleküler Tıp yüksek lisans eğitimim boyunca bilgilerini ve tecrübelerini paylaşan Moleküler Tıp Anabilim Dalı'nda başta sayın Prof. Dr. Ramazan GÜNEŞAÇAR olmak üzere değerli tüm hocalarıma,

Tez çalışmamın yazım aşamasında desteklerini esirgemeyen Hv.P.Ütğm Yaşar DİKMEN ve Hv.P.Tğm Cevdet KIZILTAN'a,

Her zaman yanımda varlıklarını hissettiğim babam Mehmet YAŞAR, annem Leyla YAŞAR ve ağabeyim Müslüm YAŞAR ile Yaşar ailesine,

Desteğini her zaman yanımda hissettiğim sözlüm Emine ZEYBEK'e,

Yüksek lisansın bana kazandırdığı arkadaşlarıma, tüm samimiyetimle teşekkürümü bir borç bilirim.

ÖZET

ALERJİK RİNİTLİ OLGULARDA HIF1A GENİ POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Bünyamin YAŞAR

Moleküler Tıp Anabilim Dalı

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü,

Temmuz, 2022 (56 Sayfa)

Alerjik Rinit (AR) burun mukozasına, alerjenin girdiği andan itibaren immünoglobulin E aracılığı ile oluşan; burunda tıkanıklık, burun akıntısı, kaşınma gibi semptomlar ile karakterize bir hastalıktır. Gündelik hayatı olumsuz etkilemekte, zamanla astım ile beraber görülmektedir. Hipoksi ile indüklenabilir faktör 1 α (HIF1A), hücrede hipoksik koşullarda, hücre sağkalımı, proliferasyonu ve anjiyogeneze rol alan genlerin transkripsiyonunda önemli bir regülatör protein olarak görev almaktadır. HIF1A, IL-8, IL-10, IL-22, TNF- α gibi birçok sitokinin üretimine ve enflamatuvar yanıt oluşumuna da etki etmektedir.

Bu veriler ışığında çalışmamızda, *HIF1A* geninde bulunan C1772T ve C111A polimorfizmlerinin AR hastalığı ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmamıza, yetişkin 100 AR tanılı hasta ve 100 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireylerin periferik kan örneklerinden genomik DNA elde edilerek ilgili polimorfizmlerin bulunduğu gen bölgeleri PCR yöntemi ile amplifiye edildi. *HIF1A* genindeki ilgili tek nükleotit polimorfizmlerin (SNP) genotiplemesi için restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi analizi (RFLP) yapılmıştır. *HIF1A* C1772T polimorfizmi için hasta grubunda CC, CT ve TT genotip dağılımları sırasıyla %68, %27 ve %5, kontrol grubunda %68, %29 ve %3 olarak saptanmıştır. *HIF1A* C111A polimorfizminin analizi sonucu hasta ve kontrol grubunun tamamında CC genotipi belirlenmiştir. Sonuç olarak, *HIF1A* C1772T ve C111A polimorfizmleri ile AR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. *HIF1A* geninin AR gelişimindeki rolünü aydınlatmak için daha geniş hasta ve kontrol serilerinde diğer SNP'lerin de araştırıldığı ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: SNP, alerjik rinit, HIF1A, genotip, polimorfizm.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF HIF1A GENE POLYMORPHISMS IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS

Bünyamin YAŞAR

Department of Molecular Medicine

Graduate School of Alanya Alaaddin Keykubat University,

July, 2022

Allergic Rhinitis (AR) is a disease characterized by symptoms such as nasal congestion, nasal discharge and itching, which are mediated by immunoglobulin E from the moment the allergen enters the nasal mucosa. It affects daily life negatively and is seen together with asthma over time. Hypoxia-inducible factor 1 α (HIF1A) acts as an important regulatory protein in the transcription of genes involved in cell survival, proliferation and angiogenesis in hypoxic conditions in the cell. It also affects the production of many cytokines such as HIF1A, IL-8, IL-10, IL-22, TNF- α and the formation of inflammatory response.

Based on these data, we aimed to investigate the relationship between C1772T and C111A polymorphisms in the *HIF1A* gene and AR disease. 100 adult patients with AR and 100 healthy individuals were included in our study. Genomic DNA was obtained from peripheral blood samples of individuals included in the study, and gene regions with relevant polymorphisms were amplified by PCR method. Restriction fragment length polymorphism analysis (RFLP) was performed for genotyping of relevant single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the *HIF1A* gene. For the *HIF1A* C1772T polymorphism, the distributions of CC, CT, and TT genotypes in the patient group were 68%, 27%, and 5%, respectively, and 68%, 29%, and 3% in the control group. As a result of the analysis of *HIF1A* C111A polymorphism, CC genotype was determined in all of the patient and control groups. In conclusion, no statistically significant relationship was found between *HIF1A* C1772T and C111A polymorphisms and AR. Further studies investigating other SNPs in larger patient and control series are needed to elucidate the role of the *HIF1A* gene in the development of AR.

Keywords: SNP, allergic rhinitis, HIF1A, genotype, polymorphism.

İÇİNDEKİLER

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	i
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ	1
2. LİTERATÜR	3
2.1 Alerji ve Alerjik Hastalıklar.....	3
2.2. Alerjik Rinit	5
2.2.1. Alerjik rinit epidemiyolojisi	6
2.2.2. Alerjik rinitin sınıflandırılması.....	7
2.2.3. Alerjik rinit patofizyolojisi	9
2.2.4. Alerjik rinit teşhis ve tedavisi.....	12
2.2.5. Alerjik rinit genetiği ve moleküler temelleri	12
2.3. Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör	17
2.3.1. <i>HIF1A</i> polimorfizmlerinin insan hastalıklarındaki rolü	20
2.3.2. HIF1A'nın alerjik rinit gelişimindeki rolü	22
3. YÖNTEM	25
3.1. Alerjik Rinit Tanısı Almış Olgularda Klinik İnceleme.....	25
3.2. Periferel Kan Örneklerinin Alımı.....	25
3.3. Periferel Kandan Genomik DNA izolasyonu.....	25
3.3.1 Kullanılan solüsyonlar.....	25
3.3.2 İşlemler	26
3.4. DNA Örneklerinin Spektrofotometrik Ölçümü	26
3.5. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Amplifikasyonu.....	27
3.5.1 PCR reaksiyonu içeriği.....	27
3.5.2. PCR protokolü	27
3.6 AgaroZ Jel Elektforezi ve Görüntüleme Sistemi.....	28
3.6.1 %2'lik agaroz jelin hazırlanması	28
3.6.2 İşlemler	28
3.7. Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) Yönteminin Uygulanması	28

3.7.1. RFLP reaksiyonu içeriği.....	28
3.7.2. RFLP yöntemi ile tespiti beklenen genotipler	30
3.8. DNA Dizi Analizi	31
3.9. İstatistik Analiz	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. Klinik Bulgular.....	32
4.2. Moleküler Genetik Bulgular	33
4.2.1 RFLP bulguları	33
4.2.2 Sanger temelli dizi analizi ile rflp bulgularının doğrulanması	34
4.2.3 Genotipik bulgular.....	35
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	38
6. KAYNAKLAR	44
7. EKLER.....	54
EK-1: Etik Kurul Onayı	54
ÖZGEÇMİŞ	56

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4.1 Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Verileri.....	32
Tablo 4.2 Hastaların Klinik Bulguları.....	32
Tablo 4.3 Hasta ve Kontrol Gruplarında <i>HIF1A</i> SNP Genotipleri ve Allel Frekansları	36
Tablo 4.4 Hasta ve Kontrol Grubunun Nadir Allel Frekansı ve Hardy-Weinberg Eşitliğinden Sapma	37
Tablo 4.5 Hasta Kliniğine Göre <i>HIF1A</i> C1772T Polimorfizminin Genotipik Dağılımı ve Karşılaştırması	37



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1 AR gelişiminde rol alan hücresel mekanizma	11
Şekil 2.2 HIF1'in regüle ettiği biyolojik olaylar	18
Şekil 2.3 Normoksik ve hipoksik koşullarda HIF1A sinyal yolağı.....	19
Şekil 2.4 HIF1 α ve HIF1 β proteinlerinin şematik gösterimi.....	20
Şekil 3.1 Birinci amplikon, HphI enzimi kesim bölgesi ve C1772T polimorfizmi lokalizasyonu.....	29
Şekil 3.2 İkinci amplikon, BgIII enzimi kesim bölgesi ve C111A polimorfizmi lokalizasyonu	30
Şekil 3.3 HphI enzimi kesimi sonrası farklı genotipe sahip DNA örneklerinin jel görüntüsü	30
Şekil 3.4 BgIII enzimi kesimi sonrası farklı genotipe sahip DNA örneklerinin jel görüntüsü	31
Şekil 4.1 HIF1A geni amplifikasyonlarının jel görüntüsü.....	33
Şekil 4.2 HphI enzim kesimi sonrası jel elektroforez görüntüsü.....	34
Şekil 4.3 BgIII enzim kesimi sonrası jel elektroforez görüntüsü	34
Şekil 4.4 C1772T polimorfizminin sırasıyla CC, CT ve TT genotiplerini gösteren elektroforeogramlar.	35
Şekil 4.5 C111A polimorfizminin CC genotipini gösteren elektroforeogram	35

KISALTMALAR

2ME	2-Metoksiestradiol
ADAM	Bir Disintegrin ve Metaloproteinaz
Akt	Protein Kinaz B
AR	Alerjik Rinit
ARİA	Alerjik Rinit ve Astım Etkisi
Bcl-2	B Hücre Lenfoma
bHLH	Basic Helis Loop Helis
CD4+T hücre	Yardımcı T Hücreleri
CpG	Sitozin-Guanin Dinükleotidi
CTAD	C-terminal TAD
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
EAR	Epizodik Alerjik Rinit
FGF-2	Fibroblast Büyüme Faktörü 2
FOXO	Forkhead Box
FPE	Gıda Proteini Kaynaklı Entropatisi
FPIES	Gıda Proteini Kaynaklı Enterekolit Sendromu
FPIP	Gıda Proteini Kaynaklı Protokolit
GIT	Gastrointestinal Sistem Kanseri
GWAS	Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları
HDAC	Histon Deasetilaz
HIF1 β	Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör 1 Beta
HIF1	Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör 1
HIF1A	Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör 1 Alfa
HRE	Hipoksi Cevap Elementi

ID	İnhibitör Domaini
IgE	İmmunoglobulin E
IgG	İmmunoglobulin G
IL-13	İnterlökin 13
IL-3	İnterlökin 3
IL-4	İnterlökin 4
IL-5	İnterlökin 5
ISAAC	Uluslararası Astım ve Alerjiler Çalışması
İNOS	Nitrik Oksit Sentaz
İS	İntermittan Semptomlar
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
Leu	Lösın
MHC2	Ana Doku Uyumluluk Kompleksi 2
MS	Multipl Skleroz
MTNR1A	Melatonin Reseptörü 1A
MUC	Musinler
NAHR	Nazal Havayolu Aşırı Duyarlılığı
NF-KB	Nekroz Faktör Kappa B
NTAD	N-terminal TAD
OAS	Oral Alerji Sendromu
ODDD	Oksijene Bağlı Bozunma Alanı
OVA	Ovalbümin
PAF	Popölasyona Atfedilebilir Fraksiyon
PAI	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PAR	Perennial Alerjik Rinit

PAS	Per-Arnt-Sim domain
PHD	Prolil Hidroksilaz
PPAPa	Peroksizom Proliferatör ile Aktive Edilen Reseptör a
PS	Persistan Semptomlar
RORC	Retinoik Asit Reseptörü ile İlişkili yetim C
SAR	Mevsimsel Alerjik Rinit
SNP	Tek Nükleotid Polimorfizmi
TGF- β	Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta
Th1	T Yardımcı Hücreleri 1
Th2	T Yardımcı Hücreleri 2
TLR	Toll Benzeri Reseptör
TNF- α	Tümör Nekroz Faktörü alfa
Ub	Ubikuitin
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VHL	Von Hippel-Lindau

1. GİRİŞ

Alerjik Rinit (AR) (OMIM # 607154) dünyada en yaygın görülen alerjik hastalık olmakla beraber 500 milyondan fazla insanı etkilemektedir (Nilsson ve ark., 2013). AR, çevresel alerjenler olan polen, küf, hayvan kepeği ve tozlar gibi yabancı maddelere immunoglobulin E (IgE) aracılı yanıt ile birlikte burun mukozasında gelişen inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalıktan etkilenen kişilerin gündelik hayatını olumsuz yönde etkilemektedir (Liu ve ark., 2020). Ülkemizde yapılan çalışmalara göre AR, kadınlarda %31,4 sıklıkla görülürken, erkeklerde görülme sıklığı %28,0'dır. AR'ye bölgesel olarak bakıldığında ise Güneydoğu Anadolu Bölgesi diğer bölgeler arasında %21,0 olarak en az görülme sıklığına sahipken, %36,1 oranına sahip Marmara Bölgesi ise en yüksek görülme sıklığına sahip bölgedir (Cingi ve ark., 2021). AR'nin mevsimsel ve yıl boyunca görülen olmak üzere iki tipi bulunmaktadır. Polen, çimen gibi mevsimlere bağlı olarak ortaya çıkan alerjenler, mevsimsel AR gelişimine neden olmaktadır. Günlük hayatımızda sıklıkla bulunduğumuz ortamlardaki evcil hayvanların, küf, ev tozunun, marangoz ve tekstil işleri gibi mesleki etkenlerin etkisi ile de yıl boyu görülen (perennial) AR gelişimi meydana gelebilmektedir. (Duman ve ark., 2010). AR oluşumu; burun mukozasına yerleşen alerjene IgE'nin aracılık etmesiyle histamin gibi mediatörlerin hücrelerden salınmasıyla başlar. IgE ile salınan mediatörler makrofaj, eozinofiller ve nötrofilleri uyarak burunda tıkanıklık, burun akıntısı, hapşıрма, gözlerde yaşarma ve burunda kaşıntı gibi semptomların ortaya çıkmasına sebebiyet vermektedir (Kakli & Riley, 2016). AR ile ilgili genetik çalışmalar oldukça az olmakla beraber, tek nükleotid polimorfizm çalışmaları ve aile çalışmaları bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda denek sayısının düşüklüğü ve deneklerde komorbid astım veya atopik dermatit (egzama) görülmesi çalışmaların tekrarlanmasında olumsuz yönde etkiye sebep olmuştur (Kurt ve ark., 2009). AR gelişiminde genetik faktörlerin rolünün %70-90 arası olduğu tahmin edilmektedir. AR etyopatogenezinde kalıtımın etkisi araştırılmakta olup hastalıkla ilişkili bazı kromozomal bölgeler de tanımlanmıştır (Nilsson ve ark., 2013).

Bir transkripsiyon faktörü olan hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 (HIF-1) memelilerde oksijen seviyelerine karşı hücresel yanıtta önemli rol oynamaktadır. HIF-1 proteinleri, hipoksik durumlara adaptasyon, hücre sağ kalımı ve anjiyogenez gibi birçok biyolojik olayda görev alan genlerin transkripsiyonunda önemli regülatörlerdir (Demirel & Çetinkaya, 2014). Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör-1 Alfa'nın (HIF-1 α) AR ve sinüzit gelişiminde rol aldığı öne sürülmektedir (Cheng ve ark. , 2016). HIF1A sinyal yolağı ile

AR ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada ev tozu akarı ile uyarılan nazal epitel hücrelerinde fosfoinositid3-kinaz/Akt/Hif-1 α yolağının aktif hale gelmesiyle Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF), Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta (TGF- β) ve Fibroblast Büyüme Faktörü 2 (FGF-2) ekspresyonunun düzenlendiği bildirilmiştir. Böylelikle HIF-1A'nın nazal hava yolu inflamasyonundaki rolü ortaya konmuştur. (Chen ve ark., 2016). Genel olarak çalışmalara bakıldığı zaman, AR çevresel ve genetik faktörlerin beraber katkı yaptığı karmaşık immün bir hastalık olup temel mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Daha önce *HIF1A* polimorfizmlerinin AR gelişimi üzerine etkilerini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Ancak, *HIF1A* polimorfizmlerinin AR etyopatogenezindeki rolünün belirlenmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bütün veriler ışığında inflamatuvar bir hastalık olan AR gelişiminde, *HIF1A* gen polimorfizmlerinin risk faktörü olabileceğini düşünmekteyiz. Bu hipotezimizin doğrulanması durumunda, verilerimiz hastalığın patogenezinin aydınlatılması ve alternatif tanı/tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkı sağlaması açısından önemli olacaktır. Tez çalışmamız gibi araştırmalarla elde edilecek veriler ve ileri çalışmalar ile hastalıkla ilişkili biyobelirteçler (biyomarkırlar) belirlenebilir. Bu biyobelirteçlere bakılarak risk profillemesi yapılabilir ve bu sayede AR hastalarında gelişecek komplikasyonlar erken dönemde belirlenerek önleyici tedavi uygulamaları yapılabilmesine olanak sağlanabilir.

2. LİTERATÜR

2.1 Alerji ve Alerjik Hastalıklar

Alerjik hastalıklarının prevalansı dünya genelinde artmaktadır. Dünya nüfusunun %30'dan fazlasının bir veya birden fazla alerjik durumdan etkilendiği ve bu artışın büyük bir bölümünün genç insanlardan oluştuğu tahmin edilmektedir (Roger ve ark., 2018). Atopi; astım, dermatit, gıda alerjileri veya rinit gibi alerjiyle ilişkili hastalıkların gelişmesindeki yatkınlığı ifade eder. Bu hastalıklar, çevresel alerjenlere karşı aşırı bağışıklık tepkisi ile karakterize edilir ve alerjene özgü IgE üretimi ile ilişkilendirilir. Alerjinin gelişiminde çevresel ve genetik faktörler rol alırken, bu faktörler alerjene özgü IgE duyarlılığını da arttırmaktadır. Atopik bozukluklar sadece hastanın fiziksel ve psikolojik durumunu değil aynı zamanda yaşamını da tehdit edebilmektedir. Atopik hastalıkların oluşumu atopik dermatit ve gıda alerjisinin gelişmesiyle başlayarak, alerjik astım ve rinitin izlediği belirli bir paterni takip eder (Verschoor & von Gunten, 2019).

Bağışıklık sistemi; bakteri, virüs ve mantar gibi mikroplara karşı korunmak için aktive edilse de, bağışıklık sisteminin aşırı duyarlı hale gelmesi beklenmedik hastalıklara yol açmaktadır. Aşırı bağışıklık tepkileri genellikle aşırı duyarlılık reaksiyonları olarak adlandırılır. Coombs ve Gell'e (Coombs & Gell, 1975) göre alerjene aşırı duyarlılık sonucu reaksiyonlar; bağışıklık tepkisinin tipine ve hücre-doku hasarından sorumlu efektör mekanizmaya göre dört alt tipte sınıflandırılır. Bunlar: Tip I; IgE aracılı, Tip II; sitotoksik (makrofaj ve nötrofiller) veya IgG/IgM aracılı, Tip III IgG/IgM immün kompleksi aracılı, Tip IV; T-hücre aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır.

Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonunda, IgE antikorları alerjene spesifik yanıt oluşturarak inflamasyon ve eozinofillerin aktivasyonunu sağlayarak alerjinin ortadan kaldırılmasına yardımcı olur. Atopili bireylerde IgE, mast-hücresi ve bazofillerin yüzeyinde bulunan yüksek afiniteli reseptörlere bağlanarak ani bir aşırı duyarlılık reaksiyonuna yol açmaktadır.

Tip II aşırı duyarlılık reaksiyonunda IgG ve IgM görev alırken az da olsa IgA antikorları görev alır. Hedef molekül veya hücre bu antikorlar tarafından tanınıp yüzeylerine yerleşir (opsonize). Opsonize edilmiş hedef molekül daha sonra makrofaj ve nötrofiller tarafından tanınarak fagosite edilir.

Tip III aşırı duyarlılık reaksiyonunda, IgG ve IgM antikorları aracılık ederek nötrofilleri aktive eder böylelikle inflamasyon oluşur. Genellikle antijen-antikor

kompleksi; küçük arterlerde, eklemlerin sinoviyal dokularında birikerek vaskülit, nefrit ve artrite sebebiyet vermektedir.

Tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonunda, özellikle uyarılmış T hücreler aracılık etmektedir. Tip IV, gecikmiş aşırı duyarlılık olarak da adlandırılır. CD4+T hücrelerin aracılık ettiği yanıt, T yardımcı hücreleri 1 (Th1) tipi immün yanıttır. Tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonunda doku hasarına, lizozomal enzimler, reaktif oksijen ara ürünleri, nitrik oksit ve aktive edilen makrofajlar tarafından salgılanan proinflamatuvar sitokinler neden olur. Tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonu kendi içinde farklı sitokinlere göre alt tiplere de ayrılmaktadır. Tip IV immün yanıt, T yardımcı hücreleri 2 (Th2) tipi bağışıklık tepkisini takip eder. CD4+ Th2 hücreleri, B hücrelerinden IgE üretimini tetikleyerek makrofajların aktivasyonunu sağlarken, mast hücrelerini ve eozinofillerin aktivasyonunu sağlayacak IL-4, IL-5 ve IL-13 sitokinlerin salınmasına yardımcı olmaktadır (Uzzaman & Cho, 2012).

Atopik dermatit, astım ve AR dahil olmak üzere çeşitli alerjik hastalıklar, genetik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşimlerin bir sonucu olarak gelişir. Erken dönemde fenotipler, alerjik hastalıkların altında yatan heterojen belirtilerin patofizyolojisi dikkate alınmadan klinik belirtilere ve başlıca semptomlara göre sınıflandırılır. Fenotip sınıflandırılması, uzun süreli takip süresince diğer fenotipler ile örtüşebilir. Alerjik hastalıklarda fenotiplerin net bir biçimde sınıflandırılması, hastalıkların gelişimin altında yatan ortak biyolojik yollardan dolayı zorlaşmaktadır. Yine de alerjik hastalıkların fenotip çalışmaları altta yatan patofizyolojinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilmektedir (Lee & Hong, 2019).

