ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ALERJİK RİNİTLİ TOPLAM IGE İLE SİTOKİNLER (IL-4, IL-5,IL-13) ARASINDAKİ İLİŞKİ

Alaq Kareem Jawad KINANAH

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇANKIRI
2021

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Alaq Kareem Jawad KINANAH tarafından hazırlanan **"Allerjik Rinitli Hastalarda Toplam İge ile Sitokinler (IL-4, IL-5, IL-13) Arasındaki İlişki"** adlı tez çalışması //2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Moleküler Biyoloji Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Dr. Öğr. Üyesi Pınar ARSLAN

Eş Danışman : Dr. Öğr. Üyesi Suaad Almas BRAKHAS

Jüri Üyeleri :

Başkan : Prof. Dr. Seçil AKILLI ŞİMŞEK
Biyoloji Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Selin ÖZKAN KOTİLOĞLU
Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı
Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Pınar ARSLAN
Biyoloji Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. İbrahim ÇİFTÇİ

Enstitü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum "**Allerjik Rinitli Hastalarda Toplam İge ile Sitokinler (IL-4, IL-5, IL-13) Arasındaki İlişki**" konulu 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, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan "Bilimsel İntihal Tespit Programı"yla tarandığını, "intihal içermediğini" beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim (20/12/2021).

Alaq Kareem Jawad KINANAH

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

ALLERJİK RİNİTLİ HASTALARDA TOPLAM İGE İLE SİTOKİNLER (IL-4, IL-5, IL-13) ARASINDAKİ İLİŞKİ

Alaq Kareem Jawad KINANAH

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Pınar ARSLAN
Eş Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Suaad Almas BRAKHAS

Alerjik rinit, genetik ve çevresel sorunların birlikte patogeneze katkıda bulunduğu karmaşık durumlardır. İmmünolojideki kredilere rağmen, alerjik rinit yetişkinlerin yaklaşık %30'unu ve çocukların %40'ını hareket ettirerek hala önemli bir sağlık sorunu olarak kalmaktadır. İnterlökin IL-4, IL-5 ve IL-13'ü sayan T yardımcı 2 (Th2) hücre kaynaklı sitokinlerin, alerjik rinit (AR) iltihabına neden olmada önemli roller oynadığı bilinmektedir. Th2 hücre aracılı alerjik inflamasyona ek olarak, mast hücrelerinin İmmünoglobulin E'ye (IgE) bağımlı aktivasyonunun alerjik rinit patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmektedir. Bu çalışmanın amacı alerjik rinitli hastalarda total IgE ile sitokinler (IL-4, IL-5 ve IL-13) arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemektir. Bu çalışmada, aynı yaş aralığındaki deney grubundaki 100 alerjik rinitli hastada ve kontrol grubundaki 50 sağlıklı gönüllüde total IgE ve Th2 sitokinleri arasındaki ilişki araştırıldı. Alerjik rinit sırasında Total IgE değerinin arttığı, spesifik IgE testinde sağlıklı katılımcıların tamamının olumsuz sonuç verdiği, deney grubundaki 100 hastanın 51'inin olumlu, 49'unun ise olumsuz sonuç verdiği belirlendi. Hastalıkların erken evrelerinde pozitif sonuç olarak görülen seroloji testinde, IgE ile ilişkili aktivasyonun alerjik rinit için iyi bir belirteç olduğu ileri sürülebilir.

2021, 32 sayfa

ANAHTAR KELİMELER: Toplam immunoglobulin E, Alerjik rinit, Sitokinler(IL-4, IL-5, IL-13)

ABSTRACT

Master of Science Thesis

THE RELATIONSHIP BETWEEN TOTAL IGE AND CYTOKINS (IL-4, IL-5, IL-13) IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS

Alaq Kareem Jawad KINANAH

Çankırı Karatekin University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Advisor: Asst. Prof. Dr. Pınar ARSLAN
Co-Advisor: Asst. Prof. Dr. Suaad Almas BRAKHAS

Allergic rhinitis are complex circumstances in which together genetic and environmental issues contribute to the pathogenesis. Despite loans in immunology, allergic rhinitis still leftovers a major health problem, moving approximately 30% of adults and 40% of children. T helper 2 (Th2) cell-derived cytokines, counting interleukin IL -4, IL-5 and IL-13, are known to play significant roles in causing the inflammation of allergic rhinitis (AR). In adding to Th2 cell-mediated allergic inflammation, it is suggested that Immunoglobulin E (IgE)-dependent activation of mast cells plays a role in the pathogenesis of allergic rhinitis. The aim of this study is to determine whether there is a correlation between total IgE and cytokines (IL-4, IL-5 and IL-13) in patients with allergic rhinitis. In this study, the relationship between total IgE and Th2 cytokines was investigated in 100 allergic rhinitis patients in the experimental group and 50 healthy subjects in the control group in the same age range. During allergic rhinitis, it was determined that the Total IgE value increased, all of the healthy participants gave negative results in the specific IgE test, 51 of 100 patients in the experimental group gave positive results, and 49 of them gave negative results. In the serology test, which is seen as a positive result in the early stage of the diseases, it can be suggested that IgE-related activation is a good marker for allergic rhinitis.

2021, 32 pages

Keywords: Total immunoglobulin E, Allergic rhinitis, Cytokines (IL-4, IL-5, IL-13)

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Hayatımdaki tüm zorluklara benimle göğüs geren, hayatımın her aşamasında bana destek olan en değerli insanlar, babam ve annem, bana yakın ilgileri ile rehberlik eden, kullandığı her kelimenin önemini asla unutmayacağım. ve işime her aşamasında öneri, her zaman, yardım her türlü yedek vermedi bana destek ve o hayatıma eklenen kullanılan her kelimenin olduğu, büyük bir anlayış benim danışman değerli Dr. Öğr. Üyesi Pınar ARSLAN ve Dr. Öğr. Üyesi Suaad Almas BRAKHAS'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Alaq Kareem Jawad KINANAH
Çankırı, Aralık 2021

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **i**
ABSTRACT ..... **ii**
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR ..... **iii**
İÇİNDEKİLER ..... **iv**
SİMGELER DİZİNİ ..... **v**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vii**
ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **viii**
1. GİRİŞ **1**
2. LİTERATÜR ÖZETİ **3**
2.1 Alerjik Rinit **3**
2.2 İmmünoglobulin E (IgE) ve İnterlökinler **4**
3. MATERYAL VE METOT **8**
3.1 Çalışma Tasarımı **8**
3.1.1 Hasta seçimi ve örnek toplama **8**
3.1.2 IgE seviyesi **9**
3.2 Test Prosedürü **10**
3.2.1 Test prensibi **11**
3.2.2 Sonuçların hesaplanması **11**
3.2.3 Spesifik IgE testi **12**
3.2.4 Sitokin ölçümleri **12**
3.3 İstatistiksel Analiz **14**
4. BULGULAR VE TARTIŞMA **15**
4.1 Spesifik IgE ve Toplam IgE Sonuçları **16**
4.2 Sitokin Düzeyleri **19**
5. SONUÇ VE ÖNERİLER **26**
KAYNAKLAR **27**
ÖZGEÇMİŞ **32**

SİMGELER DİZİNİ

°C	Santigrat
µL	Mikrolitre
mg	Miligram
mL	Mililitre
ng	Nanogram
nm	Nanometre

KISALTMALAR DİZİNİ

AD	Kuyulara adropin
AR	Alerjik rinit
CBA	Tam kan sayımı
CD	Farklılaşma kümesi
ELISA	Enzime bağlı immünosorbent testi
IFN	İnterferon-Γ
IgE	İmmünoglobulin E
IL-4	İnterlökin-4
IL-5	İnterlökin-5
IL-13	İnterlökin-13
OD	Ordinatın değeri
RAST	Radyoalergosorbent testi
Th2	T yardımcı 2

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1 IgE'nin standart eğrisi 12
Şekil 4.1 Kontrol grubu bireylerinde spesifik ve toplam IgE değerlerinin yaşa göre dağılımı 16
Şekil 4.2 Kontrol grubu bireylerinde spesifik ve total IgE değerlerinin cinsiyete göre dağılımı 17
Şekil 4.3 Deney grubu bireylerinde spesifik ve toplam IgE değerlerinin yaşa göre dağılımı 18
Şekil 4.4 Deney grubu bireylerinde spesifik ve total IgE değerlerinin cinsiyete göre dağılımı 18
Şekil 4.5 Kontrol grubu bireylerinde IL-4 seviyelerinin yaşa göre dağılımı 20
Şekil 4.6 Kontrol grubu bireylerinde IL-5 seviyelerinin yaşa göre dağılımı 20
Şekil 4.7 Kontrol grubu bireylerinde IL-4 seviyelerinin yaşa göre dağılımı 21
Şekil 4.8 Deney grubu bireylerinde IL-4 seviyelerinin yaşa göre dağılımı 21
Şekil 4.9 Deney grubu bireylerinde IL-5 seviyelerinin yaşa göre dağılımı 22
Şekil 4.10 Deney grubu bireylerinde IL-4 seviyelerinin yaşa göre dağılımı 22
Şekil 4.11 Kontrol grubu bireylerinde IL-4, IL-5 ve IL-13 seviyelerinin cinsiyetlere göre dağılımı 23
Şekil 4.12 Deney grubu bireylerinde IL-4, IL-5 ve IL-13 seviyelerinin cinsiyetlere göre dağılımı 24

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 Bazı önemli sitokinlerin özellikleri (Lydyard et al. 2013).....6
Çizelge 3.1 Standart çözeltilerin seyreltilmesi için izlenilen prosedür.....10
Çizelge 4.1 Deney ve kontrol grubu sonuçlarının karşılaştırılması (ortalama ±sd).....24

1. GİRİŞ

Alerjik rinit (AR) gibi kronik inflamatuar hastalıklar, bakteriyel veya viral kaynaklı bir hastalık olarak bilinen serumda spesifik immunoglobulin E (IgE) yükseklikleri ile belirlenen IgE aracılı atopik bir hastalıktır. Sulu rinore, burun tıkanıklığı, burunda isteksizlik ve hapşırma gibi dört temel belirti ile damgalanır (Min 2010). Immünoloji alanındaki gelişmelere rağmen AR, yetişkinlerde %30 ve çocuklarda %40 oranında görülen bir sağlık sorunudur (Brożek *et al.* 2010).

İmmünolojide T yardımcı hücrelerinin (Th) otoimmünite ve immunoglobulin (Ig) üretimi ile ilişkisi bulunmaktadır. Bu hücrelerden Th2, IgE üretimini sağlarken alerji ile de ilişkilidir. Th2 organizma içinde yüksek oranda bulunması durumunda IgE üretiminde artış ve alerjik hastalıkların ortaya çıktığı görülmektektedir (Akkoç vd. 2011).

