T.C.
AKSARAY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI ASTIM ETİYOLOJİSİ İLE İLİŞKİLİ GENETİK ÖZELLİKLERİN HASTALIK FENOTİPİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

DOKTORA TEZİ

Nazente ATÇEKEN

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mehmet KARACA

AKSARAY, 2020

TEŞEKKÜR

Doktora öğrenimim sürecinde, bilgisi, tecrübesi ile bana yol gösteren, desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet KARACA'ya,

Deneysel ve bilimsel katkısıyla bana örnek olan değerli Hocam, Doç. Dr. Şefayet KARACA'ya,

Deneysel süreçte laboratuvar olanaklarından yararlandığım Prof. Dr. Ahu ALTINKUT UNCUOĞLU'na, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Prof. Dr. Rıza Köksal ÖZGÜL'e ve Dr. Öğr. Üyesi Didem YÜCEL YILMAZ'a,

Araştırmalarımda hastalara ait biyolojik örnekleri, kişisel karakteristikleri ve klinik verileri bizimle paylaşarak çalışmaya katkı sağlayan Prof. Dr. Bülent Enis ŞEKEREL'e ve Doç. Dr. Ersoy CİVELEK'e

Doktora çalışmasından elde edilen verilerin PheWAS ve PRS analizlerinin yapılmasında katkı sağlayan Dr. Renato POLIMANTI'ye,

Bu çalışmaya 2017-024 nolu proje ile maddi destek sağlayan Aksaray Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi'ne,

Deneylerimin bir bölümünü yürüttüğüm Aksaray Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Merkezi Yönetimi'ne

Her zaman yanımda olan, beraber yol aldığım, fikir üretip tartışabildiğim, değerli arkadaşım Dr. Gül KOZALAK'a,

Her konuda bana destek olan, katkılarını esirgemeyen sevgili aileme,

İçtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Nazente ATÇEKEN

AKSARAY, 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
ÖZET..... iv
ABSTRACT v
ŞEKİLLER DİZİNİ vi
ÇİZELGELER DİZİNİ vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ viii
1. GİRİŞ... 1
2. LİTERATÜR ÖZETİ 3
2.1 Astıma Genel Bakış 3
2.1.1 Astım epidemiyolojisi 4
2.1.2 Astım patofizyolojisi 6
2.1.3 Astım gelişimine neden olan risk faktörleri 9
2.2 Astımda Genetiğin Rolü 12
2.2.1 Astım genetiği 12
2.2.2 Astımda gen-çevre etkileşimi 15
2.2.3 Ülkemizde astım genetiği ile ilişkili yapılan çalışmalar 17
2.3 Farmakogenetik ve Astım 18
2.4 Epigenetik ve Astım 20
2.4.1 Astım gelişmesinde genetik ve epigenetik etkileşimin rolü 24
2.5 GWAS Çalışmaları ve Astım Genetiğindeki Önemi 24
2.6 Tez Kapsamında Çalışılan Genetik Özellikler 27
2.6.1 *IL18R1* geni (rs3771166) 27
2.6.2 *HLA-DQ* geni (rs9273349) 28
2.6.3 *IL33* geni (rs1342326) 29
2.6.4 *SMAD3* geni (rs744910) 30
2.6.5 *GSDMA* geni (rs3894194) 31
2.6.6 *IL2RB* geni (rs2284033) 31
2.6.7 *RAD50* geni *(*rs6871536) 32
2.6.8 *ORMDL3/GSDMB* lokusu ve rs2305480 varyantı 33
3. MALZEME ve YÖNTEM 35
3.1 Etik Kurul İzinleri 35
3.2 Örneklem Grubunun Özellikleri 35
3.3 Polimorfik Varyantların Seçimi ve Genetik Analizler 39
3.3.1 Genomik DNA örneklerinin hazırlanması ve DNA PCR plaklarının oluşturulması 40
3.3.2 Genotipleme işlemleri 41
3.4 İstatistiksel Analizler 42
4. ARAŞTIRMA BULGULARI 43
4.1 Genotipleme Sonuçları 43
4.2 Genotipleme Sonuçlarının Değerlendirilmesi 47
5. TARTIŞMA ve SONUÇ 54
KAYNAKLAR 72
EKLER..... 101
Ek A Etik Kurul Raporu. 102
Ek B KASP Genotipleme Reaksiyonu Sonuçları. 105
Ek C GTEx Analiz Sonuçları. 109
Ek D UK Biyobank Verilerinin PheWAS Analiz Sonuçları..... 114

ÖZGEÇMİŞ……118

DOKTORA TEZİ

ÇOCUKLUK ÇAĞI ASTIM ETİYOLOJİSİ İLE İLİŞKİLİ GENETİK ÖZELLİKLERİN HASTALIK FENOTİPİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Nazente ATÇEKEN

Aksaray Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Mehmet KARACA

ÖZET

Astım, çocukluk çağının en sık görülen inflamatuar hastalığıdır. Astımın gelişiminde genetik, çevresel risk faktörleri ve epigenetik mekanizmalar birlikte rol oynamaktadır. Bu çalışmada GWAS (Genom Çapı İlişkilendirme Çalışmaları) ile doğrulanan 7 genetik lokusun (*IL18R1* rs3771166, *IL33* rs1342326, *SMAD3* rs744910, *GSDMA* rs3894194, *IL2RB* rs2284033, *ORMDL3/GSDMB* rs2305480 ve *RAD50* rs6871536) çocukluk çağı astımı ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışma kapsamında ISAAC (Çocuklarda Astım ve Alerjiler Uluslararası Çalışması) Faz II anketi ile değerlendirilen bireylere ait DNA örnekleri (n=920) KASP (Kompetatif Allel-Spesifik PCR) yöntemi kullanılarak genotiplenmiştir. Sonuçlar, Türk pediatrik gruba ait 114 farklı klinik ve kişisel karakteristikler kullanılarak değerlendirilmiştir. Tek varyant-ilişki analizi rs6871536, rs2284033, rs2305480 varyantlarının astımla ilişkili fenotipler için risk faktörü olduğunu göstermiştir. Verilerin PheWAS analizi ile genetik özelliklerden 6'sının (*IL33* rs1342326 hariç) 44 farklı astım fenotipi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Genotip-Doku İfadesi (Genotype-Tissue Expression) analizi ile alellerin astım ve akciğer fonksiyonları ile ilişkili dokular dahil 48 farklı dokuda gen ifadesi üzerine etkisi araştırılmış, bakılan genetik özelliklerin genom çapı öneme sahip 237 eQTL ile ilişkili olduğu ve birçok genin transkripsiyonel regülasyonunu etkilediği belirlenmiştir. Genetik özelliklerin poligenik etkisini belirlemek amacıyla PRS (Poligenik Risk Skoru) hesaplanmış, *RAD50* rs6871536 ve *IL2RB* rs2284033 arasında kombine etki gözlenmiştir. Bu araştırmanın sonuçları astım ve onların komorbiditelerine ilişkin yeni veriler ortaya koymakta, astım ile ilişkili lokusların genetik karakterizasyonuna dair bilgiler sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Astım fenotipleri, Astım genetiği, PheWAS, GTEx, Genotip-fenotip korelasyonu.

Temmuz, 2020; 118 sayfa

Ph.D. THESIS

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF CHILDHOOD ASTHMA RELATED GENETIC TRAITS ON DISEASE PHENOTYPE

Nazente ATCEKEN

Aksaray University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Mehmet KARACA

ABSTRACT

Asthma is the most common inflammatory disease of childhood. Genetic- epigenetic mechanisms and environmental risk factors have the main role in disease development. In this study GWAS (Genome-Wide Association Studies) confirmed 7 genetic loci (*IL18R1* rs3771166, *IL33* rs1342326, *SMAD3* rs744910, *GSDMA* rs3894194, *IL2RB* rs2284033, *ORMDL3/GSDMB* rs2305480 and *RAD50* rs6871536) were investigated for their relationship with childhood asthma. Distribution of the risk alleles was genotyped by KASP (Competitive Allele-Specific PCR) technology, in individuals (n=920), selected with ISAAC (International Study on Asthma and Allergies in Children) Phase II questionnaire. Results were evaluated using 114 different clinical and personal characteristics of the Turkish pediatric group. According to the results of single variant-association analysis; rs6871536, rs2284033, rs2305480 variants were found to be risk factors for asthma-related phenotypes. PheWAS (Phenome Wide Association Study) analysis revealed 44 different phenotypic associations for 6 of investigated variants (except *IL33* rs1342326). GTEx (Genotype-Tissue Expression) data were used to determine the effect of investigated alleles on gene expression in 48 different tissues, relevant for asthma and lung function. It was observed that the investigated loci associated with 237 eQTL and affect the transcriptional regulation of many genes. A PRS (Polygenic Risk Score) was calculated to determine the combined effect of genetic variants and, the interaction was observed between *RAD50* rs6871536 and *IL2RB* rs2284033. This study generated novel data regarding the genetics of asthma and its comorbidities, providing a genetic characterization of loci associated with asthma.

Key Words: Asthma phenotypes, Asthma genetics, PheWAS, GTEx, Genotype-phenotype correlation.

July, 2020; 118 pages

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Astımlı hastalarda havayolu değişimi ... 3
Şekil 2.2. Astımın dünyadaki dağılımı ... 4
Şekil 2.3. 0-18 yaş aralığın da 2013 yılında astım tanısı alan kişi sayılarının illere göre dağılımı ... 6
Şekil 2.4. Astımda inflamasyona cevap ve hava yolu yeniden yapılanması ... 8
Şekil 2.5. Alerjik astım patogenezi ve görev alan mediyatörler ... 9
Şekil 2.6. Astımla ilişkilendirilen genler ve fonksiyonları ... 14
Şekil 2.7. Astım gelişiminde gen-çevre etkileşimi ... 16
Şekil 2.8. İlaç-gen etkileşimi ... 19
Şekil 2.9. Epigenetik mekanizmalar ... 21
Şekil 2.10. HDAC6' nın regüle ettiği inmün cevapta görev alan hücre ve mediyatörler ... 23
Şekil 2.11. *IL18R1* geni rs3771166 varyantının kromozomal (2q12.1) yerleşimi ... 28
Şekil 2.12. *HLA-DQ* geni ve rs9273349 varyantının kromozomal (6p21.32) yerleşimi ... 29
Şekil 2.13. *IL33* geni ve rs1342326 varyantının kromozomal (9p24.1) yerleşimi ... 30
Şekil 2.14. *SMAD3* geni ve rs744910 varyantının kromozomal (15q22.33) yerleşimi ... 30
Şekil 2.15. *GSDMA* geni ve rs3894194 varyantı kromozomal (17q21.1) yerleşimi . 31
Şekil 2.16. *IL2RB* geni ve rs2284033 varyantının kromozomal (22q12.3) yerleşimi ... 32
Şekil 2.17. *RAD50* geni ve rs6871536 varyantının kromozomal (5q31.1) yerleşimi 33
Şekil 2.18. *ORMDL3/GSDMB* lokusu ve rs2305480 varyantının kromozomal (17q21.1) yerleşimi ... 34
Şekil 4.1. rs2305480 varyantı allel dağılımı ve allel frekansları ... 44
Şekil 4.2. rs3771166 varyantı allel dağılımı ve allel frekansları ... 44
Şekil 4.3. rs1342326 varyantı allel dağılımı ve allel frekansları ... 45
Şekil 4.4. rs744910 varyantı allel dağılımı ve allel frekansları ... 45
Şekil 4.5. rs3894194 varyantı allel dağılımı ve allel frekansları ... 45
Şekil 4.6. rs2284033 varyantı allel dağılımı ve allel frekansları ... 46
Şekil 4.7. rs6871536 varyantı allel dağılımı ve allel frekansları ... 46
Şekil 4.8. Kan ve Akciğer dokusunda önemli eQTL'ler ... 52
Şekil B.1. PCR plağı 02-vaka; rs3771166 KASP genotipleme sonucu ... 105
Şekil B.2. PCR plağı 02-kontrol; rs3771166 KASP genotipleme sonucu ... 105
Şekil B.3. PCR plağı 02-vaka; rs1342326 KASP genotipleme sonucu ... 105
Şekil B.4. PCR plağı 05-kontrol; rs1342326 KASP genotipleme sonucu ... 106
Şekil B.5. PCR plağı 02-vaka; rs744910 KASP genotipleme sonucu ... 106
Şekil B.6. PCR plağı 04-kontrol; rs744910 KASP genotipleme sonucu ... 106
Şekil B.7. PCR plağı 02-vaka; rs3894194 KASP genotipleme sonucu ... 106
Şekil B.8. PCR plağı 02-kontrol; rs3894194 KASP genotipleme sonucu ... 107
Şekil B.9. PCR plağı 05-vaka; rs2284033 KASP genotipleme sonucu ... 107
Şekil B.10. PCR plağı 05-kontrol; rs2284033 KASP genotipleme sonucu ... 107
Şekil B.11. PCR plağı 02-vaka; rs6871536 KASP genotipleme sonucu ... 107
Şekil B.12. PCR plağı 02-kontrol; rs6871536 KASP genotipleme sonucu ... 108
Şekil B.13. PCR plağı 02-vaka; rs2305480 KASP genotipleme sonucu ... 108
Şekil B.14. PCR plağı 02-kontrol; rs2305480 KASP genotipleme sonucu ... 108

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. 0-18 yaş aralığın da astım tanısı alan çocuk sayısının yıllara ve yaş gruplarına göre dağılımı..... 6
Çizelge 3.1. Örneklem grubuna ait demografik bilgiler ve klinik özellikler..... 36
Çizelge 3.2. Örneklem grubuna ait biyokimyasal parametreler 37
Çizelge 3.3. Örneklem grubuna ait klinik bulgular..... 37
Çizelge 3.4. Örneklem grubuna uygulanan bronş prokasyon testleri 38
Çizelge 3.5. Örneklem grubuna uygulanan deri prick testleri 39
Çizelge 3.6. Varyantların primer dizileri 40
Çizelge 3.7. PCR reaksiyonlarında kullanılan DNA PCR plak haritası örneği..... 41
Çizelge 3.8. KASP protokolüne ait PCR koşulları 41
Çizelge 4.1. Çalışılan grupta genetik özelliklerin dağılımı..... 43
Çizelge 4.2. Vaka grubunda genetik özelliklerin dağılımı 44
Çizelge 4.3. Bakılan genetik özelliklerin GWAS çalışmasındaki ve bu çalışmaya ait allel frekansları 47
Çizelge 4.4. Bakılan genetik özelliklerin farklı toplumlardaki MAF değerleri ve bu çalışmaya ait allel frekansları 47
Çizelge 4.5. Tek varyant analiz sonuçları. 48
Çizelge 4.6. Türk pediatrik grupta PheWAS analizinde astım etiyolojisi ile ilişkilendirilen genetik özellikler 50
Çizelge 4.7. UK Biyobank PheWAS sonuçları; astım ve kanda immün sistem hücre düzeyi ile genetik özellikler arasında belirlenen ilişki..... 53
Çizelge C.1. GTEx analiz sonuçlarına göre gen ifadesini değiştiren genetik özellikler, ilişkili genler ve dokular. 109
Çizelge D.1. UK Biyobank verilerinin PheWAS analiz sonuçları……114

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	Adenin
AAGAB	Alfa ve gama adaptin bağlayıcı protein (Alpha and gamma adaptin binding protein)
ACE-I	Anjiyotensin I dönüştürücü enzim (Angiotensin I converting enzyme)
ACSL3	Asil-CoA sentetaz uzun zincirli aile üyesi 3 (Acyl-CoA synthetase long chain family member 3)
ADAM33	ADAM metallopeptidaz domaini 33 (ADAM metallopeptidase domain 33)
ADRB2	Adrenoseptör beta 2 (Adrenoceptor beta 2)
AERD	Aspirinle alevlenmiş solunum yolu hastalığı
AHR	Havayolu aşırı duyarlılığı
ALOX5	Araşidonat 5-lipoksijenaz (Arachidonate 5-lipoxygenase)
AMBN	Ameloblastin
ASCC1	Aktive edici sinyal eşbütünleştiricisi 1 kompleksi alt birim 1 (Activating signal cointegrator 1 complex subunit 1
ATF3	Aktive edici transkripsiyon faktörü 3 (Activating transcription factor 3)
ATL3	Atlastin GTPaz 3
β2AR	β2 adrenerjik reseptör (β2 adrenergic receptor)
BDR	Bronkodilatör
BHR	Bronşiyal hiperreaktivite
BTC	Bronş provakasyon testi
C	Sitozin
CACNB1	Voltaj kapılı kalsiyum kanalı yardımcı alt birim beta (Calcium voltage-gated channel auxiliary subunit beta)
CASC3	CASC3 ekson birleşim kompleksi alt birimi (CASC3 exon junction complex subunit)
CCL	C-C motif kemokin ligandı (C-C motif chemokine ligand**)**
CDHR3	Kadherin bağlantılı aile üyesi 3 (Cadherin related family member 3)
CD14	Monosit farklılaşma antijeni 14 (Monocyte differentiation antigen 14)
CHIT1	Kitinaz 1 (Chitinase 1)
CHMP4B	Yüklü multivesiküler vücut proteini 4B (Charged multivesicular body protein 4B)
COL29A1	(COL6A5) Kollajen tip VI alfa 5 zinciri (Collagen type VI alpha 5 chain)
COPA	Koatomer protein kompleksi alt ünitesi alfa (Coatomer protein complex subunit alpha)
COPD	Kronik obstrüktif pulmoner hastalık
CRTAM	Sitotoksik ve düzenleyici T hücre molekülü (Cytotoxic and regulatory T cell molecule)
CYP2C19	Sitokrom P450 ailesi 2 alt ailesi C üyesi 19 (Cytochrome P450 family 2 subfamily C member 19)
CYP26A1	Sitokrom P450 ailesi 26 alt ailesi A üyesi 1 (Cytochrome P450 family 26 subfamily A member 1)
DALY	Disability adjusted life years
DEFB1	Defensin beta 1
DMSO	Dimetil sülfoksit
DNA	Deoksiribonükleik asit

dNTP	Deoksinükleozid trifosfat
DPP10	Dipeptidil peptidaz benzeri 10 (Dipeptidyl peptidase like 10)
DVT	Derin ven trombozu
EBV	Epstein-Barr virus
ECRHS	Avrupa topluluğu solunum sağlığı araştırması (European community respiratory health survey)
EGFR	Epidermal büyüme faktörü reseptörü (Epidermal growth factor receptor)
ELFN2	Ekstraselüler lösin zengin tekrar ve fibronektin tip III domain 2 (Extracellular leucine rich repeat and fibronectin type III domain containing 2)
EPX	Eozinofil peroksidaz (Eosinophil peroxidase)
ERBB2	Erb-B2 reseptör tirosin kinaz 2 (Erb-B2 receptor tyrosine kinase 2)
F	Forward (ileri) primer
FBXL20	F-box ve lösin zengini tekrar proteini 20 (F-box and leucine rich repeat protein 20)
FCER1B	Yüksek afiniteli IgE reseptörü beta (High affinity IgE receptor beta)
FDR	Folse discovery rate
FEV	Zorlu ekspirasyon volümü
FL	Flaggrin
FRET	Floresan rezonans enerji transferi (Fluorescence resonance energy transfer)
FoxP3	Forkhead kutusu P3 (Forkhead box P3)
G	Guanin
GATA3	GATA bağlayıcı protein 3 (GATA-binding protein 3)
GINA	Astım için küresel girişim (Global initiative for asthma)
GPRA	(NPSR1) Nöropeptid S reseptörü 1 (Neuropeptide S receptor 1)
GSDMA	Gasdermin A
GSDMB	Gasdermin B
GSTM1	Glutatyon S-transferaz mü 1 (Glutathione S-transferase mu 1)
GSTP1	Glutatyon S-transferaz pi 1 (Glutathione S-transferase pi 1)
GSTT1	Glutatyon S-transferaz teta 1 (Glutathione S-transferase theta 1)
GWAS	Genom çapı ilişkilendirme çalışmaları (Genome wide association studies)
H3K9	Histon 3 lizin 9 rezidüsü
H3K9me3	Histon 3 lizin 9 rezidüsü trimetilasyonu
H3K14	Histon 3 lizin 14 rezidüsü
H3K16	Histon 3 lizin 16 rezidüsü
H3K18	Histon 3 lizin 18 rezidüsü
H3K27	Histon 3 lizin 27 rezidüsü
H3K36	Histon 3 lizin 36 rezidüsü
H3K79	Histon 3 lizin 79 rezidüsü
HAT	Histon asetil-transferaz
Hb	Hemoglobin
HCT	Hemotokrit
HDAC	Histon deasetilaz
HDAC2	Histon deasetilaz 2
HDAC6	Histon deasetilaz 6
HLA-DQ	İnsan lökosit antijeni sınıf 2 izotipi (Human leukocyte antigen, class II, DQ isotype)

HLA-DP	İnsan lökosit antijeni, DP izotipi (Human leukocyte antigen, DP isotype)
HLA-DR	İnsan lökosit antijeni, DR izotipi (Human leukocyte antigen, DR isotype)
HLA-G	Büyük histouyumluluk kompleksi, sınıf I, G (Major histocompatibility complex, class I, G)
HOPX	HOP homeo kutusu (HOP homeobox)
IBD	İnflamatuar bağırsak hastalığı
ICS	İnhale kortikosteroitler (Inhaled corticosteroids)
IFN-γ	İnterferon gama **(**Interferon gamma)
IgE	İmmünglobulin E
IKZF3	IKAROS ailesi çinko parmak 3 (IKAROS family zinc finger 3)
IL	İnterlökin
IL1R2	İnterlökin 1 reseptörü tip 2 (Interleukin 1 receptor type 2)
IL2R	İnterlökin 2 reseptörü (Interleukin 2 receptor)
IL2RB	İnterlökin 2 reseptörü beta altbirimi (Interleukin 2 receptor subunit beta)
IL4RA	Interlökin 4 reseptörü alfa (Interleukin 4 receptor alpha)
IL18R1	İnterlökin 18 Reseptör 1 (Interleukin 18 receptor 1)
IL33	İnterlökin 33 geni (Interleukin 33 gene)
IL-33	İnterlökin 33 (Interleukin 33)
IRAKM	İnterlökin 1 reseptörü ile ilişkili kinaz 3 (Interleukin 1 receptor associated kinase 3)
ISAAC	Uluslararası çocukluk çağı astım ve alerji topluluğu (International study of allergy asthma in childhood)
KASP	Kompetatif allel spesifik PCR
KIAA0494	(EFCAB14) EF-el kalsiyum bağlayıcı domain 14 (EF-hand calcium binding domain 14)
LABA	Uzun etkili β adrenoseptör agonistleri (Long-acting β adrenoceptor agonists)
5-LO	5-lipoksigenaz (5-lipoxygenase)
LD	Bağlantı dengesizliği (Linkage disequilibrium)
LHX6	LIM homeo kutusu 6 (LIM homeobox 6)
LSM14B	LSM aile üyesi 14B (LSM family member 14B)
LTA4H	Lökotrien A4 hidrolaz (Leukotriene A4 hydrolase)
LTC4S	Lökotrien C4 sentaz (Leukotriene C4 synthase)
LY96	Lenfosit antijeni 96 (Lymphocyte antigen 96)
MAF	Minor allel frekansı (Minor allele frequency)
MCP-1	Monosit Kemoatraktan Protein 1 (Monocyte chemoattractant protein1)
MED24	Medyatör kompleksi alt birimi 24 (Mediator complex subunit 24)
MEF	Maksimal ekspiratuvar akım
$MgCl_2$	Magnezyum klorür
MHC	Ortalama alyuvar Hb
MHC II	Doku uyumluluk kompleksi sınıf II (Major histocompatibility complex class II)
MIP-1	Makrofaj inflamatuar protein 1 (Macrophage inflammatory protein 1)
miRNA	MikroRNA
MRE11	MRE11 homolog, çift zincir kırık onarım nükleazı (MRE11 homolog, double strand break repair nuclease)
MSL1	MSL kompleksi alt birimi 1 (MSL complex subunit 1)