IgE aracılı olarak gelişebilen alerjilerden biri de gıda alerjisidir. Gıda alerjisi, normalde zararsız gıda proteini antijenleri tarafından tetiklenen, potansiyel olarak ölümcül bir bağışıklık reaksiyondur. Gıda alerjileri, genel olarak IgE aracılı olmakta ancak IgE aracılı olmayan tipleri de olan atopik bozukluklardır. Gıda alerjileri çölyak hastalığı gibi atopik olmayan hastalıklardan mekanizma olarak farklıdır. Gıda alerjenlerine duyarlı bireylerde mast hücreleri ve bazofiller gibi bağışıklık efektör hücrelerinin IgE aracılı degranülasyonu tetiklenerek semptomların ortaya çıkmasına sebebiyet vermektedir. IgE aracılı gıda alerjisinin varyantları arasında, AR'li olan bireylerin meyve veya sebze protein epitoplari ile çapraz reaktif olan polen türevli epitoplara özgü IgE moleküllerinin üretildiği oral alerji sendromu (OAS) bulunur. OAS bulunan bireylerde ani oral kaşıntı, mukozal anjiyo ödem veya karın ağrısı semptomları görülmektedir.

IgE aracılı olmayan gıda alerjilerinin çoğu deri veya solunum yollarından ziyade öncelikle gastrointestinal sistemi etkilemektedir. Alerjene özgü T hücrelerinin, gıda proteini kaynaklı enterokolit sendromunun (FPIES), gıda proteini kaynaklı protokolitin (FPIP) ve gıda proteini entropatisinin (FPE) bilinmeyen etiyojilerinde rolleri olduğu düşünülmektedir. FPIES, FPIP ve FPE daha çok inek sütü alerjisi olan bebekleri ve küçük çocukları etkilemektedir. Bu gıda alerjisinin tedavisi bulunmayıp, çözüm olarak ilgili gıdanın tüketilmemesi önerilmektedir (Yu ve ark., 2016).

2.2. Alerjik Rinit

Alerjik hastalıklar, immün sistemin çevredeki alerjenlere aşırı hassasiyete oluşturduğu yanıt ile gerçekleşmektedir (Breiteneder ve ark., 2020). AR yaşla birlikte gelişmekte olup bebeklerde görülmemektedir. Ancak alerjene maruz kalma ve hassasiyetle birlikte erken dönemlerde de ortaya çıkabilmektedir (Roditi ve ark., 2018). AR üst solunum yollarını etkileyen oldukça yaygın bir inflamatuvar bozukluktur. AR gelişimi; çevresel ve genetik faktörler arasındaki karmaşık etkileşim sonucu olmaktadır. AR varlığı; plazma IgE seviyelerinin yüksek olması ve Th2 sitokinlerinin aşırı ekspresyonu ile karakterizedir. Etiyojisi tam olarak aydınlatılmamıştır. AR’de alerjene maruziyeti takiben burun mukozasında mast hücreleri, CD4+ T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar ve eozinofiller gibi farklı inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu görülmektedir (Shirkani ve ark., 2019).

AR prevalansı, dünya genelinde giderek hızlı bir şekilde artmaktadır, alerjik hastalıklar arasında en sık görülen immün hastalıktır. Dünyada görülme sıklığı %10-40 olan bu hastalığın hem kişinin gündelik hayatına olumsuz etkileri, hem de ekonomiye zararı gözle görülecek biçimde büyüktür (Bernstein ve ark., 2016). AR, burun akıntısı, kaşıntısı ve burun tıkanıklığı ile karakterize bir hastalıktır (Eraydın, 2010). AR atopik hastalıklardan biridir. Atopik hastalıklar bir alerjene IgE aracılı aşırı bağışıklık yanıtına yatkınlık ile karakterizedir. Atopili bir hasta tipik olarak, atopik dermatit, astım ve AR hastalıklarından biri ve daha fazlasından etkilenebilmektedir (Pols ve ark., 2016). AR, dünya geneli ile uyumlu olarak ülkemizde de toplumun %11,8-36,4’ünde görülürken, astım hastalığı görülme sıklığı ise toplumun %2 ile %17’si arasında değişmektedir. Ülkemizde yapılan bir araştırma ile, Diyarbakır ve Ankara’da, pediatrik astımlı olgularda aynı anda AR görülme sıklığı %58-60 olarak saptanmıştır (Yorgancıoğlu ve ark., 2020).

2.2.1. Alerjik rinit epidemiyolojisi

AR ile ilişkili epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında zaman, birkaç çalışmada semptomlar ve alerji testi arasındaki ilişki incelenmiştir. Yetişkinlerde hava kirliliği ve akciğer hastalığı ile ilgili olarak İsviçre’de yapılan bir çalışmada, yaşları 18 ile 60 arasında değişen 8329 bireyde: spesifik IgE testi ve deri prick testi yapılmıştır. Semptomatik bulgulara göre bireylerin %16,3’ünün AR’ye sahip olduğu belirlenmiştir. Muayene bulgularının yanı sıra IgE testi sonucunun da değerlendirmeye alındığı zaman AR’li hasta oranı %28,9’a çıkmış, deri prick testi verileri de dahil edildiğinde bu oran %23 olarak belirlenmiştir (Tschopp ve ark., 1998). Benzer çalışmalar Amerika Birleşik Devletleri’nde de yapılmıştır. Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (NHANES), saman nezlesi, rinit, alerjiler, total IgE ve 19 yaygın alerjene özgü IgE verileri derlenmiştir. Bireylerin %6,6’sında saman nezlesi, %23,5’inde alerji, %24,2’sinde mevsimsel rinit, %10’unda yıl boyu rinit belirlenmiştir (Mims, 2014).

AR görülme sıklığı coğrafi konuma göre %10 ila %40 arasında değişmekte olup yaş grupları arasında bir karşılaştırılma yapıldığı zaman, çocuklarda daha yüksek insidansla ortaya çıktığı görülmektedir (Leonardi ve ark., 2015; Wise ve ark., 2018) Dünya genelinde çocuklarda AR prevalansı, standardize, tercüme edilmiş yazılı veya video anketlerinin kullanıldığı Uluslararası Astım ve Alerjiler Çalışması (ISAAC) ile çok iyi çalışılmıştır.

ISAAC faz-I çalışmasında, çocuklarda astım, rinokonjonktivit ve egzema semptomlarının prevalansında dünya genelinde farklılıklar olduğu gözlenmiştir. Çalışmaya 6-7 yaş aralığında 257.800 ve 13 -14 yaş aralığında 463.801 toplamda 700.000’den fazla çocuk dahil edilmiştir. Dünya genelinde 13-14 yaş aralığında olan çocuklarda, rinokonjonktivit semptomlarının 25 kata kadar arttığı belirlenmiştir. 6-7 yaş ve 13-14 yaş grubu için de en düşük prevalans, Doğu Avrupa’nın bazı kısımlarında, Güney ve Orta Asya’da bulunmuştur. 13-14 yaş grubunu etkileyen AR prevalansı ise Çin ve Portekiz’de daha düşük olarak belirlenmiştir (Izquierdo-Domínguez ve ark., 2013).

ISAAC faz-II çalışması, 9-11 yaşındaki çocuklarda olası etiyolojik faktörleri değerlendirmek için daha ayrıntılı bir protokol içermektedir. Dermatit muayenesi, deri prick testi, bronşiyal zorlama, genetik analizler ve toz örneklemesini içeren standartlaştırılmış yöntemlere başvurulmuştur. Sonuç olarak rinokonjonktivit semptomlarının prevalansının dünya genelinde %1,5-24,5 olduğu bulunmuştur. Mevsimsel ve sürekli alerjenlere karşı hassasiyet sıklığı, gelişmiş ülkelerde %25-36

olarak bulunurken az gelişmiş ülkelerde %1,3-12,6 olarak saptanmıştır (Weiland ve ark., 2004).

AR bulguları çocuklarda erken yaşlarda görülmekte ve üç yaş grubunda görülme sıklığı %5'i geçmektedir. 98 ülkenin yer aldığı ISAAC faz III çalışmasında ise 6-7 yaş arasındaki çocuklarda AR görülme sıklığı %8,5 bulunurken 14-15 yaş arası çocuklarda ise artarak %14,6 olduğu saptanmıştır (Bousquet ve ark., 2020). AR, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin nüfus bakımından yoğun olduğu şehirlerinde artış göstermektedir. Ayrıca AR hastalarında komorbid astım görülmesinin, AR semptomlarını şiddetlendirdiği bilinmektedir (Eguiluz-Gracia ve ark., 2020). Avrupa'da klinik olarak doğrulanabilir AR prevalansının en yüksek olduğu ülke %28,5 ile Belçika iken, en düşük %16,9 ile İtalya olduğu bulunmuştur (Cingi ve ark., 2021). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise AR görülme sıklığı %11,8 ile %36,4 arasında değişmekte olup Diyarbakır ve Ankara'da yapılan astımlı pediatrik olgularda AR görülme sıklığı Diyarbakır'da %60, Ankara'da ise %58 olarak ortaya konmuştur (Yorgancıoğlu ve ark., 2020). Türkiye'de yapılan çalışmada AR görülme sıklığı şehirlerde %29,9, kırsalda ise %20,3 olarak bulunmuştur. Coğrafi bölgeye göre ise nüfusun yoğun olduğu Marmara bölgesi %36,1 ile AR yaygınlığı en yüksek bölge olarak görülürken, en düşük AR görülme sıklığı ise Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde (%21,0) belirlenmiştir (Cingi ve ark., 2021).

2.2.2. Alerjik rinitin sınıflandırılması

Öncelikle riniti sınıflandırmak gerekirse, rinit; AR, bulaşıcı (akut-kronik) rinit ve alerjik olmayan rinit olmak üzere üç başlık altında incelenmektedir (Sin & Togias, 2011). Bulaşıcı rinitte etken, viral, bakteriyel ve mantar kaynaklı olabilmektedir. Alerjik olmayan rinit ise, idiyopatik rinit (burun damarlarında genişleme ya da daralma ile karakterize), eozinofilik sendromlu rinit (kanda yüksek eozinofil sayısı ile karakterize), östrojen kaynaklı rinit (hamilelik, menstrual döngü, doğum kontrol hapı ilişkili), ilaca bağlı rinit (vazodilatörler gibi), atrofik rinit (boş burun sendromu), gustatuar rinit (baharatlı yiyecek kaynaklı) ve soğuk hava nedenli rinit gibi farklı alt sınıflara ayrılmaktadır (Sin & Togias, 2011).

Enfeksiyöz rinit, genellikle virüs kaynaklı oluşan akut bir hastalıktır. Enfeksiyöz rinit, uzun süreli enflamasyon oluşturmaktadır.

Alerjik olmayan rinit vakalarında ise alerji testi negatif çıkmaktadır. Kalıcı, aralıklı veya mevsimsel olabilmektedir. Klinik olarak alerjik olmayan riniti, hava

değişiklikleri, otomobil emisyon dumanı, tütün dumanı ve güçlü kokulu kimyasallar (klor ve parfüm gibi), tahriş edici maddeler tetikleyebilmektedir. Bunların yanı sıra alerjik olmayan rinitte burun mukozası fiziki muayene sonucu normal görünmektedir (Sur & Plesa, 2018). Alerjik olmayan rinitin klinik belirtileri arasında renksiz salgı, enflamasyon, kanda artmış IgE seviyesi veya pozitif deri prick testi (SPT) yer almaktadır. Bu hastalık Non-Alerjik Rinit (NAR) olarak da adlandırılmaktadır. NAR, ilaca bağlı rinit, yaşlı rinit, gebeliğe bağlı rinit, hormonal rinit, mesleki rinit, idiyopatik rinit ve besinlere bağlı (gustatory) rinit olarak alt gruplara ayrılmaktadır. NAR birden fazla faktörün etkisi ile ortaya çıkabilmektedir. Bu sebeple AR ve NAR'ın birbirinden ayırt edilmesi için kesin tanı çok önemlidir. Epidemiyolojik verilerin azlığı, hastalığın tanımının iyi yapılamaması ve birden fazla faktörün etkilemesi nedeniyle uluslararası çalışmalarda NAR'a net bir biçimde yer verilememektedir. Epidemiyolojik çalışmaların yetersizliğine rağmen dünya çapında 200 milyonu aşkın insanın NAR'dan etkilendiği tahmin edilmektedir (Hellings ve ark., 2017).

AR farklı kriterlere göre sınıflandırılabilir. AR, etiyolojisinin birinci kriterine göre, mevsimsel (seasonal allergic rhinitis-SAR), yıl boyu görülen (perennial allergic rhinitis-PAR), epizodik aralıklarla görülen (episodic allergic rhinitis-EAR) olmak üzere üç sınıfa ayrılmaktadır. Mevsimsel AR, sadece yılın belirli dönemlerinde rüzgarla tozlaşan bitkiler veya küf sporlaşması gibi etkenlerin ortaya çıkmasıyla gelişir. Perennial AR'de ise yıl boyunca hastalığın semptomları görülür. Epizodik AR, kısa süreli havada bulunan alerjenlere maruz kalmaktan kaynaklanmaktadır. Polen, çimen gibi mevsimlere bağlı olarak ortaya çıkan alerjenler mevsimsel AR'in gelişimine neden olurken, gündelik hayatımızda sürekli bulunan evcil hayvanlar, küf, ev tozu, mesleki etken olarak da marangoz ve tekstil işleri perennial AR gelişimine sebebiyet vermektedir (Duman ve ark., 2010; Seidman ve ark., 2015).

AR ikinci kriterine göre yani süreye dayalı olarak, aralıklı (intermittan) ve devamlı (persistan) olarak ayrılır. İntermittan ve persistan AR, mevsimsel ve perennial AR ile aynı anlama gelmemektedir (Tuncer & Yüksel, 2012). İntermittan AR'de uyku düzeni, gündelik aktiviteler (eğlence, spor, vb.), okul ve iş hayatı normal seyrederken, rahatsız edici semptomlar görülmemektedir. Bu semptomların gündelik hayata etkisi haftada 4 günden az görülmesi veya art arda 4 haftadan az olarak görülmesidir. Persistan AR'de ise, uyku bozukluğu, günlük hayatta okul ve iş hayatında rahatsız edici semptomlar görülmektedir. Bu semptomlar haftada 4 günden fazla veya art arda 4 haftadan uzun sürmektedir (Bousquet ve ark., 2001; Duman ve ark., 2010; Seidman ve ark., 2015).

AR'nin üçüncü sınıflandırmasına göre, hastalığın aşağıdaki yaşam kalitesi parametreleri üzerine etkisine bağlı olarak hafif, orta ve şiddetli (ARIA) olarak sınıflandırılmaktadır.

a) Günlük aktiviteler ve spor b) Okul/işe devam, c) Uyku d) Hasta tarafından bildirilmesi üzerine terapi ihtiyacı.

Hafif AR'nin yukarıdaki listelenen yaşam kalitesi parametreleri üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Orta şiddetli AR'de yukarıdaki maddelerden bir veya daha fazlası üzerine olumsuz bir etki mevcuttur. Şiddetli AR'de ise yukarıdaki maddelerin hepsi olumsuz etkilenmiştir. AR dördüncü olarak, patofizyolojisiyle ilişkili, IgE aracılı tipi ve IgE aracılı olmayan tipi olarak iki sınıfta incelenmektedir. Vakaların %90'ı IgE aracılı iken, IgE aracılı olmayanlar ise muhtemel IgG antikorları T lenfositler ve eozinofiller ile atak göstermektedir (Johansson ve ark., 2001; Valero ve ark., 2007).

AR gelişimi sırasında, burun mukozasına giren alerjene karşı verilen tepki erken faz ve geç faz olarak ikiye ayrılmaktadır. Erken faz cevabı, alerjenin burun epitel dokusuna girdikten sonra, dakikalar içinde meydana gelerek alerjene verilen tepkinin 2 ile 3 saat arasında devam etmesi ile oluşmaktadır. Erken faz cevabının oluşmasında ana neden, alerjene hassas olan mast hücrelerinin salgı vezikülleri içeriğinin salınmasıdır. Diğer taraftan alerjen uyarımı 4 ile 6 saat arasında olup burun akıntısı, hapşırma gibi semptomlar 18 ile 24 saat arası sürüyor ise bu durum da geç faz cevabı olarak adlandırılmaktadır. Geç faz cevabı ağırlıklı olarak enflamasyon ile karakterize olup, bazofiller ve T lenfositler üzerinden ilerler. Bu hücreler lökotrien, kinin ve histamin gibi aracıları salgılayarak semptomların uzun sürmesine ve geç faz cevabının gelişmesine sebebiyet vermektedir (Pawankar ve ark., 2011).

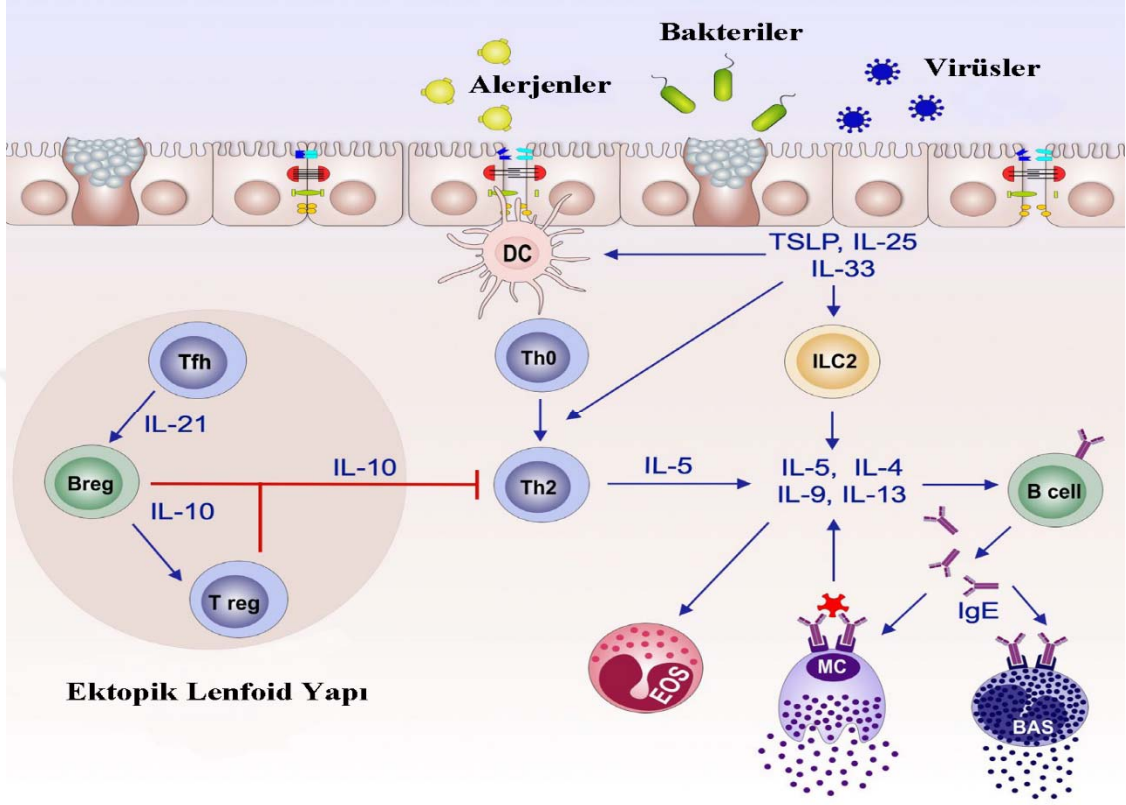
2.2.3. Alerjik rinit patofizyolojisi

Hassas bireylerde alerjene maruziyet IgE aracılı bir mekanizma yoluyla inflamatuvar mediatörlerin salınımını indükler ve AR semptomlarının oluşmasına yol açar. Alerjene maruz kalma süresinin artması, nazal hava yolu aşırı duyarlılığını (NAHR) indükler. NAHR, nazal hava yolunun hem alerjene hem de aracılara (histamin vb. mediatörler) yanıtının normale göre arttığı patofizyolojik bir durumdur. Bu sebeple, antijene ve diğer aracılara maruz kalma, burun tıkanıklığı, doku ödemi ve salgı üretimini arttırmaktadır AR'nin önemli bir özelliği mukosiliyer klirensin azalması olup AR'nin ciddiyeti, inflamasyonun yoğunluğu ve eozinofil infiltrasyonu ile ilişkilidir (Turner & Kemp, 2012).

AR'de, erken ve geç faz alerjik yanıt gelişmektedir. Allerjene hassas bireylerde mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki antijenlere özgü IgE reseptörleri tarafından tanınan polen, ev tozu akarı ve hayvan tüyü gibi alerjenler tetikleyicidir. Erken faz reaksiyonu mast hücrelerinin sitoplazmasında bulunan granüllerin salınmasıyla gerçekleşir. Bu aşamada hapşıрма ve rinore gibi akut nazal semptomlar ve oküler kaşıntı, kızarıklık, sulanma gibi semptomlar ortaya çıkmaktadır. Bu semptomların ortaya çıkmasında ana neden nazal mukozada yer alan mast hücrelerinden histamin salınımının gerçekleşmesidir. Erken faz histamin salınımı, diğer güçlü proinflamatuvar sitokinlerin (lökotrienler) etkileri ile birlikte vasküler geçirgenliği artırarak ödem oluşumuna yol açar (Bjerner ve ark., 2019). Böylece AR, solunan havada bulunan alerjenlerin zamanla nazal mukozada birikmesi sonucunda ortaya çıkar. Biriken alerjenler epitel mukozada yer alan antijen sunan hücrelerce işlenerek MHC sınıf 2 aracılığı ile lenf düğümlerindeki CD4+ T lenfositler üzerindeki reseptörlere iletilir. Alerjenler ile uyarılan T hücreleri, Th2 yardımcı hücrelere dönüşerek sitokin gibi mediatörleri (IL-3, IL-4, IL-5, IL-13) salgılar. Bu mediatörler B hücrelerinin de farklılaşmasına (izotip değişimine) neden olarak spesifik IgE ile eozinofil, mast hücreleri ve nötrofillerin çoğalmasına aracılık etmektedir (Dykewicz & Hamilos, 2010). Böylece antijene spesifik üretilen IgE antikoru, mast hücreleri veya bazofillerin hücre membranında bulunan yüksek afiniteli IgE reseptörüne bağlanır (Akdoğan & Yöntem, 2018; Min, 2010). B hücrelerinden salgılanan antikorlar, hücre yüzeylerinde kendilerine spesifik reseptörlere bağlanarak mikro çevresinde bulunan alerjenleri etkisiz hale getirmek ile görevlidirler (Durmaz, 2013). İmmün yanıtın gelişiminde rol alan IgE ve IgG, B hücrelerinden salındıktan sonra hücre yüzeyinde bulunan glikoprotein Fc reseptörlerine bağlanarak humoral ve hücreyel immün sistem arasında bağlantı sağlamaktadır (Lu ve ark., 2018). IgE sentezi sonucunda burun epitel ve burun mukozasında eozinofilik infiltrasyon, hava yolu infiltrasyonu ve mast hücrelerinin proliferasyonu gerçekleşmektedir (Dykewicz & Hamilos, 2010).