Bağışıklık sistemi içinde görevli bir diğer etken sitokinler olup hem doğal hem de edinsel bağışıklık mekanizmaları içerisinde bağışıklık cevabını düzenleyen ve aracılık eden bir yapıya sahip protein yapılı hormonlardır (Akdis *et al.* 2016). Sitokinler, sağlık ve bozuklukta çok çeşitli özelliklere sahip olan, bağışıklık düzenleyici moleküllerin sayısız organizasyonunu oluşturur. Başlangıçta lenfatik başlangıçlı olduğu keşfedilmesine rağmen, günümüzde bağışıklık, iskelet ve organa özgü birçok sıra dışı hareketli tür tarafından üretildiği bilinmektedir. Alerjik, kışkırtıcı ve otoimmün hastalıklarda muhtemelen tehlikeli yanıtlara ek olarak, ateş ve şok yanıtlarını düzenlerler (Ying *et al.* 2008; Lloyd 2010). İnterlökinler (IL), ise sitokinlerden bir grup olup B ve T lenfositleri tarafından sentezlenen gelişme ve farklılaşma düzenleme mekanizmalarında rol oynar (Akyol 1994). Th2 hücreleri IgE dışında IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 türevli interlökinleri de üretmektedir. Bu faktörler, alerjen durumunda meydana gelen IgE üretimi ile ilişkilidirler (Akdis *et al.* 2016). IL-4 ve IL-13, astımda alerjik duyarlılığın büyümesi ve alerjik tahriş patolojisinin her birinde yaygın olarak tanınan sitokinlerdendir. Bununla birlikte, bronşiyal astımın inflamatuar yanıtları, Th2 sitokinlerin aşırı ekspresyonundan daha karmaşıktır (Ying *et al.* 2008).

Alerjik durumlardaki hastalarda anti-IgE antikoru ile ilgili uygulanan tedavi sonucunda antikor miktarının alerjen tedavisi takibinde incelenecek bir biyolojik parametrenin olduğu birçok çalışma vardır (Kuehr *et al.* 2002; Chervinsky *et al.* 2003). Ancak bu parametre dışında bağışıklık sistemi içindeki moleküllerin de takibinin yapılması gerekmektedir. Bu amaçla, anti-IgE veya IgE molekülü ile sitokinler arasındaki ilişkinin incelendiği birçok klinik deneysel çalışmalar vardır (Kopp *et al.* 2002; 2003).

Bu tez çalışmasında, Irak Alerji İhtisas Merkezi Laboratuvarı'nda klinik olarak alerjik rinit teşhisi konan kişilerden alınan örneklerde IgE ile interlökinlerin (IL-4, IL-5 ve IL-13) arasındaki ilişkinin saptanması amaçlanmıştır.

2. LİTERATÜR ÖZETİ

2.1 Alerjik Rinit

Saman nezlesi olarak da bilinen alerjik rinit, bağışıklık sisteminde havadaki alerjenlere karşı meydana gelen bir tür rinittir. Belirti ve bulgular burun akıntısı veya tıkalı bir burun deliği, hapşırma, kızarıklık, gözlerde sulanma, kaşıntı ve şişmeyi kapsar. Burun sıvısı genellikle renksizdir (Dykewicz and Hamilos 2010; Wheatley and Togias 2015). AR sürecinde davranışsal belirtiler de olabilir. Burun ile kaynaklı durumlarda meydana gelen rahatsızlığı gidermek için insanlar avuçlarıyla burnunu ovalayabilirler. Bu, "burun selamı" veya "alerjik selam" olarak kabul edilir. Bu, genellikle "enine burun kıvrımı" olarak da bahsedilen bir kırışıklığa neden olabilir ve yeterince tekrarlanırsa kalıcı bir malformasyon oluşumuna neden olur (Finkel and Pray 2005).

AR genellikle polen, evcil hayvan kılı, kir veya küf içeren çevresel alerjenlerden kaynaklanır. Hem genetik hem de ekolojik maruziyet, aşırı duyarlı reaksiyonların gelişmesine katkıda bulunur (Dykewicz and Hamilos 2010; Wheatley and Togias 2015). Alerjik rinite zemin hazırlayan sorunlar arasında egzama (atopik dermatit) ve astım yer almaktadır. Atopik üçlü olarak adlandırılan bu üç durum sıklıkla birlikte ortaya çıkabilir (Ying *et al.* 1997).

Alerjik rinit döngüsel, tekrarlayan veya sporadik olabilir. Döngüsel duyarlı rinit, özellikle polen dönemleri boyunca ortaya çıkar. Genellikle 6 yaşından büyük çocuklarda gözlenmez. AR, yıl boyunca da meydana gelebilir. Bu tür hassas rinit küçük çocuklarda daha yaygındır. Ayrıca AR, hafif sporadik, orta derecede sporadik, hafif inatçı ve orta derecede inatçı olarak da gizli olabilir. Sporadik alerjik rinit, semptomların haftada <4 gün veya <4 ardışık hafta içinde ortaya çıkmasıdır. İnatçı alerjik rinit, > 4 gün/hafta ve > 4 ardışık hafta endikasyonlarının ortaya çıkmasıdır. Hafif belirtilerde normal uyku düzeni devam ederken, günlük rutin bozulmaz. İnatçı belirtilerde uyku sorunu, günlük işlerde, okulda veya iş düzeninde bozukluk meydana gelir (Bousquet *et al.* 2008).

AR teşhisinde diğer alerji tespitlerinde kullanılan metodlardan deri prick testi, radyoaktif kan testi (RAST), intradermal aşırı duyarlılık testi kullanılabilir (Rondón *et al.* 2010). AR tanısı ile birlikte AR'ye neden olan etmenlerin belirlenmesi kişinin alerjenlere karşı korunmasını da sağlar (Nasser *et al.* 2010).

AR tedavisinde çeşitli yöntemler vardır. Antihistaminikler, hapşırma, burun akıntısı, konjonktivit ve kaşıntı gibi endikasyonları durdurmak için kullanılır. Özellikle döngüsel alerjik rinit için, alerjen ile temastan önce bir oral antihistaminik almak en iyisidir. Nazal antihistaminikler ise temas durumundan sonra 15 dakika içinde alınmalıdır (Nasser *et al.* 2010). Oftalmik antihistaminikler (örneğin göz damlacıkları prosedüründe azelastin ve ketotifen) konjonktivit için kullanılır, ancak burun içi prosedürler çoğunlukla hapşırma, burun akıntısı ve burun kaşıntısı için kullanılır (Dipiro *et al.* 2014). Oral antihistaminikler, hafif aralıklı endikasyonlarla seyrek kullanım için uygundur (Sur and Plesa 2015). Bir diğer tedavi yöntemi olan intranazal kortikosteroidler, hapşırma, burun deliği akıntısı, gibi burun ile ilgili endikasyonları manipüle etmek için kullanılır. Etki etmesi birkaç gün sürer ve bu nedenle iyileşme sonuçları yıllar içinde arttığı için birçok hafta boyunca sürekli olarak uygulama yapılması gerekir (Sur and Plesa 2015). Antihistaminikler ve steroidlerin yanı sıra kullanılabilecek diğer önlemler şunları içerir: dekonjestanlar, kromolin, lökotrien reseptör rakipleri ve nazal irrigasyon gibi farmakolojik olmayan tedavilerdir (Baroody *et al.* 2011; Head *et al.* 2018).

2.2 İmmünoglobulin E (IgE) ve İnterlökinler

İmmünoglobulin E (IgE), alerjik rinit ile birlikte hastalıklarda alerjik durumlarda ortaya çıkmaktadır. IgE'nin işlevi özellikle erken düzey reaksiyonda belirgindir, ancak ek olarak ileri evre alerjik tepkilerde de rol oynar (Baroody *et al.* 2011). IgE, mast hücreleri ve bazofillerde eksprese edilebilen aşırı empati reseptörlerine (FcyRI) ve hematopoietik hücreler, monositlerden, dendritik hücreler (DC'ler), lenfosit ve eozinofil hücrelerinde meydana gelmektedir (Flack *et al.* 2010).

IgE molekülü, hümoral bağışıklık sistemi içindeki beş immünoglobulinden biridir ve 1967'de Ishizaka tarafından tanınmıştır. Plazma IgE seviyeleri, diğer immünoglobulin

sınıflarına kıyasla en düşüktür. Alerjik olmayan kişilerde, plazmadaki IgE, plazma IgG'sininkinden 10.000 ila 50.000 kat azalır (IgE 50-300 ng/mL'ye karşı IgG 10 mg/mL). Her ne kadar IgE moleküllerinin 1/2'si solunum ve gastrointestinal mukozayı içeren dokularda ve başta mast hücreleri olmak üzere hücrelerde oluşsa da ani alerji reaksiyonları ve alerjik enflamasyonda seviyesi hızla yükselmektedir (Ishizaka and Ishizaka 1967; Sutton and Gould 1993).

Bağışıklık sistemi içinde immünoglobülinler dışında bulunan diğer moleküllerden birisi sitokinlerdir. Bir uyarana karşı immün system hücreleri ve immün system dışındaki hücreler tarafından sentezlenen düşük ağırlıklı bu moleküller organizmada farklı biyolojik olaylar üzerinde etkinlik gösterirler. Sınıflandırılması üretilen hücre çeşitlerine göredir: monosit ve makrofajdan üretilenler monokin olarak gruplandırılırken lenfositler tarafından üretilenler lenfokinler olarak ayrılırlar. Ayrıca her iki sınıfı oluşturan hücrelerden üretilen sitokinler interlökin (IL) adını alır. Bu üç sınıf dışında kalan sitokinler organizma tarafından bazı özel durumlarda üretilen kemokinler ve interferonlardır. Kemokinler, küçük heparin bağlayıcı moleküller olup enfeksiyöz durumlarında ortaya çıkarken interferonlar (IFN) viral enfeksiyöz durumunda çeşitli hücrelerden üretilen sitokinlerdir (Lydyard *et al.* 2013).

İnterlökinler, lenfosit, monosit ve makrofaj hücreleri tarafından üretilen sitokinlerdir. Yaklaşık 35 adet olan interlökinlerden en iyi tanımlanan birkaç tanesi Çizelge 1'de gösterilmiştir. Genel anlamda, interlökinler lenfositlerin üreme faktörleri veya bağışıklıkta cevabın etkinliğini belirleyen hücrelerdir. Organizmanın bir etken ile uyarılması sonucunda harekete geçen bağışıklık sisteminde Th2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 üretimini harekete geçirmektedir. Bu esnada, IgG2, IgA veya IgE'ye IG sınıf dönüşümleri de indüklenir (Lydyard *et al.* 2013).

Çizelge 2.1 Bazı önemli sitokinlerin özellikleri (Lydyard *et al.* 2013)

Sitokinler	Meydana geldiği yer	Özellikleri
IL-1	Makrofaj hücreleri	Vaskuler endotelyumu aktive eder. Doku yıkımı, efektör hücre girişi artımı, ateş ve lenfosit aktivasyonu ve CRP gibi akut faz proteinlerini aktive eder.
IL-3	T lenfositler ve timik hücreler	Hemopöetik hücrelerin oluşumu sırasında çoğalma ve farklılaşmayı uyarır.
IL-4	Mast ve Th2 hücreleri	B lenfosit aktivasyonu, B lenfosit çoğalması, Th2 IgE cevap uyarımını sağlama ve Th1 cevaplarını inhibe eder.
IL-5	Mast ve Th2 hücreleri	Eozinofil üreme ve farklılaşması, B lenfosit aktivasyonu ve IgA cevap uyarımını sağlar.
IL-6	Makrofaj ve Th2 hücreleri	Lenfosit aktivasyonunu, ateş ve akut faz proteinlerinin salgılanmasını uyarır.
IL-10	Th2 lenfositleri ve makrofaj hücreleri	B lenfosit aktivasyonunu uyarır. Makrofaj aktivesini, Th2 hücrelerini baskılar. Th1 cevaplarını durdurur.
IL-12	B lenfositleri ve makrofaj hücreleri	Th1 lenfositlerini uyarır. Th2 cevaplarını durdurur.
IFN-α	Makrofaj ve T lenfosit hücreleri	Vasküler endotelyumu aktive eder. Damar geçirgenliğini artırır. Ateş, şok ve metabolit hareketini artırır.
IFN-ϒ	Th1 lenfositleri	Makrofajları aktive eder. Th1 hücrelerini uyarır. Th2 cevaplarını durdurur.