NBS1	Nijmegen kırılma sendromu 1 (Nijmegen breakage syndrome 1)
NES	Normalized enrichment score
NOD	Nükleotit bağlama oligomerizasyon domaini (Nucleotide binding oligomerization domain)
Notch-1	Çentik reseptörü 1 (Notch receptor 1)
Np63	(tp63.L) Tümör proteini p63 L homolog (Tumor protein p63 L homeolog)
OR10K1	Koku alma reseptör ailesi 10 alt aile K üyesi 1 (Olfactory receptor family 10 subfamily K member 1)
ORMDL3	Sfingolipid biyosentezi düzenleyici 3 (Sphingolipid biosynthesis regulator 3**)**
PAI-1	Fosforibosilanranilate izomeraz 1 (Phosphoribosylanthranilate isomerase 1)
PCDH1	Protokadherin 1 (Protocadherin 1)
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction)
PF4	Trombosit faktörü 4 (Platelet factor 4)
PheWAS	Phenome wide association study
PHF11	PHD parmak proteini 11 (PHD finger protein 11)
PI3K	Fosfatidilinositol 3-kinaz (Phosphatidylinositol 3-kinase)
PLT	Platelet
PNMT	Feniletanolamin N-metiltransferaz (Phenylethanolamine N-methyltransferase
PTGDR	Prostaglandin D2 reseptörü (Prostaglandin D2 receptor)
PPP1R1B	Protein fosfataz 1 düzenleyici inhibitör alt birimi 1B (Protein phosphatase 1 regulatory inhibitor subunit 1B)
PRG2	Proteoglikan 2, pro eozinofil majör temel protein (Proteoglycan 2, pro eosinophil major basic protein)
PRS	Poligenik risk skoru
P2RX7	Purinerjik reseptör P2X 7 (Purinergic receptor P2X 7)
PSMD3	Proteazom 26S alt birimi, ATPaz aktivitesi olmayan 3 (Proteasome 26S subunit, non-ATPase 3)
PVALB	Parvalbumin
R	Reverse (geri) primer
RA	Romatoit artrit
RAD50	RAD50 çift zincir kırığı tamir proteini (RAD50 double strand break repair protein)
RDW	Eritrosit dağılım genişliği
ROX	Pasif referans boya
RSHMB	Refik Saydam Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü
RSV	Solunum yolu sinsitiyal virüs
RUNX3	RUNX ailesi transkripsiyon faktörü 3 (RUNX family transcription factor 3)
RV	Rinovirüs
SCARNA18	Küçük cajal body-spesifik RNA 18 (Small cajal body-specific RNA 18)
SFT	Solunum fonksiyon testi
SGK	Sosyal Güvenlik Kurumu
SMAD3	SMAD ailesi üyesi 3 (SMAD family member 3)
SNP	Tek nükleotit polimorfizmi (Single nucleotide polymorphisms)

SPINK5	Serin peptidaz inhibitörü kazal tip 5 (Serine peptidase ınhibitor kazal type 5)
STAT3	Transkripsiyon sinyal dönüştürücüsü ve aktivatörü 3 (Signal transducer and activator of transcription 3)
STAT6	Transkripsiyon sinyal dönüştürücüsü ve aktivatörü 6 (Signal transducer and activator of transcription 6)
ST13	ST13 Hsp70 etkileşen protein (ST13 Hsp70 interacting protein)
STC1	Stanniokalsin 1 (Stanniocalcin 1)
RANTES	T hücresi aktivasyon, eksprese ve salgısı düzenlenleyicisi (Regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted)
T	Timin
TBX21	T kutusu transkripsiyon faktörü 21 (T box transcription factor 21)
TCA-3	T hücresi aktivasyon geni 3 (T cell activation gene 3)
TCSB	Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı
TET1	Tet metilsitozin dioksijenaz 1 (Tet methylcytosine dioxygenase 1)
TGF-α	Dönüştürücü büyüme faktörü alfa (Transforming growth factor alpha)
TGFB1	Dönüştürücü büyüme faktörü beta1 (Transforming growth factor beta1)
Th	Yardımcı T hücre (T helper)
TIGIT	Ig ve ITIM domainlerine sahip T hücresi immünoreseptörü (T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains)
TIM1	Triosefosfat izomerazı (Triosephosphate isomerase)
TLR	Toll-like reseptörü
Tm	Erime sıcaklığı (Melting temparature)
TNF-β	Tümör nekroz faktörü beta (Tumor necrosis factor beta)
TPRA1	Adiposit ilişkili transmembran protein 1 (Transmembrane protein adipocyte associated 1)
Treg	T regülatör hücre
TTD	Türk Toraks Derneği
UPK1B	Üroplakin 1 Beta (Uroplakin 1 Beta)
WBC	Beyaz küre
ZFPM1	Çinko parmak proteini, FOG ailesi üyesi 1 (Zinc finger protein, FOG family member 1)
ZPBP2	Zona pellucida bağlayıcı protein 2 (Zona pellucida binding protein 2)
%	Yüzde
°C	Santigrat derece
dk	Dakika
gr	Gram
µl	Mikrolitre
n	Birey sayısı
ng	Nanogram
rs	Referans SNP
sn	Saniye

1. GİRİŞ

Astım, uyarana karşı gelişen ataklarla seyreden, göğüste sıkışma, hırıltı, nefes darlığı, öksürük gibi semptomlarla kendini gösteren kompleks bir hastalıktır. Solunum yollarında daralma, aşırı hassasiyet, inflamasyon ve hava akımı kısıtlılığı da astımın önemli özelliklerindendir. Hastalık, multifaktöriyel nedenlerle ortaya çıkmakta, klinik ve genetik açıdan yüksek heterojenite sergilemektedir. Kişiden kişiye değişkenlik gösteren farklı klinik tablolar ve birçok alt fenotipin tanımlanmış olması nedeniyle astım günümüzde bir sendrom olarak kabul görmektedir.

Kimyasal ve mikrobiyal alerjenler, ev tozu akarı, evcil hayvanlar, çiftlik hayvanları, bakteriyal-virütik enfeksiyonlar, beslenme, nem, sigara dumanı, rutubet, sosyo-ekonomik düzey, batılılaşma gibi çevresel faktörler ve ırk, cinsiyet, etnik köken, genetik yapı, epigenetik mekanizmalar gibi kişisel faktörlerin etkileşimi fenotipik heterojenitenin başlıca sebebidir. Gen-çevre, gen-gen etkileşimi astım patogenezinin gelişmesinde önemli bir role sahiptir.

Günümüzde tek varyant ve Genom Çapı İlişkilendirme çalışmaları (GWAS; Genome Wide Association Studies) ile belirlenen 100'lerce farklı genin astım fenotipleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Özellikle, son yıllarda moleküler araştırmalarda omic teknolojilerin geliştirilmesi ile birlikte kronik hastalıkların araştırılmasında yeni bir persfektif oluşturulmuştur. Yüksek sayıda vaka-kontrol gruplarının ve milyonlarca farklı genetik özelliğin dahil edildiği GWAS çalışmaları, transkriptomik ve proteomik yaklaşımlar, metilasyon, histon ve splays QTL (Quantitative Trait Locus) analizleri hastalıkla ilişkili genetik özelliklerin aydınlatılmasına, karşılaştırılmasına ve daha güvenilir sonuçların elde edilmesine olanak sağlamaktadır. Diğer yandan örneklem grupları oluşturulurken uluslararası geçerlilikte, standardize yöntemlerin kullanılması, farklı popülasyonlara ilişkin bilgilerin karşılaştırılabilmesini, popülasyonların genetik yapısının ve buna bağlı ortaya çıkan genetik yatkınlıklarların aydınlatılmasını mümkün kılmaktadır.

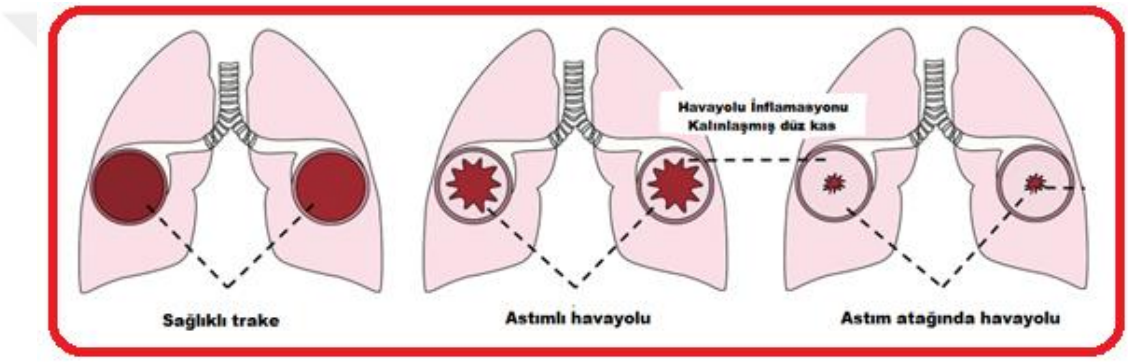
Bugün astımla ilgili yapılmış olan çalışmalara baktığımızda tek varyant-hastalık ilişkisine yönelik çalışmaların büyük ölçüde yerini genomik analizlere bıraktığını görebilmekteyiz. Özellikle farklı popülasyonlara ait çok sayıda örneklem grubu ile yapılan GWAS çalışmaları genetik ilişkilendirmelerde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Astımla ilgili yapılan GWAS çalışmaları birçok popülasyona ait örnekler içermesine rağmen toplumumuza ait bir bilginin bu çalışmalarda yer almadığı kanısındayız. Bu tez çalışmasında pediatrik vakaların dahil edildiği GWAS çalışmalarında astım patogenezi ile ilişkilendirilen 7 genetik özelliğin (*IL18R1* rs3771166, *RAD50* rs6871536, *IL33* rs1342326, *SMAD3* rs744910, *GSDMA* rs3894194, *IL2RB* rs2284033, *ORMDL3/GSDMB* rs2305480) Türk popülasyonunda dağılımı araştırılmıştır. Genotipleme reaksiyonlarında floresan işaretleme teknolojisi prensibine dayalı KASP yöntemi kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar PheWAS (Phenomen Wide Association Study), PRS (Polygenic Risck Scores), GTEx (Gene Tissue Expressions) ve tek varyant analizleri ile değerlendirilmiştir.

2. LİTERATÜR ÖZETİ

2.1 Astıma Genel Bakış

Yunanca kökenli bir kelime olan astım "soluksuzluk" veya "ağzı açık solumak" anlamına gelmektedir (Gemicioğlu, 2001). Solunum yollarının aşırı duyarlılığı ile gelişen, doğrudan ya da dolaylı uyaranlara karşı ortaya çıkabilen kronik solunum yolu inflamasyonudur (GINA, 2015). Uyarana karşı gelişen cevap artışı, nefes darlığı, hırıltı, sabah erken saatlerde/gece şiddetlenen öksürük, göğüste sıkışma ve geri dönüşümlü hava akımı kısıtlılığı gibi solunum semptomları ile karakterizedir (GINA, 2015) (Şekil 2.1).

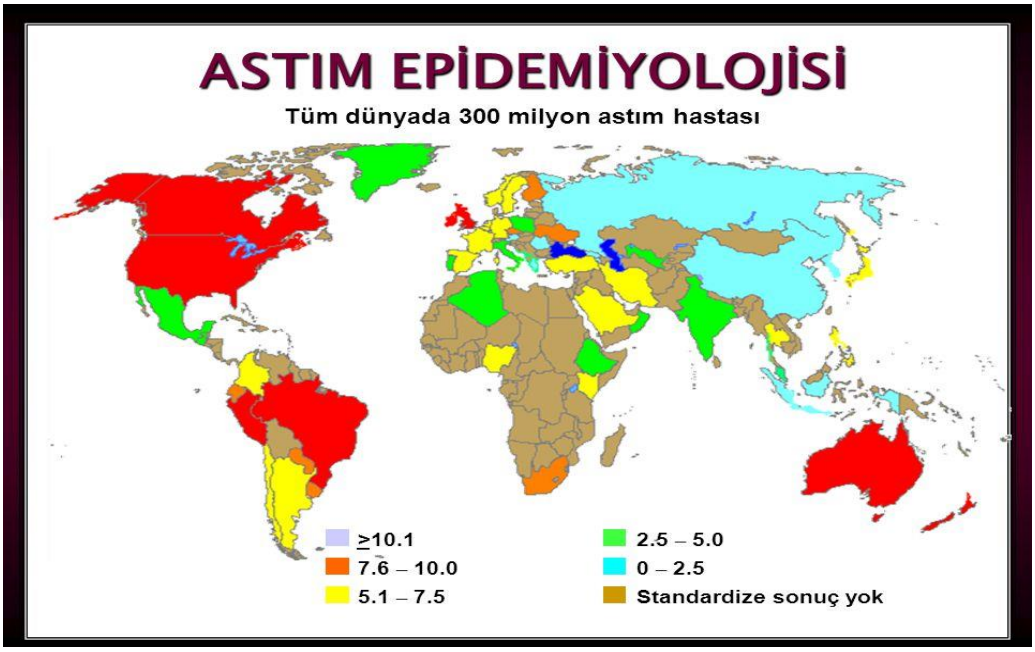


Şekil 2.1. Astımlı hastalarda havayolu değişimi (Wang vd., 2019).

Astım klinik tablosu ve semptomları kişiye göre değişebilen, klinik açıdan oldukça heterojen, birçok fenotip ve endotipi barındıran kompleks bir hastalıktır. (Wenzel, 2012). Fenotip ve endotipler, hastalığın çıkış yaşına, gelişimine, şiddetine, patolojik özelliklerine, ortaya çıkan semptomlara ve tedaviye verilen yanıta göre farklılık sergilemektedir (Wenzel, 2012). Astım için Global Girişim (GINA- Global Initiative for Asthma) komitesi tarafından şiddetine göre; hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli olmak üzere astımın dört farklı endotipi tanımlanmıştır (GINA, 2015). Çocukluk çağı ve erişkin yaşta ortaya çıkabilen alerjik, non-alerjik, geç başlangıçlı, fiks hava akımı kısıtlılığı ile karakterize, steroit direnci oluşturan vs formları astımın yaygın fenotiplerindendir. Günümüzde astım gelişiminin tanımlanabilen bir nedeni olmadığı düşünülmekte, hastalığın gen-gen ve gen-çevre etkileşimi ile ortaya çıktığı ve farklı endotipleri barındıran bir sendrom olduğu kabul edilmektedir (Ober ve Yao, 2011). Farklı astım fenotiplerinin değişik risk faktörleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

2.1.1 Astım epidemiyolojisi

Dünya genelinde yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülen astım (Şekil 2.2), tüm yaş gruplarında ortaya çıkan ciddi bir küresel sağlık sorunudur (GINA, 2015). 2025 yılına kadar astımlı bireylerin 400 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (Leong vd., 2012). Dünyada her 250 ölümden biri astım nedeniyle ortaya çıkmakta ve yılda yaklaşık 346.000 kişinin astım sebebiyle hayatını kaybettiği bildirilmektedir (Massoli vd, 2004; GINA, 2018).



Şekil 2.2. Astımın dünyadaki dağılımı.

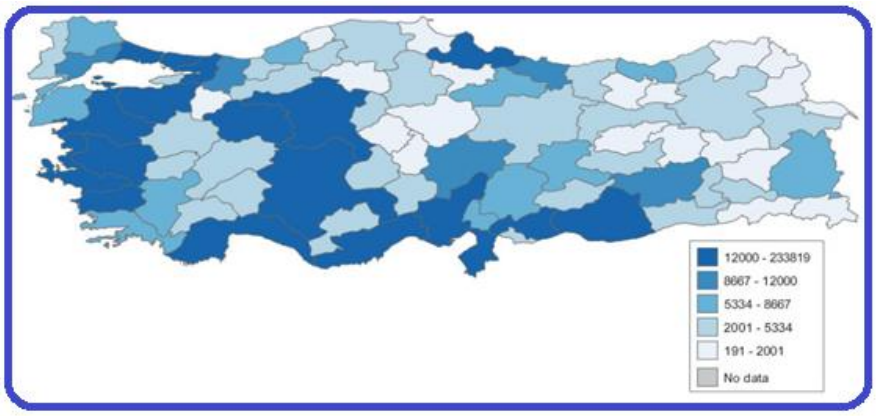
Ülkelere göre değişmekle birlikte, astım prevalansının yetişkinlerde %1-21 oranında bulunduğu belirlenmiştir (To vd., 2012). Bazı ülkelerde astım ile ilgili hastaneye yatış ve ölüm oranlarında azalma olduğu rapor edilse de (Lozano vd., 2010), son 20 yılda astım prevalansı ve hastalığın oluşturduğu küresel yükte artış gözlenmiştir (Vos vd., 2010). Dünya genelinde astımın neden olduğu hastalık yükü erkeklerde %1,3, kadınlarda da %1,2 olarak hesaplanmış ve tüm kronik hastalıklarla kıyaslandığında astımın, erkeklerde on yedinci, kadınlarda on dokuzuncu sırada yer aldığı belirlenmiştir (TTD, 2010). 2000 yılında ülkemizde ‘’Ulusal Hastalık Yükü Çalışması’’ ile astımın hastalık yükü sıralamasında kırsal alanlarda %1,1 ile dokuzuncu, kentsel alanlarda %1,3 ile on dördüncü sırada olduğu tespit edilmiştir (TCSB RSHMB, 2006).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından standardize edilen ve dünyadaki tüm hastalıklara bağlı örgün öğretim ve iş gücü kaybını belirleyen DALY (Disability Adjusted Life Years) değerlerine göre astım toplam iş gücü kayıplarının %1'ini oluşturmakta ve yıllık bu değer 15 milyona ulaşmaktadır (Massoli vd., 2004).

Astım çocukluk çağının en sık görülen inflamatuar hastalığıdır. Çocukluk çağında görülen astım, yetişkinlerde görülen astıma göre daha ağır seyretmektedir. Bronş çapının dar olması ve bunun sonucu olarak da periferik hava yolu basıncında izlenen artış, ventilasyon yapan kollateral kanalların eksikliği, periferik solunum yollarında yer alan düz kasların az sayıda ve spiral yapıda olması, elastik basıncın azalması, diyaframın mekanik işlevinin yetersiz olması ve mukus yapımının aşırı olması gibi anatomik ve fizyolojik risk faktörlerinin çocukluk çağı astımına neden olduğu belirtilmektedir (Mutlu ve Balcı, 2010).

Ülkemizdeki çocukluk çağı astımı ile ilişkili gerçekleştirilmiş prevalans çalışmalarına istinaden Türk Toraks Derneğinin 2016 yılında derlediği verilere göre çocuklarda astım prevalansının ulusal düzeyde %6-15, bölgesel düzeyde %2-16 arasında olduğu gösterilmiştir (TTD, 2016).

Türkiye'de çocukluk çağı astım prevalansındaki bu farklılıkların nedeni yaşam tarzı, sosyo-ekonomik düzey, iklim ve diğer birçok çevresel ve genetik etmenler gibi astıma neden olan risk faktörlerinin kırsal-kentsel bölgelere göre değişkenlik göstermesidir. Ülke genelinde en kapsamlı prevelans çalışması 2017 yılında gerçekleştirilmiştir (Özcebe, 2017). Bu çalışmada 2008-2013 yılları arasındaki Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) Medula Hastane kayıtları kullanılmış ve astım tanısı alan 0-18 yaş aralığındaki çocuklara ait veriler incelenmiştir (Çizelge 2.1). Astım görülme sıklığının %1-3 arasında değiştiği, hastalığın en çok Akdeniz, İç Anadolu ve Ege Bölgelerindeki illerde görüldüğü rapor edilmiştir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. 0-18 yaş aralığın da 2013 yılında astım tanısı alan kişi sayılarının illere göre dağılımı (Özcebe, 2017).

Bu yaş aralığındaki çocuklardan 0-4 ve 5-9 yaş gruplarındaki erkeklerde astımın görülme oranlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Özcebe, 2017).

Çizelge 2.1. 0-18 yaş aralığın da astım tanısı alan çocuk sayısının yıllara ve yaş gruplarına göre dağılımı (Özcebe, 2017).

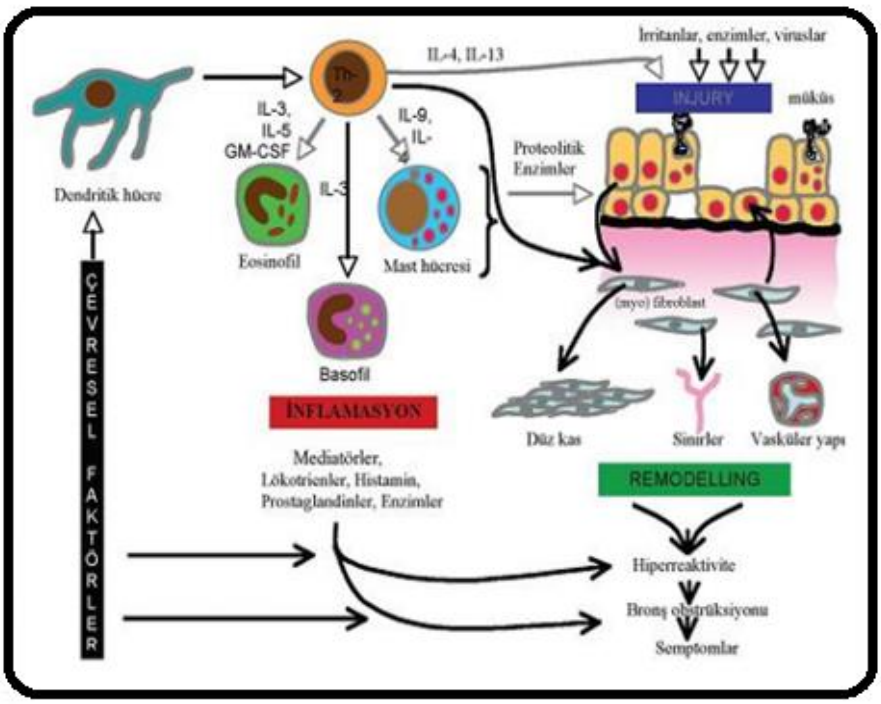
Kişi sayısı		**2008**	**2009**	**2010**	**2011**	**2012**	**2013**
0- 4	**Sayı (n)**	111.713	154.057	241.016	241.016	316.241	410.039
	% yaş içinde	%7.700	%10.600	%15.200	%16.600	%21.700	%28.200
	% yıl içinde	%38.600	%38.600	%39,700	%39.800	%42.700	%43.200
5- 9	**Sayı (n)**	102.919	136.112	184.075	198.794	233.303	312.651
	% yaş içinde	%8.800	%11.700	%15.800	%17.000	%20.000	%26.800
	% yıl içinde	%35.600	%34.100	%33.000	%32.900	%31.500	%32.900
10- 14	**Sayı (n)**	47.757	70.897	100.590	105.014	111.725	131.945
	% yaş içinde	%8.400	%12.500	%17.700	%18.500	%19.700	%23.200
	% yıl içinde	%16.500	%17.800	%18.000	%17.400	%15.100	%13.900
15- 18	**Sayı (n)**	26.747	38.125	52.132	60.251	79.407	94.933
	% yaş içinde	%7.600	%10.800	%14.800	%17.100	%22.600	%27.000
	% yıl içinde	%9.300	%9.600	%9.300	%10.000	%10.700	%10.000

2.1.2 Astım patofizyolojisi

Astım hava yollarında meydana gelen inflamasyon, daralma ve aşırı duyarlılıkla karakterize kronik bir hastalıktır (TTD, 2014). Mast hücreleri, eozinofiller, T lenfositler, dendritik hücreler, makrofaj ve nötrofiller gibi inflamatuar hücreler, epitel, düz kas, endotel hücreleri, fibroblastlar ve miyofibroblastlar gibi hava yolu yapısal hücreleri hava yollarının inflamasyonunda rol oynar ve astım gelişiminden sorumludurlar (TTD, 2014). İnflamasyon yaralanmaya cevap olarak gelişen doğal bir süreçtir, ancak astımlı hastalarda patojenik uyaranlara karşı kronik inflamasyon şeklinde anormal immün yanıt görülmektedir (Holgate, 2008). Astım gelişiminde immün yanıt oluşurken lökosit sunumuna kemokinlerin aracılık etmesi, (Kearley vd.,

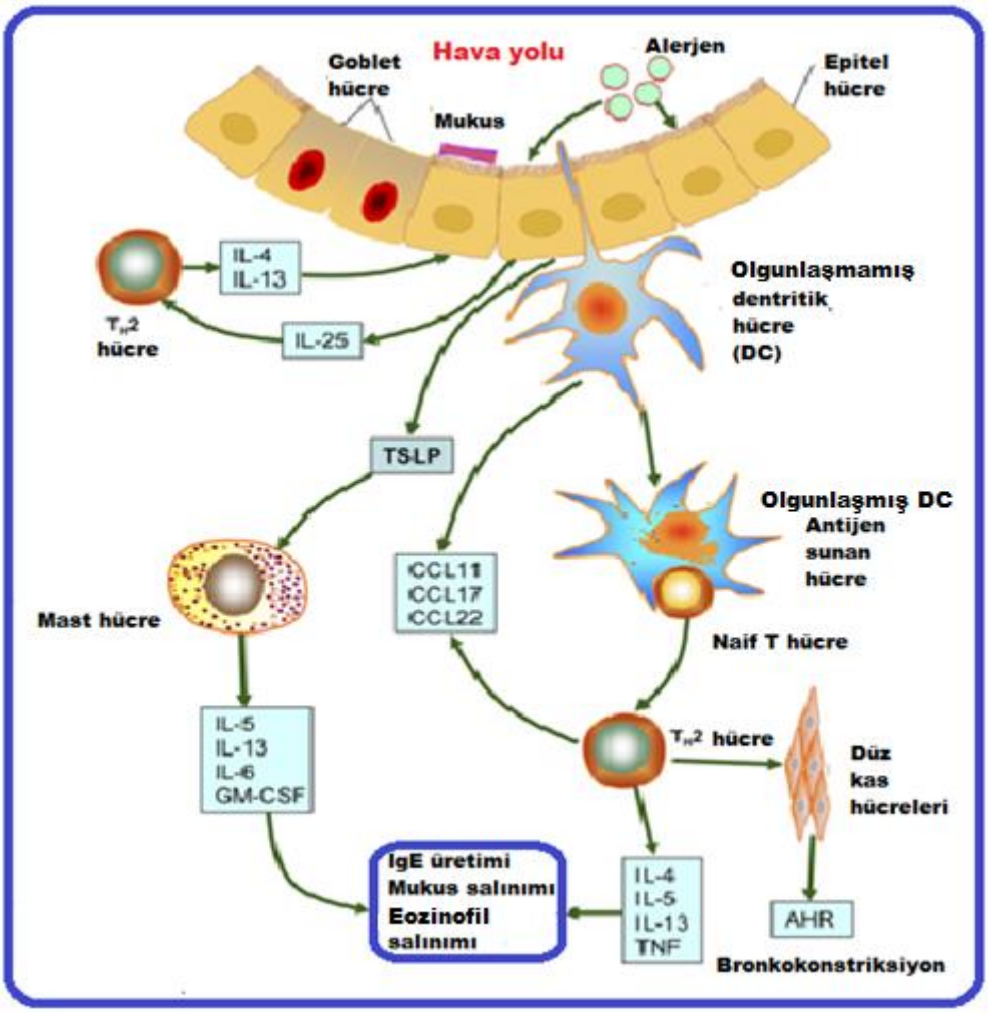
2008), hava yolunda $CD4^{+}$T hücrelerinin birikmesi, bu hücrelerin Th2 sitokin profili olarak bilinen bağışıklık tepkisi oluşturması ve interlökinlerin (IL) IL-4, IL-5 ve IL-13 salınımı ile eozinofillerin inflamasyona katılması hava yollarının aşırı duyarlılığına neden olur (Foster vd., 2002).