Alerjen, bakteri ve virüslerin burun mukozasına girdiği andan itibaren birçok hücrenin uyarımı ve sitokin üretimi birtakım mekanizmalar ile sağlanmaktadır. Burun mukozasının infiltrasyonu ile birlikte pro-alerjik bir sitokin olan timik stromal lenfopoietinin (TSLP), IL-25 ve IL-33, dendritik hücre (DC) başta olmak üzere Th2 ve innate tip 2 lenfositlerin (ILC2) uyarımını sağlar. ILC2 ve Th2 hücresi IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 gibi sitokinlerin ekspresyonunu artmasını etkileyerek B hücresi, eozinofil, makrofaj ve bazofil gibi hücrelerinin aktivasyonunu sağlayarak immün yanıtı gerçekleştirir. Periferik kanda bulunan ektopik lenfoid yapı ise immün yanıtın

düzenlenmesine etki eder. Düzenleyici B hücre (Breg), düzenleyici T hücre (Treg) ve foliküler T yardımcı hücre, IL-10 sitokini ile uyarılarak Th2 yanıtını bastırmaktadır (Meng ve ark., 2019). AR gelişiminde rol alan hücresel mekanizma Şekil 2.1’de gösterilmiştir.



Şekil 2. 1 AR gelişiminde rol alan hücresel mekanizma (Meng ve ark., 2019)

Th2 hücreler, AR gibi alerjik hastalıkların patolojisinde hayati önem taşımaktadır. Ev tozu akarı kaynaklı AR’li hastaların periferik kan örneklerinde, reaktif IL-5+ IL-13+ CD27+ CD161+ CD4 hücreleri ve ST2+ CD45 RO+ CD4 hücreleri bulunmuştur. Aynı hücrelerin tedavi edilen bireylerde önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. Buna karşılık AR hastalarının asemptomatik hastalara göre stimülasyon 2 (ST2) eksprese eden Th2 hücrelerinde IL-5 ekspresyonunun anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (Meng ve ark., 2019).

Yapılan çalışmalar ile AR’li hastalarda, histon deasetilaz (HDAC) enzim aktivitesinin artmasının, inflamasyon ve hücreler arası bağlantıların disfonksiyonu ile ilişkili olduğu, bunun da epitel bariyeri hasarına sebebiyet verdiği gösterilmiştir. HDAC aktivitesinin artmasının, hava-yolu epitel dokusu hasarının oluşmasının altında yatan önemli bir mekanizma olabileceği ve bu aktivitenin inhibe edilmesiyle hasarlı epitel bariyerin bütünlüğünün geri kazanabileceği yönünde görüşler bulunmaktadır (Meng ve

ark., 2020). AR ile ilişkili başka bir mekanizma olarak, musin proteinleri ile ilişkisinden söz edilebilir. MUC1, musin ailesinin en kolay tanınan transmembran proteindir. MUC1 sıkı bir ağ oluşturarak mukozal yüzey boyunca bariyer oluşturarak hücreyi çevresel etkilere korur (Chen ve ark., 2021). Yapılan bir çalışmada MUC1 eksikliğinin nazal epitel hücrelerinin disfonksiyonuna neden olduğu bildirilmiştir. Böylelikle meydana gelen epitel bariyerin disfonksiyonu sonucu, alerjenlerin submukozaya geçişi artmakta, monositler aktive olmakta ve alerjik reaksiyonlar tetiklenmektedir (Meng ve ark., 2020).

2.2.4. Alerjik rinit teşhis ve tedavisi

AR, klinik olarak karakteristik semptomlar temelinde teşhis edilmekte ve antihistaminik veya nazal glukokortikoidler ile semptomatik olarak tedavi edilmektedir. Ayrıca AR tanısında, serumda alerjene özgü IgE düzeyi ve pozitif epikütan deri testlerinden (alerjen ekstraktlarına maruziyet sonucu ciltte kabarma ve yangı tepkileri) de yararlanılmaktadır. Hastanın, mevsimsel, kronik, alerjen veya tahriş edici maddeler gibi birden fazla faktörü bildirdiği durumlardan ziyade tek bir tetikleyiciyi tanımlayabildiğinde AR'yi teşhis etmek daha kolay olmaktadır (Bousquet ve ark., 2010). AR tanısında kan testinin avantajları, hastanın birkaç gün öncesinden antihistaminik almayı kesmesine gerek olmaması ve teknik beceri gerektirmemesidir. Deri testinde de hemen sonuç verilebilmektedir.

AR tedavisi için farmakolojik seçenekler arasında, H1 antihistaminikler, intranazal glukokortikoidler ve lökotrien-reseptör antagonistleri yer almaktadır. AR için farmakoterapi ve immünoterapi belirtilerin türüne göre uygulanabilmektedir. Epizodik semptomlara göre, oral veya nazal H1 antihistamin verilirken gerekirse oral veya nazal dekonjestan da verilebilmektedir. Hafif, mevsimsel veya çok yıllık semptomları bulunan hastalara, intranazal glukokortikoid, oral veya nazal H1-antihistamin, lökotrien veya reseptör antagonisti (örn. montelukast) verilmektedir. Orta veya şiddetli semptomların görüldüğü durumlarda ise intranazal glukokortikoid ve nazal H1 antihistamin verilirken, alerjen immünoterapisi olarak deri altı enjeksiyon ya da emilimi hızlı tabletler uygulanmaktadır (Wheatley & Togias, 2015).

2.2.5. Alerjik rinit genetiği ve moleküler temelleri

AR gelişiminde; çevresel faktörlerin, bağışıklığın değişkenliğinin, konjenital adaptif bağışıklıkta dengesizliğin yanı sıra genetik faktörlerin de katkısı büyüktür. AR'de genetik faktörlerin katkısının %33 ile %91 arasında olduğu bildirilmektedir (Mastorilli ve ark., 2016). Çok merkezli bir çalışmada, ebeveynlerinden birinde alerji bulunan

çocuklarda alerjik hastalık gelişme riskinin normal topluma göre üç kat arttığı belirlenmiştir. Genom çapında bağlantı çalışmalarında, kromozomun 17q21, 2q14 ve 4q35 bölgelerinin astım ve AR ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Mastrorilli ve ark., 2016).

AR ile ilişkili genetik çalışmalar oldukça az olmakla beraber, SNP ve aile çalışmaları bu çalışmalar arasında yer almaktadır. Hasta sayısının bazı durumlarda düşük olması ve hastalarda komorbid astım ve/veya atopik dermatit görülmesi çalışmaların tekrarlanmasında olumsuz yönde etkiye sebep olmaktadır. Bu dezavantajlara karşın, AR etiyolojisinde genetik faktörlerin rolü üzerine önemli çalışmalar yapılmıştır. 2009 yılında yapılan, 25843 ilkökul çağı çocuğunu kapsayan bir çalışmada astım ve AR gibi atopik hastalıklardan birinden etkilenmiş birinci dereceden akrabaya sahip olmak, AR için önemli bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (Kurt ve ark., 2009). Diğer bir kanıt olarak monozigotik ikizlerde AR % 45-60 konkordans gösterirken, dizigotik ikizlerde bu oran %25'e kadar düşmektedir. Bu çalışmalar, AR'de genetik faktörlerin etkisinin kanıtı niteliğindedir (Dávila ve ark., 2009).

Popülasyonun %1'den fazlasında belirlenen DNA dizi varyasyonları polimorfizm olarak tanımlanırken varyasyonlarda tek bir baz değişimi ise SNP olarak adlandırılmaktadır. SNP'ler kodlayıcı gen bölgesinde lokalize ise, aminoasit değişimine neden olabilmektedirler. Ayrıca polimorfizmler promotor bölgesinde bulunuyorsa gen ekspresyon seviyelerine etki edebilmektedirler (Dávila ve ark., 2009). Genetik çalışmalar ile, AR ilişkili 100'den fazla SNP tanımlanmış, fakat verilerin çok azı birbirini doğrulamıştır. AR'de etkili olan genler, astım ve bununla ilişkili fenotipler kadar iyi karakterize edilememiştir (Chen ve ark., 2018).

Genetik çalışmalara bakıldığında zaman, araştırmacılar, AR'li hastalarda, sil yapısına katılan bazı proteinleri kodlayan Foxhead box J1 (*FOXJ1*), dinein aksonemal ara zincir 1, dinein aksonemal hafif orta zincir 1 ve dinein aksonemal ağır zincir 9 genlerinin ifadesinin azaldığını göstermişlerdir (Peng ve ark., 2018). AR'nin inflamasyon ilişkili bir hastalık olması dolayısıyla bağışıklık sisteminde görev alan komponentlerin hastalık gelişiminde rol oynayacağı görüşü yaygın olarak benimsenmiştir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar, inflamasyon mekanizmalarındaki değişikliklerinin AR'in gelişiminde rol oynadığını göstermektedir (Kurt ve ark., 2009). İmmün homeostazis sürecince anahtar rol oynadığı bilinen bir transkripsiyon faktörü olan Forkhead box O3 (*FOXO3*) geni varyasyonları, AR ve astım gelişimine katkısı açısından araştırılmıştır. *FOXO3* geninde bulunan intronik bir SNP'nin (rs13217795) AR ve astım ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar elde edilmiştir (Amarin ve ark., 2017). Astım ve AR için yeni risk lokuslarını

belirlemek amacıyla Sarnowski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise genetik ve epigenetik veriler birleştirilerek, paternal melatonin reseptörü 1A (*MTNR1A*) genindeki bir CpG (Sitozin-Guanin dinükleotidi) bölgesi metilasyon varyasyonunun, astım ve AR komorbiditesi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu sebeple yapılan çalışmalar, epigenetik mekanizmaların astım ve AR'nin gelişmesi ve kalıcı olmasında rol aldığını göstermektedir (Sarnowski ve ark., 2016).

Disintegrin ve metalloproteinaz (ADAM) olarak adlandırılan proteinler bir ekstraselular proteaz ailesidir. *ADAM* geni, hücre membranının birçok bölgesinde proteinlerin enzimatik kırılması ile aktivasyonunu veya inaktivasyonunu neden olan çinko bağımlı metalloproteinazlardır (Sunay ve ark., 2012). *ADAM* ailesinden olan *ADAM33* geni polimorfizmlerinin AR ile ilişkisini araştırmak için Xu ve Zhang bir meta-analiz çalışması gerçekleştirmişlerdir. Meta-analiz sonucu *ADAM33*'deki T1, T2, V4 ve Q-1 polimorfizmlerinin AR ile önemli derecede ilişkili olduğu ve AR duyarlılığında risk faktörü olabileceği belirlenmiştir (Xu & Zhang, 2015). *ADAM* gen ailesi, hücre dışı matriks yapınının, inflamasyon, doku yeniden şekillenmesi ve hücre göçü gibi önemli biyolojik olaylarda görev almaktadır. Chueh ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise, *ADAM17* ekspresyonu azalması ve *ADAM10* ekspresyonu artışının AR gelişimine katkıda bulunabileceği ifade edilmektedir (Chueh ve ark., 2015). Toll benzeri reseptör (*TLR*) gen polimorfizmlerinin AR gelişimine etkili olan diğer faktörler olduğu düşünülmektedir. Çeşitli antijenlere karşı immün yanıtta rol aldığı bilinen TLR proteinleri, birçok alerjik hastalık çalışmasında odak noktası haline gelmiştir. 2010 yılında, Gao ve arkadaşları tarafından *TLR* genlerindeki polimorfizmlerin AR üzerindeki etkisi derlenmiştir. Yapılan bu derlemede *TLR2*, *TLR6*, *TLR7* ve *TLR8* gen polimorfizmlerinin AR patogenezinde rol alabileceği gösterilmiştir (Gao ve ark., 2010). Çin'li AR'li 212 pediatrik hasta ve 169 sağlıklı olgunun dahil edildiği çalışmada *TLR4* geninde üç polimorfizm (rs10759930, rs2737190 ve rs2770150) araştırılmıştır. Yapılan bu çalışmada *TLR4* polimorfizmlerinin AR patogenezinde rol alabileceği gösterilmiş rs10759930'daki heterozigot ve homozigot allellerin AR ile ilişkili olduğu bulunmuştur (He ve ark., 2017).

Musinler aşırı glikozillenmiş glikoproteinlerdir. Dokuz farklı MUC geni (*MUC1*, *MUC2*, *MUC3*, *MUC4*, *MUC5A*, *MUC5B*, *MUC6*, *MUC7*, *MUC8*) dokuya özgü ekspresyon göstermektedir (van Putten & Strijbis, 2017). Hava yolu üzerindeki mukus tabakası koruyucu bariyer görevi yapmaktadır. Mukus tabakasının en önemli

bileşenlerinden birisi MUC1 proteini olup, eksikliğinde enflamatuvar hastalıklar gelişmektedir. AR patogeneğinde *MUC1* etkisini araştırmaya yönelik yapılan bir çalışmada AR sıçan modelinde kontrol grubuna göre *MUC1* ekspresyonun azaldığı gösterilmiştir. İnsanlarda olduğu gibi MUC1 eksikliği olan sıçan modellerinde de nötrofil ve eozinofil sayısı artışının yanı sıra burunda kaşıntı ve hapşırma gibi semptomların da arttığı belirtilmiştir. Bu veriler ile AR patogeneğinde *MUC1*'in rol oynayabileceği gösterilmiştir (Zhou ve ark., 2019).

AR'li hastalarda yapılan çoğu genetik çalışma sitokinleri ve reseptörlerini kodlayan genleri kapsamaktadır. Bu sebeple AR'li hastalarda dizi varyasyonları açısından değerlendirilen genler arasında *IL-13* ve *CD14* de yer almaktadır. 12 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analize göre *IL-13* geninde bulunan bir SNP'nin beyaz ırktan (Caucasian) ziyade Asya toplumlarında AR riskini arttırdığı belirlenmiştir (Chen ve ark., 2018). Çin toplumunda AR'li hastalarda *IL-6* polimorfizmlerinin araştırıldığı bir çalışmada -174G/C polimorfizminin AR riskini arttırdığı öne sürülmüştür (Zhao ve ark., 2016). Çeşitli interleokinleri kodlayan genler ile AR ilişkisini gösteren çalışmalar bunlarla sınırlı değildir. İranlı AR hastalarında yapılan bir diğer polimorfizm çalışmasında ise *IL-1A* genlerindeki SNP'ler ile AR arasındaki ilişki araştırılmış *IL-1A* polimorfizmlerinin AR'nin gelişiminin yanı sıra hastalığın şiddeti ve seyrine de etki ettiği saptanmıştır (Nasiri ve ark., 2013). Ek olarak *IL4* geni promotor dizisinde yer alan polimorfizmler de AR ile ilişkilendirilmiştir (Li ve ark., 2014).

Transporter antijen peptid 1 (*TAP1*) geni polimorfizmleri, antijen tanınması ve sunumu süreçlerini etkileyerek, *MHC-I* ekspresyonunun azalması ya da tamamen yok olmasına sebep olabilmektedir. İmmün cevabı doğrudan etkileme potansiyeline sahip TAP proteinlerini kodlayan genlerin varyasyonları AR, astım, atopik dermatit gibi insan lökosit antijen (HLA) ilişkili hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Meta-analiz çalışmaları, *TAP1* geni rs1135216 numaralı polimorfizmin özellikle Asya ve Afrikalı bireylerde atopik hastalık riskini arttırabileceğini göstermiştir (Liu ve ark., 2018). Anjiyo tensin-dönüştürücü enzim (*ACE*) geni I/D polimorfizminin değerlendirildiği meta-analiz çalışmalarında ise, bu polimorfizmin AR riski ile anlamlı derecede ilişkili olduğu, hatta Asya popülasyonunda bu riskin daha da arttırdığı gösterilmiştir (Li ve ark., 2017).

AR genetiği araştırmalarında öne çıkan genlerin bir kısmı da fibrinolitik sistemde görev alan proteinleri kodlayan genlerdir. Bu genlerden biri de plazminojen aktivatör inhibitör-1 (*PAI-1*) genidir. PAI-1, pıhtılaşma kaskadı ve inflamasyonda görev almaktadır. *PAI-1* geninin 4G/4G polimorfizmi frekansının hastalarda sağlıklı bireylere

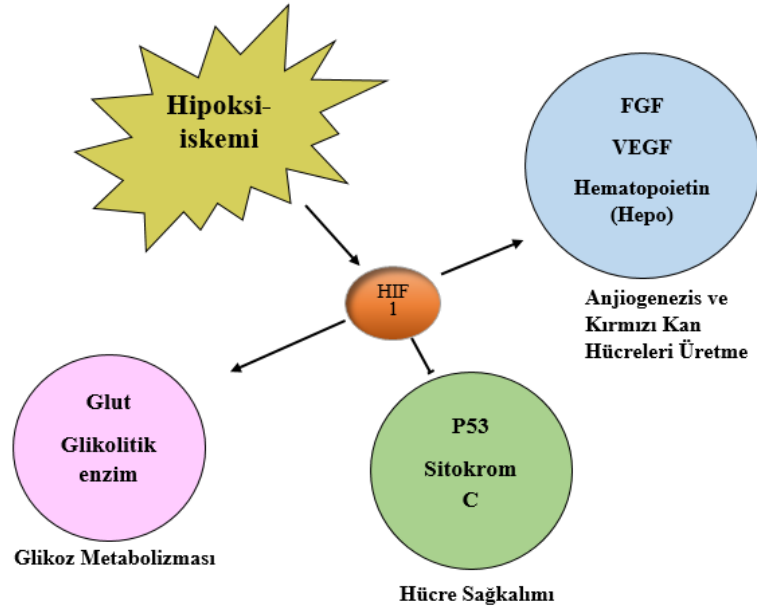
göre anlamlı olarak arttığı olgu-kontrol çalışmalarında gösterildiği gibi meta-analiz çalışmaları ile de belirlenmiştir (Lampalo ve ark., 2017; Zheng ve ark., 2019). Yetişkin ya da pediatrik AR'li olgularda hastalık riskini arttırdığı ileri sürülen SNP'ler bunlardan daha fazlasıdır. *TNFA*, *FAM134B*, *FCER1B*, *FOXP3*, *AKR1B1*, *TLR2*, *TLR4*, *CD14*, *PTNP22*, *CTLA-4* ve *TGFB1* bu SNP'lerin bulunduğu genlerden bazılarıdır (Amo ve ark., 2016; Dębińska ve ark., 2019; García-Martín ve ark., 2018; Melchiotti ve ark., 2014; Testa ve ark. 1., 2020; van Putten & Strijbis., 2017; Zhang ve ark., 2017; Zhu ve ark., 2020).

AR hastalığının genetik kökenini aydınlatmak için tüm genom bağlantı çalışmaları (GWAS) da yapılmıştır. Ancak kesin nedensel varyantlar tanımlanamamıştır. Gen varyasyonların tespiti için, birçok hastalık için yapılan tüm genom dizi analizi (WGS) kısıtlı sayıda AR olguları için de yapılmıştır. Zhang ve arkadaşlarının dört aileden AR'li 9 hastada yaptıkları WGS sonucu, iki ailede fokal adezyon yolağında görev alan *FLT1*, *VEGFB*, *ITGA2* genlerinde varyasyonlar saptanmıştır (Zhang ve ark., 2019).

Türk AR'li hastalarla yapılmış genetik çalışmalar da bulunmaktadır. Yılmaz ve arkadaşları, AR'li hastalarda *TAP1* ve *TAP2* genleri polimorfizmlerini araştırmışlar ancak anlamlı bir ilişki tespit etmemişlerdir (Yılmaz ve ark., 2006). Türkiye'de 192 astım, 180 AR'li pediatrik olgularla yapılan çalışmada bir Ig reseptörü kodlayan *FcgammaRIIIa* geni polimorfizmleri araştırılmış, 131R allelinin her iki hastalık için risk faktörü olduğu ortaya koyulmuştur (Gülen ve ark., 2007). Aynı ekipten Zeyrek ve arkadaşları 2008 yılında 180'i AR olmak üzere 364 atopik çocuk olguyu dahil ettikleri çalışmalarında da *FcgammaRIIIa* geni polimorfizmlerini araştırmışlardır. Kontrol ve hasta grubu arasında anlamlı olarak farklı buldukları V158V genotipinin atopik hastalıkların gelişiminde etkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (Zeyrek ve ark., 2008). Özbek ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları, pediatrik olguları kapsayan çalışmalarında, AR ile ilişkili olarak en çok çalışılan genlerden biri olan *PAI-1* geni 4G/5G polimorfizmleri taranmıştır. 4G allel frekansı hem astım hem de AR grubunda kontrollere göre anlamlı olarak yüksek frekansta bulunmuştur. 4G alleleline sahip hasta bireylerde serum IgE seviyeleri, eozinofil sayısı, deri alerjen reaktivitesi kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Özbek ve ark., 2009). Özaydın ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmaya göre ise poli-ADP riboz polimeraz 1 (*PARP-1*) genindeki -1672G/A polimorfizminin AR gelişiminde risk faktörü olabileceği öne sürülmektedir (Özaydın ve ark., 2014).