IgE molekülünün alerjik enflamatuar yanıttaki rolü göz önüne alındığında, seviyelerini düşürmek veya eylemlerini engellemek, alerjik durumların tedavisi üzerinde büyük bir etkiye sahip olabilir. IgE sentezini düzenlemeye yönelik olası yaklaşımlar arasında, dolaşımdaki serbest IgE molekülünün doğrudan hedeflenmesi, IgE transkripsiyon faktörlerinin bloke edilmesi, anahtar sitokinlerin (IL-4, IL-13) inhibe edilmesi ve IgE reseptörlerinin hedeflenmesi yer alır. IgE'ye yönelik insanlaştırılmış, monoklonal bir antikor olan Omalizumab geliştirilmiştir ve orta ila şiddetli inatçı alerjik astımda klinik kullanım için şu anda onaylanmıştır. Ek olarak, primatize edilmiş bir anti-CD23 monoklonal antikoru (IDEC-152) geliştirilmiş ve son zamanlarda insanlarda güvenli olduğu gösterilmiştir (Rosenwasser *et al.* 2003).

Burun içi kortikosteroidler alerjik rinit için en etkili farmakoterapidir. Mevsimsel allerjen maruziyeti sırasında nazal mukozaya eozinofil infiltrasyonunu azaltır. Bu, nazal sıvıda veya in situ hibridizasyonla mRNA seviyesinde tespit edildiği gibi, lokal mukozal IL-5'i baskılama yeteneklerinden kaynaklanıyor olabilir. İntranazal kortikosteroidler ayrıca nazal alerjen yüklemesinden sonra IL-4, IL-5 ve IL-13 artışlarını inhibe eder ve IL-4 ve eotaksin 'de mevsimsel artışları önler. Nazal mukozaya mevsimsel nötrofil infiltrasyonu ve IFNγ, IL-1β ve TNFα dahil enflamatuvar veya Th1 sitokinleri üzerinde daha az belirgin etkiye sahip oldukları görülmektedir. Bununla birlikte, topikal flutikazon, nazal allerjen yüklemesini takiben nazal sıvıda IL-1β, IL-8, IL-6 ve MIP-1α salınımını önemli ölçüde inhibe etmiştir (Pullerits *et al.* 2000; Weido *et al.* 1996).

3. MATERYAL VE METOT

3.1 Çalışma Tasarımı

Irak Sağlık Komite Kurulu'ndan alınan 19 Şubat 2020 tarihli 17499 numaralı etik kurulu onayından sonra Iraklı hastalarda alerjen profilini belirlemek amacıyla AR'yi düşündüren belirti ve bulguları olan kişilerde Alerji Uzmanlık Merkezi'nde (Alresafa, Bağdat, Irak) kesitsel bir gözlemsel çalışma yapılmıştır.

3.1.1 Hasta seçimi ve örnek toplama

Bu çalışma Irak'ın Bağdat Eyaletindeki Alerji İhtisas Merkezi Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. İç Hastalıkları ve Kulak Boğaz Klinikleri Alerji İhtisas Merkezi Alerji ve İmmünoloji Birimi tarafından burun akıntısı, burun tıkanıklığı ve hapşırması olan hastalar rızaları alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların alerjik rinit tanısı, uzman hekim tarafından hastalık öyküsü dinlendikten ve muayene sonrasında inhalan alerjenler kullanılarak yapılan deri testleri sonrasında konulmuştur. Deney grubu 100 hastadan oluşmaktadır. Aynı yaş grubundaki 50 sağlıklı kişi ise kontrol grubunu oluşturmaktadır. Kontrol ve deney gruplarının oluşturulmasında bir takım kriterler dikkate alınmıştır. Deney grubunun oluşturulmasında belirlenen kriterler şu şekildedir:

- 18 yaşından büyük olmak
- Son üç ayda çalışma sonuçlarını ve yöntem uygulamasını etkileyecek bir hastalığı (örneğin üst veya alt solunum yolu enfeksiyonu) geçirmemiş olmak
- Herhangi bir kanser tedavisi görmemek, kemoterapi, radyoterapi gibi tedavilere katılmamak
- Laboratuvar tanı sonuçlarına etkisi olabilir metabolik sendrom tanısı, Tip – 1 ve/veya Tip – 2 Diyabet tanısı almamak

- Obezite, sigara, uyuşturucu kullanımı gibi işi olumsuz etkileyebilecek faktörlerin olmaması
- Antihistaminik ilaç başta olmak üzere çalışmayı etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanımının olmaması

Kontrol grubunun oluşturulmasında belirlenen deney grubu kriterlerine ek olarak AR tanısının olmaması bir diğer kriter olarak belirlenmiştir. Deney grubunu oluşturan hastalarda ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı katılımcılarda, Th2 Sitokinleri ile IgE tespitine yönelik bir dizi test yapılmıştır. Bu testlerde kullanılmak üzere her bir hasta ve kontrol grubundan, kan numuneleri ve nazal sıvı numuneleri alınarak her bir hasta ve kontrol grubundan Prick Deri Testi uygulanmıştır.

Her bir hastadan, mor kapaklı EDTA tüplerine toplam 30 mL kan numunesi alınmıştır. Kanın pıhtılaşmasının önlenmesi amacıyla numuneler heparinize edilmiştir. Numunelerin toplanması 24 saatlik bir süre içerisinde gerçekleştirilmiş olup, numuneler biyokimya laboratuvarına soğuk zincir ile iletilmiş ve bekletilmeksizin uygulamaya geçilmiştir. Deney grubunu oluşturan hastalara ve kontrol grubunu oluşturan katılımcılara standart tanı testleri olan Prick Deri Testi, Nazal sürüntü testi, akustik rinometri ve ECP Testleri klinikte uzman personel tarafından uygulanmıştır. Burada parennial alerjik rinit (PAR) ve non-allerjik rinit (NARES) ayrımına dikkat edilmiştir. Ancak EOM tespitinin söz konusu olmadığı hastaların varlığı özellikle araştırılmıştır.

3.1.2 IgE seviyesi

Hastalar total ve spesifik IgE açısından taranmıştır. Her katılımcıdan venöz kan (8 mL) alınmıştır. Pıhtılaşmadan sonra tüp, soğutmalı bir santrifüjde (+4 °C) 10 dakika boyunca santrifüj edilerek (4000 rpm) serumları toplanmıştır. Alikotlanan serumlar, laboratuvar değerlendirmelerine kadar (en fazla iki hafta) −20 °C'de bekletilmiştir. Serum toplamı ve spesifik IgE Abs seviyeleri, sırasıyla bir ELISA (PRIST) ve CAP RAST yöntemleri ile hesaplanmıştır.

IL-4, IL-5, IL-13, IgE sentezini düzenleyen önemli sitokinler olduğundan, bu sitokinlerin AR hastalarında ekspresyonunu immünohistokimya ile incelenmiştir. AR hastalarında belirgin IL-4 ve IL-13 ekspresyonu saptanmıştır. Sonuçlar ışığında AR hastalarında örneğin IL-4, IL-5 veya IL-13 gibi Th2 tipi sitokinlerin IgE ekspresyonunu etkileyip etkilemeyeceğine karar verilmiştir.

3.2 Test Prosedürü

Çizelge 3.1 standart çözeltilerin seyretltilmesi için izlenen prosedürü göstermektedir. İhtiyaç duyulan şerit sayısı, standartlara eklenen test edilecek numunelerin sayısı ile belirlenmiştir. Her standart solüsyonun ve her boş kuyucuğun mümkün olduğunca üç veya daha fazla kuyucuk ile düzenlenmesi gerçekleştirilmiştir. Örnek enjeksiyon için 1) Blank: yalnızca kromojen solüsyonu A ve B'ye eklenir ve solüsyon durdurulur. 2) Standart solüsyon iyi: 50 µL standart ve streptavidin-HRP 50 µL eklenir. 3) Test edilecek numune kuyusu: 40 µL numune ve ardından 10 µL AD antikorları, 50 µL streptavidin-HRP eklenir. Ardından sızdırmazlık plakası membranı ile kapatılmıştır. Karıştırmak için hafifçe sallanır. 60 dakika 37 °C'de inkübe edilmiştir.

Çizelge 3.1 Standart çözeltilerin seyreltilmesi için izlenilen prosedür

Konsantrasyon	Stok Standardı	Seyreltme Prosedürü
640 ng/L	Standart No. 5	120 µL Orjinal Standart + 120 µL Standart seyrelticiler
320 ng/L	4 Numaralı Standart	120 µL Standart No. 5 + 120 µL Standart seyrelticiler
160 ng/L	3 Numaralı Standart	120 µL Standart No. 4 + 120 µL Standart seyreltici
80 ng/L	2. Standart	120 µL Standart No. 3 + 120 µL Standart seyreltici
40 ng/L	Standart No. 1	120 µL Standart No. 2 + 120 µL Standart seyreltici

Yıkama solüsyonunun hazırlanması için yıkama konsantrasyonunu (30X) daha sonra kullanmak üzere distile su ile seyreltilmiştir. Sızdırmazlık plakası membranı dikkatlice

çıkarılır, sıvı boşaltılır ve kalan sıvı sallanır. Her kuyucuk yıkama solüsyonu ile doldurulur. 30 saniye bekledikten sonra sıvı boşaltılır. Sonra bu prosedür beş kez tekrarlanır ve plaka kurulanır. Renk gelişimi için öncelikle her kuyuya 50 µL kromojen solüsyonu A eklenir ve ardından her birine de 50 µL kromojen solüsyonu B eklenir. Karıştırmak için hafifçe sallanır. Renk gelişimi için ışıktan uzakta 37 °C'de 10 dakika inkübe edilmiştir.

Reaksiyonu durdurmak için her kuyuya 50 µL durdurma solüsyonu eklemiştir (o anda mavi renk hemen sarıya dönüşür). Her kuyucuğun absorbansı (OD) 450 nm dalga boyunda tek tek ölçülmüştür. Bu aşama, durdurma solüsyonu eklendikten sonra 10 dakika içinde yapılmalıdır. Standartların konsantrasyonlarına ve karşılık gelen OD değerlerine göre, standart eğrinin doğrusal regresyon denklemi hesaplanmıştır. Daha sonra numunelerin OD değerine göre ilgili numunenin konsantrasyonunu hesaplanır.