Astımın tetiklenmesinde kabul gören en genel mekanizma; çeşitli çevresel, mikrobiyal uyaranlara veya hücresel hasara yanıt olarak havayolu epitel hücrelerinden IL-25 ve IL-33 salınması ve dendritik hücrelerin aktivasyonudur (Bartemes ve Kita, 2012). Alerjen, antijen sunan hücre ile karşılaştığında fogosite edilir ve bu hücrelerde lizozomal enzimlerle küçük peptitler halinde parçalanır. Antijen sunan hücreler bu peptidleri hücre yüzeylerine taşıyarak MHC II molekülleri ile lenf bezlerindeki T hücrelerine sunarlar. T hücre reseptörleri ile antijen tanınır ve T hücreler IL2 salgılayarak T-helper hücre tiplerinin Th-2 yönünde farklılaşmasına neden olur. Bu süreç Th-2 hücreleri için temel sitokinler olan IL-4, IL-5, IL-13, IL-6, IL-10, GM-CSF salgısının uyarılmasına yol açar ve mast hücre, eozinofil, makrofaj, B lenfosit, epitel hücresini aktive edecek inflamatuar süreci başlatırlar. (Beier vd., 2007). Bu sitokinlerden IL-4 ve IL-13 B hücrelerinde IgE sentezini uyarırlar. IgE, yüksek afiniteli IgE reseptörü (FcεRI) taşıyan akciğer dokusundaki mast hücreleri ile etkileşirler. Ayrıca, dolaşımdaki bazofillere ve düşük afiniteli IgE reseptörü taşıyan (FcεRII CD23) lenfosit, eozinofil, trombosit ve makrofajlara bağlanırlar. Tekrar alerjenle karşılaşıldığında, allerjen solunum yollarında mast hücrelerinin yüzeyindeki IgE molekülü ile bağlanarak mast hücresinin aktifleşmesine neden olur. IL-5 ise eozinofillerin farklılaşma ve aktivasyonunda rol oynar (Poon vd., 2012), IL-13 düz kasların kontraksiyonunu, mukus sekresyonunu ve havayolu aşırı cevabını düzenler (Risse vd, 2011), ayrıca eozinofiller için kemoatraktan sentezini ve salınımını indükler (Zimmermann vd., 2003). Bu mediyatör sitokinlerin salınımıyla bronkospazm, vazodilatasyon, submukozada ödem ve mukus sekresyonunda artış ortaya çıkar. Astımda kronik inflamatuar hücrelerden (eozinofil ve lenfositler gibi) salınan sitokinler ve büyüme faktörleri ise bronşlarda subepiteliyal fibrozis, düz kas hipertrofisi, neovaskülarizasyon ve goblet hücre hipertrofisine yol açar. Bu da hava yolu yeniden yapılanması ‘’remodelling’’ olarak adlandırılan karakteristik kalıcı yapısal değişikliklere neden olur. Astım gelişiminde inflamasyona cevap ve hava yolu yeniden yapılanması Şekil 2.4’de gösterilmiştir.



Şekil 2.4. Astımda inflamasyona cevap ve hava yolu yeniden yapılanması (GINA, 2015).

Alerjik astımda ise uyarana özgü IgE salınımı ve inflamasyonda görev alan hücrelerden histaminler, sistein lökotrienler ve IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-16, TGF-α, TNF-β gibi sitokinler ve TCA-3, RANTES, MCP-1, MIP-1 gibi kemokinlerin salınımı uyarılmaktadır (Barrett ve Austen, 2009). Alerjik astım patogenezi Şekil 2.5’ de gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Alerjik astım patogenezi ve görev alan mediyatörler (Barnes, 2008).

2.1.3 Astım gelişimine neden olan risk faktörleri

Astım gelişimine neden olan risk faktörlerinin çeşitliliği hastalığın heterojen etiyolojisini açıklamaktadır Genel olarak astımla ilişkili risk faktörleri genetik, çevresel ve kişisel faktörler olarak sınıflandırılsa da; ırk, cinsiyet, aktif veya pasif sigara içimi, mikrobiyal çevre, enfeksiyonlar, çiftlik hayvanları ve ürünleri, evcil hayvanlar, kimyasal veya çevresel alerjenler, çocukluk çağında bakım, yaşam ortamı, anne sütü, antibiyotik kullanımı, aşı, beslenme alışkanlıkları, obezite, egzersiz, prematüre doğum, hava kirliliği, psikolojik ve sosyo-ekonomik durum, genetik ve epigenetik özellikler önemli risk faktörleri arasındadır. Astım gelişiminde ev tozu akarları, kedi, köpek gibi evcil hayvanlar, hamam böceği gibi iç ortam ve polenler, mantarlar, çiftlik hayvanları gibi dış ortam alerjenlerinin önem taşıdığı da bilinmektedir (GINA, 2011).

Aktif sigara kullanımı ve pasif içicilik astım gelişiminde etkin rolü olan ve neden-sonuç ilişkisi iyi kurulmuş çevresel risk faktörüdür (Toskala ve Kennedy, 2015). Astım hastalarının sigara dumanına maruz kalması, akciğer fonksiyonlarındaki fizyolojik bozulmanın şiddetlenmesine ve astım semptomlarının artmasına neden olmaktadır. Sigara dumanı, hastanın tedavi sürecini etkilemekte, inhaler ve sistemik steroidlerin etkilerini azaltarak astım kontrolünün zorlaşmasına neden olmaktadır (GINA, 2015). Prenatal ve postnatal dönemde sigara dumanına maruz kalınması çocuklarda da astım riskini artırmaktadır (Toskala ve Kennedy, 2015). Anneleri sigara içen infantlarda, içmeyenlere göre yaşamın ilk yıllarında hırıltılı solunum görülme olasılığının 4 kat daha yüksek olduğu da gösterilmiştir (GINA, 2015).

Astım için önemli risk faktörlerinden bir diğeri diyettir. Araştırmalarda inek sütü veya soya proteininden elde edilen hazır mamaların çocuklarda hırıltılı solunum riskini artırdığı bildirilmektedir (Demir vd., 2004; Devereux ve Seaton, 2005). Hazır gıdaların yüksek oranda tüketimi, düşük antioksidan, yetersiz omega-3 ve yüksek omega-6 poliansatüre yağ asidi alımı astım ve atopi riskini artırmaktadır (Demir vd., 2004). Çalışmalarda vitamin C, E, D alımı, Akdeniz tipi beslenme, meyve tüketimi ve diyetle alınan antioksidanların astım gelişimi üzerine koruyucu etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Garcia-Larsen vd., 2015).

Obezitenin astım için risk faktörü olduğu konusunda yapılan araştırmalar, astım gelişme riskinin obezlerde obez olmayanlara göre 2.7 kat daha yüksek olduğunu ve beden kitle indeksi yüksek olan bireylerde astımın daha fazla görüldüğünü göstermektedir (TCSB RSHGM, 2009; Ghabashi ve Iqbal, 2006)

Solunum yolundaki viral enfeksiyonlar astım hastalarında alerjik semptomları artıran ve astım alevlenmelerine neden olan tetikleyicilerdir. Astımlı hastalarda hava yollarında oluşan viral infeksiyonlar hava yolu epitel hasarını ve mediyatör salınımını artırarak, virüse spesifik IgE antikor üretimini uyararak hastalık gelişimine neden olurlar. En sık görülen Rhinovirüsün (RV) A ve C alt tiplerinin özellikle mevsimsel olarak astım alevlenmesindeki artışla ilişkili olduğu saptanmıştır (Johnston vd., 2006). İnsan Rhinovirüsler (HRV) viral enfeksiyonlara bağlı gelişen astım alevlenmelerinin büyük bölümünden sorumludur. Özellikle, HRV'nin, çocukluk çağı astım alevlenmelerinin %50'sinden sorumlu olduğu rapor edilmektedir (Johnston vd.,1995).

Hava yolu epitel hücreleri HRV ve diğer RNA virüsleri için başlıca konakçılardır. Enfekte epitel hücrelerde VEGF (vasküler endotlyal büyüme faktörü) sentezi uyarılır. Bu, bronşiyel epitelde hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını başlatarak anjiyogenik cevap oluşumunu ve kronik havayolu yeniden yapılanmasını tetikler (Psarras vd., 2006). Epitel hücre yüzeyinin en önemli viral reseptörleri; %90 ICAM-1 (intersellüler adhezyon molekül 1) ve 10% LDLR (düşük dansiteli lipoprotein reseptor) ailesi proteinleridir (Blass vd., 1994). HRV enfeksiyonları epitel hücrelerde *ICAM-1* ifadesini artırır. Ayrıca, RNA virüslerinin *TLR* (Toll-like reseptör) ifadesini artırdığı, Nf-kB aktivitesini yükselttiği ve IL sentezini uyararak proinflamatuvar cevabı tetiklediği farklı çalışmalarda rapor edilmektedir (Hewson vd., 2005; Groskreutz vd., 2006). Nazal sekresyonu uyaran IL-8 ve bronşiyel hiperreaktiviteyi tetikleyen IL11 düzeyinin yükselmesi, eozinofil ve T hücrelerle etkileşen bir kemokin olan RANTES sentezinin artması, monosit ve makrofajlardan epitel hücre duyarlılığında önemli olan TNF alfa salgısının uyarılması, viral enfeksiyonda erken hücresel cevabı başlatan önemli mekanizmalardır (Gern, 2000).

Solunum yolundaki bakteriyel enfeksiyonlar da astımı tetikleyebilmekte veya şiddetini artırabilmektedir (Gem ve Lemanske, 2003). Bakteriyel enfeksiyonlar, mukosiliyer klirensi düşürerek mukus üretimini artırmakta, akciğer ve kronik alt solunum yolu iltihabına neden olarak astım alevlenmelerine yol açmaktadır.

Cinsiyet farklılığı, özellikle çocukluk çağı astımında risk faktörüdür. Erkeklerde anatomik olarak hava yollarının daha dar ve IgE değerlerinin daha yüksek olması, kız çocuklarına oranla astım riskini yükseltmektedir. Cinsiyete bağlı ortaya çıkan bu risk 14 yaşından itibaren giderek azalmaktadır (Yılmaz, 2010).

İklim astım için potansiyel bir risk faktörüdür. Kuru ve soğuk hava solunum yollarında kuruluk ve daralmaya neden olarak astım ataklarını tetiklemektedir. Yağmur, ani sıcaklık ve nem derecesinde meydana gelen değişimler de astım ataklarına neden olabilmektedir (Mutlu ve Balcı, 2010). Yapılan çalışmalar hava kirliliğinin astım alevlenmelerini artırdığını ortaya koymuş, ancak astım gelişimi ile hava kirliliği arasında doğrudan ilişki henüz kesinlik kazanmamıştır (Yılmaz, 2010).

2.2 Astımda Genetiğin Rolü

2.2.1 Astım genetiği

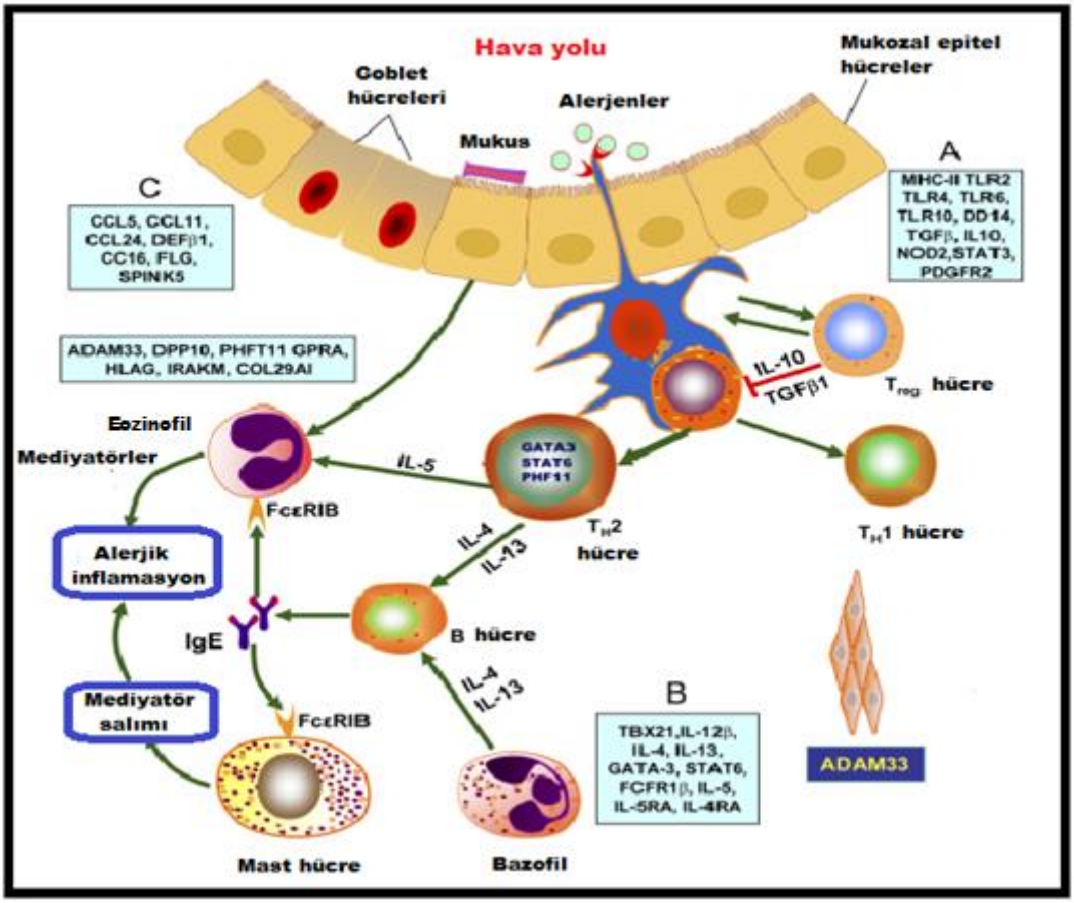
Bireyin genetik özelliğinin astım için önemli bir risk faktörü olduğu çok sayıda çalışmada bildirilmiştir. Astım genetik olarak heterojen özellik sergilemektedir. Hastalık, çok sayıda genetik özelliğin birbirleriyle ve astım gelişiminde önemli olan çevresel risk faktörleriyle etkileşiminin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Bugün astım patogenezi, astım fenotipleri, astımın çevresel risk faktörleri ve tedaviye cevap ile ilişkili 600'ün üzerinde farklı gen ve yüzlerce polimorfik varyant tanımlanmıştır (Toskala ve Kennedy, 2015). Astımın genetik temelinin aydınlatılmasında ailesel agregasyon ve ikizlerle yapılan çalışmalar, segregasyon analizleri, aday gen yaklaşımları, pozisyonel klonlama ve genom çapı ilişkilendirme (GWAS) çalışmaları gibi çeşitli yaklaşımlar kullanılmıştır (Barnes, 2008; Holloway vd., 2010). Ailesel çalışmalarla astımın kalıtılabilirliği belirlendikten sonra (Nieminen vd., 1991) bağlantı analizleri ile hastalıkla ilişkili kromozomal bölgeler (lokuslar) tespit edilmiş (Vercelli, 2008; Guerra ve Martinez, 2008) ve çok sayıda aday gen tanımlanmıştır. Bu çalışmalar astım gelişiminin tek veya birkaç genin etkisinde olmadığını, aksine astımın düşük etkiye sahip çok sayıda genin ve çevresel koşulun etkileşimi ile şekillendiğini ortaya koymuştur. Astımla ilişkili yapılan araştırmalarda genin ifadesini veya işlevini etkileyen çok sayıda fonksiyonel tek nükleotit polimorfizminin (SNP) hastalık gelişiminden, şiddetinden ve astım fenotip-endotiplerinden sorumlu olabileceği belirlenmiştir. Günümüzde, genetik araştırmalarda kullanılan teknolojiler klasik laboratuvar tekniklerinden çok daha ileri düzeyde çalışmalara olanak sağlamaktadır. Yüksek debili cihazların kullanımı büyük örneklem gruplarında genetik özelliklerin genom boyu analizini mümkün kılmakta, geliştirilen bilgisayar programları kapsamlı biyoinformatik analizlere, genotip-fenotip-çevre etkileşimlerinin belirlenmesine olanak sağlamaktadır.

Astımın ortaya çıkmasında genetik özelliklerin rolünün aydınlatılması amacıyla yapılan birçok araştırma mevcuttur. Ailesel agregasyon çalışmalarına göre ebeveynlerden birinin astımlı olması durumunda çocukta astım görülme riski %20-30'a kadar yükselmekte, ebeveynlerin her ikisinin astımlı olması durumunda bu risk %60-70'e ulaşmaktadır (Panhuysen vd., 1998). Astımın %36 ile %75 oranında

genetik olarak kalıtılabilir olduğu yapılan monozigot ve dizigot ikiz çalışmalarıyla da gösterilmiştir (Nieminen vd., 1991).

Günümüze kadar bağlantı analizleri ve ilişkilendirme çalışmaları sonucunda insan genomunda astımla ilişkili çok sayıda genetik lokus ve aday gen belirlenmiştir. (Vercelli, 2008; Guerra ve Martinez, 2008; Boss ve Hudson, 2007). Astım patogenezi ile ilişkili olduğu düşünülen ve antijen sunumundan, T hücre aktivasyonundan, IgE indüklenmesinden, mast hücreleri, dendritik hücreler ve bazofiller üzerindeki sinyal üretiminden, reseptör kinetiğinden, sitokin ve mediyatörlerin sentezinden sorumlu çok sayıda kromozom bölgesi tanımlanmştır (Boss ve Hudson, 2007; Vercelli, 2008; Guerra ve Martinez, 2008). Özellikle hastalıkla ilgili tanımlanan genler, fonksiyonları ve immünolojik olarak astım ve fenotip-endotipleri ile ilişkisine göre dört grupta sınıflandırılmıştır (Barnes, 2008; Holloway vd., 2010; Vercelli, 2008; Mukherjee ve Zhang, 2011) (Şekil 2.6).

1-İmmün yanıtı başlatan ve düzenleyen genler: Bu genler ilişkilendirme çalışmalarıyla tanımlanmıştır. Bu grup immün cevabın tetiklenmesini ve $CD4^+$ T-h hücrelerinin farklılaşmasını uyaran *CD14*, *TLR2*, *TLR4*, *TLR6*, *TLR10*, *NOD1*, *NOD2* gibi tanıma reseptörlerini kodlayan genleri; *IL10*, *TGF-1* gibi immün cevabı düzenleyen genleri; *STAT3* transkripsiyon faktör genini; *HLA-DR*, *HLA-DQ*, *HLA-DP* antijen sunumunda görev alan genleri ve prostoglandin reseptör 2 genini içermektedir (Vercelli, 2008; Holloway vd., 2010; Mukherjee ve Zhang, 2011).



Şekil 2.6. Astımla ilişkilendirilen genler ve fonksiyonları (Mukherjee ve Zhang, 2011).

2-Th2 hücre farklılaşması ve effektör fonksiyonla ilişkili genler**:** Bu grup *FCER1B*, *GATA3*, *IL4*, *IL4RA*, *IL5*, *IL5RA*, *IL12B*, *IL13*, *STAT6*, *TBX21* gibi genleri kapsamaktadır (Vercelli, 2008; Holloway vd., 2010; Mukherjee ve Zhang, 2011).

3-Mukozal immünite ve epitel biyolojisi ile ilişkili genler: Epitel hücrelerde ifade edilen *CCL5*, *CCL11*, *CCL24*, *CCL26* kemokinleri; epitelyal hücre bariyerinin bütünlüğünü korumaya katılan faktörler *FLG*, *SPINK5*, *DEFB1* ve anti-inflamatuar protein *CC10/CC16* genleri bu grupta yer almaktadır (Vercelli, 2008; Holloway vd., 2010; Mukherjee ve Zhang, 2011).