2.3. Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör

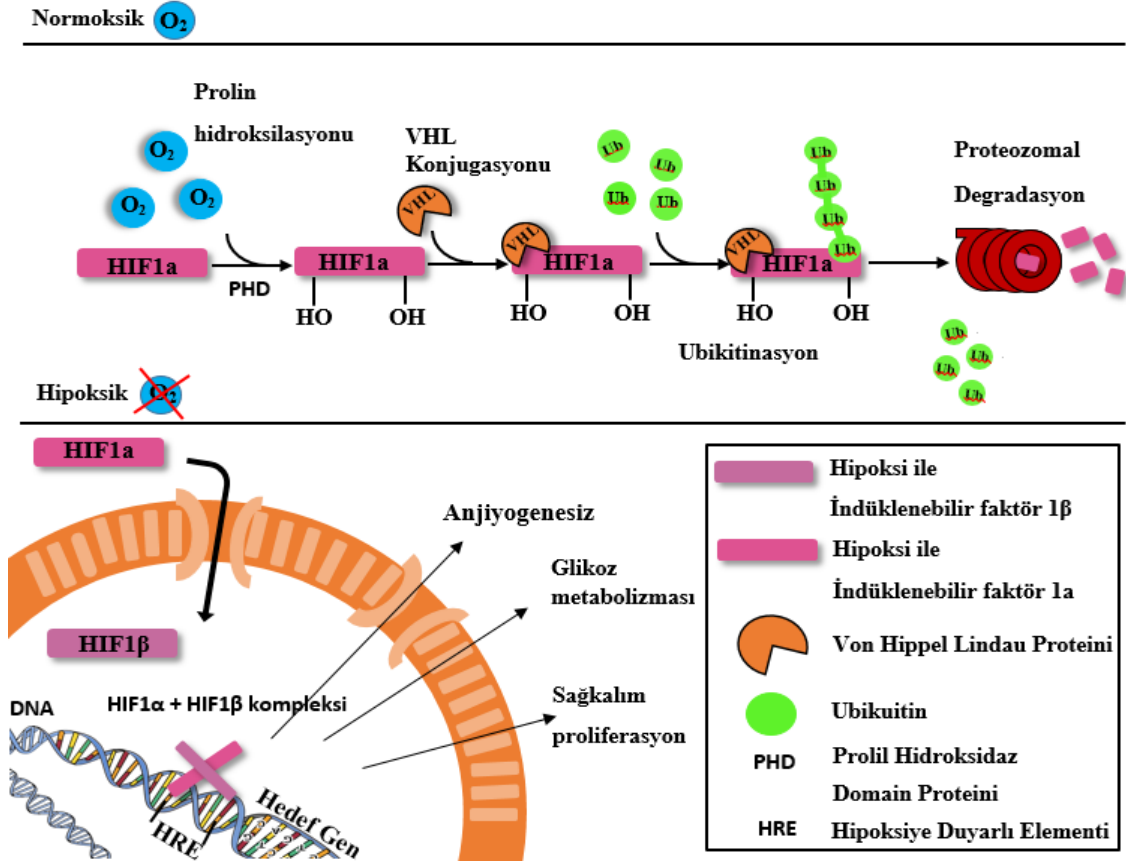
HIF'ler O_2 'ye duyarlı üç alt birimden (HIF1A, HIF2A ve HIF3A) ve O_2 'ye duyarsız HIF1 β 'dan oluşmaktadır. HIF1A HIF'lerin en iyi karakterize edilmiş izoformudur. Bu transkripsiyonel faktörlerin yapısı ve düzenlenmesindeki bilgilerin çoğu, memeli HIF1A ve HIF2A çalışmalarına dayanmaktadır. 120 kDa büyüklüğündeki HIF1A (HIF1 α), 91 ila 94 kDa'lık bir polipeptit alt birim olan HIF 1 β ile heterodimerize olur ve HIF1 transkripsiyon faktörünü oluşturur. HIF1A'nın transkripsiyonel aktivitesi hücre içi oksijen seviyesi ile düzenlenir (Albadari ve ark., 2019). Hücre ve dokularda hipoksik koşullara adaptasyon için anjiyogenezi, demir metabolizmasını, glukoz metabolizmasını ve hücre sağkalım/proliferasyonunu kontrol eden bir miktar genin transkripsiyonuna ihtiyaç duyulmaktadır (Semenza, 1998, 2001). HIF bu metabolik olaylarda görev alan genlerin transkripsiyon mekanizmasında önemli bir regülatördür (Demirel & Çetinkaya, 2014). HIF, hipoksiye karşı hücrel yanıtta önemli bir rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür (Xia ve ark., 2012). Düşük oksijen seviyelerine adaptasyon, büyüme ve gelişme, inflamasyon ve yara iyileşmesi gibi birçok fizyolojik olayda görev almaktadır. Dünyada ölümlerin birçoğunun nedeni olan kanser, iskemik kalp hastalığı ve kronik akciğer hastalığı gibi birçok hastalığın biyolojisinde önemli rol oynamaktadır (Semenza, 2014). Doku ve hücrelerde oksijen azalması durumunda HIF1 proteini degradasyonu inhibe edilerek ortamda birikmesi sağlanmakta ve hücrede heterodimer halinde transkripsiyonu düzenlemektedir (Schumacker, 2005). HIF1 α hipoksi veya iskemi gibi patolojik durumlarda VEGF, eritropoietin (EPO) ve glikolitik enzimlerin ekspresyonunu düzenlemektedir (Zhang ve ark., 2018). Hipoksi ve iskemi koşullarında HIF1'in regüle ettiği biyolojik olaylar şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. 2 HIF1'in regüle ettiği biyolojik olaylar (Zhang ve ark., 2018)

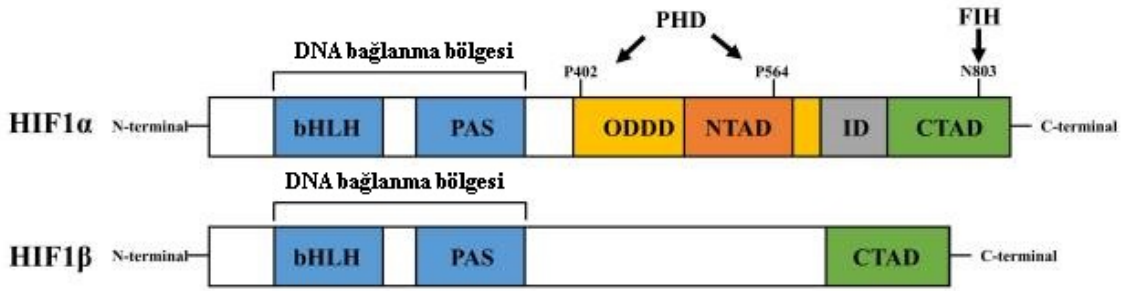
HIF1A geni, 14q23.2 kromozom bölgesinde lokalizedir ve 15 ekzon 14 introndan oluşmaktadır. Normoksik koşullarda, HIF1A proteinin oksijene bağlı degradasyonu, OH bağlanması ile başlar ve proteozomal degradasyon sürecinde prolil hidroksilaz (PHD), von Hippel-Lindau (VHL)/ Elongin-C/ Elongin-B E3 ubiquitin ligaz görev alır (Demirel & Çetinkaya, 2014; Jaakkola ve ark., 2001; Kamura ve ark., 2000; Maxwell ve ark., 1999). VHL, -Elongin-C/Elongin-B E3 ubiquitin ligaz kompleksini oluşturarak HIF1A'yı proteozomal degradasyon için yeniden düzenler. VHL, HIF1A'yı Leu-574 rezidüsünden tanıır. Sonuç olarak HIF1A proteini ortadan kaldırılır. Hipoksik koşullarda ise, bu degradasyon mekanizması durdurularak HIF1A (HIF1 α) proteini hücrede birikmeye başlar. Hücre içerisinde stabil hale gelen HIF1A sitoplazmadan çekirdeğe geçiş yaparak HIF-1 β ile heterodimer oluşturur. Bu kompleks HIF1A'yı VHL aracılı proteozomal degradasyondan korumaktadır. Hipoksik koşullar ilerledikçe HIF1A ve HIF1 β dimeri, hedef genlerin promotorlarındaki hipoksiye duyarlı elementlere (HRE) bağlanarak gen ekspresyonuna aktivasyonu sağlamaktadır. Normoksik ve hipoksik koşullarda HIF1A

sinyal yolağı Şekil 2.3’de gösterilmiştir (Tekin ve ark., 2010; Huang ve ark., 1998).



Şekil 2. 3 Normoksik ve hipoksik koşullarda *HIF1A* sinyal yolağı

HIF1’in hedef genlerde transkripsiyon faktörlerini aktive etmesi için alfa (HIF1 α) ve beta (HIF1 β) alt birimleri çekirdekte dimerize olur. HIF içerisindeki basic helix loop helix (bHLH) ve PER-ARNT-SIM (PAS) domainleri dimerizasyon ve DNA’ya bağlanması için gereklidir. Nüklear translokasyondan sonra HIF1, hedef gendeki E-box benzeri 5’-[A/G] CGTG-3’ konsensus dizisi HRE’ye bağlanır. HIF1 α , N-terminal TAD (NTAD) ve C-terminali TAD (CTAD) olmak üzere, iki transaktivasyon domainine sahiptir. Transaktivasyon bölgelerinde önemli aminoasit rezidüleri bulunmaktadır. (NTAD’da P402 ve P564, CTAD’da N803) sahiptir. Bu rezidüler hidroksillenince HIF1 α VHL tarafından tanınmaktadır. Ayrıca HIF1 α ’da bulunan inhibitör domain (ID)’nin kaybı HIF1 hedef genlerinin transkripsiyonel aktivitesini artırır. HIF1 α ’da oksijene bağlı bozunma domainleri bulunurken HIF1 β ’da herhangi bir oksijene bağlı bozunma bölgesi bulunmamaktadır. İki HIF1 alt birimi arasındaki yapısal farklılıklar nedeniyle HIF1 α , HIF1’in gen transkripsiyon aktivitesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar ve ark., 2019). HIF1 α ve HIF1 β proteinlerinin yapıları Şekil 2.4’de şematize edilmiştir.



Şekil 2. 4 HIF1α ve HIF1β proteinlerinin şematik gösterimi (Lee ve ark., 2019)

HIF'ler antijen sunumunda, antimikrobiyal peptidlerin üretimi, fagositoz ve sitokinlerin üretiminde merkezi düzenleyicileridir. HIF1α aracılığı ile IL-8, IL-10, IL-22, TNF-α gibi birçok sitokinin üretimi sağlanmaktadır. Ayrıca HIF1α, NK hücreleri ile T hücrelerinin uyarımında da önemli bir faktör olarak rol almaktadır (Krzywinska & Stockmann, 2018). Makrofajlarda HIF1α'nın artması ile makrofaj hareketliliği artmakta ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunun artmasıyla Th17 ile CD8+ T hücrelerinin gelişimine sebebiyet verdiği bilinmektedir. Bunlara ek olarak HIF1α'nın B hücre fonksiyonu üzerine etkisi araştırılmış, HIF1α'nın B-1a popülasyonu için önemli bir faktör olduğu belirlenmiştir (Meng ve ark., 2018).

HIF2α ve HIF3α, HIF1α'nın yakından ilişkili olduğu iki homologudur. HIF2α, HIF1α ile genel olarak %48 amino asit dizisi homolojisi gösterir. HIF1α ve HIF2α, HIF1β ile heterodimerize olma, HRE taşıyan hipoksi ile indüklenebilir genlere bağlanma ve transkripsiyonel aktivasyon gibi birçok benzer özellik paylaşırlar da gelişim süreci ve dokular arasında ekspresyon seviyeleri farklıdır. HIF2α en çok akciğer, plasentada ve kalpte embriyonik gelişim aşamasında ve yetişkin vasküler endotelial hücrelerde ifade edilirken; HIF1α ise analiz edilen tüm memeli dokularında ifade edilmektedir (Albadari ve ark., 2019).

HIF3α ilk olarak farelerde 662 amino asit ve 73kDa'lık bir molekül ağırlığına sahip bHLH-PAS proteini olarak rapor edilmiştir. HIF3α'nın bHLH-PAS bölgesinin HIF1α ile %57, HIF2α ile %53 aminoasit dizisi özdeşliğine sahip olduğu gösterilmiştir. HIF3α eksprese edilen dokular, HIF1α ve HIF2α'ninkinden farklıdır. HIF3α, yetişkin farelerde timus, akciğer, beyin, kalp ve böbrekte eksprese edilir. HIF1α ve HIF2α'ya benzer şekilde HIF3α'nın in vitro ve in vivo HIF1β ile heterodimerize olduğu gösterilmiştir (Albadari ve ark., 2019).

2.3.1. HIF1A polimorfizmlerinin insan hastalıklarındaki rolü

İnsanlarda yapılan çalışmalarda *HIF1A* genindeki 34 SNP'nin 49 fenotip ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Bu fenotipler 11 farklı hastalık ile ilişkilendirilmiş

olup bunlar: kanser, kardiyovasküler, kemik, böbrek, hematolojik, immünolojik hastalıklar, bağ doku bozukluğu, solunum gastrointestinal, kas ve sınıflandırılmamış diğer hastalıklardır. *HIF1A*'daki 16 SNP'nin 14 kanser türü dahil olmak üzere 40 fenotip ile pozitif ilişki gösterildiği ortaya konulmuştur. Ayrıca bazı çalışmalarda polimorfizmlerin koruyucu rolü de gösterilmiştir (Gladek ve ark., 2017).

Son yıllarda *HIF1A* geni bilim camiasında araştırma odağı olmuştur. *HIF1A* polimorfizmleri ve kanser ilişkisini konu alan araştırmalar buna örnek verilebilir. *HIF1A* C1772T/G1790A polimorfizmleri ile kansere yatkınlık arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla birçok epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Ancak çalışmaların sonuçları çelişkilidir. *HIF1A* C1772T/G1790A polimorfizmlerinin kanser gelişimindeki rolünü netleştirmek için meta-analiz çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bir meta-analiz çalışmasında, *HIF1A* C1772T polimorfizmi için 40 çalışmaya ait toplam 10869 vaka ve 14289 kontrol, *HIF1A* G1790A polimorfizmi için 30 çalışmaya ait toplam 7117 vaka ve 10442 kontrol ele alınmıştır. *HIF1A* C1772T polimorfizminin kanser gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Yan ve ark., 2014). Konu ile ilgili olarak başka bir meta-analiz çalışmasında 10841 vaka ve 14682 kontrolün dahil edildiği 39 çalışmada, en yaygın araştırılan polimorfizmin C1772T (rs11549465) olduğu bunu G1790A, C111A'nın izlediği belirlenmiştir. Bu çalışma ile C1772T ve G1790A polimorfizmlerinin kanser riskinin artmasıyla ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Hu ve ark., 2014). Bir diğer çalışmada, Malezya popülasyonunda, meme kanseri ile *HIF1A* gen polimorfizmleri arasındaki ilişki PCR-RFLP yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir. Bu çalışma ile CT heterozigot, TT homozigot ve T aleli genotipinin meme kanseri riskinin artmasıyla önemli ölçüde ilişkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca 1772T alelinin tümör prognozu için yararlı bir genetik belirteç olabileceği ortaya konulmuştur (Naidu ve ark., 2009). Kansere genetik yatkınlıkta *HIF1A* gen polimorfizmlerinin rolü üzerine yapılan bir diğer araştırmada C1772T polimorfizminin *HIF1A* ekspresyonu üzerindeki etkileri incelenmiştir. CC genotipi ile karşılaştırıldığında TT genotipli prostat kanseri hastalarının periferik kan lökositlerinde *HIF1A* mRNA ekspresyon seviyelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu veriler, C1772T polimorfizmi TT homozigot genotipinin prostat kanseri gelişiminde rol aldığını ortaya koymaktadır (Vainrib ve ark., 2012). 18334 hastayı içeren bir başka meta-analiz çalışmasında *HIF1A* geninin C1772T polimorfizmi ile kanser riski arasındaki ilişkiyi araştırılmıştır. 29 vaka-kontrol ele alınarak gerçekleştirilen meta-analizde *HIF1A* CT/TT genotipi ile kanser riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (OR = 1.28, %95 CI = 1.06-1.54, P < .00001). CT/TT genotipinin özellikle prostat kanseri

ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca *HIF1A* C1772T polimorfizminin Amerikan popülasyonunda malign tümörlerin oluşumunda rol aldığı gösterilmiştir (Ye ve ark., 2014). *HIF1A* genindeki genetik varyasyonların, gastrointestinal sistem kanseri gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünülerek bir meta analiz çalışması yapılmıştır. 6 vaka-kontrol çalışması dahil edilerek, toplam 911 gastrointestinal sistem (GİS) kanser hastası ve 2774 sağlıklı kontrol birey değerlendirilmiştir. *HIF1A* C1772T polimorfizminin C alelinin GİS kanseri için risk oluşturduğu ortaya konulmuştur. Bunun yanı sıra *HIF1A* C1772T polimorfizminin C varyantının Asya popülasyonları arasında GİS kanser riskini arttırabileceği ancak Kafkas popülasyonlarında arttırmadığı belirlenmiştir (Xu ve ark., 2013).

Kanserin yanı sıra başka hastalıkların gelişiminde *HIF1A* polimorfizmlerinin rolü araştırılmıştır. Yapılan bir vaka kontrol çalışmasında *HIF1A* rs12434439 nolu SNP'nin GG genotipinin romatoid artrit gelişiminde koruyucu rol alabileceği belirlenmiştir (Paradowska-Gorycka ve ark., 2018). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), uzun süreli nefes darlığı ile karakterize akciğer hastalığıdır. Yapılan çalışmalarda *HIF1A* genindeki varyantların KOAH riskinin gelişiminde etkili olduğu bildirilmiştir. 235 KOAH hastası ve 548 kontrol bireylerden oluşan Çin Han popülasyonunda, *HIF1A* genindeki rs10873142 nolu intronik SNP ile KOAH arasındaki ilişki araştırılmıştır. Araştırma sonucunda KOAH hastalığının gelişiminin, rs10873142 polimorfizminin TT genotipi ve T aleli ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Wang ve ark., 2018). KOAH hastalığı üzerinde yapılan bir diğer çalışmada ise *HIF1A* genindeki rs11549467 kodlu SNP araştırılmıştır. Yapılan araştırma neticesinde rs11549467 SNP'sinin KOAH hastalığının gelişimi ile ilişkili olduğu bulunmuş ayrıca, rs11549467 SNP'sinin A alleli KOAH gelişimi için risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (Yu ve ark., 2017). Yapılan bir diğer çalışmada, *HIF1A* ve *VEGF* gen polimorfizmlerinin multipl skleroz (MS) hastalığı üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Toplam 150 MS hastası ve 150 sağlıklı birey dahil edilmiş olup, genotipleme için PCR ve RFLP yöntemleri kullanılmıştır. Elde edilen verilere göre, *VEGF* rs699947 polimorfizmin CC genotipinin kontrol grubunda hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (Saravani ve ark., 2019).

2.3.2. HIF1A'nın alerjik rinit gelişimindeki rolü

Hipoksik durum AR gelişiminde önemli bir durumdur ve hipoksiye bağlı stabilize olan HIF1 α , AR ve sinüzit gelişiminde rol oynamaktadır (Cheng ve ark., 2016). Bir çalışmada, ev tozu akarı ile uyarılan nazal epitel hücrelerde fofinositid3-kinaz/Akt/ HIF-

1 α sinyal yolunun aktif hale geldiği, VEGF, TGF- β VE FGF-2 üzerinden nazal hava yolu inflamasyonunun meydana geldiği gösterilmiştir (Chen ve ark., 2016). Antagonistler vücuttaki reseptörlere bağlanarak reseptör uyarımını inhibe eder. Wang ve arkadaşlarının yaptığı *invivo* çalışmada ovalbümin (OVA) kullanılarak alerjik sıçan modelleri oluşturulmuştur. OVA alerjisi olan sıçan modellerine HIF1 α antagonisti YC-1 verilerek terapötik değerleri analiz edilmiştir. YC-1 antagonisti uygulaması sonra enflamatuvar yanıtta düzenleyici rolleri olan NF-KB, p65 ve peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör α (PPAR α) önemli ölçüde aşağı regüle edildiği gözlenmiştir (Wang ve ark., 2016). OVA alerjisinin ortamda bulunması sonucunda dentritik hücreler OVA özgü IgE sentezi gerçekleştirir. IgE sentezine bağlı olarak hapşırma, burun kaşıntısı gibi AR'ın klinik semptomları ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmada OVA ile uyarılan farelerdeki dentritik hücrelerde; HIF1 α etkisinin azalmasına bağlı olarak semptomlarda ve inflamasyonda azalma görülmüştür (Niu ve ark., 2020). Yapılan bir diğer çalışmada OVA ile alerji edilen BALB/c türü farelerde, HIF1 α inhibitörü 2-metoksiestradiolün (2ME2) etkisi araştırılmıştır. OVA aracılığı ile AR gelişen sıçanlarda nazal mukozada HIF1 α , VEGF, Th2 ve eozinofil seviyeleri yükseldiği belirtilmiştir. 2ME2 verilen sıçanlarda enflamatuvar tepkilerin azaldığı bildirilmiştir (Zhou ve ark., 2012).

Benzaldehit, Glukozamin, Retinoik Asit Reseptörü ile İlişkili yetim C (*RORC*) geni 1q21.3 lokusunda yer almaktadır. RORC, homeostaz ve spesifik gelişim aşamalarında önemli roller oynayan bir nüklear reseptör süper ailesidir (Hirose, Smith, & Jetten, 1994). Bir çalışmada, RORC inhibitörünün, HIF-1 α inhibitörü 2ME'nin ve B Hücre Lenfoma (Bcl-2) inhibitörü ABT-737'nin AR'li deney hayvanları üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Sonuç olarak AR semptomlarında, VEGF, sitokinler ve HIF-1 α seviyelerinde büyük ölçüde azalma tespit edilmiştir (Jang ve ark., 2014; Jung ve ark., 2017; Kim ve ark., 2018; Mo ve ark., 2014; Wei ve ark., 2018).

Çin'de nazal polipli kronik sinüziti olan hasta bireylerde, HIF1A'nın nötrofilik inflamasyonu etkilediği düşünülerek bir çalışma yapılmıştır. HIF1A mRNA ve protein ekspresyon seviyelerinin polipli dokularda arttığı tespit edilmiştir. HIF1A mRNA seviyesinin artmasının, polipli dokularda IL-17A üretimi ve doku nötrofilisi ile pozitif ilişkili olduğu belirlenmiştir (Yu ve ark., 2020). IL-13, nazal polipli kronik sinüzit ve diğer inflamasyonla ilişkili hastalıkların patogenezinde rol alan önemli bir sitokindir. IL-13 ekspresyonunun artması, eozinofil ve mukus salgısının artmasında proinflamatuvar etkiye sahip olabilmektedir. Khalil ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya dahil edilen AR'li deneklerden alınan dokularda HIF1 α ekspresyonunun arttığı ortaya konulmuş ayrıca IL-

13 uyarımı arttıkça; 5 ila 7 gün sonra HIF1 α ekspresyon seviyesinde ciddi artış gözlenmiştir. Buna ek olarak IL-13 uyarımının artmasını takiben 5. günde hücre sinyalizasyonunda rol oynayan CD73'ün, epitel doku yüzeyinde yüksek ekspresyon gösterdiği saptanmıştır (Khalil ve ark., 2020).