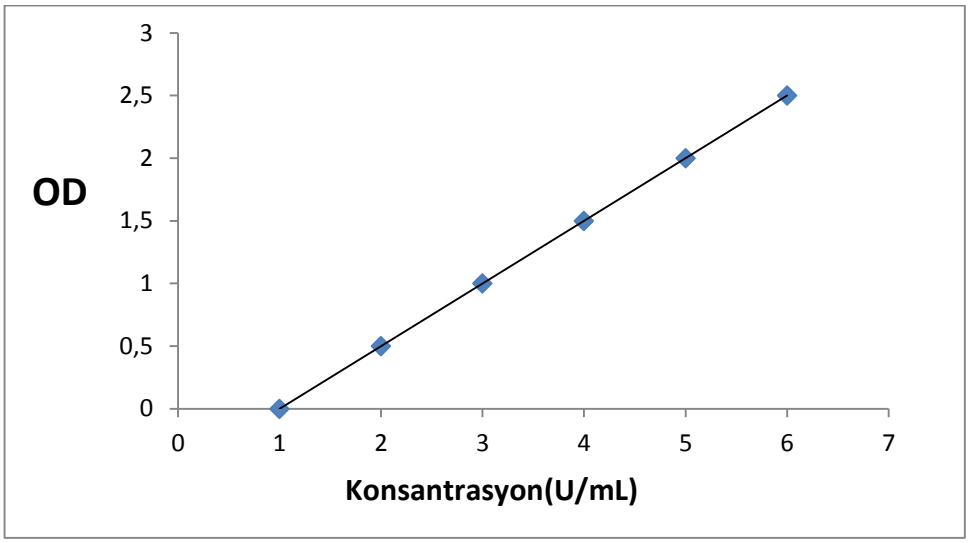
3.2.1 Test prensibi

Bu kit (VIDAS® Toplam IgE (IGE), bioMérieux SA Français, REF 30 419-01), İnsan Adropinini (AD) test etmek için Biotin çift antikorlu sandviç teknolojisine dayalı enzime bağlı immün sorbent testini (ELISA) kullanır. Adropin (AD) monoklonal antikoru ile önceden kaplanmış kuyucuklara Adropin (AD) eklenerek inkübe edilmiştir. Bundan sonra, bağışıklık kompleksi oluşturan streptavidin-HRP ile birleşmek için biotin ile etiketlenerek anti AD antikorları eklenmiştir. İnkübasyon ve yıkamadan sonra bağlanmamış enzimler çıkarılmıştır. Substrat A ve B eklenmiştir. Oluşan çözelti, maviye dönüşmesinin ardından asit etkisi ile sarıya dönüşmüştür. Çözelti tonları ve İnsan Adropin (AD) konsantrasyonu pozitif olarak ilişkilidir.

3.2.2 Sonuçların hesaplanması

Standartların konsantrasyonunu apsis yapılır ve OD ordinata değer verir. Standart eğri koordinat kağıdına çizilmiştir. Numunenin OD değerine göre, ilgili konsantrasyonun bulunur (numunenin konsantrasyonu); veya standardın konsantrasyonuna ve OD

değerine göre standart eğrinin doğrusal regresyon denklemini hesaplanmıştır. Ardından konsantrasyonunu hesaplamak için numunenin OD değeri ile değiştirilmiştir. Şekil 3.1 IgE'nin standart eğrisini göstermektedir.



Şekil 3.1 IgE'nin standart eğrisi

3.2.3 Spesifik IgE testi

Hastalara ve katılımcılara, Spesifik IgE D1 Dermatophagoides pteronyssinus ve Spesifik IgE D2 Dermatophagoides farinae testleri uygulanmıştır. Her bir test için, her bir hasta ve katılımcı başına 5'er mL serum numunesi kullanılmıştır. IgE testinde RAST ve ELISA yöntemi tercih edilmiştir. RAST, alerji duyarlılığının tespitinde oldukça etkili bir yöntemdir. Ancak, Prick Deri testinin RAST yönteminden daha hassas olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, RAST sonuçlarını doğrulamak amacıyla Prick Deri testi de gerçekleştirilmiştir.

3.2.4 Sitokin ölçümleri

Sitokin ölçümünde de tıpkı IgE ölçümünde olduğu gibi iki yöntem tercih edilerek, sonuçların sağlamalı bir şekilde elde edilmesi amaçlanmıştır. Bu yöntemler ELISA yöntemi ve ELISA yönteminin temel alındığı CBA yöntemidir. Sitokin ölçümleri hem

kan serumundan hem de nazal sürüntüden kontrol edilmiştir. Ayrıca nazal sürüntüden alerji testi gerçekleştirilmiştir.

CBA yöntemi, sitometrik baloncuk yöntemi olarak Türkçe'ye çevrilebilir. Bu yöntemde, partikül temelinde, immunassay yöntemi kullanılır ve çözünebilir partiküllerin akış sitometrisi ile floresans yoğunluğu saptanmaktadır. Bu yöntemde, her bir baloncuğa spesifik bir protein bağlanmakta ve bunlar ELISA plaklarındaki kaplanan her bir kuyucuk ile eşleştirilmektedir. Bu yöntemin uygulanmasında CBA Th1/Th2 kiti (Becton Dickinson, USA - Catalog No. 561666) kullanılmıştır. Bu yöntemle IL-4, IL-5 ve IL-13 değerleri ölçülmüştür. Ayrıca, TNF ve IFN – γ düzeyleri de ölçülerek not edilmiştir.

ELISA yönteminde, nazal sürüntüden alınan numunelerde, ELISA kiti (Shanghai YL Biotech Co., Ltd) Shanghai – China kullanılarak, kit metodunda belirtilen standart prosedür izlenmiştir. Böylelikle CBA yöntemi ile elde edilen sonuçlarla ELISA yönteminden elde edilen sonuçlar karşılaştırılmış ve doğrulama gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, ELISA için kan örneklerinde ise Human Interleukin ELISA Kitleri Shanghai YL Biotech Co., Ltd) catalog No. (YLA1519HU for IL-4, YLA1518HU for IL-5, YLA0676HU for IL-13) kullanılmıştır. Numuneler, ELISA uygulamasına kadar -70 oC'de saklanmıştır. ELISA sonuçlarının yorumlamasına A radioallergosorbent test RAST ile edinilen IgE sonuçları ile karşılaştırma yapılmasına özen gösterilmiştir.

Nazal sürüntünün alınması amacıyla, hasta ve katılımcılar, oturur pozisyonda kafalarını 45 derece kaldırarak, burun deliklerinden damağa paralel şekilde steril eküvyon ile giriş yapılmıştır. Steril eküvyon ile burun deliğinden en az 1 cm içeri girilmiştir. Sekresyonların emilmesi için beklenmiş ve yavaşça dönme hareketi yapılarak çekilmiştir. Aynı işlem diğer burun deliğinden de gerçekleştirilmiştir. Bu esnada, burun bölgesine fosfat tamponlu salin çözeltisi tatbik edilmiş ve örnek toplanmıştır. Toplanan örnekler, santrifüj edilerek ayrıştırılmış ve analiz edilmiştir. Nazal sürüntü, Giemza-Wright veya Hansel boyası ile boyanmış ve ezionofil değeri tespit edilmiştir. Böylece alerji duyarlılığı analiz edilmiştir. Boyanmış preperatlar immersiyon yağı ile ışık mikroskobunda ×1000`lik büyütme ile incelenmiştir. Hücreler eozinofil, nötrofil ve mast hücreleri olarak katogorize edilmiştir.

3.3 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minumum, maksimum ve median olarak verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir. Ölçülen tüm parametrelerin karşılaştırılmasında 'Student t-Testi' kullanılmıştır.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Çevresel alerjenler ve IgE antikoru arasındaki etkileşim, alerjik havayolu yanıtları için hayati bir ön koşuldur ve alerjik rinit ve bronşiyal astım endikasyonlarını tetikleyen ana patojenik mekanizmadır. Bu hastalıkların başlaması için zorunlu olan ilk immün-patojenik yanıt, örneğin ev tozu ve polen gibi ekolojik spesifik alerjenlere karşı artan IgE antikorlarının üretimidir. Bir dizi çalışma, IgE üretiminin antijene özgü yardımcı ve baskılayıcı T hücreleri ve IgE afinitesi ile izotipe özgü sorunlar tarafından kontrol edilebileceğini öne sürmektedir (Vlaykov *et al.* 2020). Çeşitli T hücre alt kümelerinin fenotipik ve yararlı dozlarına dayanan ek uyarlanabilir IgE yöntemi, B lenfositleri tarafından tam IgE antikorlarının üretilmesini ikna etmede ve kümülatif olarak önemli bir rolü olan Th-2 hücreleri tarafından şekillendirilen sitokinleri kullanmaktır. Bu, Th-2-yardımcı hücrelerin alerjik durumlarda neden üstün olduğunu açıklar (Matucci *et al.* 2018).

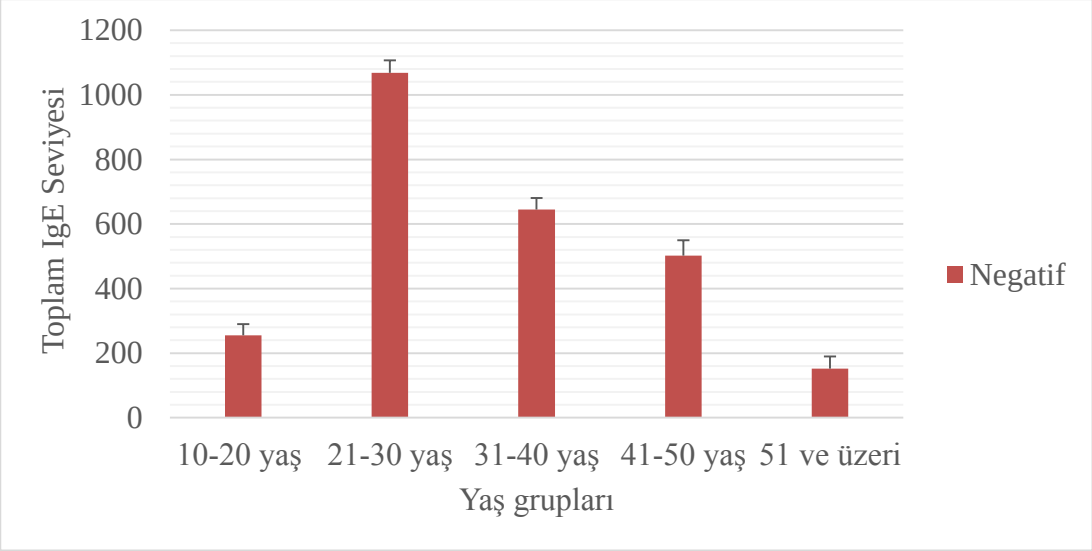
Makrofajlar ve yabancı antijenlerle ilgili yapılan çalışmalarda ilk ve jenerik etkileşimi yapan dendritik hücrelerin doğuştan gelen bağışıklık tepkisi hücreleri olan Th2 tepkilerini harekete geçirdiğini ortaya koymuştur. Sıçanlarla yapılan bir çalışmada AR'nin erken evrelerinde IL-4 veya immünoglobulin-E üretimini ve lenfositlerin alt sınıf göçünü etkileyebilecekleri varsayılmaktadır (Gergen *et al.* 2009).

Bu tez çalışmasında, Alerji Uzmanlık Merkezi'nde (Alresafa, Bağdat, Irak) alerjik rinit tanısı ile başvuran 100 hasta ve sağlıklı 50 bireyde total IgE ile IL-4, IL-5 ve IL-13 arasındaki ilişki araştırılmıştır. Kontrol grubu 50 sağlıklı kişiden oluşmakta olup yaş ortalaması 34,18 ± 11,78'dir. Deney grubu 100 alerjik rinite sahip hasta bireyden oluşmakta olup yaş ortalaması 35,09 ± 14,59'dir. Kontrol grubunda 20 erkek ve 30 kadın bulunurken deney grubunda 62 erkek ve 38 kadın bulunmaktadır.