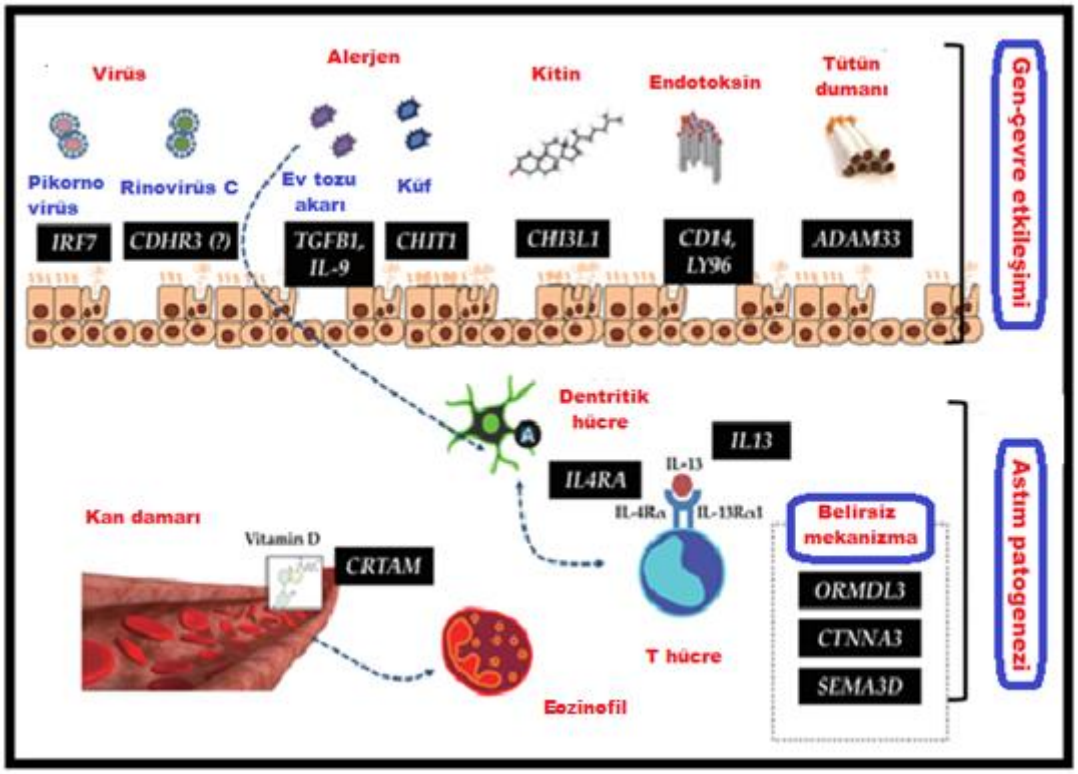
4-Akciğer fonksiyonu, havayolu yeniden yapılanması ve hastalık şiddeti ile ilişkili genler: Havayolu epitelyal ve düz kas hücrelerinde ifade edilen genlerin dahil edildiği bu grup *ADAM33*, *COL29A1*, *DPP10*, *GPRA*, *HLA-G*, *IRAKM* ve *PHF11* genlerini içermektedir (Vercelli, 2008; Holloway vd., 2010; Mukherjee ve Zhang, 2011).

Araştırmalar astımla ilişkili tanımlanmış olan çok sayıda genin, tek başına hastalık için düşük risk faktörü olduğuna dikkat çekmektedir. Bilinen yüzlece farklı genden sadece *ADAM33*, *DPP10*, *PHF11*, *GPRA*, *PCDH1*, *SPINK5*, *IRAKM*, *HLA-G* ve *PTGDR* genleri astım ile yüksek oranda ilişkili bulunmuştur (Van vd., 2002; Allen vd., 2003; Laitinen vd., 2004; Nicolae vd., 2005; Balaci vd., 2007; Koppelman vd., 2009; Meng ve Rosenwasser, 2010; Koning vd., 2012; Faura-Tellez vd., 2014).

2.2.2 Astımda gen-çevre etkileşimi

Çevresel risk faktörlerinin biyokimyasal süreçleri (indükleyerek-baskılayarak) etkilediği ve astım gelişiminde kilit rol oynadığı kabul edilmektedir. Moleküler genetik yöntemlerin ve biyoinformatik analizlerin günümüzde ulaştığı hız ve kapsam kompleks hastalıkları tetikleyen fonksiyonel genetik özelliklerin aydınlatılmasına olanak sağlamakta, risk faktörlerinin aydınlatılmasının yanısıra bu risk unsurları arasındaki etkileşimin belirlenmesini de mümkün kılmaktadır (Park ve Tantisira, 2017). Astımda genetik ve çevresel risk faktörlerinin ilişkilendirilmesi hastalığın tetiklenmesinde etkili olan önemli mekanizmalara ışık tutabilmektedir (Şekil 2.7).

Hava kirliliği astım gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Oksidatif stres yolağında yer alan detoksifikasyonla ilişkili genlerindeki (*GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*) bazı polimorfizmlerin hava kirliliğinin etkisini değiştirdiği ve astım riskini artırdığı bilinmektedir (Gilliland, 2009).



Şekil 2.7. Astım gelişiminde gen-çevre etkileşimi (Park ve Tantisira, 2017).

Benzer şekilde *TNF-308*, *GSTM1* detoksifikasyon mekanizmasında rol alan genlerin bazı varyantlarını taşıyan ve pasif tütün dumanına maruz kalan çocuklarda akciğer gelişiminin etkilendiği ve bronşiyal hiper-reaktivite (BHR) tablosunun geliştiği rapor edilmiştir (Gilliland vd., 2002). *STAT6*, *IL13* ve *ADRB2* genlerindeki bazı polimorfizmlerin rutubetli ev ortamında astım için risk faktörü olabileceği belirlenmiştir (Su vd., 2012).

Anneleri sigara kullanan çocuklarda 5q31–34 kromozomal bölgesinde tanımlanan bazı varyasyonların astım için potansiyel risk oluşturduğu rapor edilmiştir (Koppelman, 2006). Tütün dumanına maruz kalan bireylerde *ADAM33* rs512625 varyantının astım şiddetini artırdığı saptanmıştır (Bukvic vd., 2013).

İnsanda Rinovirüs C reseptörü gibi davrandığı bildirilen (Bochkov vd., 2015) *CDHR3* gen ürünü akciğer ve havayolu epitelyumunda yüksek oranda ifade edilen transmembran proteinidir (Yanai vd., 2005). *CDHR3* rs6967330 polimorfik varyantının Rinovirüs C tanınmasını 10 kat artırdığı ve astım alevlenmeleri için risk oluşturduğu tespit edilmiştir (Bochkov vd., 2015). Çocuklarda Rinovirüs enfeksiyonlarında *ORMDL3* ve *GSDMB* genlerinin yer aldığı 17q21 kromozom

bölgesindeki bazı polimorfik varyanlarının hırıltı şiddetini artırdığı da bilinmektedir (Çalışkan vd., 2013).

Ev tozu akarları ve *CHIT1* genine ait 3 polimorfik varyantın (rs2486953, rs4950936 ve rs1417149) astım şiddeti ile ilişkili olduğu (Wu vd., 2010), ev tozu akarlarına maruz kalındığında *TGFB1* rs2241712 varyantının çocukluk çağı astımı için risk faktörü olduğu ve de hastalık şiddetini etkilediği araştırmalarda rapor edilmiştir (Sharma vd., 2009). Astımlı bireylerde endotoksin inhalasyonunun bronş obstrüksiyonuna yol açarak semptomları şiddetlendirdiği bilinmektedir. Endotoksin sinyal yolağındaki iki genetik varyantın (*CD14*'de rs2915863 ve *LY96*'da rs17226566) sırasıyla endotoksin maruziyeti ve astım şiddetiyle ilişkili olduğu belirlenmiştir (Kljaic-Bukvic vd., 2014). Çocukluk çağı astımında vitamin D yetersizliği ile *CRTAM* geninin 3 yaygın varyantı (rs7941607, rs2272094 ve rs214015) arasında ilişkinin astım şiddetini etkilediği de yine astımda gen- çevre etkileşimini konu alan araştırmaların sonuçlarındandır (Du vd., 2012).

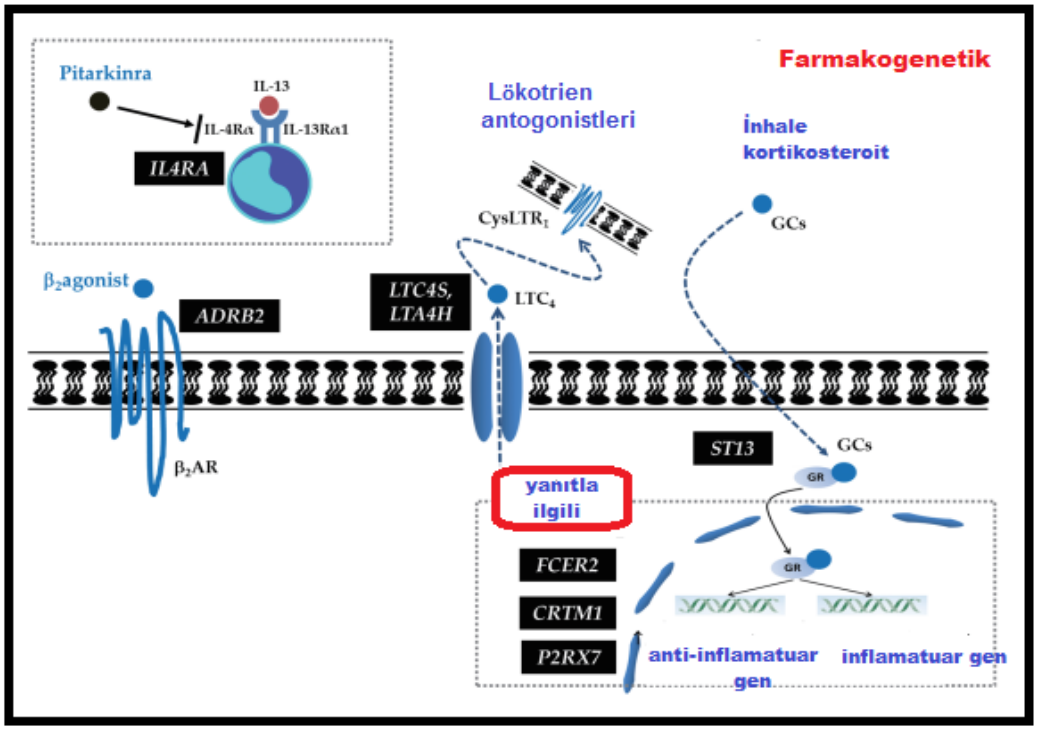
2.2.3 Ülkemizde astım genetiği ile ilişkili yapılan çalışmalar

Ülkemizde astımla ilgili genetik araştırmalar oldukça sınırlıdır ve bu çalışmalar büyük ölçüde kliniğe başvuran yine sınırlı sayıda hasta ve kontrol grupları ile yapılmıştır. Araştırmalarda *AMBN* rs4694075, *PAI-1* 4G/5G, *ACE-I/D*, *CYP2C19*2*, *TGFB1* 915G/C, *TNFα*-308G/A, *IL1B*-511C/T, *CD14*-159C/T, *TLR4*-896A/G, *TLR4*-1196C/T, *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*-105Ile/Val, *IL18R1* rs3213733 ve *TIM1*-416G>C gibi birçok genetik özelliğin Türk toplumunda astımla ilişkili olduğu belirlenmiştir (Aynacioglu vd., 2004; Urhan vd., 2004; Tamer vd., 2004; Saçkesen vd., 2005; Zeyrek vd., 2008; Aytekin vd., 2009; Eryüksel vd., 2009; Cosan vd., 2009; Batikhan vd., 2010; Yaroğlu vd., 2011; Bora vd., 2012; Ergöz vd., 2014; Mete vd., 2014). Bazı araştırmalarda oksidatif stresi artıran genetik fakörlerin astım gelişiminde risk oluşturabileceği belirlenmiştir (Toru vd., 2015), Bu çalışmalar çoğunlukla yetişkin astım vakalarında gerçekleştirilmiş olup, ülkemizde çocukluk çağı astımında genetik özelliklerin rolüne ilişkin yeterli araştırmaya rastlanmamıştır (Bora vd. 2012). Çocukluk çağı astımında genetiğin rolüne ilişkin yapılan kapsamlı bir çalışmada (Karaca vd., 2016a, b) en az 10 farklı popülasyonda astımla önemli derecede ilişkilendirilen 21 genetik özellik seçilmiş ve Türk pediatrik hasta-kontrol grubunda bu özelliklerin astımla ilişkisine bakılmıştır. Tam fenotip spektrumunun

belirlenmesine olanak sağlayan PheWAS (Phenome-wide association study) analizi ile sadece 3 genin hastalıkla (*ADAM33*, *IL4* ve *CD14*) ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu durum genetik yatkınlıkların etnik temele bağlı farklılıklarına iyi bir örnek oluşturmaktadır. Astımda genetiğin rolüne ilişkin elde edilen ilginç sonuçlardan biri de Türk hastalarda *CD14* varyasyonları ile total IgE düzeyleri ve astım şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin belirlendiği çalışmada karşımıza çıkmaktadır. Farklı toplumlarda elde edilen sonuçların aksine Türk hastalarda total IgE düzeylerinin CC + CT genotipli hastalarda düşük TT genotipine sahip hastalarda yüksek olduğu saptanmıştır (Şahin vd., 2014). Çelişkili sonuçlardan biri de *TNFα*-308 G/A polimorfizmi ve astım arasındaki ilişkinin belirlenmesi ile ortaya çıkmıştır. Birçok farklı popülasyonda bu genetik özelliğin astımla önemli derecede ilişkili olduğu rapor edilirken, Türk hastalarda yapılan çalışmalarda bu genetik özellikle astım arasında pozitif bir ilişki tespit edilememiştir (Gao vd., 2006; Aytekin vd., 2009; Karaca vd., 2016b). Özellikle Karaca ve arkadaşlarının araştırması Türkiye'nin 5 farklı bölgesini kapsayan ve geniş hasta ve kontrol grubunda yapılan popülasyon temelli bir araştırma olmasına rağmen *TNFα*-308 G/A polimorfizminin astımla ilişkisi saptanamamıştır (Karaca vd., 2016b). Bu sonuçlar kompleks hastalıklara yatkınlıkla ilişkilendirilen ve hastalık yükünde önemli rol üstlenen genetik özelliklerin popülasyonlar arasında farklılık sergilediğini göstermekte ve ilişkilendirme çalışmalarının popülasyonların genetik özelliklerinin belirlenmesindeki önemini ortaya koymaktadır.

2.3 Farmakogenetik ve Astım

Astım için uygulanan mevcut temel terapi yöntemleri bronş düz kas gevşemesini (bronkodilatasyon) artırmakta ve hava yolu inflamasyonunu azaltmaktadır. Bu genel terapiye, benzer klinik özelliklere sahip hastaların bile yanıtı farklı olabilmekte, dolayısıyla astımın kontrol altına alınmasını zorlaştırmaktadır (Szefler vd., 2002). Astımla ilişkili ilaç araştırmalarının en önemli hedefi astım alevlenmelerinin önlenmesine yöneliktir ve günümüzde astım tedavisinde β2 agonistleri, lökotrien antogonistleri, inhale kortikosteroidler ve spesifik sitokinleri hedef alan ilaçlar kullanılmaktadır (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. İlaç-gen etkileşimi (Park ve Tantisira, 2017).

İnhale β2 agonistleri astım tedavisinde bronkodilatasyon amacıyla yaygın olarak kullanılmakta ve β2 adrenerjik reseptörüne (β2AR) bağlanarak etki etmektedir. Astım tedavisinde kullanılan bu ilaca karşı yanıtın heterojen olması farmakogenetik çalışmaların ilaç etkileşiminde önemli olan reseptör proteinlere odaklanmasını sağlamıştır. β2AR'nü kodlayan *ADRB2* genindeki polimorfik varyantların reseptör protein üzerine etkilerini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır (Drysdale vd., 2000). Çocukluk çağı astımı ile ilişkili yapılan meta-analiz sonuçları çocuklarda, sadece β2-agonisti (LABA) ile yapılan terapiye yanıtın, β2-agonisti (LABA) ve lökotrien antogonistinin birlikte kullanıldığı tedaviye kıyasla daha zayıf olduğunu ve bu durumun *ADRB2* rs1042713*A varyantı ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (Turner vd., 2016). Ancak yetişkin astım hastalarında yapılan bir diğer çalışmada *ADRB2* rs1042713*A varyantı ile β2-agonisti (LABA) arasında bir ilişki bulunamamıştır (Bleecker vd., 2007). Bu farklılık çocukluk çağı astım alevlenmesinde ilaca yanıtta yetişkinlerde olmayan bir genetik mekanizmanın var olabileceğini düşündürmektedir.

Astım tedavisinde kullanılan temel ilaçlardan bir diğeri inhale kortikosteroitlerdir. Birçok araştırmada bu ilaca karşı oluşan bireysel yanıt ile hastalığın şiddeti arasında ilişki saptanmıştır (Tantisira vd., 2007; Koster vd., 2011). *FCER2* rs28364072

polimorfik varyantının çocuklarda, astım şiddetini 4 kat artırdığı (Koster vd., 2011) ve astım alevlenme şiddetiyle ilaca yanıt arasında ilişki olduğu rapor edilmiştir (Tantisira vd., 2007). Ayrıca astımlı çocuklarda glukokortikoid reseptörünün eş şaperonunu kodlayan *ST13*'teki iki polimorfizmin (rs138335 ve rs138337) (Vijverberg vd., 2015) ve astımlı genç yetişkinlerde de *P2RX7* geninin ICS ilaçlara yanıtla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (Denlinger vd., 2013). Yapılan GWAS çalışmasının sonuçları; ICS kullanımına yanıt ve astım şiddeti arasında ilişki olduğuna, bazı genetik özelliklerin astım alevlenmeleri için risk faktörü olabileceğine ve bazı genetik varyantların ise riski azalttığına dikkat çekmektedir (Dahlin vd., 2015).

Lökotrien antogonistleri 5-lipoksigenaz (5-LO) veya sisteinil lökotrien reseptörünü bloke ederek lökotrien sentezini inhibe etmektedir. 5-lipoksigenazı kodlayan *ALOX5* genindeki Sp1/Egr1 polimorfizminin lökotrien antogonistlerine karşı direnç gösterdiği bildirilmiştir (Drazen vd., 1999). *ALOX5* rs2115819 polimorfik varyantının lökotrien reseptör antogonisti olan montelukast'ın etki derecesini değiştirdiği rapor edilmiştir (Lima vd., 2006). Buna ilaveten *LTC4S* rs730012 ve *LTA4H* rs2660845 varyantlarının erişkin astım hastalarında montelukast kullanımında ilaca yanıtla ilişkili oldukları gösterilmiştir (Lima vd., 2006).

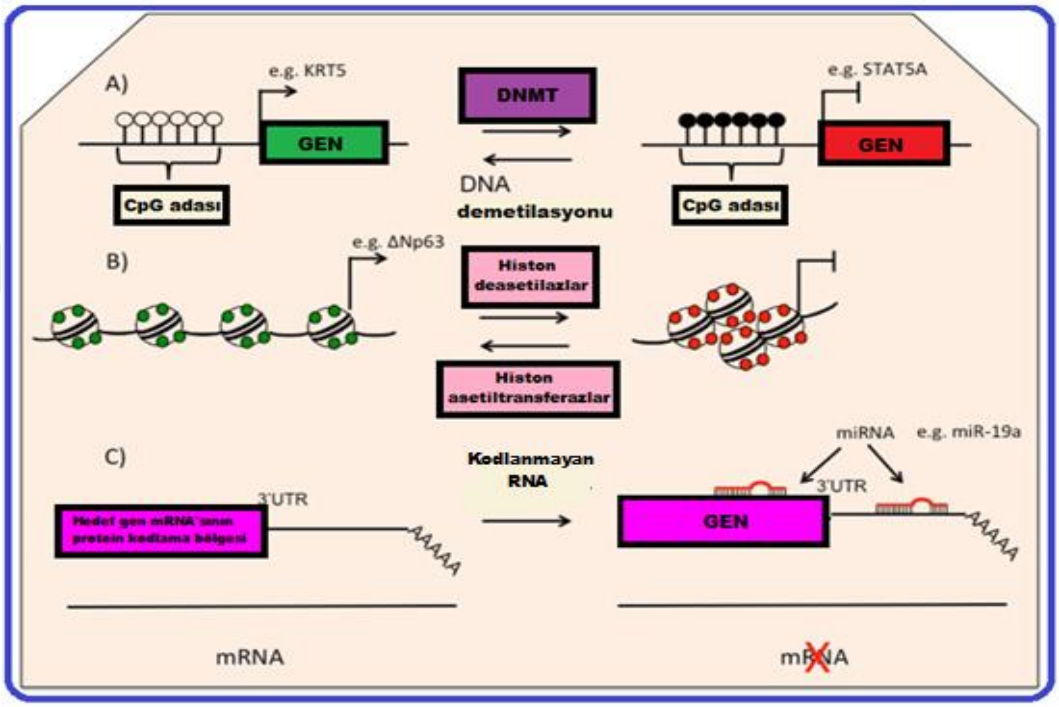
Spesifik sitokinleri hedef alan ilaçlardan Pitrakinra IL-4Rα / IL-13Rα1 heterodimerik reseptör kompleksinde antagonist olarak görev yapmaktadır (Burmeister-Getz vd., 2009) ve yetişkin astım hastalarında *IL4RA* polimorfizmlerinin bu ilaca karşı direnç oluşturduğu saptanmıştır (Slager vd., 2012).

Tüm bu bulgular doğrultusunda, astım alt gruplarına göre farmakogenetik mekanizmaya duyarlı tedavi seçiminin astım şiddetini ve astım ataklarını azaltmada yararlı olabileceği açıkça görülmektedir (Park ve Tantisira, 2017).

2.4 Epigenetik ve Astım

Son yıllarda astım ve kompleks hastalıkların çevresel faktörlerin etkisiyle heterojenite göstermesi bilimsel araştırmaları epigenetik mekanizmalar üzerine yoğunlaştırmıştır. Epigenetik değişikliklerin başlatıcı sinyalini oluşturan çevresel etmenlerle epigenetik mekanizmanın nasıl indüklendiğini belirlemeye ve epigenetiğin hastalıklarda rolünü aydınlatmaya yönelik birçok araştırma yapılmıştır (Lovinsky-Desir ve Miller, 2012).

Hücrede DNA metilasyonu, histone modifikasyonları, kodlamayan RNA'lar epigenetik değişikliklerde başrol oyuncularıdır (Şekil 2.9). Epigenetik değişiklikler devamlı kalabilmekte, yeni bir uyarana karşı değişebilmekte veya kalıtılabilmektedir. Bu düzenlemeler çevresel uyaranlara bağlı olarak; doğum öncesi, çocukluk ve yetişkin döneminde etkisini gösterebilmekte ve hastalık gelişiminde tetikleyici olabilmektedir (Lovinsky-Desir ve Miller, 2012).



Şekil 2.9. Epigenetik mekanizmalar, A) DNA metilasyonu B) Histon modifikasyonu C) miRNA'ların gen ekspresyonunu susturma mekanizması (Moheimani vd., 2016).

Astım ve alerjik hastalıklarda atopik fenotipte gözlenen heterojenite büyük ölçüde bireyin yaşamının farklı dönemlerinde çeşitli çevresel etmenlere maruz kalması ile ilişkilidir (Lim vd., 2010). Araştırmalarda çevresel uyarana karşı meydana gelen epigenetik değişikliklerin astım ve alerjik hastalıkların gelişiminde önemli bir role sahip olduğu vurgulanmaktadır (Lovinsky-Desir ve Miller, 2012). Epigenetik değişiklikler gen ifadesini etkilemekte, solunum yolu epitel hücre fonksiyonunda ve immün yanıtta görev olan hücrelerin işlevlerinde değişiklikler ortaya çıkararak astım gelişiminde ve şiddetinde rol oynamaktadır.

Sigara astım gelişiminde en etkin çevresel uyaran olarak kabul edilmektedir. Birçok çalışmada hamilelik döneminde sigara kullanımı ile çocukluk çağı astım gelişimi

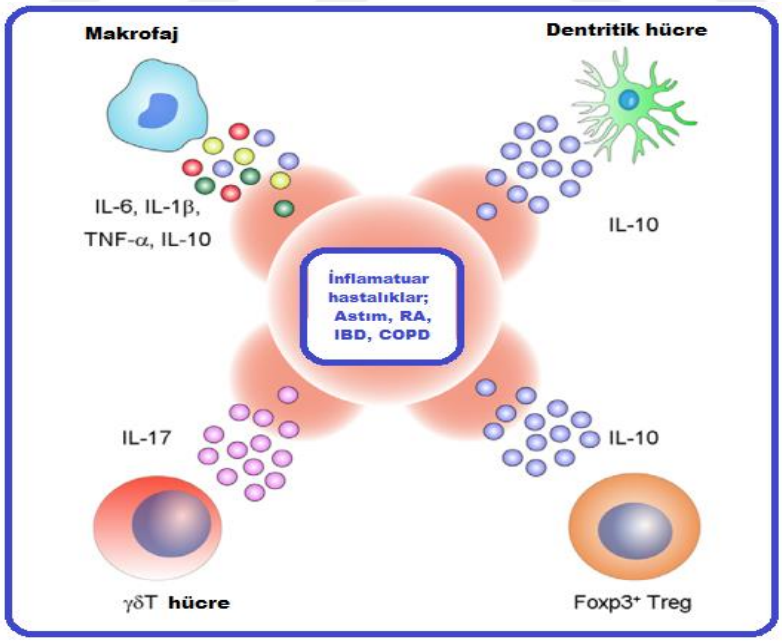
arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (Alati vd., 2006). Ayrıca, çocuklarda astım ve alerjik durumun gelişmesinde, annenin astım veya alerji fenotipine sahip olmasının babaya kıyasla daha etkili olduğu rapor edilmiştir. Bu sonuçlar embriyonik dönemde bir inuterin programlamanın varlığına işaret etmektedir (Lim vd., 2010).