3. YÖNTEM

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Alanya Eğitim Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları polikliniğine başvuran, AR tanısı almış 100 yetişkin olgu (≥ 18 yaş) ile kontrol grubunu oluşturmak üzere, hasta grubu ile cinsiyet ve yaş uyumlu 100 sağlıklı birey (≥ 18 yaş) çalışma kapsamına alınmıştır. Çalışma, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 23.06.2021 tarihli toplantısında 11-03 no'lu karar ile onaylanmıştır. Gönüllülük esasına göre bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalayan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1. Alerjik Rinit Tanısı Almış Olgularda Klinik İnceleme

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları polikliniğine, burun tıkanıklığı, akıntısı, kaşıntısı, hapşıрма, gözlerde yaşarma gibi şikayetler ile başvuran hastaların muayenesini takiben rutin biyokimyasal testler kapsamında serum total IgE seviyeleri tayin edilmiştir. Total IgE normal seviyesi 150 IU/ml olarak alınmıştır. Hastalık şiddeti hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılan intermitant ve persistent AR tanılı olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların AR tanılı oldukları süreler de raporlanmıştır.

3.2. Periferik Kan Örneklerinin Alımı

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireylerden, K₂EDTA'lı steril tüplere [Vacusera®] 2 ml periferik kan örnekleri alındı. DNA izolasyonu işlemine kadar +4°C'de saklandı.

3.3. Periferik Kandan Genomik DNA izolasyonu

Bireylerin genomik DNA'ları, Roche High Pure PCR Template Preparation Kit kullanılarak ile izole edildi. DNA izolasyonu için kullanılan solüsyonlar ve işlem basamakları aşağıdaki gibi uygulandı.

3.3.1 Kullanılan solüsyonlar

Tissue Lysis Buffer

4M üre, 200mM Tris, 20mM NaCl, 200mM EDTA, pH 7.4.

Binding Buffer

6M guanidin-HCl, 10mM üre, 10mM Tris-HCl, %20 Triton-X-100, pH 4.4.

Proteinaz K

Inhibitor Removal Buffer

5M guanidin-HCl, 20mM Tris-HCl, pH 6.6, 20 ml absolütalkol

Wash Buffer

20mM NaCl, 2mM Tris HCl, pH 7.5, 80 ml absolü alkol

Elution Buffer

10mM Tris-HCl, pH 8.5

Absolü Etil Alkol

3.3.2 İşlemler

K₂EDTA'lı steril tüplere alınan kan alt üst edilerek homojenize edildi. Kan örneğinden 500 µl alınarak 1.5 ml'lik ependorf tüpüne aktarıldı. Üzerine sırasıyla 200 µl binding buffer, 40 µl proteinaz K eklendi. 20 saniye vorteks yardımıyla karıştırıldı. Daha sonra 10 dakika +70°C'ye ayarlı kuru blok ısıtıcıda inkübe edildi. İnkübasyondan sonra üzerine 100 µl isopropanol eklendi ve vortek kullanılarak karıştırıldı. Toplama tüpüne kitin içerisinde bulunan filtre tüpü yerleştirildi. Otomatik pipet yardımıyla ependorf içerisindeki homojenize karışım filtrenin üzerine gelecek şekilde eklendi. Toplama tüpü+filtre tüpü ikilisinin kapağı kapatılarak 8000 g'de 1 dakika santrifüj edildi. Toplama tüpündeki sıvı kısmı atılarak filtredeki çökelti üzerine 500 µl inhibitör removal buffer eklenerek 8000 g'de 1 dakika santrifüj edildi. Toplama tüpündeki sıvı kısım atılarak filtredeki çökelti üzerine 500 µl wash buffer eklenerek 8000 g'de 1 dakika santrifüj edildi. Bu işlem bir kez daha tekrarlandı. Sıvı kısmı atılarak filtrede kalan sıvının da tamamen atılması için 14000 g'de 10 saniye santrifüj edildi. Toplama tüpü atılarak filtre tüpü steril 1.5 ml ependorf tüpüne yerleştirildi. Üzerine 200 µl elution buffer eklenerek 8000 g'de 1 dakika santrifüj edilerek filtrede bulunan DNA'nın ependorfa geçmesi sağlandı.

3.4. DNA Örneklerinin Spektrofotometrik Ölçümü

İzole edilen DNA örneklerinin miktar ve saflık derecelerini belirlemek için BioTek Synergy™ H1 cihazı (BioTek Instruments, Inc.) ve Take3 plate kullanılarak spektrofotometrik ölçüm yapıldı. 1 µl numune içerisindeki genomik DNA miktarı nanogram (ng) cinsinden tayin edildi. OD260/OD280 oranı yaklaşık 1.8 olan örnekler moleküler genetik deneylerde kullanıldı. Elde edilen genomik DNA örnekleri uzun süreli -20°C'de, kısa süreli +4°C'de saklandı.

3.5. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Amplifikasyonu

PCR reaksiyonu, Applied Biosystems SimpliAmp™ (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) marka PCR cihazı kullanılarak gerçekleştirildi.

3.5.1 PCR reaksiyonu içeriği

PCR içeriği; ThermoFisher Scientific marka PCR kiti aracılığıyla her bir örnek için aşağıdaki gibi hazırlandı.

Reaksiyon Bileşenleri	Steril dH ₂ O	10X PCR Buffer	MgCl ₂ (25mM)	dNTP Karışımı (8 mM)	İleri Primer (10µM)	Geri Primer (10µM)	Taq DNA Polimeraz (5 U/µL)	gDNA (50-100ng/µl)	Total Hacim
Bir Reaksiyon İçeriği	14.3 µl	2.5 µl	2 µl	2 µl	1 µl	1 µl	0.2 µl	2 µl	25 µl

HIF1A geninde bulunan rs11549465 nolu SNP'yi (C1772T) kapsayan DNA bölgesinin (Birinci Bölge) amplifikasyonu için kullanılan oligonükleotid primer dizileri:

İleri primer: 5'AAGGTGTGGCCATTGTAAAACTC 3' [Tm: 59°C]

Geri primer: 5' GCACTAGTAGTTTCTTTATGTATG 3' [Tm: 56°C]

HIF1A geninde bulunan rs779897997 nolu SNP'yi (C111A) kapsayan DNA bölgesinin (İkinci Bölge) amplifikasyonu için kullanılan oligonükleotid primer dizileri:

İleri primer: 5' GGATAAGTTCTGAACGTCGA 3' [Tm: 55°C]

Geri primer: 5' ATCCAGAAGTTTCCTCACAC 3' [Tm: 55°C]

3.5.2. PCR protokolü

Başlangıç denatürasyonu 95°C'de 4 dakika; denatürasyon 95°C'de 30 saniye, bağlanma 57°C'de 45 saniye, uzama 72°C'de 45 saniye olacak şekilde 35 döngü son uzama ise 72°C'de 7 dakika olarak ayarlandı.

3.6 Agaroz Jel Elektforezi ve Görüntüleme Sistemi

3.6.1 %2'lik agaroz jelin hazırlanması

İki gram agaroz (Sigma-Aldrich) hassas terazide tartılarak 100 ml 1xTBE'de (Tris-Borat-EDTA) çözülerek mikro dalga fırında tamamen çözünene kadar 2 dakika boyunca ısıtıldı. İlk sıcaklığı geçtikten sonra 4 µl etidyum bromür ilave edilerek çalkalandı. Elektforez küvetine taraklar yerleştirilerek sıvı agaroz jel elektforez küvetine döküldü. Oda sıcaklığında 15-20 dakika polimerize olması için beklendi. Jel polimerize olduktan sonra taraklar jelden alındı ve agaroz jel, TBE ile doldurulan elektforez tankına yerleştirildi.

3.6.2 İşlemler

%2'lik agaroz jel, içerisinde 1xTBE bulunan elektforez tankına yerleştirildi. 3 µl PCR ürünü 2 µl renkli yükleme tamponu (ThermoFisher Scientific) ile karıştırılarak kuyucuklara mikropipet yardımıyla yüklendi. İlk kuyucuğa 50 bç'lik marker (ThermoFisher Scientific) yüklendi. Elektforez tankına bağlı güç kaynağı ile 110 voltta 45 dakika yürütüldü. Süre sonunda örnekler Syngene G:Box Chemi XRQ (Syngene, UK) marka görüntüleme cihazında görüntülendi.

3.7. Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) Yönteminin Uygulanması

HIF1A geninde bulunan C1772T ve C111A polimorfizmleri 100 hasta ve 100 kontrol bireyde RFLP tekniği aracılığıyla tanımlanmıştır. Her iki SNP için de uygulanan RFLP reaksiyonun içeriği, inkübasyon koşulları ve kullanılan enzimler aşağıda gösterildiği gibidir.

3.7.1. RFLP reaksiyonu içeriği

Reaksiyon Bileşenleri	Steril dH ₂ O	Tampon	Amplikon	Enzim (5000unit/ml)	Total Hacim
Bir Reaksiyon İçeriği	2.8 µl	1 µl	6 µl	0.2 µl	10 µl

Her bir örnek için hazırlanan reaksiyon karışımı 37 °C'lik etüvde bir gece boyunca inkübe edilmiştir. Inkübasyon sonrası, kesim ürünün 8 µl'si , 2 µl renkli yükleme tamponu ile karıştırılarak %3'lük agaroz jelde 110 volt elektrik akımı altında 45 dakika

yürütülmüştür. Jel görüntülemesi sonrası oluşan bantlara göre her bir bireyin ilgili SNP'ye ait genotipleme yapılmıştır.

C1772T polimorfizminin genotiplemesi için HphI restriksiyon enzimi (New England Biolabs, UK) kullanılmıştır. Amplifiye edilen *HIF1A*'nın 12 nolu ekzonunda yer alan DNA bölgesi ve enzim kesim bölgesi Şekil 3.1'de gösterilmiştir. Şekil, SnapGene V.4.3.6 programı ile oluşturulmuştur.



Şekil 3. 1 Birinci amplikon, HphI enzimi kesim bölgesi ve C1772T polimorfizmi lokalizasyonu

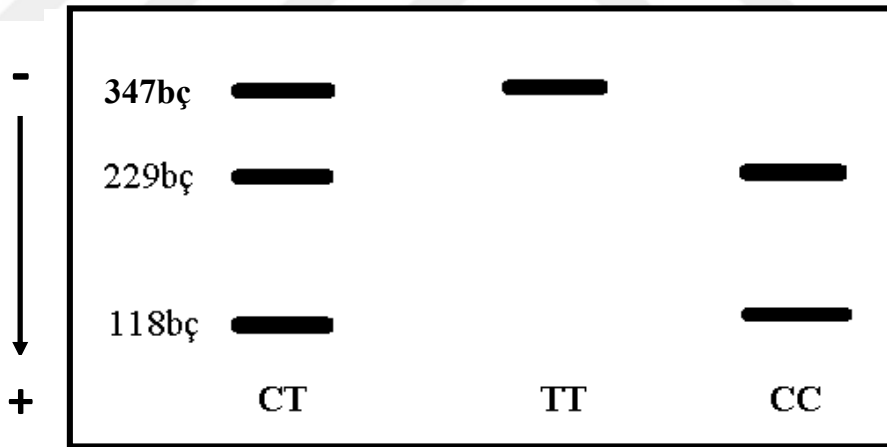
C111A polimorfizminin genotiplemesi için BgIII restriksiyon enzimi (New England Biolabs, UK) kullanılmıştır. Amplifiye edilen *HIF1A*'nın 2 nolu ekzonunda yer alan DNA bölgesi ve enzim kesim bölgesi Şekil 3.2'de gösterilmiştir. Şekil, SnapGene V.4.3.6 programı ile oluşturulmuştur.



Şekil 3. 2 İkinci amplikon, BglIII enzimi kesim bölgesi ve C111A polimorfizmi lokalizasyonu

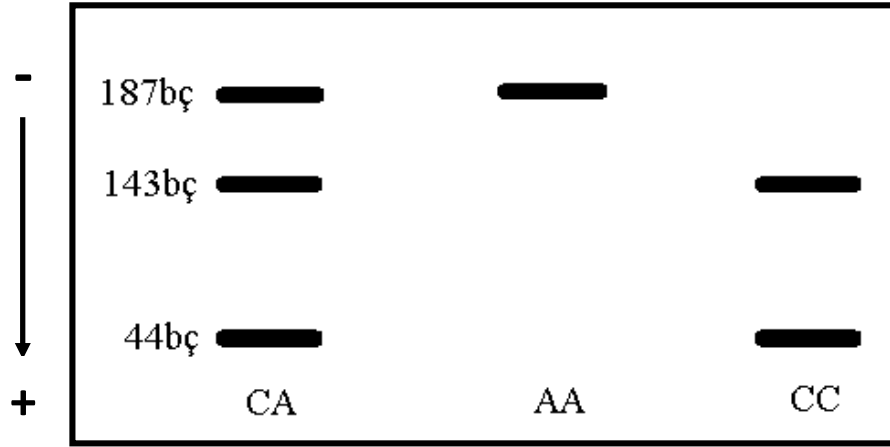
3.7.2. RFLP yöntemi ile tespiti beklenen genotipler

Birinci bölgenin (C1772T) HphI restriksiyon enzimi ile kesimi sonrası beklenen genotiplerin jel görüntüsü Şekil 3.3'de şematize edilmiştir.



Şekil 3. 3 HphI enzimi kesimi sonrası farklı genotipe sahip DNA örneklerinin jel görüntüsü

İkinci bölgenin (C111A) BglIII restriksiyon enzimi ile kesimi sonrası beklenen genotiplerin jel görüntüsü Şekil 3.4'de şematize edilmiştir.



Şekil 3. 4 BgIII enzimi kesimi sonrası farklı genotipe sahip DNA örneklerinin jel görüntüsü

3.8. DNA Dizi Analizi

RFLP bulgularının doğrulanması için Sanger temelli DNA dizi analizi uygulanmıştır. PCR'dan sonraki işlemler, Genomed Sağlık Hizmetleri A.Ş firmasından hizmet alımı şeklinde gerçekleştirilmiştir. Firmanın sağladığı elektroforeogramlar NCBI Blast aracı (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) kullanılarak analiz edilmiştir.

3.9. İstatistik Analiz

AR tanıılı hastalar ve kontroller arasındaki ayırık değişkenlerin frekansları Chisquare testi (fisher's exact testi) ile ve sürekli değişkenler Student's t testi veya Mann-Whitney testi (parametrik olmayan değişkenler) ile karşılaştırıldı. Kontrol ve AR hastalarındaki SNP'ler arasındaki alelik veya genotipik bulgular, 2x2 contingency tabloları ve 2 taraflı Fisher exact testi kullanılarak karşılaştırıldı. İlişkinin gücü, olasılık oranı (odd ratio (OR)) ile tahmin edildi ve %95 güven aralıkları (CI) hesaplandı. Hardy-Weinberg equilibrium testi online hesaplama uygulaması (<https://www.cog-genomics.org/software/stats>) kullanılarak diğer istatistikler Graph Pad Prism 7 yazılımı ile hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları polikliniğine başvuran ve AR tanısı almış 100 hasta ile sağlıklı kontrol grubu olarak, bilinen herhangi bir hastalığı bulunmayan 100 sağlıklı birey dahil edilmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4. 1 Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Verileri

	AR Hasta	Kontrol
Sayı	100	100
Erkek (%) / Kadın (%)	41 (%41) / 59 (%59)	27 (%27) / 73 (%73)
Ortalama yaş $\pm$ Standart sapma	38,45 $\pm$ 13,24	30,99 $\pm$ 11,96

4.1. Klinik Bulgular

Hastaların AR tanısı alma süreleri 18-60 ay aralığında olup, ortalama 28 ay olarak bulunmuştur. Hastalarda AR şiddeti sınıflandırıldığında hafif AR olanlar 79, orta AR olanlar 19, ağır AR olanlar ise 11 kişi olarak belirlenmiştir. Bunun yanı sıra intermittant AR'li olanlar 84, persistant AR'li olanlar 16 kişi olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.2). Hastaların total IgE değerleri ise 8,0-902,0 UI/ml aralığında ortalama 171,1 $\pm$ 172,5 UI/ml (Ortalama $\pm$ Standart sapma) olarak bulunmuştur.

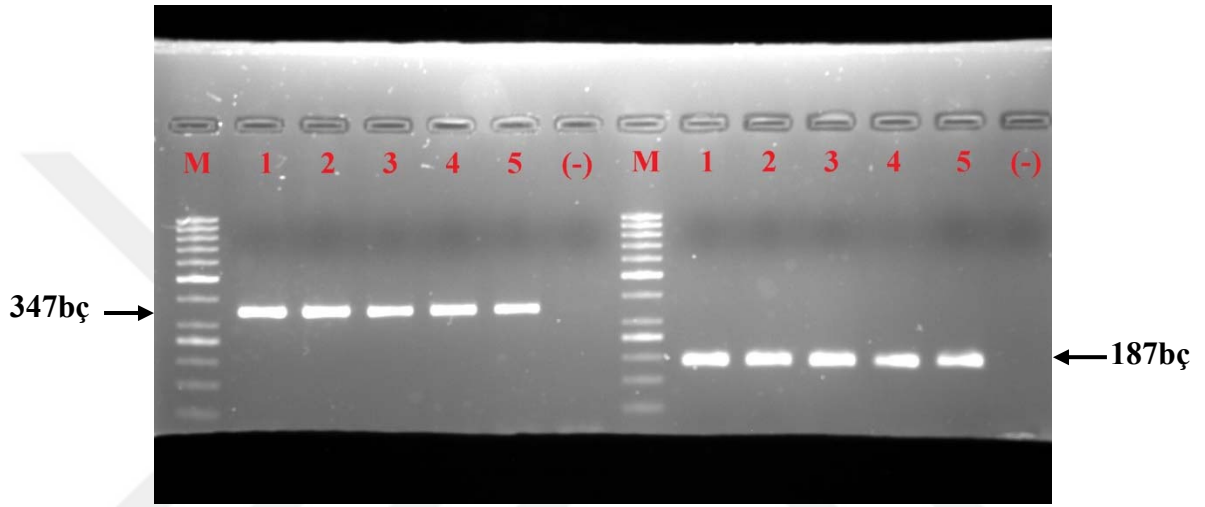
Tablo 4. 2 Hastaların Klinik Bulguları

		n
Tanı süresi ortalaması (ay) (min-maks)		28 (18-60)
Hastalık şiddeti	Hafif	70
	Orta	19
	Ağır	11
Semptom sıklığı	İntermittant	84
	Persistent	16

4.2. Moleküler Genetik Bulgular

4.2.1 RFLP bulguları

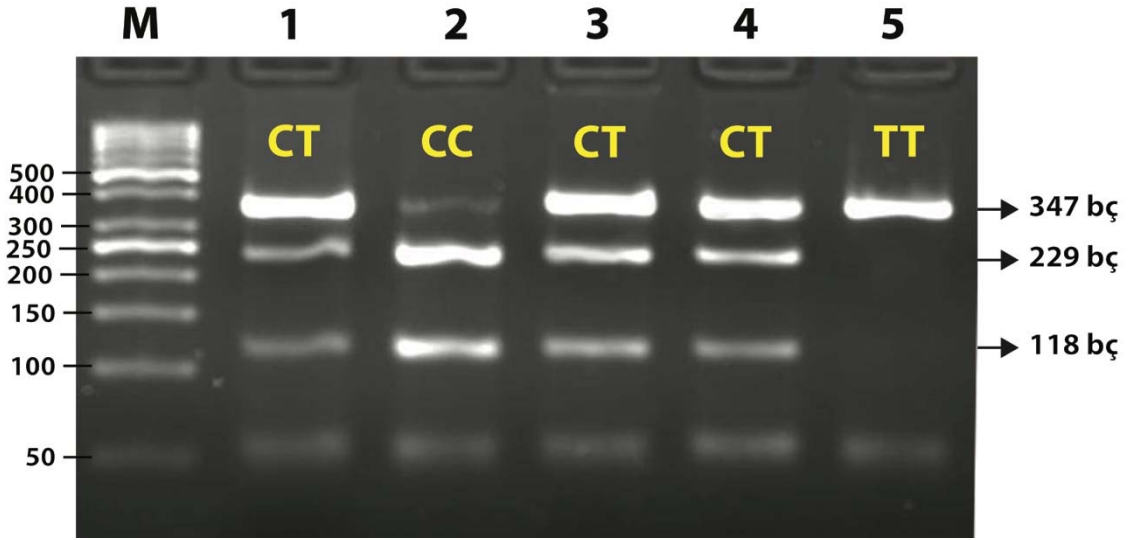
Hasta ve kontrol grubundaki olguların genomik DNA örneklerinde, *HIF1A* geninin 12 ve 2 nolu ekzonlarında lokalize rs11549465 ve rs779897997 kodlu SNP'leri kapsayan DNA bölgeleri PCR tekniği ile amplifiye edilmiştir. Elde edilen amplifikasyon ürünleri, konsantrasyonu %2 olarak hazırlanan agaroz jelde yürütülmüştür. Amplikon büyüklükleri 347 baz çifti (bç) ve 187 bç olan iki DNA bölgesinin agaroz jel görüntüsü Şekil 4.1'de sunulmuştur.