4.1 Spesifik ve Toplam IgE Sonuçları

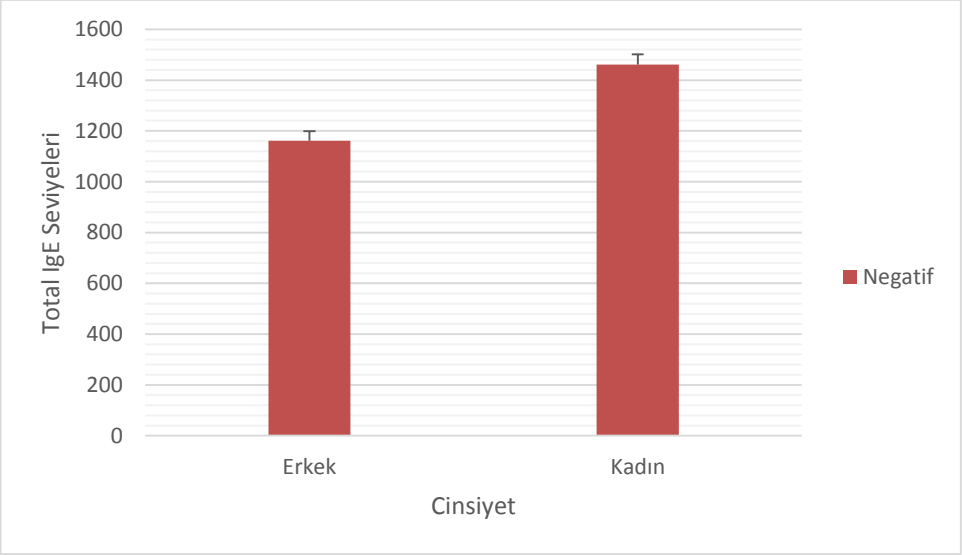
Alerjen durumunda organizmanın bağışıklık sisteminin harekete geçmesi ile birlikte bağışıklık sistemi hücreleri IgE sentezlemeye başlar (Flack *et al.* 2010; Baroody *et al.* 2011). Bu nedenle bu tez çalışmasında, kontrol ve deney gruplarında ilk olarak toplam IgE seviyeleri araştırılmıştır. Ayrıca, katılımcı bireylerde IgE bulunup bulunmadığı (spesifik IgE) da incelenmiştir.

Kontrol grubundan elde edilen örneklerin spesifik (negatif) ve total IgE seviyeleri yaş göre dağılımı Şekil 4.1'de gösterilmiştir. Kontrol grubu 10-20 yaş (7 kişi), 21-30 yaş (16 kişi), 31-40 yaş (13 kişi), 41-50 yaş (9 kişi) ile 51 ve üzeri yaş (5 kişi) olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır. Total IgE seviyeleri 10-20 yaş arasında 255,3 ± 34,1 IU/mL, 21-30 yaş arasında 1068 ± 38,5 IU/mL, 31-40 yaş arasında 644,8 ± 36,1 IU/mL, 41-50 yaş arasında 502,4 ± 46,4 IU/mL ile 51 yaş ve üzerinde 151,8 ± 38,5 IU/mL olarak negatif spesifik olarak bulunmuştur ($p>0,05$). Negatif spesifik olarak bulunan bu değerler, kontrol grubu bireylerinde herhangi bir alerjen duruma rastlanılmadığını göstermektedir (Flack *et al.* 2010; Baroody *et al.* 2011).



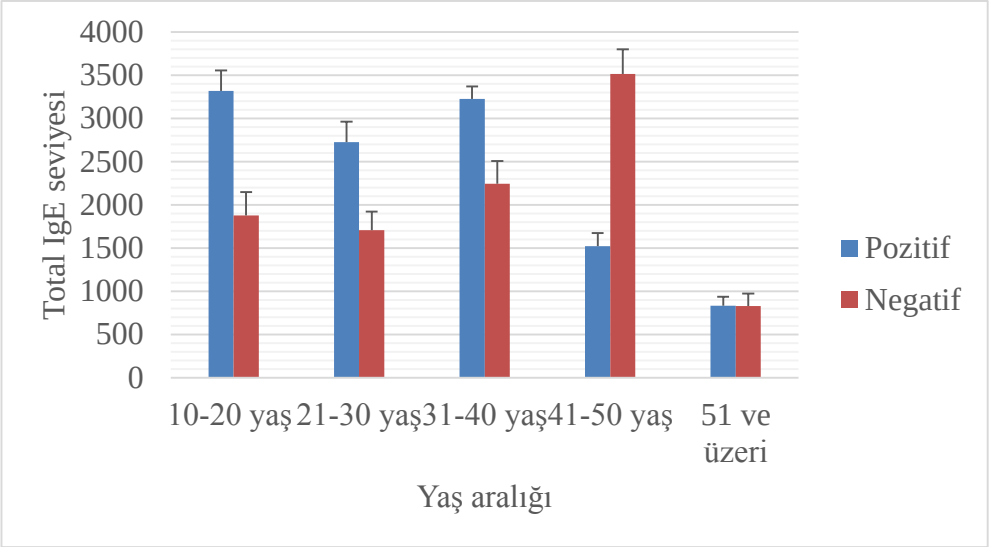
Şekil 4.1 Kontrol grubu bireylerinde spesifik ve toplam IgE değerlerinin yaşa göre dağılımı

Kontrol grubundan elde edilen örneklerin spesifik (negatif) ve total IgE seviyeleri cinsiyete göre dağılımı Şekil 4.2'de gösterilmiştir. Erkek bireylerde total IgE seviyeleri 1160,9 ± 37,5 IU/mL olarak negatif spesifik iken kadın bireylerde ise total IgE seviyeleri 1461,3 ± 40,8 IU/mL olarak negatif spesifik bulunmuştur (p>0,05).



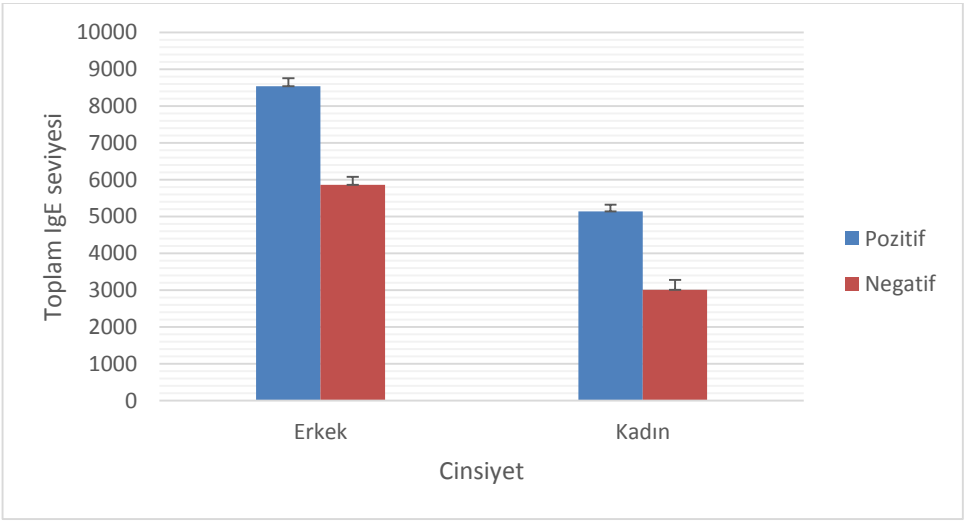
Şekil 4.2 Kontrol grubu bireylerinde spesifik ve total IgE değerlerinin cinsiyete göre dağılımı

Deney grubundan elde edilen örneklerin spesifik (pozitif ve negatif) ve total IgE seviyeleri yaş göre dağılımı Şekil 4.3'de gösterilmiştir. Deney grubu 10-20 yaş (20 kişi), 21-30 yaş (22 kişi), 31-40 yaş (23 kişi), 41-50 yaş (20 kişi) ile 51 ve üzeri yaş (13 kişi) olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır. Total IgE seviyeleri 10-20 yaş arasında 3318,7 ± 236,4 IU/mL, 21-30 yaş arasında 2726 ± 236 IU/mL, 31-40 yaş arasında 3223,2 ± 145,1 IU/mL, 41-50 yaş arasında 1520 ± 150,4 IU/mL ile 51 yaş ve üzerinde 831,4 ± 103 IU/mL olarak pozitif spesifik bulunmuştur (p>0,05).



Şekil 4.3 Deney grubu bireylerinde spesifik ve toplam IgE değerlerinin yaşa göre dağılımı

Deney grubundan elde edilen örneklerin spesifik (pozitif ve negatif) ve total IgE seviyeleri cinsiyete göre dağılımı Şekil 4.4'te gösterilmiştir. Erkek bireylerde total IgE seviyeleri 8534,8 ± 222,3 IU/mL olarak pozitif spesifik bulunmuşken 5862,6 ± 213,3 IU/mL olarak negatif spesifik bulunmuştur. Dişi bireylerde ise total IgE seviyeleri 5137,6 ± 180,4 IU/mL olarak pozitif spesifik bulunmuşken 3010,9 ± 270,2 IU/mL olarak negatif spesifik bulunmuştur ($p>0,05$).



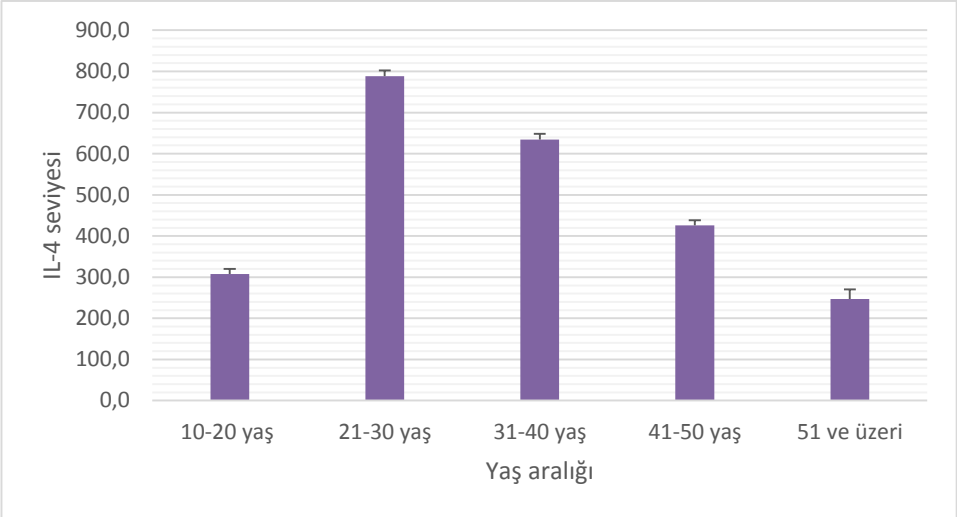
Şekil 4.4 Deney grubu bireylerinde spesifik ve total IgE değerlerinin cinsiyete göre dağılımı

Alerjik hastalıklar araştırılmasında kullanılan spesifik ve total IgE parametrelerinden spesifik parametrenin daha önemli olduğu bildirilmiştir (Robinson *et al.* 2019). Bu tez çalışmasında, spesifik IgE negatif ve pozitif olarak kontrol ve deney grubu bireylerinde değerlendirilmiştir. Kontrol grubu brieylerinde negatif olarak bulunması, bu bireylerin sağlık durumlarında alerjen bir oluşumun olmadığını göstermektedir. Deney grubu bireylerinde ise pozitif spesifik IgE değerlerinin elde edilmesi bu durumu destekler niteliktedir.