Önemli epigenetik mekanizmalardan biri olan DNA metilasyonu ile ilgili yapılan araştırmalarda astım patogenezinde yer alan mediyatör ve reseptörlerle ilişkili genlerin değişmiş DNA metilasyon oranının astım gelişimini tetiklediği bildirilmiştir (Kwon vd., 2008; Curtin vd., 2013). Astım hastalarında, *IL4* geninde düşük metillenme oranı ve gen ifadesindeki artış astım şiddeti ile ilişkilendirilmiş, *IL2* promotör bölgesindeki yüksek metilasyonun erken çocukluk döneminde astım şiddetini ve hırıltılı solunumu artırdığı bildirilmiştir (Kwon vd., 2008; Curtin vd., 2013). Farklı çalışmalarda, *IL13*, *RUNX3* ve *TIGIT* gibi immün sistemle ilişkili genlerin hipometilasyonları ile astım arasında ilişki olduğu saptanmıştır (Yang vd., 2015). Ayrıca *IFN-γ*, *FoxP3*, *ZPBP2*, *ALOX12*, *CYP26A1*, *TET1*, *IL1R2* ve *Notch-1* genlerindeki DNA metilasyon oranı ile astım şiddeti arasında ilişkinin rapor edildiği çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Iwata vd., 2003; Pascual vd., 2011; Ito vd., 2011; Runyon vd., 2012; Berlivet vd., 2012; Morales vd., 2012; Gagne-Ouellet vd., 2015; Somineni vd., 2016). *ZFPM1*, *PRG2*, *KIAA0494*, *EPX*, *ATL3*, *LSM14B*, *COPA*, *ZNF862*, *ASCC1* ve *PVALB* genlerindeki metilasyon oranlarının eozinofil, IgE düzeyi ve astım ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Everson vd., 2015). Prenatal dönemde havadaki polisiklik aromatik hidrokarbonlara maruz kalmanın *ACSL3* geninde DNA metilasyonunu değiştirdiği, bunun da çocukluk çağı astım semptomları ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Perera vd., 2009). *ORMDL3* geninin çocukluk çağı astımıyla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu genin DNA metilasyon oranındaki değişikliğin çocukluk çağı astımıyla bağlantısı saptanmıştır (Acevedo vd., 2015). Birbirinden bağımsız yapılan bu çalışmalarda *ORMDL3* lokusundaki polimorfizmlerin ve DNA metilasyonunun her ikisinin de çocukluk çağı astımıyla ilişkilendirilmesi genetik-epigenetik etkileşimlerin var olabileceğini düşündürmektedir.

Histon proteinlerindeki modifikasyonların gen ifadesi üzerine etkileri astım dahil birçok kompleks hastalığın gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Kabesch ve Adcock, 2012). Özellikle *HAT* ve *HDAC* gen ifadesinde meydana gelen farklılıklar ve enzim aktivitesindeki değişimler inflamatuar cevapla ilişkilendirilmiştir (Mortaz vd., 2011).

Sigara kullanan astım hastalarında HDAC aktivitesinin düşük olduğu görülmüş, bunun da astım şiddeti ve steroid içerikli ilaçlara karşı direnç ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Kabesch ve Adcock, 2012). HDAC6, romatoit artrit (RA), inflamatuar bağırsak hastalığı (IBD), kronik obstrüktif pulmoner hastalık (COPD) ve astım gibi inflamatuar hastalıklarda inflamasyonda önemli hücre (Şekil 2.10) gruplarının (makrofaj, dentritik hücre, T hücre, regülatör T hücre) inflamasyon bölgesine göç etmesinde, mediyatörlerin-sitokinlerin salgılanmasında önemli bir etkiye sahiptir (Cheng vd., 2014; Ran ve Zhou, 2019). Bu nedenle astım ve diğer inflamatuar hastalıklarda yeni tedavi stratejisinin geliştirilmesinde HDAC6 inhibitörü önemli hedef olmuştur (Ran ve Zhou, 2019).

Notch-1 inflamatuar yanıtta önemli bir gendir. Genin promotör bölgesiyle bağlantılı bulunan H3K9, H3K14, H3K27, H3K18, H3K16 rezidularının hiperasetilasyonu ve H3K4, H3K79, H3K36 rezidularının trimetilasyonu *Notch-1* gen ifadesinde artışla ilişkilendirilmiştir. Bu artış ise inflamatuar yanıtta görev alan IL-4, IL-5 ve IL-13 medyatörlerinin üretimini azaltarak astımın şiddetini etkileyebilmektedir (Cui vd., 2013).



Şekil 2.10. HDAC6' nın regüle ettiği inmün cevapta görev alan hücre ve mediyatörler (Ran ve Zhou, 2019).

Yetişkin astım hastalarından alınan dokularda yapılan araştırmalarda H3K18'in yüksek asetilasyonu ile H3K9 trimetilasyonunun birlikte *Np63* (Astımda epitelyal

hücrelerin hemostazisinde ve tamirinde rol alır), *EGFR* (Astımda inflamasyonda ve remodelling de rol alan büyüme faktörlerindendir), *STAT6* (Astım şiddeti ile ilişkilendirilen transkripsiyon faktörlerindendir) gen ifadelerini arttırdığı ve astım gelişmesinde rol oynadıkları gözlemlenmiştir (Stefanowicz vd., 2015). Ayrıca, pasif tütün dumanı maruziyetinin HDAC2 aktivitesini azatarak PI3K proteinin ifade düzeyini etkilediği ve çocukluk çağı astımı ile ilişkilendirildiği bilinmektedir (Kobayashi vd., 2014).

Epigenetik düzenleyicilerden olan miRNA'lar gen ifadesinin regülasyonunda önemlidir. Bazı araştırmalarda, çevresel uyarana bağlı miRNA miktarında meydana gelen değişikliklerin hedef genin ifade düzeyini değiştirerek astımı tetikleyebildiği vurgulanmaktadır (Elbehidy vd., 2016).

2.4.1 Astım gelişmesinde genetik ve epigenetik etkileşimin rolü

Astımda hem genetik özelliklerin hem de epigenetiğin bağımsız risk faktörü oldukları bilinmektedir. Ancak, son yıllarda genetik-epigenetik etkileşimin gen ifadesini etkilemek suretiyle sinerjik etki göstererek astım patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (Kogan vd., 2017). Özellikle tek nükleotit polimorfizmleri ile ilgili genlerin DNA metilasyon bölgelerinin sinerjik etkileşimde önemli olduğu vurgulanmaktadır (Soto-Ramirez vd., 2013; Zhang vd., 2014; Kogan vd., 2017). Yardımcı T lenfosit hücre yolağında görev alan genlerdeki tek nükleotit polimorfizmleri ile CpG bölgelerindeki metilasyon profilinin birlikte bu genlerin ifade düzeylerini değiştirdiği ve astım fenotipi ile ilişkilendirildiği belirlenmiştir (Soto-Ramirez vd., 2013; Zhang vd., 2014). Polimorfik varyantların ve CpG bölgelerinin eşzamanlı analiz edildiği bir çalışmada *PF4*, *ATF3*, *TPRA1*, *HOPX*, *SCARNA18*, *STC1*, *OR10K1*, *UPK1B*, *LOC101928523*, *LHX6*, *CHMP4B*, *LANCL1* genlerinin genetik-epigenetik etkileşim göstererek astım gelişiminde etkili oldukları rapor edilmiştir (Kogan vd., 2017).

2.5 GWAS Çalışmaları ve Astım Genetiğindeki Önemi

Astımın ortaya çıkmasında %36-76 oranında genetik faktörlerin etkili olduğu, gen-gen, gen-çevre etkileşiminin önemi iyi bilinmektedir (Yang vd., 2007). Günümüzde ikiz çalışmaları, segregasyon analizleri, pozisyonel klonlama ve bağlantı analizleri ile

astımla ilişkili çok sayıda gen ve bu genlerde yer alan 100'lerce genetik özellik tanımlanmıştır (Ober ve Yao, 2011). Bilinen genetik özelliklerden herbirinin hastalık fenotipine etkisinin P=2.0 değerinin altında olduğu, varyasyonların hastalığa yatkınlığı, tedaviye yanıtı, hastalığın seyrini ve şiddetini etkilediği ve bu etkinin etnik kökene göre değişkenlik gösterdiği bilinmektedir. Bu nedenle genom çapı ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) astımın genetik temelinin aydınlatılmasında önemlidir. GWAS uygulamalarında binlerce genetik özelliğin oldukça yüksek sayıda hasta ve kontrol grubunda genom boyu analizi, elde edilen verilerin hastalara ait kişisel, klinik ve fenotip özellikleri ile birarada değerlendirilmesi hastalıklarda genetik yatkınlıkların belirlenmesine, ortak metabolik yolaklarda gen-gen etkileşiminin aydınlatılmasına, çevresel uyaranlarla genetik özelliklerin ilişkilendirilmesine olanak sağlamaktadır (Vercelli, 2008; Torgerson vd., 2011; Myers vd., 2012).

Şu ana kadar farklı popülasyonlarda astımı ve astım fenotiplerini konu alan geniş GWAS çalışmaları yapılmış (Himes vd., 2009; Sleiman vd., 2010; Li vd., 2010; Noguchi vd., 2011; White vd., 2016; Nieuwenhuis vd., 2016**)** ve astım için risk faktörü olan çok sayıda yeni gen bölgesi belirlenmiştir. Ayrıca birçok popülasyona ait örneklem gruplarıyla konsorsiyum temelli GWAS çalışmaları gerçekleştirilmiştir (Torgerson vd., 2011; Myers vd., 2012). GWAS çalışmalarını temel alan meta-analizler astım genetiğinin aydınlatılmasına önemli derecede katkı sağlamıştır (Torgerson vd., 2011; Ramasamy vd., 2012; Demenais vd., 2018).

2018 yılında astım ve astımla ilgili özellikleri konu alan 72 farklı GWAS çalışmasının verileri toplanarak bir GWAS katoloğu oluşturulmuştur (URL-1). Bunlardan 24'ü hasta-kontrol gruplarında yapılmış çalışmaları, 7'si GWAS verilerinin meta-analiz sonuçlarını, 5'i hastalık şiddeti ve astım atakları gibi alt fenotipleri, 24'ü bronkodilatöre (BDR), farklı farmakolojik etkenlere cevabı, havayolu aşırı duyarlılığını (AHR), serum immünoglobulin E (IgE) seviyeleri dahil astımla ilişkili klinik karakteristikleri, 15'i alerjik rinit gibi farklı fenotip-endotipleri, aspirinle alevlenmiş solunum yolu hastalığı (AERD) ile astım ilişkisini konu alan çalışmalardır (Kim ve Ober, 2019) (URL-1). Bu çalışmalar çok sayıda genetik özelliğin astım patofizyolojisindeki rolünün aydınlatılmasına olanak sağlamıştır.

Kompleks hastalıkların temelini oluşturan multifaktöriyal nedenler, yüksek genetik ve fenotipik heterojenite, bireylere ve toplumlara göre gözlenen farklılıklar sağlıkta

geleneksel yöntemlerden ziyade kişiye özgü tedavi statejilerinin geliştirilmesine neden olmuştur. Özellikle verilerin değerlendirilmesinde kullanılan biyoinformatik analizler kompleks hastalıkların araştırılmasında farklı popülasyonlara ait GWAS datalarının çevresel uyaranın, fenotipik karakteristiklerin, genetik özelliklere ait etki derecelerinin ve risk skorlarının belirlenmesine olanak sağlar nitelik kazanmıştır. Bugün ilişkilendirme çalışmalarında tek varyant-hastalık ilişkisinden ziyade analiz edilen tüm varyantların kombine etkisi belirlenebilmekte, poligenik risk skorları (PRS) hesaplanabilmektedir (Katsanis, 2016; Torkamani vd., 2018). PRS analizi, 1000'lerce varyantın eş zamanlı analizine olanak sağlayan GWAS sonuçlarında nadir ve düşük etkiye sahip 10'larca varyantın kombine etkisinin belirlenmesine, hastalığa ait semptomların, fenotiplerin genlerle ve genlerin bir birileri ile etkileşiminin aydınlatılmasına katkı sağlamaktadır (Torkamani vd., 2018; Schork vd., 2018). Bugün literatürde, koroner arter hastalıklarında (Schork vd., 2018), hiperkolestrolemi (Natarajan vd., 2018), şizofreni (Allardyce vd., 2017), alzheimer (Desikan vd., 2017; Tan vd., 2017) prostat ve meme kanseri (Witte ve Hoffmann, 2011) gibi kompleks hastalıklarda poligenik etkinin belirlenmesine yönelik araştırmalar bulunsa da astımda PRS analizine ilişkin verilere rastlanmamaktadır. Bu tez çalışmasında astımla ilgili vaka-kontrol grubunda elde edilen genotipleme sonuçları PRS analizi ile değerlendirilmiştir. Ayrıca sonuçların değerlendirilmesinde her bir genetik özelliğin ilişkili olduğu tam bir fenotipik spektrumun belirlenmesi için Fenom Çapı İlişkilendirme Çalışmaları (Phenome-Wide Association Studies, PheWAS) olarak bilinen yeni biyoinformatik bir yaklaşım kullanılmıştır. PheWAS, GWAS'a ters bir yöntem olarak görülebilir. GWAS çalışmalarında çok sayıda genetik özelliğin belirli bir fenotiple ilişkisi araştırılmaktadır. Oysa PheWAS analizlerinde tek bir genetik özelliğin çok sayıda klinik fenotiple ilişkisi belirlenebilmektedir (Ritchie vd., 2013; Hebbring, 2013). Bu nedenle PheWAS analizi kompleks hastalıkların araştırmasında GWAS çalışmalarının tamamlayıcısı niteliğindedir (Hebbring, 2013).

Geniş çaplı genotip–fenotip ilişkisini ortaya çıkarmak için geliştirilen PheWAS, elektronik sağlık kayıtları (Electronic Health Records, EHRs) yeni tanımlanan genetik varyasyonların değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir (Denny vd., 2016). Dünya çapında 200 000'den fazla bireye ait verilerin yer aldığı İngiltere Biyobank (Allen vd., 2014), Chinese Kadoorie Biobank (Chen vd., 2011), Vanderbilt BioVU (Roden vd., 2008), Elektronik Tıbbi Kayıtlar ve Genomik Network (eMERGE) (Gottesman vd.,

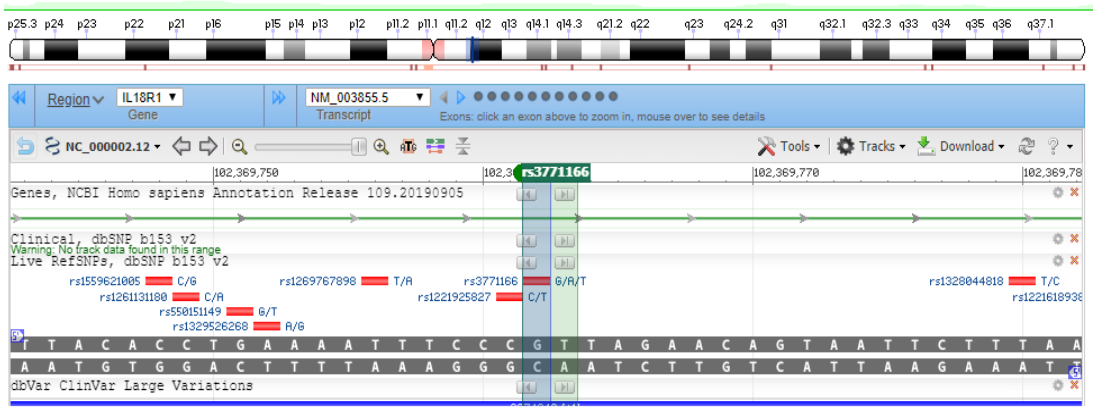
2013) PheWAS analizinde kullanılabilecek veri kaynakları arasındadır. Bu çalışma kapsamına alınan genetik özelliklerin değerlendirilmesinde İngiltere Biyobank (Allen vd., 2014) verileri de kullanılmıştır.

2.6 Tez Kapsamında Çalışılan Genetik Özellikler

Astım bağışıklık sistemi ve havayolu yapısal hücrelerinden salınan sitokinler ve mediyatörlerin etkileşimi ile oluşan değişken hava yolu obstrüksiyonu, hiperreaktivite (BHR) ve hava yolu inflamasyonuyla karakterize kompleks bir hastalıktır. Astımda, çeşitli çevresel uyarana karşı faklı immun yanıt ve farklı fenotiplerin ortaya çıkması birçok gen ve bu genlerin düzenleyici veya kodlayıcı bölgelerinde yer alan yüzlerce farklı genetik özelliğin etkisindedir. Bu çalışma kapsamında, Türk popülasyonunda astımla ilişkili GWAS çalışmasının yapılmamış olması nedeniyle genom çapı öneme (genome-wide significance) sahip 7 genetik özellik seçilmiş (Moffatt vd., 2010) ve bu genetik özelliklerin çocukluk çağı astımı ile ilişkisi 114 farklı karakteristikle birlikte değerlendirilmiştir.

2.6.1 *IL18R1* geni (rs3771166)

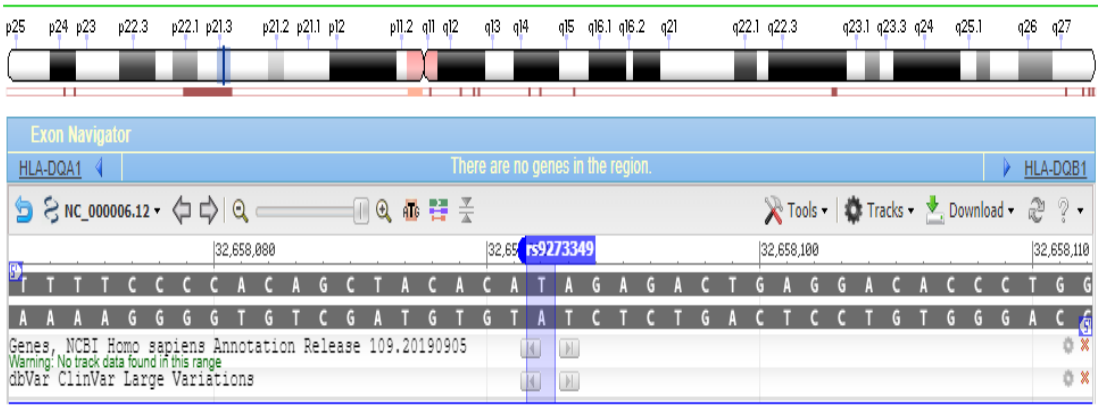
İnterlökin 18 Reseptör 1 (*IL18R1*) geni, *IL1R2*, *IL1R1*, *ILRL2* (*IL-1Rrp2*) ve *IL1RL1* (*T1/ST2*) dahil interlökin 1 reseptör ailesinin diğer dört üyesinin yer aldığı gen kümesi içinde ve kromozom 2q12.1 üzerinde yerleşim göstermektedir (Şekil 2.11). Genin ürünü, interlökin 1 reseptör ailesine ait bir sitokin reseptörüdür. İnflamasyonda ve astım patogenezinde rol alan bir sitokinin olan interlökin 18 reseptör proteini, inflamasyon sinyaline aracılık eden bir immünoregülatör proteindir (Hoshino vd., 1999). İnterlökin 18 reseptörü, interlökin 18 reseptör 1 ve reseptör 2 proteinlerinin bulunduğu bir heterodimerdir. Bu reseptör interlökin 18'i (IL18) spesifik olarak bağlar ve IL18 sinyal iletiminde önemlidir. Genin farklı izoformlarını kodlayan transkriptlerinin olduğu (Dale ve Nicklin, 1999) ve *IL18R1* gen ifadesinin NK ve T hücrelerinde IFN-alfa ve IL12 sitokinlerini indüklediği bilinmektedir. *IL18R1* genine ait birçok polimorfik varyantın astımla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Malerba vd., 2000; Ober vd., 2000). *IL18R1* geni rs3771166 varyasyonu intronik bölgede yer alan bir varyasyondur (URL-3).



Şekil 2.11. *IL18R1* geni rs3771166 varyantının kromozomal (2q12.1) yerleşimi (URL-3).

2.6.2 *HLA-DQ* geni (rs9273349)

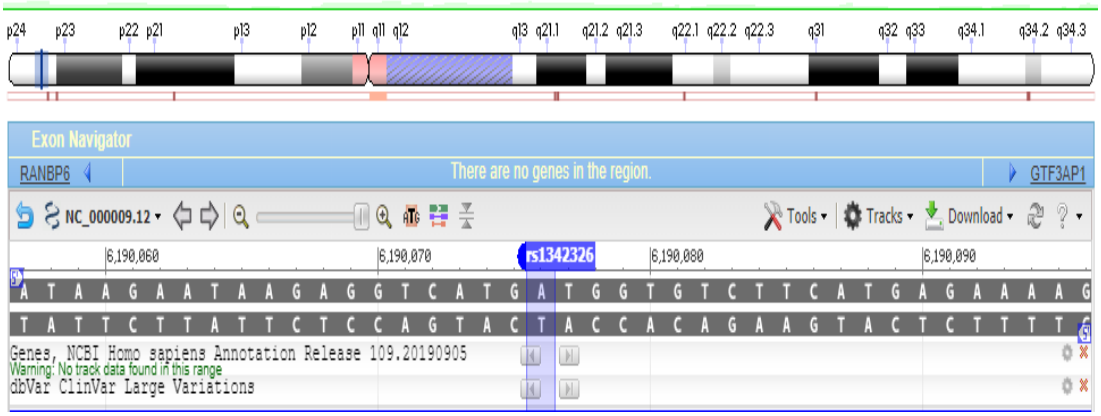
İnsan lökosit antijeni sınıf 2 DQ izotipi alfa zinciri 1 (*HLA-DQA1*) ve İnsan lökosit antijeni sınıf 2 DQ izotipi beta zinciri 1 (*HLA-DQB1*) genleri 6p21.32 kromozomal bölgesinde sıralı şekilde lokalize olmuşlardır. rs9273349 varyantı bu iki gen arasındaki bölgede yerleşim göstermektedir (URL-4; URL-5) (Şekil 2.12). İnsan lökosit antijeni (HLA) sınıf 2 molekülleri, HLA-DQA1 alfa ve HLA-DQB1 beta zincirden oluşan heterodimer yapıda bir membran proteinidir. HLA molekülleri, antijen sunan hücrelerin yüzeyinde yerleşim göstererek $CD4^{+}$T hücre reseptörlerine ekzojen peptitleri sunarlar ve böylece immün yanıtta rol oynarlar (Vercelli, 2008). Alerjen peptitlerin tanınmasında önemli bir rolünün olmasından dolayı polimorfik HLA II moleküllerinin alerji ve astımla ilgili yapılan birçok çalışmada hastalıkla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Moffatt vd., 2010; Andreatta ve Nielsen, 2012). Ayrıca bu gen bölgesinin ev tozu akarı, soya fasulyesi ve mesleki astım tetikleyicileriyle hassasiyet oluşturduğu da rapor edilmiştir (Chapoval vd., 1999). Bazı *HLA-DQ* varyasyonların IgE seviyesini artırdığı, alerjik hassasiyete neden olduğu rapor edilmiştir (Noguchi vd., 2011).



Şekil 2.12. *HLA-DQ* geni ve rs9273349 varyantının kromozomal (6p21.32) yerleşimi (URL-5).