M, marker; 1-5; olgu no, (-), negatif kontrol; bç, Baz çifti

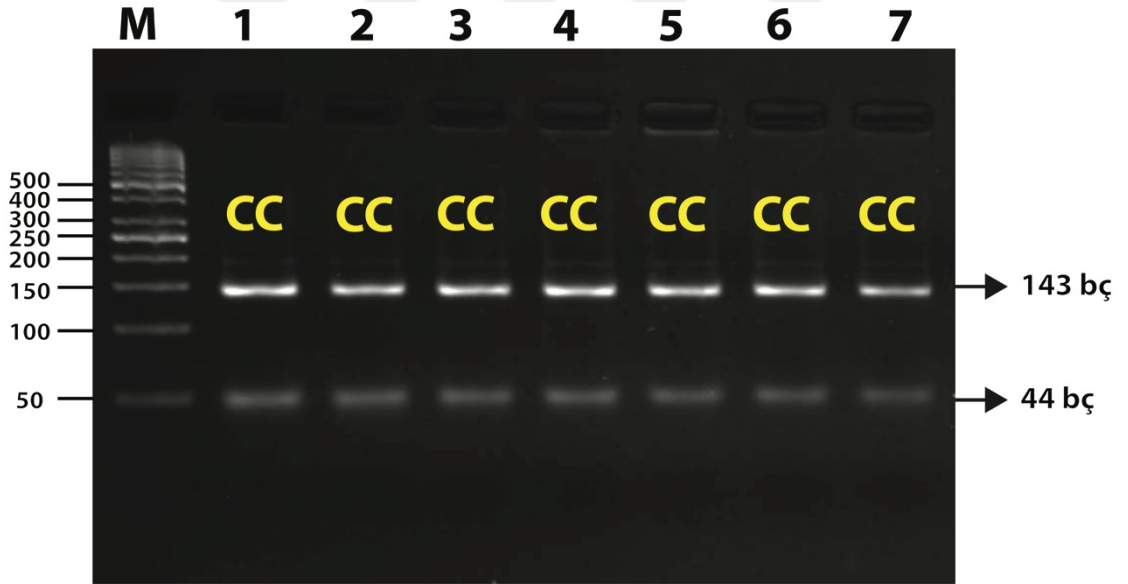
Şekil 4.1 *HIF1A* geni amplikonlarının agaroz jel görüntüsü

İlgili amplikonun, rs11549465 nolu SNP'nin genotiplemesi için HphI, rs779897997 nolu SNP'nin genotiplemesi için BgIII restriksiyon enzimi kullanılarak kesim işlemi yapılmıştır. rs11549465 nolu SNP'ye (C1772T) ait 5 ayrı hastada belirlenen homozigot yabanıl tip (CC), heterozigot polimorfik (CT) ve homozigot polimorfik (TT) genotiplerin jel görüntüsü Şekil 4.2'de verilmiştir. rs779897997 nolu SNP (C111A) hasta ve kontrol bireylerin tamamında CC yabanıl tip olarak belirlenmiş olup, 5 hastaya ait jel fotoğrafı Şekil 4.3'de sunulmuştur.



M: marker; 1-5: olgu no; bç: baz çifti

Şekil 4.2 HphI enzim kesimi sonrası jel elektroforez görüntüsü



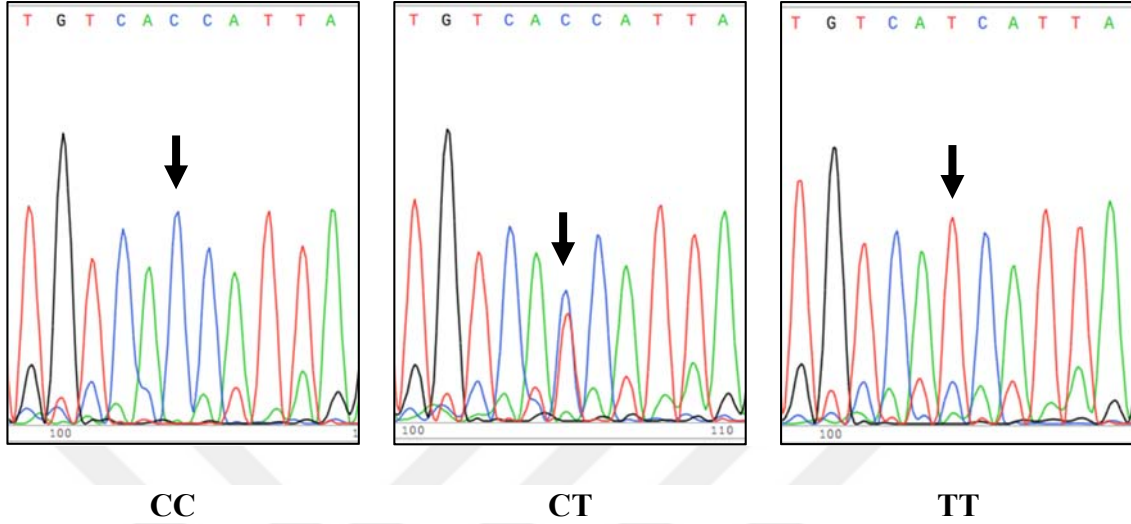
M: marker; 1-7: olgu no; bç: baz çifti

Şekil 4. 3 BglIII enzim kesimi sonrası jel elektroforez görüntüsü

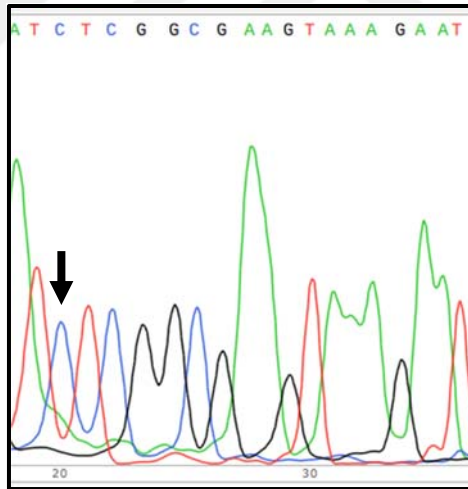
4.2.2 Sanger temelli dizi analizi ile rflp bulgularının doğrulanması

C1772T polimorfizmi için her bir genotipten 3 DNA örneği olmak üzere 9 adet örnekte, C111A polimorfizmi için ise 2 adet örnekte RFLP bulguları Sanger sekanslama ile doğrulanmıştır. C1772T polimorfizmine ait CC, CT ve TT genotiplerinin varlığını

gösteren elektroforeogramlar Şekil 4.4'te, C111A polimorfizmine ait CC genotipinin varlığını gösteren elektroforeogram ise Şekil 4.5'te gösterilmektedir.



Şekil 4. 4 C1772T polimorfizminin sırasıyla CC, CT ve TT genotiplerini gösteren elektroforeogramlar



Şekil 4. 5 C111A polimorfizminin CC genotipini gösteren elektroforeogram

4.2.3 Genotipik bulgular

rs11549465 nolu SNP'nin (C1772T) hasta ve kontrol grubunda genotiplemesi yapılmasıyla, homozigot yabani tip (CC) genotip hem hasta hem kontrol grubunda %68, heterozigot polimorfik genotip (CT) hastalarda %27, kontrollerde %29, homozigot polimorfik genotip (TT) hastalarda %5, kontrollerde %3 oranında belirlenmiştir. İstatistiksel analiz ile hasta ve kontrol grubunda genotip ve allel frekansları

karşılaştırıldığı zaman, anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.3). Diğer taraftan çalışmamız kapsamına alınan 200 bireyin tamamının rs779897997 nolu SNP (C111A) genotipinin yabancıl tip CC olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu SNP için istatistiksel analiz yapılmamıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4. 3 Hasta ve Kontrol Gruplarında *HIF1A* SNP Genotipleri ve Allel Frekansları

SNP		n (%) Hasta	n (%) Kontrol	OR** (%95 CI)	p*
C1772T	Genotip	n= 100	n= 100		
	CC	68 (%68)	68 (%68)	Ref	Ref
	CT	27 (%27)	29 (%29)	1,074 (0,5849 – 1,986)	0,8745
	TT	5 (%5)	3 (%3)	0,6000 (0,1545 – 2,406)	0,7189
	CT+TT	32 (%32)	32 (%32)	1,000 (0,5475 – 1,826)	>0,9999
	Allel	n=200	n=200		
	C	163 (%81,5)	165 (%82,5)	Ref	Ref
	T	37 (%18,5)	35 (%17,5)	0,9345 (0,5568 – 1,560)	0,8965
C111A	Genotip				
	CC	100	100		
	CA	0	0	-	-
	AA	0	0	-	-
	Allel	n=200	n=200		
	C	200	200		
	A	0	0	-	-

*Fisher ki-kare analizi.

**OR, Odds ratio; CI, güven aralığı;

Ref, referans; -, hesaplanmadı.

Hasta ve kontrol grupları arasında genotip kıyaslamaları CC vs CT, CC vs TT, CC vs CT+TT şeklinde 2x2 contingency tablosu kullanılarak, allel kıyaslamaları C vs T şeklinde 2x2 contingency tablosu kullanılarak hesaplandı.

C1772T için nadir allel olan T frekansı hastalarda 0,185, kontrollerde 0,175 olarak belirlenmiştir. Bu SNP için Hardy-Weinberg eşitliğinden sapma p değeri hastalarda 0,316698 bulunurken, kontrol grubunda Hardy-Weinberg eşitliğinden sapma olmamıştır (p=1) (Tablo 4.4).

Tablo 4. 4 Hasta ve Kontrol Grubunun Nadir Allel Frekansı ve Hardy-Weinberg Eşitliğinden Sapma

SNP	Pozisyon	Nadir Allel Frekansı		p* (HWE)	
		Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol
C1772T	Ekzon 12	0,185	0,175	0,316698	1
C111A	Ekzon 2	0	0	-	-

*Hasta ve kontrollerde Hardy-Weinberg eşitliğinden sapmanın p değeri
-, hesaplanmadı.

Hastaların, hastalık sıklığı (intermittant/persistent) ve hastalık şiddeti (hafif/orta + ağır) ve serum total IgE seviyesine göre (151 UI/ml ve üzeri / 150 UI/ml ve altı) ayrılmış ikili grupları arasında da C1772T genotipleri açısından istatistiksel olarak bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 4.5).

Tablo 4. 5 Hasta Kliniğine Göre *HIF1A* C1772T Polimorfizminin Genotipik Dağılımı ve Karşılaştırması

		CC (n)	CT+TT (n)	OR** (%95 CI)	p*
Hastalık sıklığı	İntermittant	58	26	1,338 (0,4211 – 3,955)	0,7706
	Persistent	10	6		
Hastalık şiddeti	Hafif	46	24	0,6970 (0,2699 - 1,837)	0,4932
	Orta + Ağır	22	8		
IgE düzeyleri (UI/ml)	151 ve üzeri	25	15	0,6589 (0,2792 - 1,570)	0,3850
	150 ve altı	43	17		

*Fisher ki-kare analizi.

**OR, Odds ratio; CI, güven aralığı.

Gruplar arasında genotip kıyaslamaları CC vs CT+TT şeklinde 2x2 olasılık tablosu kullanılarak hesaplandı.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Alerjik hastalıkların oluşumu, immün sistemin çevredeki alerjenlere karşı oluşturduğu aşırı yanıt ile gerçekleşmektedir (Breiteneder ve ark., 2020). AR, dünyada en yaygın görülen alerjik hastalık olmakla beraber 500 milyondan fazla insanı etkilemektedir. Ayrıca, ekonomiye önemli ölçüde büyüktür (Bernstein ve ark., 2016; Nilsson ve ark., 2013). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, AR görülme sıklığının %11,8 ile %36,4 arasında değişmekte olduğu, astımlı pediatrik olgularda aynı anda AR görülme sıklığının Diyarbakır'da %60, Ankara'da ise %58 olduğu belirlenmiştir (Yorgancıoğlu ve ark., 2020). Coğrafi bölgeye göre ise nüfusun yoğun olduğu Marmara Bölgesi'nin %36,1 ile AR yaygınlığı en yüksek bölge olduğu, en düşük AR görülme sıklığına ise Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nin (%21,0) sahip olduğu belirlenmiştir (Cingi ve ark., 2021). AR çocuklarda erken yaşlarda başlamakta ve 3 yaş grubunda görülme sıklığı %5'i geçmektedir. 98 ülkenin yer aldığı ISAAC faz III çalışmasında 6-7 yaş arasındaki çocuklarda görülme sıklığı %8,5 bulunurken 14-15 yaş arası çocuklarda ise artarak %14,6 olduğu saptanmıştır (Bousquet ve ark., 2020). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin nüfus bakımından yoğun olduğu şehirlerinde AR'de artış görülmektedir. Ayrıca AR hastalarında komorbid astım görülmesi AR semptomlarını arttırmaktadır (Eguiluz-Gracia ve ark., 2020). Avrupa'da klinik olarak doğrulanabilir AR prevalansının en yüksek olduğu ülke Belçika (%28,5) iken, en düşük olduğu İtalya (%16,9) olarak bulunmuştur (Cingi ve ark., 2021).

AR ile ilgili genetik çalışmalar oldukça sınırlı olmakla beraber, SNP ve aile çalışmaları ile ilişkili çalışmalar bulunmaktadır (Kurt ve ark., 2009). SNP'ler aminoasit değişimine yol açabilmekte ayrıca gen ekspresyonuna etki edebilmektedir (Dávila ve ark., 2009). Yapılan çalışmalarda hasta sayısının düşüklüğü ve hastalarda komorbid astım veya atopik dermatit görülmesi çalışmaların tekrarlanmasını olumsuz etkilemiştir. AR etiyolojisinde genetik faktörlerin etkin rolü üzerinde önemli çalışmalar vardır. 2009 yılında yapılan 25843 ilkökul çağındaki çocukları kapsayan çalışmada astım ve AR gibi atopik hastalıklardan birinden etkilenmiş birinci dereceden akrabaya sahip olmak risk faktörü olarak belirlenmiştir (Kurt ve ark., 2009). 2009 yılında ilkökul çağındaki 25843 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada, astım ve AR gibi atopik hastalıklardan birinden etkilenmiş birinci dereceden akrabaya sahip olmak risk faktörü olarak belirlenmiştir (Kurt ve ark., 2009). Bir diğer çalışmada, AR monozigotik ikizlerde %45 ile %60 konkordans görülürken, dizigotik ikizlerde bu oranın %25'e kadar düştüğü gösterilmiştir (Dávila ve

ark., 2009). Bu iki çalışma da alerjik hastalıklarda genetik faktörlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Ülkemizde nüfusun artması ile birlikte AR sıklığı da giderek artmakta olup bireylerin gündelik yaşamını olumsuz yönde etkilemektedir. Kişinin iş, okul hayatını rahatsız edici ölçülerde etkileyen bu hastalık, ülke ekonomisinin de büyük bir kayba neden olmaktadır. Antalya/Alanya bölgesinin çiftçiliğin yaygın olarak yapıldığı bir bölge olması sebebiyle, bu bölgede AR sıklığının arttığı tahmin edilmektedir. Polen bakımından zengin olan Alanya, yıl içerisinde mevsimsel AR oluşumunu etkilemektedir. Turizm şehri olmasına karşılık, hızlı nüfus artışına ilaveten ve her yıl milyonlarca turist uğradığı Alanya'nın, artan sanayi ve ilişkili iş kolları sonucu alerjik hastalıkların oluşumu için yeterli çevresel faktörlere sahip olduğu görülmektedir. Ülkemizde ve bölgemizde yaygın olduğu bulunan ve tarafımızca gözlemlenen AR'nin genetiği ve moleküler temelleri üzerine çalışmalar sınırlı olmakla beraber, *HIF1A* geni ile alerjik rinit arasındaki ilişki bilinse de *HIF1A* gen polimorfizmlerinin alerjik rinit gelişimi üzerine çalışma bulunmamaktadır (Mo ve ark., 2014). Bu sebeple *HIF1A* genindeki iki adet SNP'ye (rs11549465 ve rs7798997) ait genetik profillemenin yapılması, AR patofizyolojisinin aydınlatılmasında önem arz etmektedir.

Hipoksi, birçok patolojik durum için karakteristik bir özelliktir; bu nedenle, kararlı bir HIF1A proteini hücrelerin hipoksik koşullara uyum sağlaması, gelişmesi ve hayatta kalması için kritik öneme sahiptir. O₂ eksikliğinde HIF ailesinin alt birimi olan HIF1A, gen regülasyonunda önemli görevlere sahiptir. Alerjik hava yolu inflamasyonunun patogenezi karmaşık olmakla beraber birçok sitokin ve kemokin aktivitesi ile karakterize edilir. Ovalbumin (OVA) ile indüklenen farelerde alerjik tepki sırasında HIF1A seviyelerinde önemli artış gösterilmiştir. Bu veriler ile alerjik hava yolu enflamasyonunun patogenezinde HIF1A'nın rol aldığını göstermektedir (Baay-Guzman ve ark., 2012).

HIF1A geninde lokalize SNP'lerin fonksiyonları tam olarak anlaşılmamıştır. Daha önce *HIF1A* genindeki varyasyonlar KOAH, akciğer kanseri ve akciğer dışı diğer hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. Philadelphia, ABD'de *HIF1A* genindeki SNP'ler ile AR, akut bronşit ve bronşiolit arasında fenotip çapında ilişkilendirme çalışması (PheWAS) yapılmıştır. 4348 vaka ve 18794 kontrolden oluşan bir Avrupa kohortunda rs79865957 nolu SNP'nin A alelinin AR ile önemli ölçüde ilişkili (alel frekansı %0.08, OR 2.86, beta 1.05, SE 0.25 ve P değeri 3.48E-05) olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan 2234 vaka ve 21463 kontrolden oluşan Afrikalı-Amerikalı kohortunda T alleli akut

bronşit ve bronşiolit ile anlamlı olarak ilişkili (alel frekansı %0.18, OR 0.32, beta 1.21, SE 3.36 ve P değeri 0.0001) olduğu bulunmuştur (Kelchtermans ve ark., 2021). Yapılan bu analize bakıldığında zaman; *HIF1A* genindeki SNP'lerin akut bronşit, bronşiolit ve AR gibi hastalıklarının gelişiminde rol aldığı anlaşılmaktadır. Ülkemizin Asya Avrupa arasında bir köprü gibi konumlanması sebebiyle genetik çeşitliliğin görüldüğü bir bölgededir. Araştırmamız Türk toplumunda *HIF1A* genindeki SNP'lerin AR gelişimindeki rolünü ele almıştır. Çalışmamızda araştırdığımız iki SNP'nin AR ile ilişkisi saptanmamakla beraber literatüre bakıldığında farklı SNP'lerin AR gelişiminde rol alabileceği ayrıca AR patofizyolojisi ile tanı tedavide önemli bir belirteç olabileceği görülmektedir (Chen ve ark., 2018).

Solunum yolu epiteli, solunan havadaki alerjen ve mikroorganizmalarla karşı önemli bir bariyer görevi görür. İnflamatuar hava yolu hastalıkları sırasında epitel doku hasar görebilmektedir. *HIF1A*'nın epitelyal aktivasyonu, hava yolunun inflamasyonu durumunda görülür ancak *HIF1A*'nın solunum yolu epitelindeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu verilere dayanarak, trekeal epitel hücreleri (MTE) ve immobilize insan bronş hücreleri (16HBE14O-) kullanılarak oksidatif stresin epitel bariyerlerin fonksiyonu üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Hipoksik ortamın epitel bariyerlerde geçirgenliği arttırdığı gözlenmiş, *HIF1A*'nın aktivasyonu sonrası epitelyal geçirgenliğin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (Olson ve ark., 2011). Çin'in Guangdong eyaletinde yapılan bir çalışmada bazı sitokinler ile uyarılan nazal epitel hücre kültüründe *HIF1α* ekspresyonu düzeyleri araştırılmıştır. Kontrollere kıyasla nazal epitel hücrelerde *HIF1α* mRNA ve protein ekspresyonunun anlamlı derecede arttığı belirlenmiştir (Yu ve ark., 2020). San Diego Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada, hipoksinin astım hastalığında hava yolu inflamasyonu ve yeniden düzenlemeye etkisi araştırılmıştır. Araştırmada, bir grup fare, hipoksi ortamında (%10 O₂) ve birer hafta arayla 4 doz OVA'ya maruz bırakılmıştır. Sadece hipoksi ortamında bulunan farelerde *HIF1α* mRNA'sını 3,2 kat arttırdığı görülürken, sadece OVA ile uyarılan farelerde *HIF1α* mRNA'sının 1,3 kat arttığı gözlenmiştir. Hem hipoksi hemde OVA ile uyarılan farelerde ise *HIF1α* mRNA seviyesinde önemli bir yükseliş göstererek 5,3 kat arttığı gözlenmiştir. İmmünohistokimyasal veriler ile de hipoksik ortama maruziyetten sonra *HIF1α* eksprese eden baskın hücrenin epitelyal hücreler olduğu, OVA + hipoksik ortama maruz bırakılan farelerde ise peribronşiyal inflamatuvar hücreleri ve hava yolu epitel hücreleri olduğu bildirilmiştir. Ayrıca *HIF1α* ve hedef genlerinden biri olan CXC ailesi (kemokin) ifadesinin arttığı görülmektedir. Sonuç olarak hipoksi OVA kombinasyonunun; eotaksin-

1, peribronşiyal eozinofiller, akciğer TGB- β 1 ekspresyonu ve hava yolu yeniden şekillenmesini arttırdığı ortaya konulmuştur (Baek ve ark., 2013). Başka bir çalışmada alerjik hava yolu iltihabı (AAI) gelişiminde HIF'in rolü ve astım tedavisi için potansiyel bir hedef olup olmadığı araştırılmıştır. Bu çalışma ile HIF'in astım ve diğer inflamatuvar hastalıklar için potansiyel bir terapötik hedef olabileceği gösterilmiştir (Huerta-Yepez ve ark., 2011). Bu çalışmalara bakıldığında *HIF1A* geninin mRNA ve protein seviyelerinin alerjene maruziyet sonucunda önemli derecede arttığı gözlenmektedir. *HIF1A* gen polimorfizmlerinin AR hastalığı üzerindeki etkisinin yanı sıra, ileriki çalışmalarda AR'li bireylerde *HIF1A* mRNA ve protein seviyelerinin araştırılması gerektiği görülmektedir.

HIF1A'nın inflamasyonun ana düzenleyicisi olmasıyla beraber astımda; akciğer alveolleri, makrofajlar ve akciğer parankiminde eksprese edilir. Bir çalışmada, farelerde hava yolu aşırı duyarlılığı ve astım fenotipi geliştiren, alerjik inflamatuvar hava yolu hastalığının (AIAD) patogenezinde HIF1 α inhibisyonunun terapötik rolü incelenmiştir. HIF1 α antagonisti YC-1 ile sistemik tedavi edilen AIAD farelerinde, HIF1 α ekspresyonunun artışı bastırılmıştır. HIF1 α 'nın farmakolojik olarak inhibisyonunun hava yolu direncini ve inflamasyon belirteçlerini azalttığı belirlenmiştir. HIF1A yolağının AR ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (Dewitz ve ark., 2017). Ancak çalışmamızda Türk AR'li hastaların fenotipi ve *HIF1A* genindeki iki SNP'nin genotip dağılımları ve allel frekansları arasında ilişki bulunamamıştır.