4.2 Sitokin Düzeyleri

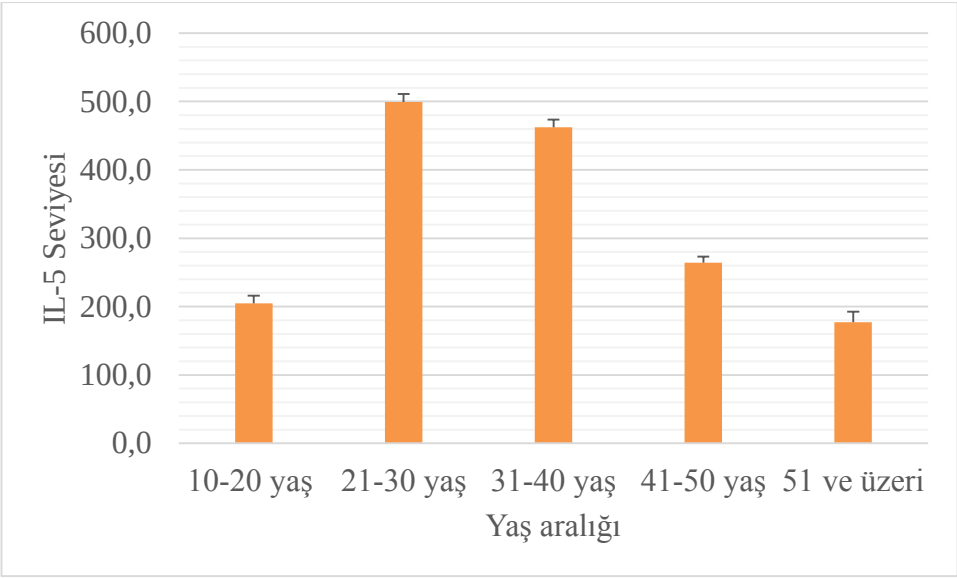
Sitokinler, sağlık ve hastalıkta geniş bir fonksiyon yelpazesine sahip çeşitli immünomodülatör, sinyal molekülleri grubunu oluşturur. Başlangıçta lenfosit kökenli oldukları tespit edilmekle birlikte, artık immün, yapısal ve organa özgü dokular da dahil olmak üzere birçok farklı hücre tipi tarafından üretildikleri bilinmektedir. Alerjik, inflamatuar ve otoimmün hastalıkta görülen potansiyel olarak zarar verici yanıtların yanı sıra enfeksiyon ve travmaya karşı konakçı tepkilerini düzenlerler (Ying *et al.* 2008; Lloyd 2010). Bu çalışmada, önemli bir sitokin grubu olan interlökinlerden IL-4, IL-5 ve IL-13 seviyeleri de kontrol ve deney grupları arasındaki karşılaştırılması yapılarak araştırılmıştır (Lydyard *et al.* 2013).

Kontrol grubundan elde edilen örneklerin IL-4 seviyeleri yaş göre dağılımı Şekil 4.5'de gösterilmiştir. IL-4 seviyeleri 10-20 yaş arasında 307,9 ± 11,9 IU/mL, 21-30 yaş arasında 788,3 ± 14,1 IU/mL, 31-40 yaş arasında 634,4 ± 14,2 IU/mL, 41-50 yaş arasında 425,7 ± 12,6 IU/mL ve 51 yaş ve üzerinde 246,6 ± 23,3 IU/mL olarak bulunmuştur ($p>0,05$).



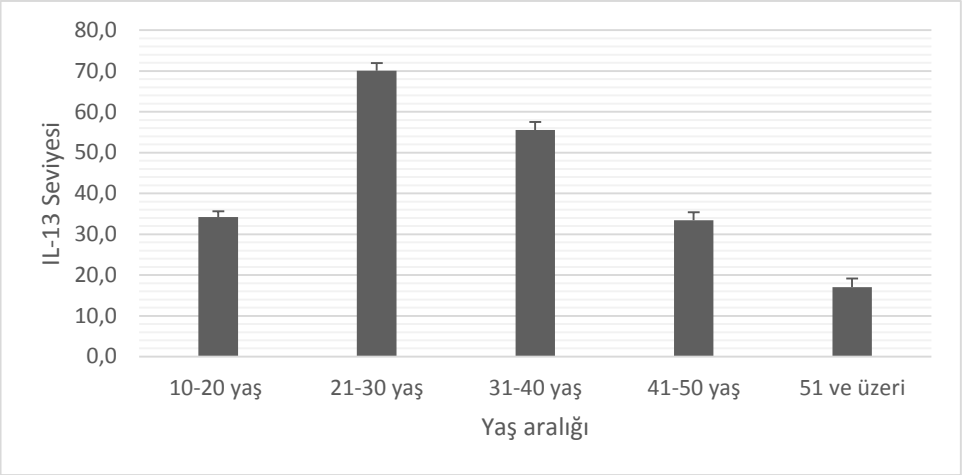
Şekil 4.5 Kontrol grubu bireylerinde IL-4 seviyelerinin yaşa göre dağılımı

Kontrol grubundan elde edilen örneklerin IL-5 seviyeleri yaş göre dağılımı Şekil 4.6'da gösterilmiştir. IL-5 seviyeleri 10-20 yaş arasında 204,9 ± 11 IU/mL, 21-30 yaş arasında 499,5 ± 11,4 IU/mL, 31-40 yaş arasında 462 ± 11,4 IU/mL, 41-50 yaş arasında 264,2 ± 8,7 IU/mL ile 51 yaş ve üzerinde 176,9 ± 15,5 IU/mL olarak bulunmuştur (p>0,05).



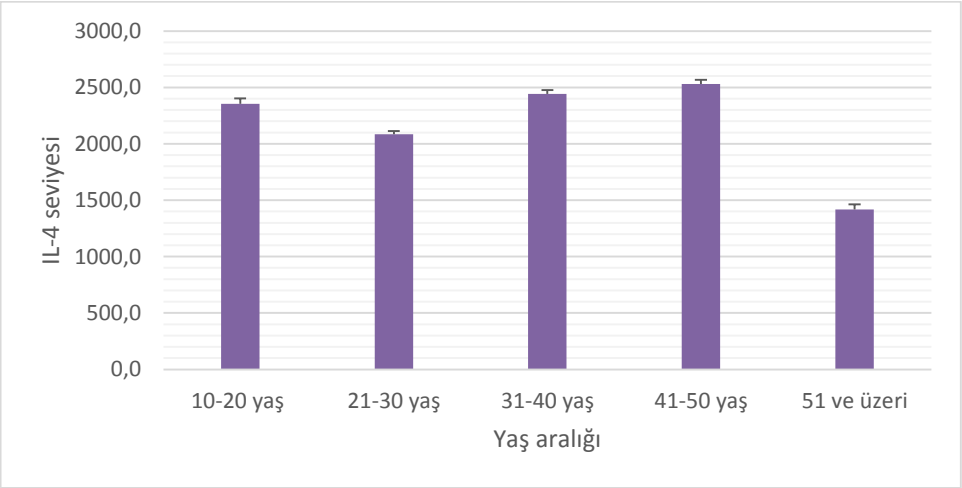
Şekil 4.6 Kontrol grubu bireylerinde IL-5 seviyelerinin yaşa göre dağılımı

Kontrol grubundan elde edilen örneklerin IL-13 seviyeleri yaşa göre dağılımı Şekil 4.7'de gösterilmiştir. IL-13 seviyeleri 10-20 yaş arasında 34,2 ± 1,4 IU/mL, 21-30 yaş arasında 70,5 ± 1,9 IU/mL, 31-40 yaş arasında 55,5 ± 1,9 IU/mL, 41-50 yaş arasında 33,5 ± 1,9 IU/mL ile 51 yaş ve üzerinde 17 ± 2,1 IU/mL olarak bulunmuştur (p>0,05).



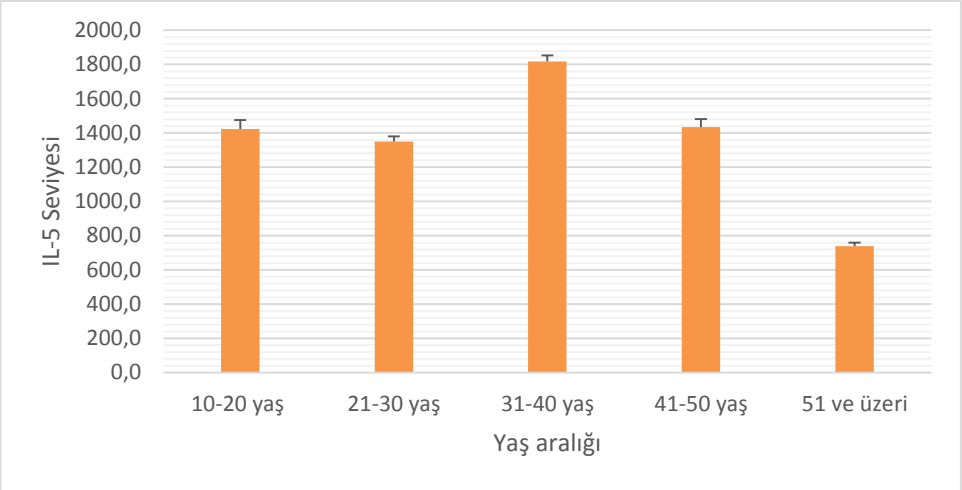
Şekil 4.7 Kontrol grubu bireylerinde IL-4 seviyelerinin yaşa göre dağılımı

Deney grubundan elde edilen örneklerin IL-4 seviyeleri yaşa göre dağılımı Şekil 4.8'de gösterilmiştir. IL-4 seviyeleri 10-20 yaş arasında 2355 ± 47,8 IU/mL, 21-30 yaş arasında 2086 ± 27,2 IU/mL, 31-40 yaş arasında 2443,6 ± 32,4 IU/mL, 41-50 yaş arasında 2529,1 ± 37,8 IU/mL ile 51 yaş ve üzerinde 1417,5 ± 45 IU/mL olarak bulunmuştur ($p>0,05$).



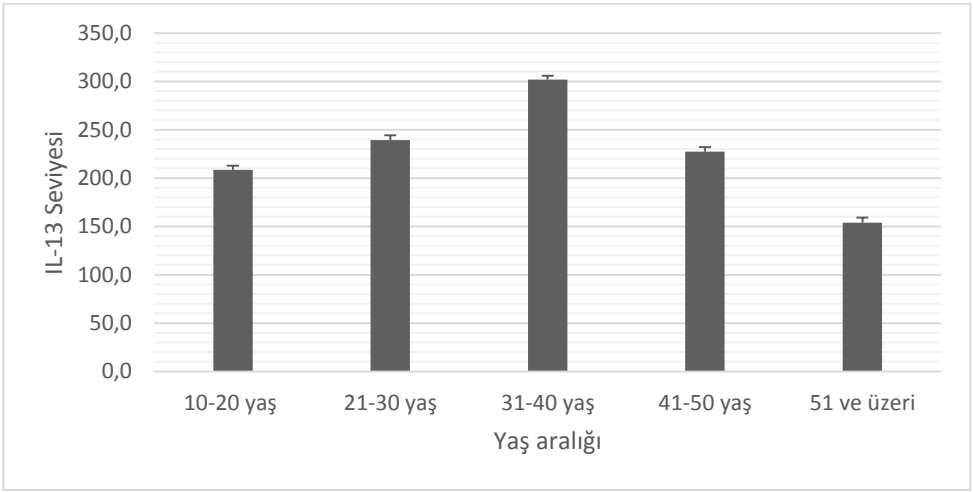
Şekil 4.8 Deney grubu bireylerinde IL-4 seviyelerinin yaşa göre dağılımı

Deney grubundan elde edilen örneklerin IL-5 seviyeleri yaş göre dağılımı Şekil 4.9'da gösterilmiştir. IL-5 seviyeleri 10-20 yaş arasında 1423,3 ± 52,4 IU/mL, 21-30 yaş arasında 1349,5 ± 31 IU/mL, 31-40 yaş arasında 1816,9 ± 36,6 IU/mL, 41-50 yaş arasında 1433,6 ± 47 IU/mL ile 51 yaş ve üzerinde 737,8 ± 20,4 IU/mL olarak bulunmuştur ($p>0,05$).