2.6.3 *IL33* geni (rs1342326)

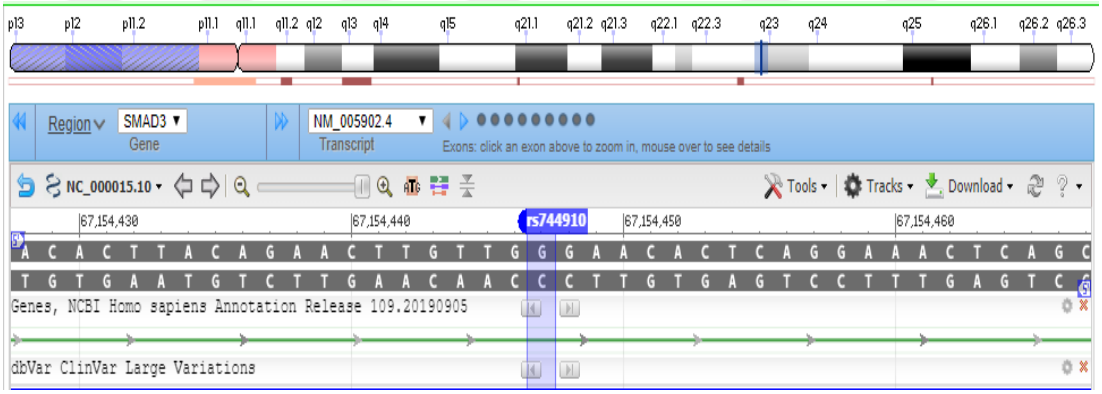
İnterlökin 33 (*IL33*) geni kromozom 9p24.1 bölgesinde yerleşim göstermektedir (URL-6; URL-7) (Şekil 2.13). Genin farklı izoformları kodlayan birkaç transkripti bilinmektedir. Gen ürünü olan İnterlökin 33 (IL-33) proteini, IL1RL1/ST2 reseptörüne bağlanan bir sitokindir. Bu protein, mast hücrelerinin, bazofillerin, eozinofillerin ve NK hücrelerinin aktivasyonunda, Th2 hücrelerinin olgunlaşmasında rol oynamaktadır. IL-33'ün epiteliyal ve düz kas gibi hava yolu yapısal hücrelerinde ifade edildiği ve gen ifade düzeyinin astım şiddeti ile korelasyon gösterdiği ve astım gelişimini tetikleyen potansiyel sinyallerden biri olduğu rapor edilmiştir (Hao vd., 2012; Grotenboer vd., 2013). Ayrıca, alerjenle karşılaşıldığında IL-33 eozinofil infiltrasyonu gibi immün hücrelerin uyarılmasında ve havayolu yeniden yapılanmasında görev almaktadır (Hao vd., 2012; Grotenboer vd., 2013). *IL33* geni rs1342326 varyasyonu intronik bölgede lökolize bir varyasyondur (URL-7). *IL33* genindeki polimorfik varyantların, immün yanıtı etkilediği ve farklı astım fenotipleri ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca çocukluk çağı astımı, alerjik astım, steroit tedaviye direnç ve hırıltı fenotipleri ile *IL33* arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (Kakkar ve Lee, 2008; Moffatt vd., 2010; Savenije vd., 2011; Liew vd., 2010).



Şekil 2.13. *IL33* geni ve rs1342326 varyantının kromozomal (9p24.1) yerleşimi (URL-7).

2.6.4 *SMAD3* geni (rs744910)

SMAD ailesi üyesi 3 (*SMAD3*) geni kromozomun 15q22.33 bölgesinde yerleşmektedir. Genin rs744910 varyantı intronik lokalizasyon göstermektedir (URL-8; URL-9) (Şekil 2.14). Genin ürünü (SMAD3 proteini), SMAD protein ailesinin bir üyesidir. Bu proteinler, sinyal ileticilerine ve çoklu sinyal yollarına aracılık eden transkripsiyonel modülatörlerdir.



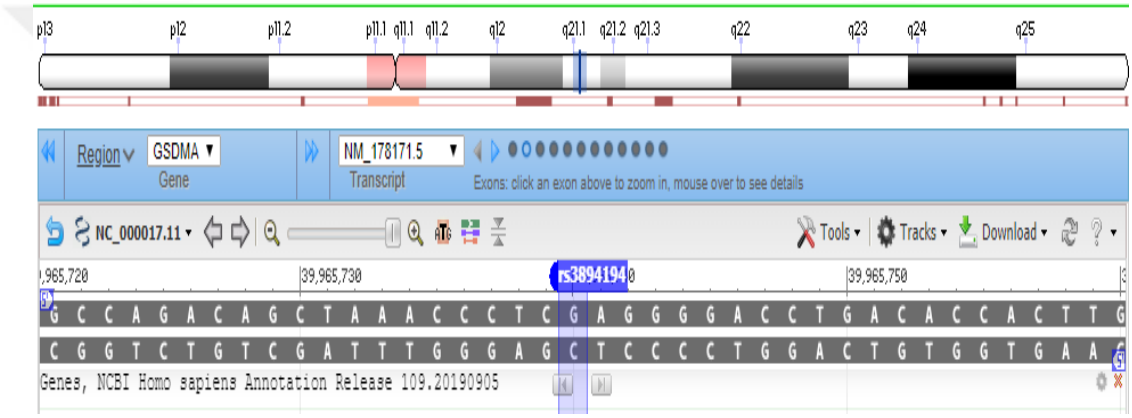
Şekil 2.14. *SMAD3* geni ve rs744910 varyantının kromozomal (15q22.33) yerleşimi (URL-9).

SMAD3 proteininin, büyüme faktörlerini aktive eden transkripsiyonel bir modülatör olarak işlev gördüğü ve karsinojenezin düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Aynı zamanda, SMAD3 proteini, T hücreleri dahil birçok hücre farklılaşmasında ve hücre proliferasyonunda görev alan bir transkripsiyon faktörüdür (Nouri-Aria ve Durham, 2008). Hava yolu epitel hücrelerini uyararak havayolu yeniden yapılanmasında görev almaktadır (Gibbs vd., 2009). Fare modelleri

kullanılarak yapılan çalışmalarda SMAD3 eksikliğinin akciğerlerde sitokin salınımını artırdığı bildirilmiştir (Anthoni vd., 2007).

2.6.5 *GSDMA* geni (rs3894194)

Gasdermin A (*GSDMA*) geni 17q21.1 kromozom bölgesinde lokalizasyon göstermekte (URL-10; URL-11) (Şekil 2.15) ve genin 2. ekzonunda R (Arjinin)> Q (Glisin) değişimine neden olmaktadır. *GSDMA* immün yanıt ve programlı hücre ölümü gibi birçok hücresel olayda görev alan bir protein kodlamaktadır (Kent vd., 2002). Genin rs3894194 varyantı astım hassasiyeti, IgE artışı, atopi, bronşiyal hiperaktivite ve çocukluk çağı astımı ile ilişkilendirilmiştir (Moffatt vd., 2010; Lluis vd., 2011).

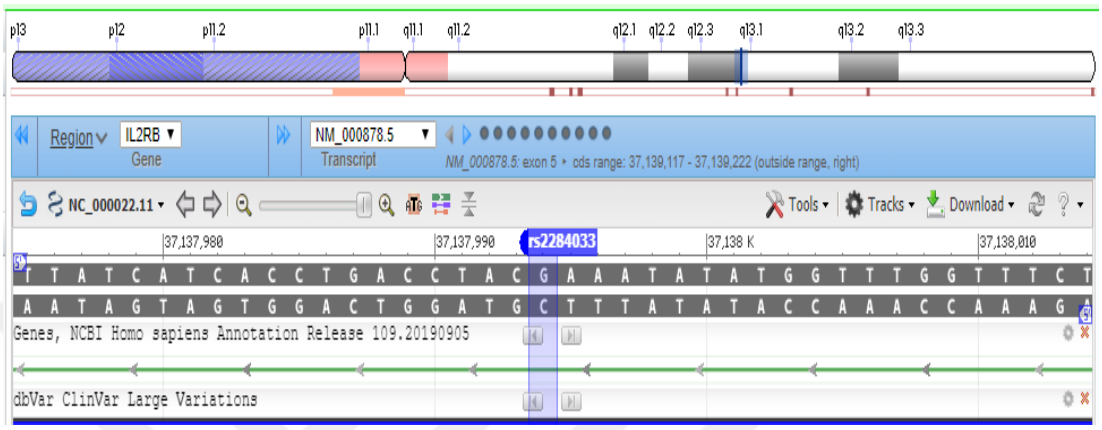


Şekil 2.15. *GSDMA* geni ve rs3894194 varyantı kromozomal (17q21.1) yerleşimi (URL-11).

2.6.6 *IL2RB* geni (rs2284033)

İnterlökin 2 reseptör beta altbirimi (*IL2RB*) geni 22q12.3 üzerinde lokalize olmuştur. Genin rs2284033 varyantı intronik bölgede yerleşmektedir (URL-12; URL-13) (Şekil 2.16). İnterlökin 2 reseptörü T hücre aracılığıyla gerçekleşen immün cevapta görev alır ve interlökin 2'yi bağlama kabiliyetine göre 3 farklı formda bulunur. Düşük afiniteli form, alfa alt ünitesinin bir monomeridir ve sinyal iletimi gerçekleştirmez. Orta afiniteli form alfa ve beta alt birimlerinden oluşan heterodimerdir. Yüksek afiniteli form ise alfa, beta ve gama alt birim heterotrimerinden oluşmuştur. Reseptörün hem orta hem de yüksek afiniteli formları, interlökin 2 üzerinden reseptör aracılı endositoz ve mitojenik sinyallerin transdüksiyonunda rol oynamaktadır. *IL2RB* geni tarafından kodlanan protein, IL2 reseptörünün beta alt ünitesini temsil eder ve tip I membran proteinidir (Letourneau vd., 2009). IL2 sitokini IL2R reseptörüne bağlanarak Th1,

Th2, Th17 hücrelerinin farklılaşmasında, regülatör T hücrelerinin canlılığının ve proliferasyonunun kontrolünde rol oynamakta ve inflamasyonun gerçekleşmesine aracılık etmektedir (Letourneau vd., 2009). T hücre proliferasyonunun ve farklılaşmasının astım patogenezinde önemli olması bu mekanizmada rol alan genlerin de hastalıkla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.



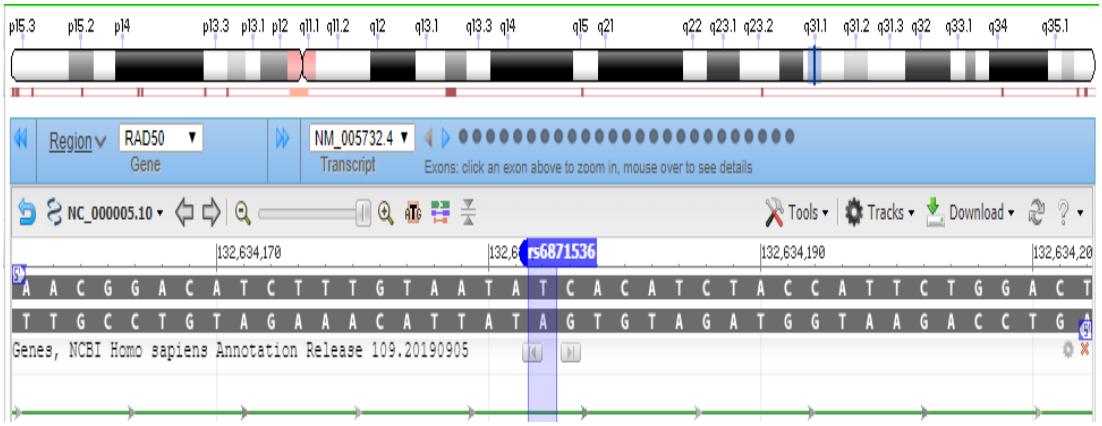
Şekil 2.16. *IL2RB* geni ve rs2284033 varyantının kromozomal (22q12.3) yerleşimi (URL-13).

2.6.7 *RAD50* geni *(*rs6871536)

RAD50 geni 5q31.1 kromozom bölgesinde yerleşim göstermektedir. Genin rs6871536 varyantı intronik bölgede lokalize olmuştur (URL-14; URL-15) (Şekil 2.17). Bu gen tarafından kodlanan protein, MRE11 ve NBS1 proteinleri ile kompleks oluşturur ve DNA molekülündeki çift sarmal kırıklarının homolog olmayan bir şekilde onarılmasında görev alır. Ayrıca, bu kompleks hücre döngüsü kontrolünde, telomer bakımı ve mayotik rekombinasyonda da önemlidir. Knock-out fare çalışmaları bu genin hücre büyümesi ve yaşayabilirliği için gerekli olduğunu göstermiştir (URL-14). Gendeki mutasyonlar Nijmegen kırılma sendromu benzeri bozukluğa yol açabilmektedir (Carney vd., 1998).

RAD50 geninin atopik dermatit, alerjik rinit ve astım gibi alerjik hastalıkların patogenezinde görev alan *IL4*, *IL5*, *IL13* (Ober ve Hoffjan, 2006) genleri ile beraber "Th2 sitokin lokusunda''yerleştiği (Lee vd., 2003; Koh vd., 2010), bu genlerin Th2 lokus kontrol bölgesi (Th2 LCR) tarafından düzenlendiği, *RAD50* geninin 3' dizilerinin Th2 LCR bölgesinde lokalize olduğu (Lee vd., 2003; Koh vd., 2010) bilinmektedir. Bu nedenle *RAD50* varyasyonlarının sitokin regülasyonunu etkileyerek

astım ve alerjik hastalıkların gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Bonnelykke vd., 2014; Li vd., 2016).



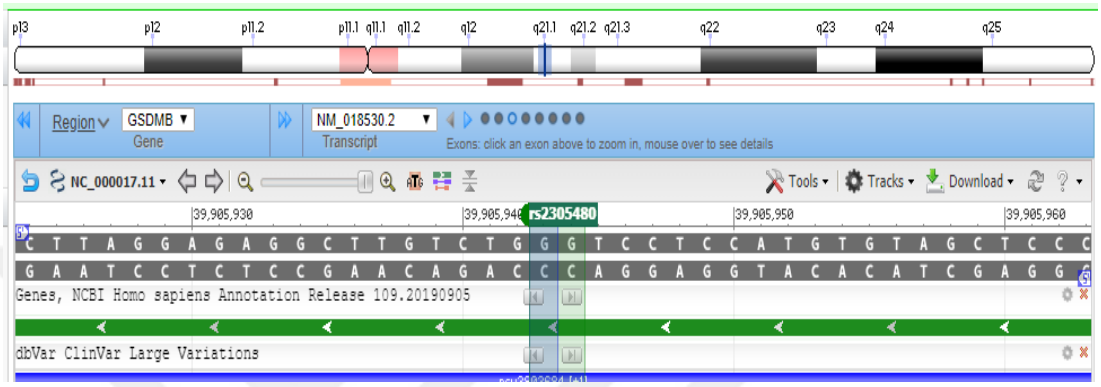
Şekil 2.17. *RAD50* geni ve rs6871536 varyantının kromozomal (5q31.1) yerleşimi (URL-15).

2.6.8 *ORMDL3/GSDMB* lokusu ve rs2305480 varyantı

ORMDL sfingolipid biyosentezi düzenleyici 3/ Gasdermin B (*ORMDL3/GSDMB*) genleri 17q21.1 kromozomal bölgesinde yan yana yerleşim göstermektedirler (URL-16; URL-17). *ORMDL3* geni sfingolipid biyosentezi düzenleyici 3 proteinini, *GSDMB* geni ise gasdermin protein ailesinin bir üyesini kodlamaktadır. rs2305480, *GSDMB* geninin 6. ekzonunda meydana gelen ve P (Prolin) > S (Serin) dönüşümüne neden olan yanlış anlamlı amino asit değişikliğidir (URL-17; URL-18) (Şekil 2.18). Bu varyasyon GWAS çalışmasında *ORMDL3/GSDMB* lokusuna atf edilerek astımla ilişkili bulunmuştur (Moffatt vd., 2010).

GSDMB geninin de yer aldığı Gasdermin ailesine ait bazı genlerin, epitelyal hücrelerde apoptozun düzenlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir (URL-17). Bu genle ilişkili bilimsel çalışmalar oldukça sınırlı olup, genin metabolik süreçlerdeki rolüne ilişkin literatürde bilgi mevcut değildir. ORMDL3 proteini endoplazmik retikuluma bağlı bir transmembran proteinidir ve havayolu epitelyal hücrelerinde baskındır (Moffatt vd., 2010; Miller vd., 2012). Alerjenlerle uyarıldığında havayolu epitelyal hücrelerinde *ORMDL3* geninin ifade düzeyi artmakta ve bu durum astımla ilişkili kemokinler ve metaloproteinazların ifadesinde artışa neden olarak hastalığı tetiklemektedir (Miller vd., 2012; Zehethofer vd., 2015). Ayrıca, ORMDL3 proteini alerjene yanıt olarak havayolu epitelyal hücrelerinde ORM proteinlerinin (sfingolipid biyosentez

proteinleri) ifadesinin düzenlenmesinde önemlidir (Breslow vd., 2010). ORM proteinleri astım patogenezinde sfingolipid metabolizmasını düzenleyen hemostatik regülatörlerdir (Maceyka ve Spiegel, 2014). Sfingolipidler fizyolojik ve patolojik süreçlerde hücre yapısında ve sinyal yolaklarında görev alarak proliferasyon, apoptoz, göç gibi hücresel süreçlerde rol alırlar (Breslow vd., 2010; Zhao vd., 2015). Deneysel astım modellerinde BHR' de rol oynadıkları da bildirilmiştir (Levy, 2013).



Şekil 2.18. *ORMDL3/GSDMB* lokusu ve rs2305480 varyantının kromozomal (17q21.1) yerleşimi (URL-18).

3. MALZEME ve YÖNTEM

3.1 Etik Kurul İzinleri

Bu tez çalışmasında kullanılan örneklem grubunun oluşturulması, saha çalışması ve biyolojik örneklerin toplanması ile ilgili; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu'ndan (Tarih: 25/3/2004, Toplantı No: 2004/6, Proje No: DPT: 04/01, Karar No: DPT 04/01-18), T.C. İçişleri Bakanlığı (Tarih: 20/06/2005, Sayı: 4825), T.C. Sağlık Bakanlığı (Tarih: 09/04/2004, Sayı: 05866), T.C. Millî Eğitim Bakanlığı (Tarih: 7 Mart 2005, Sayı: 2004) ve araştırma yapılan illerin valiliklerinden gerekli izinler ve çalışmaya dahil edilen ailelerden imzalı onam formları alınmıştır.

Çalışmanın deneysel sürecine ait etik kurul izni Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji EAH Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (protokol kodu: 2016-059) alınmıştır (Ek A).

3.2 Örneklem Grubunun Özellikleri

Bu tez kapsamında kullanılan DNA örnekleri (n=920) ve klinik veriler, T.C. Sağlık Bakanlığı ile Devlet Planlama Teşkilatı'nın desteği ile Hacettepe Üniversitesi Çocuk Alerji ve Astım Ünitesi'nin öncülüğünde gerçekleştirilen *"Türkiye'de Çocukluk Çağı Alerjik Hastalık Prevalanslarının ISAAC Faz-II Yöntemi Kullanılarak Belirlendiği Çok Merkezli Bir Araştırma"* başlıklı projeden temin edilmiştir (Civelek, 2009).

Çocukluk çağı astımı ile ilişkili epidemiyolojik çalışmalar farklı anket sistemleri (Amerikan Toraks Derneği tarafından uyarlanan anket yöntemi, Aberg anket yöntemi ve International Study for Asthma and Allergies in Childhood I-II ISAAC anket yöntemi) uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Yöntemsel farklılıkların en büyük dezavantajı elde edilen sonuçların kıyaslanmasına olanak tanımamasıdır. Günümüzde çocukluk çağı astım epidemiyolojisinde; yöntem farklılıkları nedeniyle sonuçların karşılaştırılmasında ve özellikle risk faktörlerinin belirlenmesinde ortaya çıkan güçlükleri minimize eden ISAAC Faz II yöntemi yaygın olarak kullanılmaktadır. Faz II, 1990'lı yılların başında ISAAC (International Study of Allergy and Asthma in Childhood) çalışma grubu tarafından oluşturulan ISAAC Faz I anket sisteminin genişletilmiş versiyonudur. Bu versiyonda sosyolojik faktörlerin ve biyokimyasal

testlerinde (alerji deri testleri, serum total IgE düzeyi, periferik kanda eozinofil sayımı, solunum fonksiyon testi-SFT ve bronş provakasyon testleri) ilave edilmesiyle totalde 114 farklı kriter yer almaktadır (Weiland vd., 2004). Astımı ve astım endotiplerini temel alan araştırmalarda bu standardize anket yöntemlerinin kullanılması ile farklı toplumları karşılaştırma olanağı bulunmuş, popülasyonların benzer ve farklı yönlerini de değerlendirme mümkün olabilmiştir.

Örneklem seçiminde tabakalı örneklem yöntemi kullanılmış ve Türkiye'nin 5 farklı bölgesinde (Ege, Akdeniz, Karadeniz, İç Anadolu ve Doğu Anadolu bölgesi) saha çalışması gerçekleştirilmiştir. Araştırma yapılacak şehirler (Van, Manisa, Ankara, Antalya ve Trabzon) rastgele seçilmeyip her bir bölgeyi temsil edecek şekilde coğrafi yerleşim ve araştırma olanakları dikkate alınarak belirlenmiştir. Türkiye İstatistik Kurumu tarafından seçilen merkez, ilçe, belediye sınırları içindeki 75 okulda 6973 ilkokul beşinci sınıf öğrencine ISAAC faz II anketi uygulanmıştır (Civelek, 2009).

Fiziksel muayene ve yapılan testler sonrasında her şehirden, son bir yıl içinde hırıltılı solunumu olan ve BHR olduğu belirlenen 100 vaka ve bu belirtilerin olmadığı 100 kontrol olmak üzere toplam 200 öğrenci seçilerek örneklem grubuna dahil edilmiştir. Toplamda 1000 katılımcıya ait kan örnekleri DNA izolasyonu için kullanılmıştır (Civelek, 2009). Bu tez araştırması kapsamında yapılan genetik ilişkilendirme çalışmasında n= 920 DNA örneğinde başarılı sonuca ulaşılmıştır. Örneklem grubuna ait demografik bilgiler ve klinik özellikler Çizelge 3.1'de özetlenmiştir.

Çizelge 3.1. Örneklem grubuna ait demografik bilgiler ve klinik özellikler.

Karakteristik özellik	Örneklem
Yaş (yıl), (ortalama aralık)	11 (9-16)
Cinsiyet (erkek), n (%)	501 (49)
Cinsiyet (kız), n (%)	473 (49)
Hırıltı, n (%)	583 (50)
Astım, n (%)	71 (7)
Bronşiyal hiperaktivite, n (%)	261 (23)
Bronşit, n (%)	349 (37)
Alerjik bronşit, n (%)	119 (13)
Alerjik rinokonjunktivit, n (%)	74 (11)
Pozitif deri testi, n (%)	215 (22)

Örneklem grubuna ait biyokimyasal parametreler (Çizelge 3.2), klinik bulgular (Çizelge 3.3), akciğer provokasyon testleri (Çizelge 3.4) ve alerjik parametrelere

(Çizelge 3.5) ilişkin 114 farklı özellik bu çalışma kapsamında genotip-fenotip ilişkisinin kurulabilmesi için kullanılmıştır.

Çizelge 3.2. Örneklem grubuna ait biyokimyasal parametreler.

Kategori	Parametre
Kan testleri	Serum IgE seviyesi
	100 KU/I serum IgE seviyesi
	% Eozinofil
	>4 % Eozinofil
	% Lenfosit
	% Nötrofil
	Tam kan eozinofil sayımı
	Tam kan lenfosit sayımı
	Tam kan nötrofil sayımı
	Tam kan WBC (beyaz küre) sayımı
	Tam kan HCT (hematokrit) sayımı
	Tam kan HGB (hemoglobin) sayımı
	Tam kan MHC (ortalama alyuvar Hb) sayımı
	Tam kan PLT (Platelet) sayımı
	Tam kan RDW (eritrosit dağılım genişliği)

Çizelge 3.3. Örneklem grubuna ait klinik bulgular.