Gebe kadınlarda ortaya çıkan sistemik bir hastalık olan gebelik zehirlenmesi olarak da bilinen preeklampsi (PE), gebeliğin 20. haftasından sonra ve doğumdan 48 saat önce kan basıncının yükselmesi ve idrar içerisinde protein atımının artması ile karakterize bir hastalıktır. *HIF1A* genindeki C1772T ve G1790A polimorfizmlerinin PE gelişimindeki rolü araştırılmıştır. Meksika'da jinekoloji hastanesine başvuran 105 PE tanılı kadın ve 105 sağlıklı gebe kadın olmak üzere 210 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. 105 PE tanılı hasta ve 105 sağlıklı gebe kadının genomik DNA'sı izole edilip 12. ekzonu PCR ile amplifiye edilmiştir. *HIF1A* genotipleri DNA dizi analizi ile belirlenmiştir. *HIF1A* genindeki C1772T polimorfizmi T allelinin frekansı hasta ve kontrollerde %4,3'e karşı %4,8 olarak bulunmuştur. *HIF1A* genindeki G1790A polimorfizmi A alelinin frekansı ise %0'a karşı %0,5 olarak bulunmuştur. Sonuçlara göre Meksika popülasyonu üzerinde C1772T ve G1790A polimorfizmlerinin sıklığı çok düşük olup PE gelişimi ile ilişkisi bulunamamıştır (Nava-Salazar ve ark., 2011).

Lomber disk dejenerasyonu (LDD) omurga kemiklerinin arasında bulunan disklerin bozuması nedeniyle oluşan bel ağrısı ile ilişkilidir. LDD oluşumu çeşitli

faktörlere dayalı olup henüz etiyolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır. LDD'nin gelişmesinde; yaş, cinsiyeti aşırı kilo, sigara kullanımı ve omurganın zorlanma gibi faktörler etki edebilmektedir. Omurga kemikleri arasında küçük ayrı kapiller bölge ve bu bölgeler içerisinde çekirdek pulposus isimli hücreler bulunmaktadır. Bu hücreler genellikle hipoksik bir ortamda bulunmaktadır. LDD gelişiminde *HIF1A* geni ve polimorfizmlerinin etkisi incelenmiştir. Fujian/Çin'de hastaneye başvuran LDD tanılı 320 hasta ve 447 sağlıklı kontrol grubunu oluşturan bireyin katılımı ile çalışma tasarlanmıştır. *HIF1A* genindeki G1790A polimorfizmi AA genotipinin LDD şiddetini etkilediği ve gelişimine karşı koruyucu etki gösterildiği ortaya konulmuştur. Çalışmada *HIF1A* genindeki C1772T polimorfizmi ile LDD arasında anlamlı herhangi bir ilişki saptanmamıştır (Lin ve ark., 2013). Kanseri, multipl skleroz ve preeklampsi gibi farklı hastalıklarda *HIF1A* geninin etkisi literatürde gösterilmiştir. Çalışmalara bakıldığında *HIF1α* geni ve polimorfizmlerinin immün sistem ilişkili hastalıkların hastalıkların gelişiminde ve şiddetinde önemli bir role sahip olduğu görülmektedir. AR immün bir hastalık olup, HIF1A sinyal yolağının hastalığın özellikle ilerleme sürecinde etkili olduğu aşikardır.

HIF1A geni dizi varyasyonlarının kanser ve diğer hastalıkların yanı sıra inflamatuvar hastalıkların gelişiminde de etkili olduğu gösterilmiştir. Multipl Skleroz (MS) hastalığının gelişmesinde *HIF1A* ve *VEGF* polimorfizmlerinin etkisi araştırılmıştır. 150 MS hastası ve 150 sağlıklı bireyin dahil edildiği çalışmada PCR-RFLP yöntemi kullanılarak gen polimorfizmleri analiz edilmiştir. Kontrol grubunda *VEGF* rs699947 polimorfizminin CC genotipinin anlamlı derecede yüksek olduğu, ayrıca kontrol grubunda C allel frekansının hasta grubuna göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bunlara ek olarak *HIF1A* C111A polimorfizminin yalnız dokuz hastada CA genotipini taşıdığı belirlenmiştir (Saravani ve ark., 2019). *HIF1A* C111A polimorfizmi analizi sonucu çalışmamız kapsamındaki hasta ve kontrollerde varyasyon saptamadık. Literatürde de görüldüğü üzere bu polimorfizmin görülme oranı oldukça düşüktür. Bu anlamda verimiz literatür ile uyumludur.

Çalışmamız, Türk popülasyonunda *HIF1A* polimorfizmlerinin AR hastalığı ile ilişkisini araştıran ilk vaka-kontrol çalışmasıdır. Ülkemizde AR'li hastalarda başka gen varyasyonları araştırılmıştır. Yılmaz ve arkadaşları, Türk popülasyonunda Taşıyıcı Antijen Peptidi (*TAP*) polimorfizmlerinin AR üzerindeki etkisini incelenmiştir. Yapılan çalışmada, 113 AR hastası ve 126 sağlıklı birey toplam 239 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. *TAP1* (I333V) ve *TAP2* (A565T) genleri polimorfizmleri ve AR arasında

anlamli iliŖki bulunamamıŖtır (Yılmaz ve ark., 2006). AraŖtırmamızda da hastaların hastalık sıklığı, hastalık Ŗiddeti ve serum total IgE seviyesine göre yapılan gruplamasında istatistiksel olarak genotipik bir farklılık bulunamamıŖtır. Bu verilere rağmen AR hastalığı patogenezi aydınlatılmasında gen polimorfizmlerinin etkisi büyük öneme sahiptir. Ülkemizde coğrafi konumu sebebiyle genetik açıdan farklı sonuçlar elde edilebilmektedir.

HIF1A genindeki polimorfizmlerin, farklı birçok hastalıkta önemli etkiye sahip olduğu belirlenmiŖ ayrıca farklı topluluklarda farklı veriler ortaya konulmuŖtur. Ancak alıŖmamızda *HIF1A*'da lokalize C1772T ve C111A polimorfizimleri ile AR arasında bir iliŖki bulunmamıŖtır. C111A bölgesinin alıŖma grubumuzda polimorfik olmadığı saptanmıŖtır. *HIF1A* polimorfizmlerinin, mRNA ve protein ekspresyonunun AR, astım, KOAH ve st solunum yolu dokularında etkisi gsterilmiŖtir. Bu alıŖmalar ile *HIF1A* geninin AR geliŖiminde rol aldığı görülmektedir. İleri alıŖmalar, hasta ve kontrol sayısının arttırılmasıyla, alternatif polimorfizmlerin incelenmesi, mRNA ve protein ekspresyon miktarı araŖtırılması ile AR patofizyolojisinin daha iyi anlaŖılması açısından oldukça önemlidir. Genetik veriler biolojik kökene, ırka göre de deęiŖebilmektedir. Bu verilerin eldesi hastalıkların geliŖimini anlamak, hastalık riski ve olası Ŗiddetini hesaplamak ve bireye özgü tedavi seçenekleri geliŖtirmek açısından önem arz etmektedir. Artan nüfus ve yaŖam koŖullarının farklılıkları insan üzerinde tüm metabolik faaliyetleri etkilediği gibi immün hastalıkları da etkilemektedir. Bireylerin koŖullara adaptasyonu sırasında bir dizi genin transkripsiyonuna ihtiyaç duyması olağandır. SNP'ler gen transkripsiyonları hastalıklarda koruyucu veya Ŗiddetinin belirlenmesinde önemli varyasyonlardır. AR gibi patogenezi aydınlatılamamıŖ birçok hastalığın tanı ve tedavisinde SNP alıŖmalarının artması olağandır. Bu sebeple yapılan alıŖmalara katılan birey sayısının arttırılması ve alternatif SNP'lerin araŖtırılması, elde edilecek verilerin doğruluğu bakımından önem arz etmektedir.

6. KAYNAKLAR

- Akdoğan, M., & Yöntem, M. J. O. T. S. B. D. (2018). Sitokinler. 3(1), 36-45.
- Albadari, N., Deng, S., & Li, W. (2019). The transcriptional factors HIF-1 and HIF-2 and their novel inhibitors in cancer therapy. *Expert Opin Drug Discov*, 14(7), 667-682. doi:10.1080/17460441.2019.1613370
- Amarin, J. Z., Naffa, R. G., Suradi, H. H., Alsaket, Y. M., Obeidat, N. M., Mahafza, T. M., & Zihlif, M. A. (2017). An intronic single-nucleotide polymorphism (rs13217795) in FOXO3 is associated with asthma and allergic rhinitis: a case-case-control study. *BMC Med Genet*, 18(1), 132. doi:10.1186/s12881-017-0494-4
- Amo, G., García-Menaya, J., Campo, P., Cordobés, C., Plaza Serón, M. C., Ayuso, P., . . . García-Martín, E. (2016). A Nonsynonymous FCER1B SNP is Associated with Risk of Developing Allergic Rhinitis and with IgE Levels. *Sci Rep*, 6, 19724. doi:10.1038/srep19724
- Baay-Guzman, G. J., Bebenek, I. G., Zeidler, M., Hernandez-Pando, R., Vega, M. I., Garcia-Zepeda, E. A., . . . Huerta-Yepez, S. (2012). HIF-1 expression is associated with CCL2 chemokine expression in airway inflammatory cells: implications in allergic airway inflammation. *Respir Res*, 13(1), 60. doi:10.1186/1465-9921-13-60
- Baek, K. J., Cho, J. Y., Rosenthal, P., Alexander, L. E. C., Nizet, V., & Broide, D. H. (2013). Hypoxia potentiates allergen induction of HIF-1 α , chemokines, airway inflammation, TGF- β 1, and airway remodeling in a mouse model. *Clin Immunol*, 147(1), 27-37. doi:10.1016/j.clim.2013.02.004
- Bernstein, D. I., Schwartz, G., & Bernstein, J. A. (2016). Allergic Rhinitis: Mechanisms and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*, 36(2), 261-278. doi:10.1016/j.iac.2015.12.004
- Bjermer, L., Westman, M., Holmström, M., & Wickman, M. C. (2019). The complex pathophysiology of allergic rhinitis: scientific rationale for the development of an alternative treatment option. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 15, 24. doi:10.1186/s13223-018-0314-1
- Bousquet, P. J., Castelli, C., Daures, J. P., Heinrich, J., Hooper, R., Sunyer, J., . . . Burney, P. (2010). Assessment of allergen sensitization in a general population-based survey (European Community Respiratory Health Survey I). *Ann Epidemiol*, 20(11), 797-803. doi:10.1016/j.annepidem.2010.05.012
- Bousquet, J., Van Cauwenberge, P., & Khaltaev, N. (2001). Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 108(5 Suppl), S147-334. doi:10.1067/mai.2001.118891
- Bousquet, J., Anto, J. M., Bachert, C., Baiardini, I., Bosnic-Anticevich, S., Walter Canonica, G., . . . Toppila-Salmi, S. (2020). Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primers*, 6(1), 95. doi:10.1038/s41572-020-00227-0
- Breiteneder, H., Peng, Y. Q., Agache, I., Diamant, Z., Eiwegger, T., Fokkens, W. J., . . . Akdis, C. A. (2020). Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. *Allergy*, 75(12), 3039-3068. doi:10.1111/all.14582
- Chen, M. L., Zhao, H., Huang, Q. P., & Xie, Z. F. (2018). Single nucleotide polymorphisms of IL-13 and CD14 genes in allergic rhinitis: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 275(6), 1491-1500. doi:10.1007/s00405-018-4975-7

Chen, X., Li, Y. Y., Zhang, W. Q., Zhang, W. M., & Zhou, H. (2016). House dust mite extract induces growth factor expression in nasal mucosa by activating the PI3K/Akt/HIF-1 α pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 469(4), 1055-1061. doi:10.1016/j.bbrc.2015.12.110

Chen, W., Zhang, Z., Zhang, S., Zhu, P., Ko, J. K., & Yung, K. K. (2021). MUC1: Structure, Function, and Clinic Application in Epithelial Cancers. *Int J Mol Sci*, 22(12). doi:10.3390/ijms22126567

Cheng, K. J., Bao, Y. Y., & Zhou, S. H. (2016). The role of hypoxia inducible factor in nasal inflammations. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 20(24), 5067-5076.

Chueh, H. W., Park, S. K., Hur, D. Y., & Bae, W. Y. (2015). Expression profile of ADAM10 and ADAM17 in allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 5(11), 1036-1041. doi:10.1002/alr.21614

Cingi, C., Muluk, N. B., Susaman, N., Küçükcan, N., Üçüncü, H., & Kar, M. (2021). The Score for Allergic Rhinitis study in Turkey, 2020.

Coombs RRA, and Gell PGH. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In Clinical Aspect of Immunology, 3rd ed. Gell PGH, Coombs RRA, and Lachman PJ (Eds). Oxford, U.K.: Blackwell Scientific Publications, 575-596, 1975.

Dávila, I., Mullol, J., Ferrer, M., Bartra, J., del Cuvillo, A., Montoro, J., . . . Valero, A. (2009). Genetic aspects of allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 19 Suppl 1, 25-31.

Dębińska, A., Danielewicz, H., Drabik-Chamerska, A., Kalita, D., & Boznański, A. (2019). Genetic polymorphisms in pattern recognition receptors are associated with allergic diseases through gene-gene interactions. *Adv Clin Exp Med*, 28(8), 1087-1094. doi:10.17219/acem/104538

Demirel, S. H., & Çetinkaya, S. J. S. T. D. (2014). Hipoksiyle İndüklenen Faktör-1: Hücrenin Hipoksiye Fizyolojik ve Patolojik Cevabı. 4(4), 171-177.

Dewitz, C., McEachern, E., Shin, S., Akong, K., Nagle, D. G., Broide, D. H., . . . Crotty Alexander, L. E. (2017). Hypoxia-inducible factor-1 α inhibition modulates airway hyperresponsiveness and nitric oxide levels in a BALB/c mouse model of asthma. *Clin Immunol*, 176, 94-99. doi:10.1016/j.clim.2017.01.002

Duman, H., Misirlioğlu, E. D., Giniş, T., & Bostancı, İ. J. Ç. D. (2010). Çocuklarda Alerjik Rinit. 10(2), 62-68.

Durmaz, E. (2013). B cell activation and antibody production B hücre aktivasyonu ve antikor üretimi.

Dykewicz, M. S., & Hamilos, D. L. (2010). Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*, 125(2 Suppl 2), S103-115. doi:10.1016/j.jaci.2009.12.989

Eguiluz-Gracia, I., Mathioudakis, A. G., Bartel, S., Vijverberg, S. J. H., Fuertes, E., Comberiati, P., . . . Hoffmann, B. (2020). The need for clean air: The way air pollution and climate change affect allergic rhinitis and asthma. *Allergy*, 75(9), 2170-2184. doi:10.1111/all.14177

Eraydın, A. U. (2010). *Alerjik ve nonalerjik rinitte tanısal testler*. Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Gao, Z., Rennie, D. C., & Senthilselvan, A. (2010). Allergic rhinitis and genetic

components: focus on Toll-like receptors (TLRs) gene polymorphism. *Appl Clin Genet*, 3, 109-120. doi:10.2147/tacg.S8380

García-Martín, E., Sánchez-Gómez, F. J., Amo, G., García Menaya, J., Cordobés, C., Ayuso, P., . . . Pérez-Sala, D. (2018). Asthma and allergic rhinitis associate with the rs2229542 variant that induces a p.Lys90Glu mutation and compromises AKR1B1 protein levels. *Hum Mutat*, 39(8), 1081-1091. doi:10.1002/humu.23548

Gladek, I., Ferdin, J., Horvat, S., Calin, G. A., & Kunej, T. (2017). HIF1A gene polymorphisms and human diseases: Graphical review of 97 association studies. *Genes Chromosomes Cancer*, 56(6), 439-452. doi:10.1002/gcc.22449

Gulen, F., Tanac, R., Altinoz, S., Berdeli, A., Zeyrek, D., Koksoy, H., & Demir, E. (2007). The Fc gammaRIIa polymorphism in Turkish children with asthma bronchial and allergic rhinitis. *Clin Biochem*, 40(5-6), 392-396. doi:10.1016/j.clinbiochem.2006.11.014

He, S., Chen, J. J. L. C. e. b. y. h. t. J. w. k. z. z. J. o. C. O., Head, & Surgery, N. (2017). Correlation between TLR4 gene polymorphisms and allergic rhinitis. 31(13), 991-994.

Hellings, P. W., Klimek, L., Cingi, C., Agache, I., Akdis, C., Bachert, C., . . . Fokkens, W. J. (2017). Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*, 72(11), 1657-1665. doi:10.1111/all.13200

Hirose, T., Smith, R. J., & Jetten, A. M. (1994). ROR gamma: the third member of ROR/RZR orphan receptor subfamily that is highly expressed in skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun*, 205(3), 1976-1983. doi:10.1006/bbrc.1994.2902

Hu, X., Fang, Y., Zheng, J., He, Y., Zan, X., Lin, S., . . . You, C. (2014). The association between HIF-1 α polymorphism and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Tumour Biol*, 35(2), 903-916. doi:10.1007/s13277-013-1160-x

Huang, L. E., Gu, J., Schau, M., & Bunn, H. F. (1998). Regulation of hypoxia-inducible factor 1 α is mediated by an O₂-dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(14), 7987-7992. doi:10.1073/pnas.95.14.7987

Huerta-Yepepe, S., Baay-Guzman, G. J., Bebenek, I. G., Hernandez-Pando, R., Vega, M. I., Chi, L., . . . Hankinson, O. (2011). Hypoxia inducible factor promotes murine allergic airway inflammation and is increased in asthma and rhinitis. *Allergy*, 66(7), 909-918. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02594.x

Izquierdo-Domínguez, A., Valero, A. L., & Mullol, J. (2013). Comparative analysis of allergic rhinitis in children and adults. *Curr Allergy Asthma Rep*, 13(2), 142-151. doi:10.1007/s11882-012-0331-y

Jaakkola, P., Mole, D. R., Tian, Y. M., Wilson, M. I., Gielbert, J., Gaskell, S. J., . . . Ratcliffe, P. J. (2001). Targeting of HIF- α to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation. *Science*, 292(5516), 468-472. doi:10.1126/science.1059796

Jang, T. Y., Park, C. S., Kim, K. S., Heo, M. J., & Kim, Y. H. (2014). Benzaldehyde suppresses murine allergic asthma and rhinitis. *Int Immunopharmacol*, 22(2), 444-450. doi:10.1016/j.intimp.2014.07.029

Johansson, S., Hourihane, J. B., Bousquet, J., Bruijnzeel-Koomen, C., Dreborg, S., Haahtela, T., . . . Van Cauwenberge, P. J. A. (2001). A revised nomenclature for allergy: an EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. 56(9), 813-824.

Jung, A. Y., Heo, M. J., & Kim, Y. H. (2017). Glucosamine has an antiallergic effect in mice with allergic asthma and rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 7(8), 763-769. doi:10.1002/alr.21967

Kakli, H. A., & Riley, T. D. (2016). Allergic Rhinitis. *Prim Care*, 43(3), 465-475. doi:10.1016/j.pop.2016.04.009

Kamura, T., Sato, S., Iwai, K., Czyzyk-Krzeska, M., Conaway, R. C., & Conaway, J. W. (2000). Activation of HIF1alpha ubiquitination by a reconstituted von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor complex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(19), 10430-10435. doi:10.1073/pnas.190332597

Kelchtermans, J., Chang, X., March, M. E., Mentch, F., Sleiman, P. M. A., & Hakonarson, H. (2021). HIF-1 α Pulmonary Phenotype Wide Association Study Unveils a Link to Inflammatory Airway Conditions. *Front Genet*, 12, 756645. doi:10.3389/fgene.2021.756645

Khalil, S. M., Bernstein, I., Kulaga, H., Gour, N., Rowan, N., Lajoie, S., & Lane, A. P. (2020). Interleukin 13 (IL-13) alters hypoxia-associated genes and upregulates CD73. *Int Forum Allergy Rhinol*, 10(9), 1096-1102. doi:10.1002/alr.22630

Kim, H. Y., Jeong, H. J., & Kim, H. M. (2018). Anti-allergic and anti-inflammatory effects of the Bcl-2 inhibitor ABT-737 on experimental allergic rhinitis models. *Eur J Pharmacol*, 833, 34-43. doi:10.1016/j.ejphar.2018.05.044

Krzywinska, E., & Stockmann, C. (2018). Hypoxia, Metabolism and Immune Cell Function. *Biomedicines*, 6(2). doi:10.3390/biomedicines6020056

Kurt, E., Metintas, S., Basyigit, I., Bulut, I., Coskun, E., Dabak, S., . . . Fuat Kalyoncu, A. (2009). Prevalence and Risk Factors of Allergies in Turkey (PARFAIT): results of a multicentre cross-sectional study in adults. *Eur Respir J*, 33(4), 724-733. doi:10.1183/09031936.00082207

Konac, E., Onen, H. I., Metindir, J., Alp, E., Biri, A. A., & Ekmekci, A. (2007). An investigation of relationships between hypoxia-inducible factor-1 alpha gene polymorphisms and ovarian, cervical and endometrial cancers. *Cancer Detect Prev*, 31(2), 102-109. doi:10.1016/j.cdp.2007.01.001

Lampalo, M., Jukic, I., Bingulac-Popovic, J., Marunica, I., Petlevski, R., Pavlisa, G., & Popovic-Grle, S. (2017). Polymorphism 4G/5G of the plasminogen activator inhibitor 1 gene as a risk factor for the development of allergic rhinitis symptoms in patients with asthma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 274(6), 2613-2619. doi:10.1007/s00405-017-4502-2

Lee, E., & Hong, S. J. (2019). Phenotypes of allergic diseases in children and their application in clinical situations. *Korean J Pediatr*, 62(9), 325-333. doi:10.3345/kjp.2018.07395

Lee, H. J., Jung, Y. H., Choi, G. E., Kim, J. S., Chae, C. W., & Han, H. J. (2019). Role of HIF1 α Regulatory Factors in Stem Cells. *Int J Stem Cells*, 12(1), 8-20. doi:10.15283/ijsc18109

Leonardi, A., Castegnaro, A., Valerio, A. L., & Lazzarini, D. (2015). Epidemiology of allergic conjunctivitis: clinical appearance and treatment patterns in a population-based study. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 15(5), 482-488. doi:10.1097/aci.0000000000000204

Li, P., Cao, L., & Han, X. (2017). Angiotensin-converting enzyme (ACE) I/D

polymorphism is a risk factor of allergic rhinitis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 63(8), 48-50. doi:10.14715/cmb/2017.63.8.11

Li, Z. P., Yin, L. L., Wang, H., & Liu, L. S. (2014). Association between promoter polymorphisms of interleukin-4 gene and allergic rhinitis risk: a meta-analysis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 34(3), 306-313. doi:10.1007/s11596-014-1275-3

Lin, W. P., Wang, X. J., Wang, C. R., Zhang, L. Q., Li, N., Wang, F. S., & Lin, J. H. (2013). Polymorphism in the hypoxia-inducible factor 1 α gene may confer susceptibility to LDD in Chinese cohort. *PLoS One*, 8(8), e73158. doi:10.1371/journal.pone.0073158

Liu, J., Zhang, X., Zhao, Y., & Wang, Y. J. P. o. (2020). The association between allergic rhinitis and sleep: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *15*(2), e0228533.