Şekil 4.9 Deney grubu bireylerinde IL-5 seviyelerinin yaşa göre dağılımı

Deney grubundan elde edilen örneklerin IL-13 seviyeleri yaşa göre dağılımı Şekil 4.10'da gösterilmiştir. IL-13 seviyeleri 10-20 yaş arasında 208,4 ± 4,5 IU/mL, 21-30 yaş arasında 239,2 ± 5 IU/mL, 31-40 yaş arasında 301,8 ± 3,9 IU/mL, 41-50 yaş arasında 227,4 ± 4,5 IU/mL ile 51 yaş ve üzerinde 154 ± 5,2 IU/mL olarak bulunmuştur ($p>0,05$).

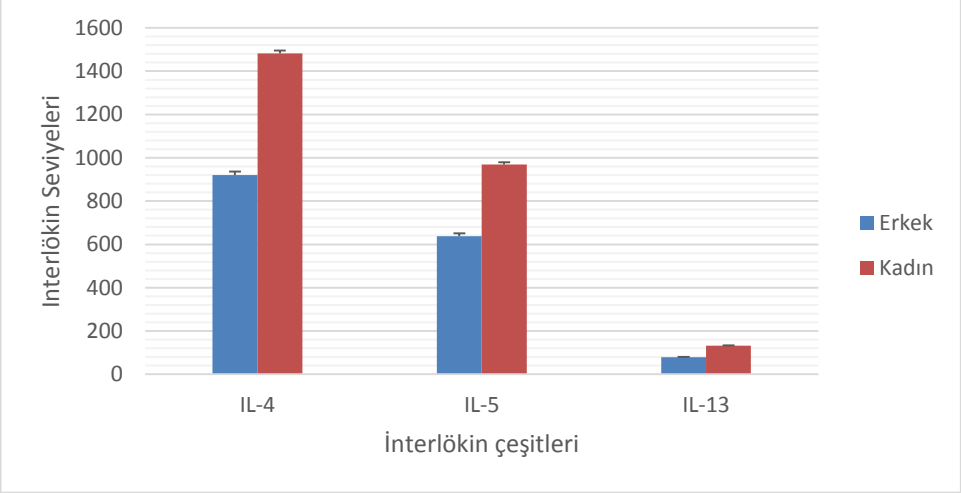


Şekil 4.10 Deney grubu bireylerinde IL-4 seviyelerinin yaşa göre dağılımı

Kontrol ve deney grupları bireylerinden elde edilen IL-4, IL-5 ve IL-13 değerlerinin yaş grupları arasında karşılaştırılması sonucunda önemli fark olduğu gözlenmiştir ($p<0,005$). Deney grubundan elde edilen IL-4, IL-5 ve IL-13 seviyeleri kontrol grubundan elde edilen seviyelerden 10-20 yaş arası için 7,65 kat, 6,9 kat ve 6,1 kat yüksek elde edilmiştir. Deney grubundan elde edilen IL-4, IL-5 ve IL-13 seviyeleri kontrol grubundan elde edilen

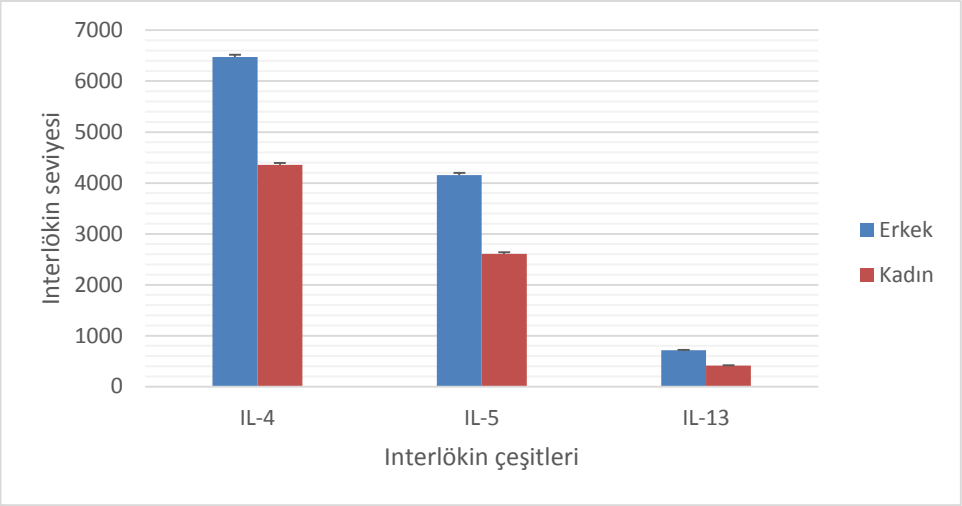
seviyelerden 21-30 yaş arası için 2,64 kat, 2,7 kat ve 3,4 kat yüksek elde edilmiştir. Deney grubundan elde edilen IL-4, IL-5 ve IL-13 seviyeleri kontrol grubundan elde edilen seviyelerden 31-40 yaş arası için 3,85 kat, 3,93 kat ve 5,43 kat yüksek elde edilmiştir. Deney grubundan elde edilen IL-4, IL-5 ve IL-13 seviyeleri kontrol grubundan elde edilen seviyelerden 41-50 yaş arası için 5,94 kat, 5,41 kat ve 6,8 kat yüksek elde edilmiştir. Deney grubundan elde edilen IL-4, IL-5 ve IL-13 seviyeleri kontrol grubundan elde edilen seviyelerden 50 yaş ve üstü için 5,74 kat, 4,2 kat ve 9 kat yüksek elde edilmiştir.

Kontrol grubundan elde edilen örneklerin IL-4, IL-5 ve IL-13 seviyeleri cinsiyete göre dağılımı Şekil 4.11'de gösterilmiştir. Erkek bireylerde IL-4, IL-5 ve IL-13 seviyeleri sırasıyla 920,7 ± 16 IU/mL, 637,9 ± 12,7 IU/mL ve 78,5 ± 2,1 IU/mL olarak bulunmuştur. Kadın bireylerde ise IL-4, IL-5 ve IL-13 seviyeleri sırasıyla 1482,1 ± 13 IU/mL, 969,6 ± 10,4 IU/mL ve 131,8 ± 1,6 IU/mL olarak bulunmuştur ($p>0,05$).



Şekil 4.11 Kontrol grubu bireylerinde IL-4, IL-5 ve IL-13 seviyelerinin cinsiyetlere göre dağılımı

Deney grubundan elde edilen örneklerin IL-4, IL-5 ve IL-13 seviyeleri cinsiyete göre dağılımı Şekil 4.12'de gösterilmiştir. Erkek bireylerde IL-4, IL-5 ve IL-13 seviyeleri sırasıyla 6476,7 ± 40,6 IU/mL, 4153,1 ± 43,5 IU/mL ve 715 ± 4,7 IU/mL olarak bulunmuştur. Kadın bireylerde ise IL-4, IL-5 ve IL-13 seviyeleri sırasıyla 4355,3 ± 35,6 IU/mL, 2608 ± 34 IU/mL ve 415,7 ± 4,3 IU/mL olarak bulunmuştur ($p>0,05$).



Şekil 4.12 Deney grubu bireylerinde IL-4, IL-5 ve IL-13 seviyelerinin cinsiyetlere göre dağılımı

Bu çalışmada, kontrol ve deney gruplarından elde edilen total IgE ile IL-4, IL-5 ve IL-13 değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması Çizelge 4.1'de verilmiştir. Kontrol ve deney gruplarından elde edilen total IgE değerlerinin karşılaştırılması sonucunda, deney grubunda elde edilen değerlerin kontrol grubuna göre 4,4 kat yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$). Kontrol ve deney gruplarından elde edilen IL-4 değerlerinin karşılaştırılması sonucunda, deney grubunda elde edilen değerlerin kontrol grubuna göre 2,33 kat yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$). Kontrol ve deney gruplarından elde edilen IL-5 değerlerinin karşılaştırılması sonucunda, deney grubunda elde edilen değerlerin kontrol grubuna göre 2,14 kat yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$). Kontrol ve deney gruplarından elde edilen IL-13 değerlerinin karşılaştırılması sonucunda, deney grubunda elde edilen değerlerin kontrol grubuna göre 2,74 kat yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$).

Çizelge 4.1 Deney ve kontrol grubu sonuçlarının karşılaştırılması (ortalama ±sd)

	Deney Grubu	**Kontrol Grubu**
Toplam IgE	230,061 ± 219,651	52,445 ± 38,990
IL-4	112,186 ± 39,515	48,056 ± 14,055
IL-5	68,909 ± 39,304	32,150 ± 11,108
IL-13	11,536 ± 4,572	4,206 ± 1,817

IL-4'ün atopik yanıt prosedürünü yönetme ve tedaviye yanıt vermedeki rolünü kanıtlamak için yapılan çalışmalarda AR'li hastalarda düşük seviyede bulunması spesifik IgE'nin azalması ile ilişkili olduğu hakkında çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (Vlaykov *et al.* 2020; Matsumoto *et al.* 2008). Sağlıklı ve AR hastaları ile yapılan bir çalışmada, IL-4 serum düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Ek olarak, ileri düzeyde pro-alerjenik moleküllerin polisomnografik kayıtlarda tespit edilen uyku bozukluklarına neden olduğu bulunmuştur (Krouse *et al.* 2002). Bu tez çalışmasında, IL-4 değeri ile total IgE değerinin karşılaştırıldığında IL-4'ün daha düşük bir seviyede olduğu gözlenmiştir. Bu durum, AR ile yapılan diğer çalışmalar ile benzerlik oluşturmaktadır (Vlaykov *et al.* 2020; Matsumoto *et al.* 2008).

IL-4 seviyelerinin yüksek olması B-lenfositlerin IgE üretimine geçişinde kritik bir rol oynaması durumuna bağlıdır (Kuran *et al.* 2019). IL-4 ile IgE arasındaki ilişki *in vivo* IL-4 gen bozukluğuna bağlı olarak total IgE sentezinin gerçekleşmediği ile de gösterilmiştir (Shibata *et al.* 2018). Bu çalışmada, kontrol grubu bireylerinden elde edilen IL-4 ve total IgE değerleri birbirine yakın bulunmuşken AR'li bireylerde IL-4 değerlerinin kontrol gruplarına kıyasla yükseldiği ve buna bağlı olarak da total IgE değerlerinde de bir artış olduğu gözlenmektedir. Bu durum, alerjen etkenine bağlı olarak IL-4'ün IgE sentezini artırmasının bir sonucu olabilir (Kuran *et al.* 2019).

Scavuzzo vd. (2003) çalışmasında, alerjik rinitli hastalarda burun salgılarında IL-4 ve IL-13 düzeylerinin yükseldiğini göstermiştir. Bu çalışma sonuçları incelendiğinde ise alerjik rinitli hastalarda IL-4 ve IL-13 seviyelerinde benzer bir oranda (yaklaşık 3 kat) artış olduğu gözlenmiştir. Elde edilen bu sonuçlar Scavuzzo vd. (2003) çalışmasını destekler niteliktedir.