Kategori	Parametre
Tıbbi değerlendirme	Dört veya daha fazla hırıltı
	Astım ve hırıltı
	En az bir kez alerjik bronşit
	En az iki kez alerjik bronşit
	Alerjik rinokonjonktivit
	En az bir kez astım
	En az bir kez astım ve pozitif BHR
	En az iki kez astım
	Astım şiddeti
	Astım, astımlı bronşit veya alerjik bronşit
	Astım-bronşit
	En az iki kez astım-bronşit
	En az iki kez hırıltı
	En az otuz iki kez hırıltı
	Atopik ve atopik olmayan hırıltı
	Atopik hırıltı (E / H)
	Doğum zamanı (erken vs. olgun)
	Doğum ağırlığı (<2,500 gram)
	En az bir kez bronşit
	En az iki kez bronşit
	Atopi*
	Atopik semptomlar*
	Egzama*
	Fleksural dermatitli akut egzama
	Solunum semptomları*
	Hırıltı ve pozitif bronşiyal hiperaktivite (BHR)
	Hırıltı*
	En az bir kez hırıltı ve astım*
	Hırıltı veya alerjik rinokonjonktivit*
	En az bir kez hırıltı, BHR pozitif ve astım*

Çizelge 3.3 (devam). Örneklem grubuna ait klinik bulgular.

Tıbbi değerlendirme	En az bir kez astım, astım- bronşit, alerjik bronşit veya bronşit
	En az iki kez astım, astım-bronşit, alerjik bronşit veya bronşit
	Yaşam boyu alerjik bronşit
	Yaşam boyu astım
	Yaşam boyu astım-bronşit
	Yaşam boyu atopi
	Yaşam boyu bronşit
	Yaşam boyu egzama
	Yaşam boyu şiddetli hırıltı
	Yaşam boyu hırıltı
	Hafif (komplike olmayan) hırıltı
	Hafif (komplike olmayan hırıltı) şiddeti
	Pozitif Fiziksel Muayene
	Rinit ve yaşam boyu hırıltı durumu
	Rinit ve atopik durumu
	Rinit şiddeti
	Rinokonjonktivit
	Gece hırıltı ile uyanma
	Hırıltı ile uyanma
	Hırıltı (sayısı)
	Hırıltı ve alerjik rinit
	Hırıltı ve egzama
	Hırıltı ve rinokonjonktivit
	Hırıltı ile birlikte egzama (var/yok)
	Hırıltı ile birlikte rinokonjonktivit (var/yok)
	Hırıltı ölçeği
	Hırıltı şiddeti

*Son 12 ay

Çizelge 3.4. Örneklem grubuna uygulanan bronş prokasyon testleri.

Kategori	**Parametreler**
Bronş provokasyon testi (BTC)	Bronşiyal hiperaktivite
	% BTC öncesi Zorlu Ekspirasyon Volümü (FEV)*
	% BTC öncesi Maksimal Ekspiratuvar Akım (MEF)*
	%FEV başlangıç değer*
	%FEV son değer*
	% FEV30/ % FEV60/ % FEV120/ % FEV240/ % FEV480*
	% MEF başlangıç değeri*
	% MEF son değer*
	% MEF30*/ % MEF60*/ % MEF120/ % MEF240/ % MEF480
	% FEV30*/ % FEV60/ % FEV120/ % FEV240/ % FEV480
	% MEF30**/ % MEF60*/ % MEF120/ % MEF240/ % MEF480
	Bronkodilatör ilaç inhalasyonu sonrası FEV değeri
	Bronkodilatör ilaç inhalasyonu sonrası MEF değeri

*Sağlıklı bireylere kıyasla; ** Hipertonik salin inhalasyonu sonrası

Çizelge 3.5. Örneklem grubuna uygulanan deri prick testleri.

Kategori	Parametreler
Deri prick testleri	Olea (zeytin) atopi
	Alternaria (mantar) atopi
	Atopi (genel)
	Kedi atopi
	Hamamböceği atopi
	Çimen atopi
	At atopi
	Ev tozu akarı (DF) atopi
	Ev tozu akarı (DP) atopi
	Akar atopisi
	Polen atopisi
	Ağaç atopi
	Fleksural dermatit

3.3 Polimorfik Varyantların Seçimi ve Genetik Analizler

Günümüzde astım genetiğini konu alan çok sayıda GWAS çalışması ile hastalıkla ilişkili onlarca farklı genetik özellik belirlenmiş olmasına rağmen, pediatrik astım hastalarının da dahil edildiği GWAS çalışmaları oldukça sınırlıdır (Himes vd., 2009; Moffatt vd., 2010; Sleiman vd., 2010; Noguchi vd., 2011; Ding vd., 2013; Bønnelykke 2014; Costa vd., 2015). Bu araştırmalar, çalışılan vaka-kontrol sayısı, çalışılan popülasyonlar ve çalışmaya dahil edilen genetik özelliklerin kapsamı bakımından değerlendirilerek tez kapsamında çalışılacak genetik özellikler belirlenmiştir.

Pediatrik astım hastalarının da dahil edildiği 10 farklı Avrupa popülasyonuna ait 10.365 vaka ve 16.110 kontrolden oluşan GWAS çalışmasında (Moffatt vd., 2010) astım fenotipi ile ilişkilendirilen 6 genetik özellik (rs3771166, rs9273349, rs1342326, rs744910, rs2284033, rs2305480) araştırmamızın kapsamına dahil edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, kromozom 17q12 üzerinde lokalizasyon gösteren *GSDMA* ve *GSDMB* genlerine ait polimorfik varyantların ve haplotip gruplarının çocukluk çağı astımı ile heterojen ilişki sergilediği rapor edilmiştir (Moffatt vd., 2010). Bu nedenle, *GSDMB* rs2305480 varyantının yanı sıra *GSDMA* rs3894194 polimorfik varyantı da Türk pediatrik grupta her iki polimorfik varyantın etkisinin belirlenmesi amacıyla araştırma kapsamına alınmıştır.

Seçilen genetik özelliklerin çalışılan popülasyondaki (n=920) dağılımı, floresan işaretleme teknolojisi esasına dayalı KASP (KBiosciences Competitive Allele-Specific PCR Genotyping System) yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. *HLA-DQ* rs9273349 gen bölgesi için sentezlenen primerlerin KASP reaksiyonlarında sonuç

vermemesi nedeniyle bu genetik özellik çalışma kapsamından çıkarılmış ve yine çocukluk çağı GWAS çalışmalarında astımla ilişkilendirilmiş *RAD50* rs6871536 varyantı (Bønnelykke vd., 2014) çalışmaya dahil edilmiştir. Polimorfik bölgeler için allel spesifik primer tasarımlarının yapılabilmesi amacıyla genlerin ilgili sekans dizileri URL-19 veri tabanı kullanılarak SNP referans numaralarına (rs) göre belirlenmiştir (Çizelge 3.6).

Çizelge 3.6. Varyantların primer dizileri.

Gen	rs No	Primer	Primer Dizisi
IL18R1	**rs3771166**	Primer_allel FAM	CAGACTTTACACCTGAAAATTTCCC[G]
		Primer_allel HEX	ACAGACTTTACACCTGGAAAATTTCCC[A]
		Primer_revers	GGCATTTGATTATTAGCAATGTACTCCTAA
IL33	**rs1342326**	Primer_allel FAM	CAAAAGATATAAATAAGAATAAGAGGTCATG[C]
		Primer_allel HEX	CAAAAGATATAAATAAGAATAAGAGGTCATG[A]
		Primer_revers	ATTCCCAATCTTTTCTCATGAAGACACCA
SMAD3	**rs744910**	Primer_allel FAM	GTAGCTCCAGAATGGTAGATGTG[G]
		Primer_allel HEX	AGCTGAGTTTCCTGAGTGTTC[C]
		Primer_revers	ACATGCTTAGCACACTTACAGAACTTGTT
GSDMA	**rs3894194**	Primer_allel FAM	CCAGSGTGTCCTCAGTCTCT[G]
		Primer_allel HEX	CCAGSGTGTCCTCAGTCTCT[A]
		Primer_revers	GATCTCTCTTTCTTTTCCCCACAGCTA
IL2RB	**rs2284033**	Primer_allel FAM	AGTGCTTATCATCACCTGACCTAC[A]
		Primer_allel HEX	GCTTATCATCACCTGACCTAC[G]
		Primer_revers	GGGAGACAGAAAATGAGTAAAGAAACCAA
RAD50	**rs6871536**	Primer_allel FAM	GGAGTCCAGAATGGTAGATGTG[G]
		Primer_allel HEX	AAGGAGTCCAGAATGGTAGATGTG[A]
		Primer_revers	TGGATTATTTGAGGAGGAACGGACATCTTT
ORMDL3/GSDMB	**rs2305480**	Primer_allel FAM	TAGGAGAGGCTTGTCTG[G]
		Primer_allel HEX	CTGCTTAGGAGAGGCTTGTCTG[A]
		Primer_revers	CCCTAGGTATCTGAGGTCCTGATTT
****HLA-DQ***	***rs9273349**	Primer_allel FAM	TTCTTTTCCCCACAGCTACACA[C]
		Primer_allel HEX	CTTTCTTTTCCCCACAGCTACACA[T]
		Primer_revers	AAATGGGGAAAGCATGTGCTGGGTT

**HLA-DQ* rs9273349 varyantının genotipleme işleminde başarı sağlanamamış ve çalışma kapsamından çıkartılmıştır.

KASP protokolüne göre her bir genetik özellik için iki farklı F (forward) primer ve ortak bir R (revers) primer tasarlanmıştır. Sentezlenen primerler (assay mix), KASP reaksiyonlarında kullanılmak üzere valide edilmiştir (GGT-Global Genetik Teknolojileri).

3.3.1 Genomik DNA örneklerinin hazırlanması ve DNA PCR plaklarının oluşturulması

Vaka-kontrollere ait DNA örnekleri için tekrarlı yoğunluk ölçümleri yapılmış (Thermo Fisher Scientific Nano Drop 2000) ve ortalama stok yoğunluk değerleri hesaplanarak DNA'lar ortalama 10 ng/µl olacak şekilde sulandırılmıştır. Dilüsyon sonrası yoğunluklar konfirme edilmiş ve çalışma için DNA stokları oluşturulmuştur.

PCR reaksiyonlarının hatasız gerçekleştirilebilmesi için negatif kontrollerin ve bireylere ait DNA örneklerinin PCR plak pozisyonlarını gösteren 96 kuyucuklu plak haritaları oluşturulmuştur (Çizelge 3.7).

Çizelge 3.7. PCR reaksiyonlarında kullanılan DNA PCR plak haritası örneği.

	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**
A	16	83	265	393	545	728	855	956	1075	1230	1412	1601
B	20	93	288	401	546	575	886	998	1128	1256	1425	1602
C	24	144	296	405	547	758	869	1012	1153	1302	1438	1616
D	40	163	346	410	551	775	874	1021	1160	1325	1448	1673
E	45	167	353	451	596	779	887	1048	1174	1335	1454	1676
F	73	205	365	459	609	793	889	1053	1181	1368	1466	1681
G	74	212	373	498	642	814	913	1061	1198	1503	1368	1698
H	78	218	387	544	667	846	915	1073	1222	1518	1382	NK

*PCR plak haritaları DNA kodlarına uygun oluşturulmuştur.

3.3.2. Genotipleme işlemleri

Seçilen genetik varyantlar (*IL18R1* rs3771166, *IL33* rs1342326, *SMAD3* rs744910, *GSDMA* rs3894194, *IL2RB* rs2284033, *ORMDL3/GSDMB* rs2305480, *RAD50* rs6871536) KASP genotipleme yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir. Genotipleme reaksiyonlarında allel spesifik primerleri içeren assay karışımı ve FRET kasetler (FAM ve HEX), Taq polimeraz, dNTP, $MgCl_2$, DMSO, ROX (referans boya) ve optimizasyon tamponu içeren master karışım (GGT-Global Genetik Teknolojileri) kullanılmıştır. PCR reaksiyonları 10 µl total hacimde ve her kuyucukta 0,14 µl assay ve 5 µl master karışım ve 5 µl DNA içerecek şekilde gerçekleştirilmiştir. Amplifikasyon ve floresan okuma işlemi için real time PCR cihazı kullanılmış (ABI StepOneStep), reaksiyonlar KASP protokolünde belirtilen PCR koşullarında (Çizelge 3.8) gerçekleştirilmiştir.

Çizelge 3.8. KASP protokolüne ait PCR koşulları.

Aşama		**Sıcaklık**	**Süre**	**Döngü sayısı**
1. aşama	Ön aşama	30°C	1 dk	1 döngü
2. aşama	Ön denatürasyon	94°C	15 dk	1 döngü
3. aşama touchdown	Denatürasyon Bağlanma Uzama	94°C 61°C- 55°C (her döngüde 0,6°C düşer)	20 sn 60 sn	10 döngü
4. aşama amplifikasyon	Denatürasyon Bağlanma Uzama	94°C 55°C	20 sn 60 sn	26 döngü
5. aşama	Son uzama	30°C	60 sn	1 döngü

Deneysel süreçte oluşturulan PCR plak ve assay bilgileri sisteme tanıtılarak analizler gerçekleştirilmiş, sonuçlar Real time PCR cihazından eksport edilerek LGCgenomics_SNPviewer4.0 programında değerlendirilmiştir.

3.4 İstatistiksel Analizler

Bakılan genetik özelliklerin hastalık fenotipine etkisinin değerlendirilmesi için farklı istatistiksel ve biyoinformatik analizler kullanılmıştır. Çalışma kapsamında tek gen-fenotip ilişkisinin yanısıra, kombine etkisinin belirlenmesi amacıyla poligenik risk skoru (PRS) analizi, yine bir genetik özellikle ilişkili fenotip spektrumunun tam olarak belirlenmesi için Phenome-Wide Association (PheWAS) analizi uygulanmıştır. Genetik özelliklerin farklı dokularda gen ifadesi üzerine etkisi Genotip-Doku İfadesi (GTEx) ile ilgili veri bankası kullanılarak belirlenmiştir.

İlişkilendirme çalışmalarında birey sayısı doğru sonuçların elde edilmesinde oldukça önemlidir. Çalışılan genetik özelliklerin hastalıkla ilişkisi geniş veri tabanlarının kullanılması ile daha doğru bir şekilde belirlenebilmektedir. Bu amaçla, 361.194 bireye ait GWAS ve 4.083 fenotip bilgisinin yer aldığı Büyük Britanya Biyobankına ait vertabanı kullanılmış ve seçilen varyantların astım ve fenotipleri ile ilişkileri PheWAS analizi ile aydınlatılmıştır (URL-20; URL-21). Genetik ve fenotipik özellikler arasındaki ilişkilerin belirlenmesinde Plink 1.07 (Purcell vd., 2007) lojistik ve linear regresyon analizleri kullanılmıştır. Kuantitatif özellikler analiz edilmeden önce uygun Box-Cox transformasyonu ile normalize edilmiştir. İlişkilendirme analizlerinde 3 farklı kovarite, yaş-cinsiyet-örneklem merkezi temel alınmıştır. Genetik ve klinik özelliklerin kümülatif etkisi Poligenik Risk Skorları-PRS analizi ile test edilmiştir. Her birey için GWAS çocukluk çağı astım çalışmasında rapor edilen etki büyüklüğü dikkate alınarak alleller risk açısından puanlanmıştır. Tek değişkenli ilişki analizinde kullanılan aynı ortak değişkenler göz önünde bulundurularak puanlar lojistik ve doğrusal regresyon modellerine girilmiştir. Mat SpD metodu ile bağımsız fenotipler belirlenmiştir (URL-22). Bakılan genetik özelliklerin farklı dokularda gen ifadesi üzerine etkilerinin belirlenmesi için Genotip-Doku İfadesi (GTEx) V6 programı kullanılmıştır (GTEx Consortium, 2013) (URL-23).

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1 Genotipleme Sonuçları

Tez çalışması kapsamında KASP yöntemi kullanılarak, GWAS konfirme (Moffatt vd., 2010) 7 genetik özelliğin (*IL18R1* rs3771166, *HLA-DQ* rs9273349, *IL33* rs1342326, *SMAD3* rs744910, *GSDMA* rs3894194, *IL2RB* rs2284033, *ORMDL3/GSDMB* rs2305480) çocukluk çağı astımı ile ilişkisi analiz edilmiştir. *HLA-DQ* rs9273349 varyantının genotipleme işleminde başarı sağlanamamış ve çocukluk çağı astımı ile ilişkili *RAD50* rs6871536 varyantı çalışma kapsamına dahil edilmiştir (Bonnelykke vd., 2014).

Genotipleme analizleri 478 vaka ve 496 kontrol olmak üzere toplamda 974 bireye ait DNA örneklerine uygulanmış, 920 örnekte başarılı sonuca ulaşılmıştır (EK B). Genotipleme işlemi sonucunda 7 genetik varyantın tamamında sonuç alınamayan 54 DNA örneği çalışma kapsamından çıkarılmıştır, İstatistiksel değerlendirmeler 920 bireye ait sonuçlar dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. Tüm varyantlar için çalışılan gruptaki (vaka-kontrol) genotip dağılımı Çizelge 4.1'de, vakalardaki genotip dağılımı ise Çizelge 4.2'de özetlenmiştir.

Çalışmamızda *ORMDL3/GSDMB* rs2305480, *IL18R1* rs3771166, *IL33* rs1342326, *GSDMA* rs3894194 varyantları için genotipleme işlemi komplementer ipliğe göre gerçekleştirilmiştir.

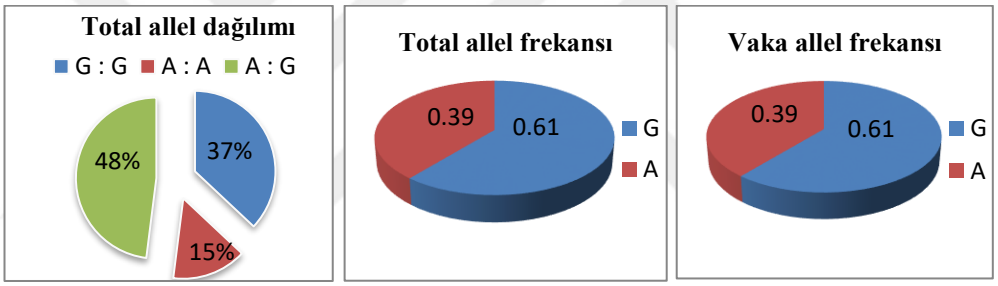
Çizelge 4.1. Çalışılan grupta genetik özelliklerin dağılımı (n=920).

Gen	Referans Sekans (rs)	Sonuç Alınan Birey Sayısı	Risk Alleli/ Sayısı	Diğer Allel/ Sayısı	Risk Allel Homozigotn (%)	Diğer Allel Homozigotn (%)	Heterezigotn (%)
ORMDL3/ GSDMB	rs2305480	871	A/679	G/1063	131 (%15)	323 (%37)	417(%48)
IL18R1	rs3771166	848	A/481	G/1215	83 (%10)	450 (%53)	315(%37)
IL33	rs1342326	862	C/391	A/1333	45 (%5)	516 (%60)	301(%35)
SMAD3	rs744910	911	A/1089	G/733	325 (%36)	147 (%16)	439(%48)
GSDMA	rs3894194	886	A/796	G/976	178 (%20)	268 (%30)	440(%50)
IL2RB	rs2284033	868	A/600	G/1136	113 (%13)	381 (%44)	374(%43)
RAD50	rs6871536	896	C/376	T/1416	40 (%4)	560 (%63)	296(%33)

Çizelge 4.2. Vaka grubunda genetik özelliklerin dağılımı (n=443).

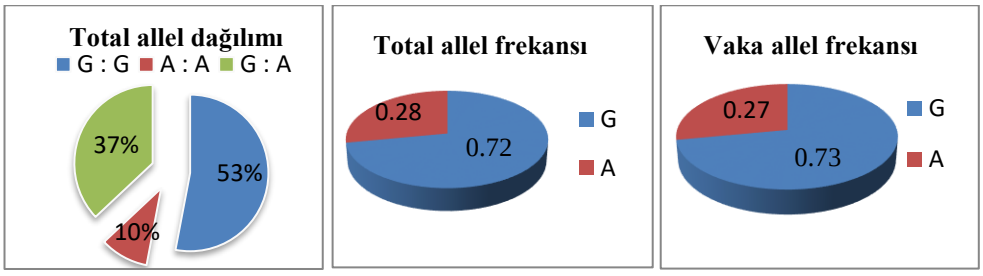
Gen	Referans Sekans (rs)	Sonuç Alınan Birey Sayısı	Risk Alleli/ Sayısı	Diğer Allel/ Sayısı	Risk Allel Homozigot n (%)	Diğer Allel Homozigot n (%)	Heterezigot n(%)
ORMDL3/ GSDMB	rs2305480	420	A/328	G/512	64 (%15)	156 (%37)	200 (%48)
IL18R1	rs3771166	411	A/219	G/603	34 (%8)	226 (%55)	151 (%37)
IL33	rs1342326	419	C/199	A/639	25 (%6)	245 (%58)	149 (%36)
SMAD3	rs744910	439	A/523	G/355	149 (%34)	65 (%15)	225 (%51)
GSDMA	rs3894194	429	A/372	G/486	81 (%19)	138 (%32)	210 (%49)
IL2RB	rs2284033	420	A/287	G/553	52 (%12)	185 (%44)	183 (%44)
RAD50	rs6871536	432	C/188	T/676	19 (%4)	263 (%61)	150 (%35)

GWAS çalışmalarında *ORMDL3/GSDMB* rs2305480*A risk alleli olarak rapor edilmiştir (Moffatt vd., 2010) Çalışılan grupta bu genetik özellik için genotip dağılımı %15 [AA], %37 [GG] ve %48 [GA] olarak belirlenmiştir (Şekil 4.1). Genotipleme sonuçlarında %95 deneysel başarı oranı sağlanmıştır.



Şekil 4.1. rs2305480 varyantı allel dağılımı ve allel frekansları.

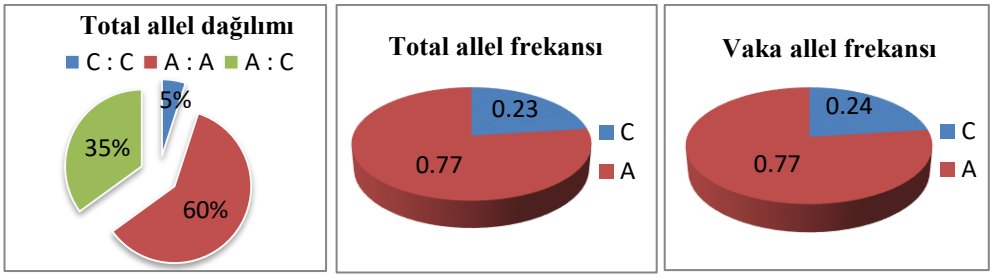
IL18R1 rs3771166 [G>A] varyantı için [A] risk alleli olarak bildirilmiştir (Moffatt vd., 2010). Yapılan analizlerde genotip dağılımı %10 [AA], %53 [GG] ve %37 [AG] hesaplanmış (Şekil 4.2.), deneysel başarı oranı %92 olarak belirlenmiştir.



Şekil 4.2. rs3771166 varyantı allel dağılımı ve allel frekansları.

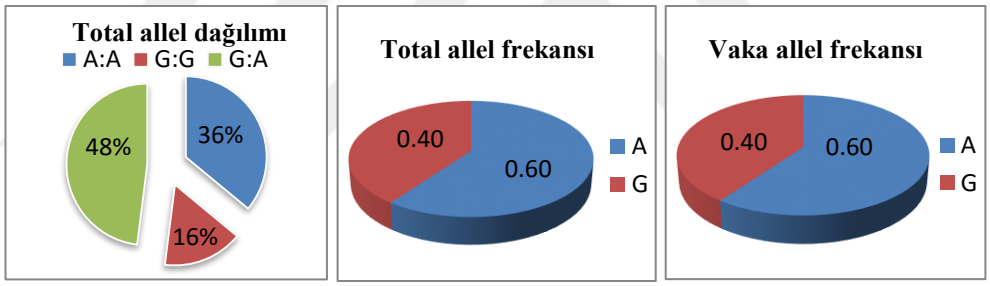
IL33 rs1342326 [A>C] polimorfik bölgesi için [C] risk alleli olarak rapor edilmiştir (Moffatt vd., 2010). İlgili varyant için genotip dağılımının %60 [AA], %5 [CC], %35

[AC] olduğu gözlenmiştir (Şekil 4.3). Bu genetik özellik için deneysel başarı oranı %94 olarak belirlenmiştir.