Liu, R., Chen, X., & Qi, J. (2018). Associations of TAP1 genetic polymorphisms with atopic diseases: asthma, rhinitis and dermatitis. *Oncotarget*, 9(2), 1553-1562. doi:10.18632/oncotarget.23458

Lu, J., Mold, C., Du Clos, T. W., & Sun, P. D. (2018). Pentraxins and Fc Receptor-Mediated Immune Responses. *Front Immunol*, 9, 2607. doi:10.3389/fimmu.2018.02607

Mastrorilli, C., Posa, D., Cipriani, F., & Caffarelli, C. (2016). Asthma and allergic rhinitis in childhood: what's new. *Pediatr Allergy Immunol*, 27(8), 795-803. doi:10.1111/pai.12681

Maxwell, P. H., Wiesener, M. S., Chang, G. W., Clifford, S. C., Vaux, E. C., Cockman, M. E., . . . Ratcliffe, P. J. (1999). The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature*, 399(6733), 271-275. doi:10.1038/20459

Melchiotti, R., Puan, K. J., Andiappan, A. K., Poh, T. Y., Starke, M., Zhuang, L., . . . Rotzschke, O. (2014). Genetic analysis of an allergic rhinitis cohort reveals an intercellular epistasis between FAM134B and CD39. *BMC Med Genet*, 15, 73. doi:10.1186/1471-2350-15-73

Meng, X., Grötsch, B., Luo, Y., Knaup, K. X., Wiesener, M. S., Chen, X. X., . . . Bozec, A. (2018). Hypoxia-inducible factor-1 α is a critical transcription factor for IL-10-producing B cells in autoimmune disease. *Nat Commun*, 9(1), 251. doi:10.1038/s41467-017-02683-x

Meng, Y., Wang, C., & Zhang, L. (2019). Recent developments and highlights in allergic rhinitis. *Allergy*, 74(12), 2320-2328. doi:10.1111/all.14067

Meng, Y., Wang, C., & Zhang, L. (2020). Advances and novel developments in allergic rhinitis. *Allergy*, 75(12), 3069-3076. doi:10.1111/all.14586

Mims, J. W. (2014). Epidemiology of allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 4 Suppl 2, S18-20. doi:10.1002/alr.21385

Min, Y. G. (2010). The pathophysiology, diagnosis and treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2(2), 65-76. doi:10.4168/aair.2010.2.2.65

Mo, J. H., Kim, J. H., Lim, D. J., & Kim, E. H. (2014). The role of hypoxia-inducible factor 1 α in allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*, 28(2), e100-106. doi:10.2500/ajra.2014.28.4025

- Naidu, R., Har, Y. C., & Taib, N. A. (2009). Associations between hypoxia-inducible factor-1alpha (HIF-1alpha) gene polymorphisms and risk of developing breast cancer. *Neoplasma*, 56(5), 441-447. doi:10.4149/neo_2009_05_441
- Nasiri, R., Amirzargar, A. A., Movahedi, M., Hirbod-Mobarakeh, A., Farhadi, E., Behniafard, N., . . . Rezaei, N. (2013). Single-nucleotide polymorphisms of TNFA and IL1 in allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 23(7), 455-461.
- Nava-Salazar, S., Sánchez-Rodríguez, E. N., Mendoza-Rodríguez, C. A., Moran, C., Romero-Arauz, J. F., & Cerbón, M. A. (2011). Polymorphisms in the hypoxia-inducible factor 1 alpha gene in Mexican patients with preeclampsia: A case-control study. *BMC Res Notes*, 4, 68. doi:10.1186/1756-0500-4-68
- Nilsson, D., Andiappan, A. K., Halldén, C., Tim, C. F., Säll, T., Wang de, Y., & Cardell, L. O. (2013). Poor reproducibility of allergic rhinitis SNP associations. *PLoS One*, 8(1), e53975. doi:10.1371/journal.pone.0053975
- Niu, Y., Wang, J., Li, Z., Yao, K., Wang, L., & Song, J. (2020). HIF1 α Deficiency in Dendritic Cells Attenuates Symptoms and Inflammatory Indicators of Allergic Rhinitis in a SIRT1-Dependent Manner. *Int Arch Allergy Immunol*, 181(8), 585-593. doi:10.1159/000506862
- Olson, N., Hristova, M., Heintz, N. H., Lounsbury, K. M., & van der Vliet, A. (2011). Activation of hypoxia-inducible factor-1 protects airway epithelium against oxidant-induced barrier dysfunction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 301(6), L993-L1002.
- Ozaydin, A., Akbas, F., Aksoy, F., Yildirim, Y. S., Demirhan, H., Karakurt, F., . . . Kanigur Sultuybek, G. (2014). Investigation of poly (ADP-ribose) polymerase-1 genetic variants as a possible risk for allergic rhinitis. *Genet Test Mol Biomarkers*, 18(1), 57-61. doi:10.1089/gtmb.2013.0363
- Ozbek, O. Y., Ataç, F. B., Ogus, E., & Ozbek, N. (2009). Plasminogen activator inhibitor-1 gene 4G/5G polymorphism in Turkish children with asthma and allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*, 30(1), 41-46. doi:10.2500/aap.2009.30.3183
- Paradowska-Gorycka, A., Stypinska, B., Pawlik, A., Haladyj, E., Romanowska-Próchnicka, K., & Olesinska, M. (2018). HIF-1A gene polymorphisms and its protein level in patients with rheumatoid arthritis: a case-control study. *Inflamm Res*, 67(5), 423-433. doi:10.1007/s00011-018-1134-y
- Pawankar, R., Mori, S., Ozu, C., & Kimura, S. (2011). Overview on the pathomechanisms of allergic rhinitis. *Asia Pac Allergy*, 1(3), 157-167. doi:10.5415/apallergy.2011.1.3.157
- Peng, Y., Chen, Z., Guan, W. J., Zhu, Z., Tan, K. S., Hong, H., . . . Wang, D. Y. (2018). Downregulation and Aberrant Localization of Forkhead Box J1 in Allergic Nasal Mucosa. *Int Arch Allergy Immunol*, 176(2), 115-123. doi:10.1159/000488014
- Pols, D. H., Wartna, J. B., Moed, H., van Alphen, E. I., Bohnen, A. M., & Bindels, P. J. (2016). Atopic dermatitis, asthma and allergic rhinitis in general practice and the open population: a systematic review. *Scand J Prim Health Care*, 34(2), 143-150. doi:10.3109/02813432.2016.1160629
- Roditi, R. E., Shin, J. J. J. C. a., & reports, a. (2018). The influence of age on the relationship between allergic rhinitis and otitis media. 18(12), 1-9.
- Roger, A., Basagana, M., Teniente-Serra, A., Depreux, N., Jurgens, Y., Padro, C., . . . Martinez-Caceres, E. M. (2018). Immunotherapy in Allergic Diseases. *Curr Pharm Des*,

24(11), 1174-1194. doi:10.2174/1381612824666180116094048

Sarnowski, C., Laprise, C., Malerba, G., Moffatt, M. F., Dizier, M. H., Morin, A., . . . Bouzigon, E. (2016). DNA methylation within melatonin receptor 1A (MTNR1A) mediates paternally transmitted genetic variant effect on asthma plus rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, 138(3), 748-753. doi:10.1016/j.jaci.2015.12.1341

Saravani, M., Rokni, M., Mehrbani, M., Amirkhosravi, A., Faramarz, S., Fatemi, I., . . . Nematollahi, M. H. (2019). The evaluation of VEGF and HIF-1 α gene polymorphisms and multiple sclerosis susceptibility. *J Gene Med*, 21(12), e3132. doi:10.1002/jgm.3132

Schumacker, P. T. (2005). Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). *Crit Care Med*, 33(12 Suppl), S423-425. doi:10.1097/01.ccm.0000191716.38566.e0

Seidman, M. D., Gurgel, R. K., Lin, S. Y., Schwartz, S. R., Baroody, F. M., Bonner, J. R., . . . Nnacheta, L. C. (2015). Clinical practice guideline: allergic rhinitis executive summary. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 152(2), 197-206. doi:10.1177/0194599814562166

Semenza, G. L. (1998). Hypoxia-inducible factor 1: master regulator of O₂ homeostasis. *Curr Opin Genet Dev*, 8(5), 588-594. doi:10.1016/s0959-437x(98)80016-6

Semenza, G. L. (2001). Hypoxia-inducible factor 1: oxygen homeostasis and disease pathophysiology. *Trends Mol Med*, 7(8), 345-350. doi:10.1016/s1471-4914(01)02090-1

Semenza, G. L. (2014). Oxygen sensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology. *Annu Rev Pathol*, 9, 47-71. doi:10.1146/annurev-pathol-012513-104720

Shirkani, A., Mansouri, A., Farid Hosseini, R., Jabbari Azad, F., Alsadat Mahmoudian, R., Montazer, M., . . . Gholamin, M. (2019). The Role of Interleukin-4 and 13 Gene Polymorphisms in Allergic Rhinitis: A Case Control Study. *Rep Biochem Mol Biol*, 8(2), 111-118.

Sin, B., & Togias, A. (2011). Pathophysiology of allergic and nonallergic rhinitis. *Proc Am Thorac Soc*, 8(1), 106-114. doi:10.1513/pats.201008-057RN

Sunay, F. B., Türkoğlu, S. A., & Köçkar, F. J. U. Ü. T. F. D. (2012). ADAMTS ailesi ve anti-angiogenetik ADAMTS1. 38(1), 49-56.

Sur, D. K. C., & Plesa, M. L. (2018). Chronic Nonallergic Rhinitis. *Am Fam Physician*, 98(3), 171-176.

Tekin, D., Dursun, A. D., & Xi, L. (2010). Hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) and cardioprotection. *Acta Pharmacologica Sinica*, 31(9), 1085-1094.

Testa, D., M, D. I. B., Nunziata, M., Cristofaro, G., Massaro, G., Marcuccio, G., & Motta, G. (2020). Allergic rhinitis and asthma assessment of risk factors in pediatric patients: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 129, 109759. doi:10.1016/j.ijporl.2019.109759

Tschopp, J. M., Sistek, D., Schindler, C., Leuenberger, P., Perruchoud, A. P., Wüthrich, B., . . . Brändli, O. (1998). Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Allergy*, 53(6), 608-613. doi:10.1111/j.1398-9995.1998.tb03937.x

Tuncer, A., & Yüksel, H. J. A. R. T. v. T. R. (2012). Üst Solunum Yolu Allerjileri

Çalışma Grubu.

Turner, P. J., & Kemp, A. S. (2012). Allergic rhinitis in children. *J Paediatr Child Health*, 48(4), 302-310. doi:10.1111/j.1440-1754.2010.01779.x

Uzzaman, A., & Cho, S. H. (2012). Chapter 28: Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc*, 33 Suppl 1, 96-99. doi:10.2500/aap.2012.33.3561

Vainrib, M., Golan, M., Amir, S., Dang, D. T., Dang, L. H., Bar-Shira, A., . . . Mabeesh, N. J. (2012). HIF1A C1772T polymorphism leads to HIF-1 α mRNA overexpression in prostate cancer patients. *Cancer Biol Ther*, 13(9), 720-726. doi:10.4161/cbt.20554

Valero, A., Ferrer, M., Sastre, J., Navarro, A. M., Monclús, L., Martí-Guadano, E., . . . Mullol, J. (2007). A new criterion by which to discriminate between patients with moderate allergic rhinitis and patients with severe allergic rhinitis based on the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma severity items. *J Allergy Clin Immunol*, 120(2), 359-365. doi:10.1016/j.jaci.2007.04.006

van Putten, J. P. M., & Strijbis, K. (2017). Transmembrane Mucins: Signaling Receptors at the Intersection of Inflammation and Cancer. *J Innate Immun*, 9(3), 281-299. doi:10.1159/000453594

Verschoor, D., & von Gunten, S. (2019). Allergy and Atopic Diseases: An Update on Experimental Evidence. *Int Arch Allergy Immunol*, 180(4), 235-243. doi:10.1159/000504439

Wang, L., Tang, Y., & Chen, Y. (2018). HIF1A gene rs10873142 polymorphism is associated with risk of chronic obstructive pulmonary disease in a Chinese Han population: a case-control study. *Biosci Rep*, 38(2). doi:10.1042/bsr20171309

Wang, X., Liu, C., Wu, L., & Zhu, S. (2016). Potent ameliorating effect of Hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) antagonist YC-1 on combined allergic rhinitis and asthma syndrome (CARAS) in Rats. *Eur J Pharmacol*, 788, 343-350. doi:10.1016/j.ejphar.2016.07.040

Wei, P. C., Tong, L., & Li, R. (2018). [Effect of RORC inhibitor on HIF-1 α and VEGF in nasal mucosa of allergic rhinitis of mice]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 53(10), 751-756. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2018.10.007

Weiland, S. K., Björkstén, B., Brunekreef, B., Cookson, W. O., von Mutius, E., & Strachan, D. P. (2004). Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J*, 24(3), 406-412. doi:10.1183/09031936.04.00090303

Wheatley, L. M., & Togias, A. (2015). Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med*, 372(5), 456-463. doi:10.1056/NEJMc1412282

Wise, S. K., Lin, S. Y., Toskala, E., Orlandi, R. R., Akdis, C. A., Alt, J. A., . . . Zacharek, M. (2018). International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 8(2), 108-352. doi:10.1002/alr.22073

Xia, Y., Choi, H.-K., & Lee, K. J. E. j. o. m. c. (2012). Recent advances in hypoxia-inducible factor (HIF)-1 inhibitors. 49, 24-40.

Xu, J., Xu, L., Li, L., You, Q., & Cha, L. (2013). HIF-1 α C1772T polymorphism and gastrointestinal tract cancer risk: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Genet Test Mol Biomarkers*, 17(12), 918-925. doi:10.1089/gtmb.2013.0325

Xu, Y., & Zhang, J. X. (2015). ADAM33 polymorphisms and susceptibility to allergic rhinitis: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 272(3), 597-605. doi:10.1007/s00405-014-3130-3

Yan, Q., Chen, P., Wang, S., Liu, N., Zhao, P., & Gu, A. (2014). Association between HIF-1 α C1772T/G1790A polymorphisms and cancer susceptibility: an updated systematic review and meta-analysis based on 40 case-control studies. *BMC Cancer*, 14, 950. doi:10.1186/1471-2407-14-950

Ye, Y., Wang, M., Hu, S., Shi, Y., Zhang, X., Zhou, Y., . . . Zong, H. (2014). Hypoxia-inducible factor-1 α C1772T polymorphism and cancer risk: a meta-analysis including 18,334 subjects. *Cancer Invest*, 32(4), 126-135. doi:10.3109/07357907.2014.883527

Yilmaz, I., Atac, F. B., Erkan, A. N., Verdi, H., Cagici, C. A., Aslan, S., . . . Ozluoglu, L. N. (2006). No difference in polymorphism frequency in a Turkish population with allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol*, 126(10), 1110-1111. doi:10.1080/00016480600702142

Yorgancıoğlu, A. A., Gemicioğlu, B., Cingi, C., Kalaycı, Ö., Kalyoncu, A. F., Bachert, C., . . . Bousquet, J. (2020). ARIA 2019, Allerjik Rinite Tedavi Yaklaşımı-Türkiye. *Turk Thorac J*, 21(2), 122-133. doi:10.5152/TurkThoracJ.2019.19084

Yu, W., Freeland, D. M. H., & Nadeau, K. C. (2016). Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*, 16(12), 751-765. doi:10.1038/nri.2016.111

Yu, Z., Wang, Y., Hu, X., Xu, H., Han, M., Zhang, J., . . . Li, H. (2020). Overexpression of hypoxia-inducible factor 1 α is associated with neutrophilic inflammation in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Auris Nasus Larynx*, 47(3), 401-409. doi:10.1016/j.anl.2019.09.011

Yu, Z. G., Wang, B. Z., & Cheng, Z. Z. (2017). The association of genetic polymorphisms of hypoxia inducible factor-1 alpha and vascular endothelial growth factor with increased risk of chronic obstructive pulmonary disease: A case-control study. *Kaohsiung J Med Sci*, 33(9), 433-441. doi:10.1016/j.kjms.2017.05.014

Zeyrek, D., Tanac, R., Altinoz, S., Berdeli, A., Gulen, F., Koksoy, H., & Demir, E. (2008). FcgammaRIIIa-V/F 158 polymorphism in Turkish children with asthma bronchiale and allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol*, 19(1), 20-24. doi:10.1111/j.1399-3038.2007.00553.x

Zhang, G., Zhang, D., Shi, W., Sun, P., & Lin, P. (2017). The Impact of FOXP3 Polymorphism on the Risk of Allergic Rhinitis: A Meta-Analysis. *Ann Hum Genet*, 81(6), 284-291. doi:10.1111/ahg.12205

Zhang, Z., Yao, L., Yang, J., Wang, Z., & Du, G. (2018). PI3K/Akt and HIF-1 signaling pathway in hypoxia-ischemia (Review). *Mol Med Rep*, 18(4), 3547-3554. doi:10.3892/mmr.2018.9375

Zhang, Y., Li, J., Zhao, Y., Wang, C., & Zhang, L. (2019). Identification of rare variants of allergic rhinitis based on whole genome sequencing and gene expression profiling: A preliminary investigation in four families. *World Allergy Organ J*, 12(6), 100038. doi:10.1016/j.waojou.2019.100038

Zhao, N., Liu, H. J., Sun, Y. Y., & Li, Y. Z. (2016). Role of interleukin-6 polymorphisms in the development of allergic rhinitis. *Genet Mol Res*, 15(1).

doi:10.4238/gmr.15016987

Zheng, L., Li, X., Song, Q., Hou, C., Chen, X., & Li, B. (2019). PAI-1 Gene Polymorphism Was Associated with an Increased Risk of Allergic Diseases: Evidence from a Meta-Analysis of 14 Case-Control Studies. *Int Arch Allergy Immunol*, 180(4), 255-263. doi:10.1159/000502522

Zhou, H., Chen, X., Zhang, W. M., Zhu, L. P., & Cheng, L. (2012). HIF-1 α inhibition reduces nasal inflammation in a murine allergic rhinitis model. *PLoS One*, 7(11), e48618. doi:10.1371/journal.pone.0048618

Zhou, L. B., Zheng, Y. M., Liao, W. J., Song, L. J., Meng, X., Gong, X., . . . Zhang, X. W. (2019). MUC1 deficiency promotes nasal epithelial barrier dysfunction in subjects with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, 144(6), 1716-1719.e1715. doi:10.1016/j.jaci.2019.07.042

Zhu, X. J., Lu, M. P., Chen, R. X., Bu, D. Y., Zhu, L. P., Wang, M. L., . . . Cheng, L. (2020). Polymorphism -509C/T in TGFB1 Promoter Is Associated With Increased Risk and Severity of Persistent Allergic Rhinitis in a Chinese Population. *Am J Rhinol Allergy*, 34(5), 597-603. doi:10.1177/1945892420913441

7. EKLER

EK-1: Etik Kurul Onayı



T.C.
ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: 10354421-2021/11-03
Konu: Etik Kurul Kararı

23/06/2021

Üniversitemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (ALKÜ-KAEK)'na yapmış olduğunuz **“Allerjik Rinitli Olgularda H1F1A Geni Polimorfizmlerinin Araştırılması”** isimli başvurunuz incelenmiş olup 23/06/2021 tarihli ve 11-03 numaralı etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.



T.C.
ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (ALKÜ-KAEK) KARARI

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Durkadin DEMİR EKŞİ
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Allerjik Rinitli Olgularda H1F1A Geni Polimorfizmlerinin Araştırılması
DESTEKLEYİCİ	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 11-03	Tarih: 23/06/21
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacının/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. - Çalışmanın sonucunu Etik Kurulumuza bildirmeniz önemle rica olunur.	

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı: Bünyamin YAŞAR

Eğitim ve Mesleki Geçmişi:

2002, Menderes İlkokulu. Alanya.

2010, Mustafa Mürüvvet Alaattinoğlu Anadolu Lisesi. Alanya.

2015, Gümüşhane üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Genetik ve Biyomühendislik Bölümü. Lisans, Gümüşhane.

2017, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji ABD. Stajyer araştırmacı. Antalya.

2018, Bilkent Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik ABD. Güre Laboratuvarın'da stajyer araştırmacı. Ankara.

2018, İmaretçioğlu Fason İlaç Üretim tesisinde stajyer mühendis. Samsun.

2019, Doruk Altuğ Ltd. Şti'de müdür. Alanya.

2020, Alaaddin Keykubat Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Moleküler Tıp Yüksek Lisans. Alanya.

Yayınları ve Bilimsel/Sanatsal Faaliyetleri:

2021, BAP 2021-04-01-LTP-2 ‘‘Alerjik Rinitli Olgularda *HIF1A* Geni Polimorfizmlerinin Araştırılması’’ Araştırmacı. Alanya.