AR'li hastalarda lavaj sıvısındaki IL-4 ve IL-5 dikkati ve inflamatuar eozinofiller arasında pozitif anlamlı bir ilişki bildirilmiştir (Ciprandi *et al.* 2005). Bu çalışmadaki AR'li bireylerin IL-5 seviyeleri de incelendiğinde yaklaşık 3 katlık bir artış olduğunun gözlenmesi, IL-4 artmasına bağlı olarak IL-5'in de arttığını göstermektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, alerjik rinit şüpheli kişilerden alınan nazal ve serum örneklerinde bağışıklık sisteminin önemli parametrelerinden olan total IgE ile sitokinlerden IL-4, IL-5 ve IL-13 ilişkisi araştırılmıştır. Kontrol grubu sağlıklı bireylerde düşük seviyede total IgE ile IL-4, IL-5 ve IL-13 elde edilmiştir. Alerjik rinit şüphesi olan kişilerde ise yüksek oranda total IgE ile IL-4, IL-5 ve IL-13 bulunmuştur. Kontrol ve alerjik rinitli bireylerde bu parametrelerden elde edilen sonuçların cinsiyet üzerinde herhangi bir etkisi yokken ($p>0,05$), yaş aralıklarında etkili olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Ayrıca, alerjen durumunda Ig E ve IL-4 arasındaki antogonistik, IL-4, IL-5 ve IL-13 arasındaki sinerjistik ilişkilerin alerjik rinit durumunda da meydana geldiği görülmüştür.

Alerjik hastalıkların tanı merkezlerinde çalışan doktor ve laboratuvar ortamındaki biyolog arasındaki sistemli çalışma düzeni ile alerjik rinit hastalığına sahip kişilerin hızlı tanısı yapılabileceği ve erken tedavi yöntemleri ile alerjik rinite neden olan etmenlerin giderilmesi ile bireyin yaşam kalitesinin devamı sağlanacağı öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

Akdis, M., Aab, A., Altunbulakli, C., Azkur, K., Costa, R. A. and Crameri, R. 2016. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β and TNF-α: Receptors, functions and roles in diseases. J Allergy Clin Immunol, 138(4): 984-1010.

Akkoç, T., Tevetoğlu, A., Öğülür, İ., İzgi, A., Karakoç Aydıner, E., Barış, S., Bahçeciler, N. ve Barlan, İ. 2014. IgE yüksekliği ve/veya otoimmünite ile seyreden immün yetmezliklerde Th17 hücre farklılaşmasının araştırılması. Klinik ve Deneysel Sağlık Bilimleri, 1(2): 96-102.

Akyol, G. 1994. İnterlökinler, Mikrobiyoloji Bülteni, 28: 286-293.

Baroody, F. M., Brown, D., Gavanescu, L., DeTineo, M. and Naclerio, R. M. 2011. Oxymetazoline adds to the effectiveness of fluticasone furoate in the treatment of perennial allergic rhinitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 127(4): 927–934.

Bousquet, J., Reid, J., Van Weel, C., Baena Cagnani, C., Canonica, G. W., Demoly, P., Denburg, J., Fokkens, W. J., Grouse, L. and Mullol, K. 2008. Allergic rhinitis management pocket reference. Allergy, 63(8): 990–996.

Brożek, J. L., Bousquet, J., Baena-Cagnani, C. E., Bonini, S., Canonica, G. W., Casale, T. B., van Wijk, R. G., Ohta, K., Zuberbier, T. and Schünemann, H. J. 2010. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma(ARIA) guidelines:. 2010 revision. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 126(3): 466–476.

Chervinsky, P., Casale, T., Townley, R., Tripathy, I., Hedgecock, S., Fowler-Taylor, A., Shen, H. and Fox, H. 2003. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. Annals of Allergy, Asthma and Immunology, 91(2): 160–167.

Ciprandi, G., Vizzaccaro, A., Cirillo, I., Tosca, M., Massolo, A. and Passalacqua, G. 2005. Nasal eosinophils display the best correlation with symptoms, pulmonary function and inflammation in allergic rhinitis. International Archives of Allergy and Immunology, 136(3): 266–272.

Dipiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G. and Posey, L. M. 2014. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach, ed. McGraw-Hill Medical, New York.

Dykewicz, M. S. and Hamilos, D. L. 2010. Rhinitis and sinusitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 125(2): 103–115.

Finkel, R. and Pray, W. S. 2005. Pocket guide for nonprescription product therapeutics. 1st ed. Baltimore, M. D.: Lippincott Williams and Wilkins.

Flack, J. M., Sica, D. A., Bakris, G., Brown, A. L., Ferdinand, K. C., Grimm Jr, R. H., Hall, W. D., Jones, W. E., Kountz, D. S. and Lea, J. P. 2010. Management of high blood pressure in Blacks: an update of the International Society on Hypertension in Blacks consensus statement. Hypertension, 56(5): 780–800.

Gergen, P. J., Arbes Jr, S. J., Calatroni, A., Mitchell, H. E. and Zeldin, D. C. 2009. Total IgE levels and asthma prevalence in the US population: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. 2005-2006. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 124(3): 447–453.

Head, K., Snidvongs, K., Glew, S., Scadding, G., Schilder, A. G. M., Philpott, C. and Hopkins, C. 2018. Saline irrigation for allergic rhinitis. Cochrane Database of Systematic Reviews, 6, 35-42.

Ishizaka, K. and Ishizaka, T. 1967. Identification of γE-antibodies as a carrier of reaginic activity. The Journal of Immunology, 99(6): 1187–1198.

Kopp, M. V., Brauburger, J., Riedinger, F., Ihorst, G., Kamin, W., Zielen, S., Bez, C., Friedrichs, F., Von Berg, A. and Gerhold, K. 2002. The effect of anti-IgE treatment on in vitro leukotriene release in children with seasonal allergic rhinitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 110(5): 728–735.

Kopp, M. V., Mayatepek, E., Engels, E., Brauburger, J., Riedinger, F., Ihorst, G., Wahn, U. and Kuehr, J. 2003. Urinary leukotriene E4 levels in children with allergic rhinitis treated with specific immunotherapy and anti- IgE Omalizumab. Pediatric Allergy and Immunology, 14(5): 401–404.

Krouse, H. J., Davis, J. E. and Krouse, J. H. 2002. Immune Mediators in Allergic Rhinitis and Sleep. Otolaryngology–Head and Neck Surgery, 126(6): 607–613.

Kuehr, J., Brauburger, J., Zielen, S., Schauer, U., Kamin, W., Von Berg, A., Leupold, W., Bergmann, K.-C., Rolinck-Werninghaus, C. and Grave, M. 2002. Efficacy of

combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 109(2): 274–280.

Kuran, G., Aslan, H., Haytoğlu, S., Yüreğir, Ö. Ö. and Bozdoğan, S. T. 2019. IL-1RN VNTR, IL-2(-330): and IL-4 VNTR gene polymorphisms in patients with chronic rhinosinusitis with sinonasal polyposis. Turkish journal of medical sciences, 49(5): 1411-1417.

Lloyd, C. M. 2010. IL-33 family members and asthma–bridging innate and adaptive immune responses. Current Opinion in Immunology, 22(6): 800–806.

Lydyard, P., Whelan, A., Fanger, M. 2013. BIOS Instant Notes İmmünoloji. Çeviri editörleri: Osman Erganiş, Sait Uçan. Nobel Yayıncılık. 3.Baskı.

Matsumoto, T., Miike, T., Yamaguchi, K., Murakami, M., Kawabe, T. And Yodoi, J. 2008. Serum levels of soluble IL-2 receptor, IL-4 and IgE-binding factors in childhood allergic diseases. Clinical and Experimental Immunology, 85(2): 288–292.

Matucci, A., Vultaggio, A., Maggi, E. and Kasujee, I. 2018. Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question?. Respiratory research, 19(1): 1-10.

Min, Y. G. 2010. The pathophysiology, diagnosis and treatment of allergic rhinitis. Allergy, Asthma and Immunology Research, 2(2): 65–76.

Nasser, M., Fedorowicz, Z., Aljufairi, H. and McKerrow, W. 2010. Antihistamines used in addition to topical nasal steroids for intermittent and persistent allergic rhinitis in children. Cochrane Database of Systematic Reviews, 7: 567-574.

Pullerits, T., Linden, A., Praks, L., Cardell, LO and Lötvall, J. 2000. Upregulation of nasal mucosal eotaxin in patients with allergic rhinitis during grass pollen season: effect of a local glucocorticoid. Clinical and Experimental Allergy, 30(10): 1469–1475.

Robinson, M. J., Pitt, C., Brodie, E. J., Valk, A. M., O'Donnell, K., Nitschke, L. and Tarlinton, D. M. 2019. BAFF, IL- 4 and IL- 21 separably program germinal center- like phenotype acquisition, BCL6 expression, proliferation and survival of CD40L- activated B cells in vitro. Immunology and cell biology, 97(9): 826-839.

Rondón, C., Canto, G. and Blanca, M. 2010. Local allergic rhinitis: a new entity, characterization and further studies. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology, 10(1): 1–7.

Rosenwasser, L. J., Busse, W. W., Lizambri, R. G., Olejnik, T. A. and Totoritis, M. C. 2003. Allergic asthma and an anti-CD23 mAb(IDEC-152): results of a phase I, single-dose, dose-escalating clinical trial. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 112(3): 563–570.

Scavuzzo, M. C., Rocchi, V., Fattori, B., Ambrogi, F., Carpi, A., Ruffoli, R., Manganelli, S. and Giannessi, F. 2003. Cytokine secretion in nasal mucus of normal subjects and patients with allergic rhinitis. Biomedicine and Pharmacotherapy, 57(8): 366–371.

Shibata, S., Miyake, K., Tateishi, T., Yoshikawa, S., Yamanishi, Y., Miyazaki, Y. and Karasuyama, H. 2018. Basophils trigger emphysema development in a murine model of COPD through IL-4–mediated generation of MMP-12–producing macrophages. Proceedings of the National Academy of Sciences, 115(51): 13057-13062.

Sur, D. K. C. and Plesa, M. L. 2015. Treatment of allergic rhinitis. American Family Physician, 92(11): 985–992.

Sutton, B. J. and Gould, H. J. 1993. The human IgE network. Nature, 366(6454): 421–428.

Vlaykov, A. N., Tacheva, T. T., Vlaykova, T. I. and Stoyanov, V. K. 2020. Serum and local IL-4, IL-5, IL-13 and immunoglobulin E in allergic rhinitis. Advances in Dermatology and Allergology, 37(5): 719.

Weido, A. J., Cook, C. K., Sim, T. C., Reece, L. M. and Alam, R. 1996. Intranasal fluticasone propionate inhibitors recovery of chemokines and other cytokines in nasal secretions in allergen-induced rhinitis. Annals of Allergy, Asthma and Immunology, 77(5): 407–415.

Wheatley, L. M. and Togias, A. 2015. Allergic rhinitis. New England Journal of Medicine, 372(5): 456–463.

Ying, S., Humbert, M., Barkans, J., Corrigan, C. J., Pfister, R., Menz, G., Larché, M., Robinson, D. S., Durham, S. R. and Kay, A. B. 1997. Expression of IL-4 and IL-5 mRNA and protein product by CD4+ and CD8+ T cells, eosinophils and mast cells

in bronchial biopsies obtained from atopic and nonatopic(intrinsic) asthmatics. The Journal of Immunology, 158(7): 3539–3544.

Ying, S., O'Connor, B., Ratoff, J., Meng, Q., Fang, C., Cousins, D., Zhang, G., Gu, S., Gao, Z. and Shamji, B. 2008. Expression and cellular provenance of thymic stromal lymphopoietin and chemokines in patients with severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease. The Journal of Immunology, 181(4): 2790–2798.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı ve Soyadı : Alaq Kareem Jawad KINANAH

Eğitim

Yüksek Lisans	Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı	2019-Halen
Lisans	Madenat Alelem Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü	2011-2016