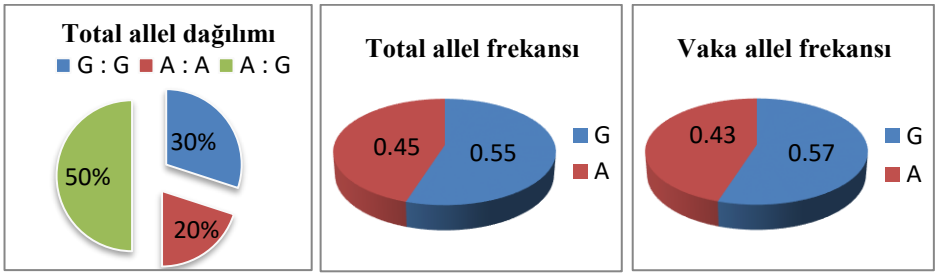
Şekil 4.3. rs1342326 varyantı allel dağılımı ve allel frekansları.

SMAD3 rs744910 [G>A] nükleotit değişiminde [A] risk alleli olarak tanımlanmıştır (Moffatt vd., 2010). Sonuçlara göre [GG], [AA] ve [GA] genotip dağılımı sırasıyla %16, %36, %48 olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.4.). Genotipleme reaksiyonlarındaki en yüksek başarı oranı %99 ile bu polimorfik varyantta sağlanmıştır.



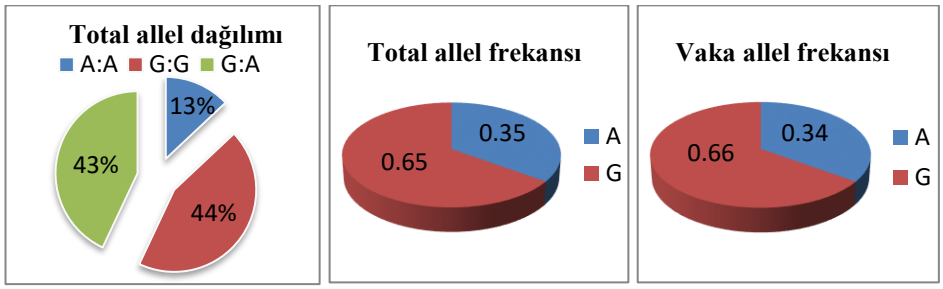
Şekil 4.4. rs744910 varyantı allel dağılımı ve allel frekansları.

GSDMA rs3894194 varyantında [G>A] nükleotit değişiminde [A] risk allelidir (Moffatt vd., 2010). Analizlerde [GG], [AA] ve [AG] genotiplerinin sırasıyla %20, %30, %50 oranlarında dağılım gösterdiği gözlenmiştir (Şekil 4.5.). Genotipleme reaksiyonlarında deneysel başarı oranı %96 olarak belirlenmiştir.



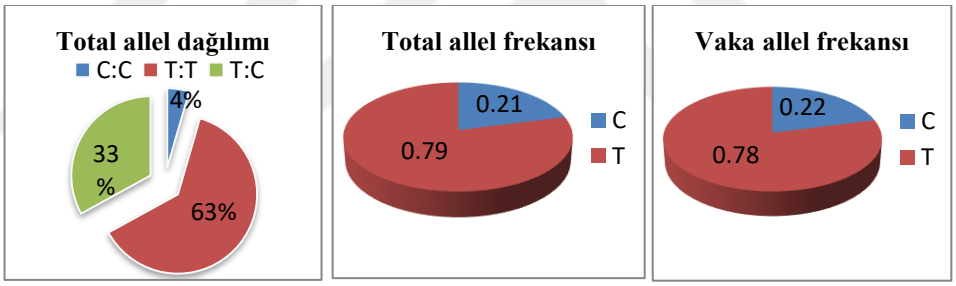
Şekil 4.5. rs3894194 varyantı allel dağılımı ve allel frekansları.

IL2RB rs2284033 [G>A] varyantı için [A] risk alleli olarak tanımlanmıştır (Moffatt vd., 2010). Analiz edilen grupta [GG], [AA] ve [GA] genotiplerinin dağılımı sırasıyla %44, %13, %43 olarak hesaplanmış (Şekil 4.6), deneysel başarı oranı %94 olarak belirlenmiştir.



Şekil 4.6. rs2284033 varyantı allel dağılımı ve allel frekansları.

RAD50 rs6871536 varyantı [T>C] nükleotit değişimi için [C] risk allelidir (Bonnelykke vd., 2014). Analizlerde genotip dağılımı %63 [TT], %4 [CC] ve %33 [TC] olarak tespit edilmiş (Şekil 4.7), deney başarı oranı ise %95 olarak belirlenmiştir.



Şekil 4.7. rs6871536 varyantı allel dağılımı ve allel frekansları.

Türk pediatrik grupta bakılan genetik özelliklerin dağılımı ve ilgili varyantların GWAS çalışmalarına ait allel frekansları karşılaştırıldığında risk allellerinin dağılımında farklılıklar olduğu gözlenmiştir (Moffatt vd., 2010; Bønnelykke vd., 2014) (Çizelge 4.3). Çalışılan grupta, rs2305480*A, rs2284033*A ve rs3771166*A risk allellerinin daha düşük, rs1342326*C ve rs744910*A allellerinin ise daha yüksek frekanslarda dağılım gösterdiği tespit edilmiştir. rs3894194*A ve rs6871536*C varyantları her iki çalışmada yakın frekans değerleri sergilemiştir. Bakılan genetik özellikler için 1000 genom projesinde belirlenen minör allel frekans (MAF) değerlerinin farklı popülasyonlardaki dağılımı (URL-24), bu çalışmadan elde edilen allel dağılımları Çizelge 4.4'de karşılaştırılmıştır.

Çizelge 4.3. Bakılan genetik özelliklerin GWAS çalışmasındaki ve bu çalışmaya ait allel frekansları.

Gen	rs ID	Allel	Bu çalışmada belirlenen		GWAS
			Risk alleli Frekansı	Diğer allel frekansı	Risk alleli frekansı
IL33	rs1342326	A>C	C=0.23	A=0.77	C=0.165
ORMDL3/GSDMB	rs2305480	G>A	A=0.39	G=0.61	A=0.453
RAD50	rs6871536	T>C	C=0.21	T=0.79	C=0.191
IL2RB	rs2284033	G>A	A=0.35	G=0.65	A=0.419
GSDMA	rs3894194	G>A	A=0.45	G=0.55	A=0.446
IL18R1	rs3771166	G>A	A=0.28	G=0.62	A=0.403
SMAD3	rs744910	G>A	A=0.60	G=0.40	A=0.480

Çizelge 4.4. Bakılan genetik özelliklerin farklı toplumlardaki MAF değerleri ve bu çalışmaya ait allel frekansları (kontrol grubu).

Gen / rs ID	Allel	Kontrol grubu (n)	Bu çalışmada belirlenen		MAF		
			Risk alleli Frekansı	Diğer allel frekansı	Avrupa	Doğu Asya	Afrika
IL33 rs1342326	A>C	n=443	C=0.22	A=0.78	C=0.165	C=0.002	C=0.346
ORMDL3/ GSDMB rs2305480	G>A	n=451	A=0.39	G=0.61	A=0.453	A=0.261	A=0.142
RAD50 rs6871536	T>C	n=464	C=0.20	T=0.80	C=0.191	C=0.188	C=0.332
IL2RB rs2284033	G>A	n=448	A=0.35	G=0.65	A=0.419	G=0.443	A=0.355
GSDMA rs3894194	G>A	n=457	A=0.46	G=0.54	A=0.446	G=0.460	A=0.259
IL18R1 rs3771166	G>A	n=437	A=0.30	G=0.70	A=0.403	A=0.125	G=0.329
SMAD3 rs744910	G>A	n=472	A=0.60	G=0.40	G=0.480	A=0.405	A=0.309

4.2 Genotipleme Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Bu çalışmada ISAAC Faz II anketi ile oluşturulan Türk pediatrik (n=920) grupta bakılan genetik özelliklerin astım ve endotipleri ile ilişkisi farklı biyoinformatik analizler kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu kapsamda her bir genetik özelliğin hastalık etiyolojisindeki rolünü belirlemek amacıyla tek gen-fenotip ilişki analizi, allel kombinasyonlarının fenotip üzerine kombine etkisinin aydınlatılabilmesi için PRS analizi kullanılmıştır. Belirli bir genetik özelliğe ait tam fenotip spektrumunun

belirlenmesi için Phenome-Wide Association (PheWAS) analizi uygulanmıştır. Genetik özelliklerin farklı dokularda gen ifadesi üzerine etkisi Genotip-Doku İfadesi (Genotype-Tisue Expression) ile ilgili veri bankası kullanılarak belirlenmiştir.

Türk pediatrik grupta genotipleme verileri, örneklem grubuna ait biyokimyasal parametreler (Çizelge 3.2), klinik bulgular (Çizelge 3.3), akciğer provokasyon testleri (Çizelge 3.4) ve alerjik parametrelere (Çizelge 3.5) ilişkin 114 farklı karakteristiklerle bir arada değerlendirilmiştir. Yapılan tek varyant ilişki analizi ile elde edilen sonuçlara göre *RAD50* rs6871536, *IL2RB* rs2284033, *ORMDL3/GSDMB* rs2305480 varyantlarının astım ve ilişkili fenotipler için risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Tek-varyant ilişki analiz sonuçları Çizelge 4.5'de özetlenmiştir.

RAD50 rs6871536*C varyantını taşıyan çocuklarda taşımayanlara kıyasla bronşit (OR = 1.52, p = 1.01×10^{-3}) ve hırıltılı astım geliştirme riskinin (OR = 1.94, p = 3.18×10^{-3}) daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Çizelge 4.5. Tek varyant analiz sonuçları.

Risk Faktörü	Fenotip	Beta[a] / OR[b]	P değeri
RAD50 rs6871536*C	Bronşit	1.52[b]	1.01×10^{-3}
	Hırıltılı astım	1.94[b]	3.18×10^{-3}
GSDMA rs3894194*A	İlişki yok	4.87×10^{-3}	2.66×10^{-3}
IL33 rs1342326*C	İlişki yok	1.36	9.15×10^{-3}
IL2RB rs2284033*A	Şiddetli hırıltı	0.58	1.73×10^{-4}
SMAD3 rs744910*A	İlişki yok	1.22	4.40×10^{-2}
IL18R1 rs3771166*A	İlişki yok	0.80	4.32×10^{-2}
ORMDL3/GSDMB rs2305480*A	Egzema	1.45	3.32×10^{-3}

Benzer şekilde, *IL2RB* rs2284033*A allelini taşıyan çocuklarda, taşımayanlara göre astımın en önemli karakteristiği olan hırıltılı solunum riskinin ve şiddetinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (OR = 0.58, p = 0.0001732).

ORMDL3/GSDMB rs2305480*A varyantı GWAS çalışmalarında çocukluk çağı astımı ile önemli derecede ilişkili bulunmuştur (Moffat vd., 2010). Bu çalışmada tek varyant ilişki analizi ile *ORMDL3/GSDMB* rs2305480*A alleli taşıyan bireylerde egzama geliştirme riskinin daha yüksek olduğu (OR = 1.45, p = 3.32×10^{-3}) tespit edilmiştir. Tek varyant-ilişki analizinde diğer dört genetik özelliğin çalışılan popülasyonda hastalık fenotipi ile ilişkisi saptanamamıştır.

Tam fenotipik spektrumun belirlenmesi amacıyla Türk pediatrik grupta uygulanan PheWAS analizinde, *IL2RB* rs2284033*A, *RAD50* rs6871536*C, *SMAD3* rs744910*A, *IL18R1* rs3771166*A, *ORMDL3/GSDMB* rs2305480*A ve *GSDMA* rs3894194*A varyantları ile 44 farklı astım fenotip/endotipleri arasında ilişki ($p>0.05$) olduğu gözlenmiştir (Çizelge 4.6). En güçlü genotip-fenotip ilişkisi *GSDMA* rs3894194 varyantı için belirlenmiştir. Bu genetik özelliğin atlara karşı atopik durumun gelişmesi, fleksuar dermatit, alerjik bronşit ve serum IgE seviyesi gibi 12 farklı alerjik fenotiple ilişkili olduğu tespit edilmiş, bu allelin astım-bronşit riskini artırdığı saptanmıştır. *IL2RB* rs2284033*A varyantı PheWAS analizinde içersinde egzema ve hırıltı fenotipinin de yer aldığı 7 farklı fenotiple daha ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde *RAD50* rs6871536*C varyantının PheWAS analizinde hırıltı ve bronşit fenotiplerini de içeren 8 farklı astım fenotipi ile ilişkisi belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre *IL18R1* rs3771166*A alleli hırıltı ve egzama dahil 4 farklı endotiple, *ORMDL3/GSDMB* rs2305480*A alleli ise rinit şiddeti ve serum IgE düzeyi dahil 7 farklı fenotiple ilişkili bulunmuştur. *SMAD3* rs744910*A varyantı çocukluk çağı astım karakteristiklerinden olan eozinofil sayısı, hırıltı, egzema ve astım-bronşit fenotiplerininde dahil olduğu 6 fenotipik özellikle ilişkilendirilmiştir (Çizelge 4.6). Genetik özelliklerden *IL33* rs1342326 varyantının ise PheWAS analizinde herhangi bir astım fenotipi ile ilişkisi saptanamamıştır.

Genetik özelliklerin kombine etkisini belirlemek amacıyla yapılan PRS analizi bakılan genetik özelliklerden *RAD50* rs6871536 ve *IL2RB* rs2284033 arasında etkileşim olduğunu, bu varyantlardan rs6871536*C ve rs2284033*A allel kombinasyonunun şiddetli hırıltı riskini artırdığını ($p = 0.000903$) ortaya koymuştur. Diğer beş varyantın kombine etkisine ilişkin önemli bir sonuca ulaşılmamıştır.

Çizelge 4.6. Türk pediatrik grupta PheWAS analizinde astım etiyolojisi ile ilişkilendirilen genetik özellikler.

SNP	Risk Alleli	ISAAC Fenotipi	Z skoru	P-değeri
IL2RB rs2284033	A	Yaşam boyu bronşit	3.01	2.66E-03
		En az bir kez astım-bronşit	2.98	2.88E-03
		En az bir kez hırıltı ve astım*	2.95	3.18E-03
		Egzama*	2.94	3.32E-03
		Olea atopi (Prick deri testi)	2.91	3.58E-03
		Mutlak lenfosit sayısı	−2.85	4.59E-03
		Serum IgE seviyesi	−2.84	4.62E-03
ORMDL3/ GSDMB rs2305480	A	Serum IgE seviyesi	−2.82	4.97E-03
		% Nötrofil	−2.77	5.70E-03
		Hırıltı şiddeti	−2.70	7.02E-03
		En az bir kez astım	2.67	7.61E-03
		% FEV120**	2.63	8.68E-03
		% Eozinofil	−2.62	9.10E-03
		Rinit şiddeti	2.55	1.09E-02
GSDMA rs3894194	A	At atopi	2.40	1.62E-02
		En az bir kez astım	2.39	1.69E-02
		En az iki kez alerjik bronşit	2.38	1.72E-02
		Yaşam boyu egzama	2.38	1.73E-02
		Yaşam boyu astım	2.38	1.77E-02
		En az bir kez astım, astım-bronşit, alerjik bronşit, bronşit	2.37	1.77E-02
		Serum IgE seviyesi	−2.36	1.84E-02
		Tam kan sayımı; HCT (hematokrit)	−2.36	1.86E-02
		Astım, astım-bronşit veya alerjik bronşit	−2.33	1.98E-02
		% MEF240**	−2.29	2.21E-02
		Fleksural dermatit	−2.29	2.23E-02
		% FEV480**	2.29	2.26E-02
RAD50 rs6871536	C	En az bir kez alerjik bronşit	2.15	3.20E-02
		Fleksural dermatitli akut egzama	2.14	3.20E-02
		% FEV60**	2.15	3.21E-02
		Hırıltı ve BHR pozitif *	−2.14	3.28E-02
		Rinokonjonktivit	−2.11	3.49E-02
		Mutlak nötrofil sayısı	−2.11	3.53E-02
		En az bir kez alerjik bronşit	−2.10	3.61E-02
		>4 % Eozinofil	2.09	3.71E-02
SMAD3 rs744910	A	Astım, astım-bronşit veya alerjik bronşit	−2.05	4.02E-02
		% Lenfosit	−2.03	4.26E-02
		Hırıltı ve Egzama	2.02	4.32E-02
		Hırıltı ve Alerjik Rinit	2.02	4.33E-02
		Mutlak eozinofil sayısı	−2.02	4.36E-02
		% Eozinofil	−2.02	4.39E-02
IL18R1 rs3771166	A	Olea atopi (Prick deri testi)	2.91	3.60E-02
		Hırıltı ve Egzema	-2.02	4.32E-02
		% Eozinofil	2.61	9.10E-02
		Hırıltı ve Alerjik Rinit	-2.02	4.33E-02

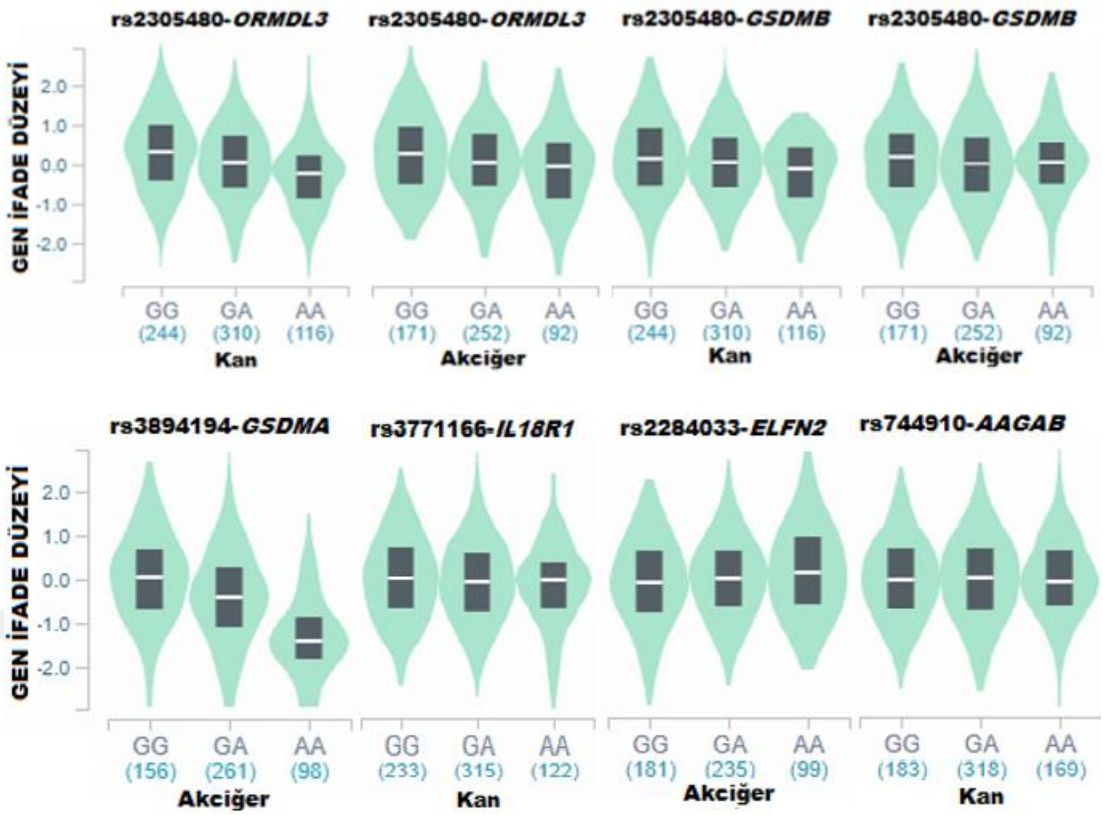
*Son 12 ay; **Sağlıklı bireylere kıyasla

Genotip-Doku İfadesi (Genotype-Tissue Expression) analizi ile çalışma kapsamındaki genetik özelliklerin kan, fibroblast, lenfosit, akciğer gibi toplam 48 farklı dokuda gen ifadesi üzerine etkisi araştırılmış ve bakılan özelliklerden sadece *IL33* rs1342326 varyantının gen ifade düzeyi ile ilişkili olmadığı gözlenmiştir. Doku spesifik eQTL

(single-tissue eQTL) analizi sonuçlarına göre araştırma kapsamındaki 6 genetik özelliğin genom çapı öneme sahip eQTL olduğu belirlenmiş ve toplam 237 eQTL ile ilişki saptanmıştır (FDR, $q \leq 0.05$; Ek C).

Güçlü eQTL ilişkisinin belirlendiği *ORMDL3/GSDMB* rs2305480 varyantının kan (NES = -0.3, P = 7.1×10^{-54}) ve akciğer dokusunda (NES = -0.18, P = 5.7×10^{-14}) *GSDMB* gen ifadesini önemli derecede etkilediği gözlenmiştir (Şekil 4.8). Ayrıca, çoklu-doku (multi-tissue) eQTL analizinde bu varyantın %90'dan büyük sonsal (posterior) olasılıkla dalak, EBV-transforme lenfositler, ince bağırsak, midede *GSDMB* gen ifadesini önemli derecede etkilediği gözlenmiştir. Bu genetik özelliğin toplam 22 dokuda, 17 farklı genin regülasyonunda önemli olduğu saptanmıştır (Ek C). Benzer eQTL paterni *ORMDL3/GSDMB* rs2305480 ile yakın konumlanmış (LD r^2 = 0.39; uzaklık 60kb) olan *GSDMA* rs3894194 için belirlenmiştir ve her iki genetik özelliğin, astım patogenezi ile ilişkili 2 önemli dokuda (kan, akciğer) toplam 9 genin ifadesini etkilediği tespit edilmiştir (Ek C). Astımla ilişkili kan ve akciğer dokusunda eQTL analiz sonuçları *SMAD3* rs744910 varyantının kanda *AAGAB* gen regülasyonunda (NES = 0.1, P = 4.9×10^{-5}; Şekil 4.8) önemli olduğunu, benzer şekilde, *IL2RB* rs2284033 varyantının akciğerde *ELFN2* gen ifadesini etkilediğini (NES = 0.15, P = 4.6×10^{-5}; Şekil 4.8) ortaya koymuştur. Varyasyonların astımla ilişkili kan ve akciğer dokusundaki önemli eQTL'leri Şekil 4.8'de gösterilmiştir.

Genetik özelliklerden *RAD50* rs6871536 varyantının yapılan GTEx analizinde farklı dokularda gen ifadesini etkilediği belirlenmiştir. Ancak gen ifadesinin etkilendiği dokular arasında astımla ilişkili öncelikli dokular yer almamaktadır (Ek C).



Şekil 4.8. Kan ve akciğer dokusunda önemli eQTL'ler.

İlişkilendirme çalışmalarında çalışılan genetik özelliklerin hastalıkla ilişkisi geniş veri tabanlarının kullanılması ile daha doğru bir şekilde belirlenebilmektedir. Çalışma kapsamına alınan genetik özellikler için tam fenotipik spektrumun belirlenmesi amacıyla, 4.083 fenotip ve 361.194 bireye ait GWAS bilgisinin yer aldığı Büyük Britanya Biyobank verileri PheWAS kullanılarak analiz edilmiş ve bu kapsamda 92 farklı astım fenotipi ile ilişki (Bonferoni multiple test correction: $p < 7.65 \times 10^{-7}$) gözlenmiştir (EK D). UK Biyobank verileri kullanılarak yapılan analizlerde immün sistem hücrelerinin kan plazma seviyeleri ile genetik özellikler arasında ilişkinin bulunması dikkat çekmektedir (Çizelge 4.7). Bu grupta PheWAS analizinin önemli sonuçlarından bir diğeri ise belirli genetik özelliklerin astım tedavisinde kullanılan ilaçlara yanıtta önemli olabileceğine ilişkin verilerin elde edilmesidir (EK D).

Türk pediatrik grup (Çizelge 4.6) ve UK Biyobank verilerinin (Ek D) PheWAS sonuçları karşılaştırıldığında bazı genetik özellikler için çalışma popülasyonuna göre değişen sonuçlar elde edilmiştir.

Çizelge 4.7. UK Biyobank PheWAS sonuçları; astım ve kanda immün sistem hücre düzeyi ile genetik özellikler arasında belirlenen ilişki.

Gen	rs	Risk alleli	Diğer allel	Fenotip	Beta	P değeri
IL18R1	rs3771166	A	G	Doktor tanılı astım	-1.05E-02	6.45E-42
				% Eozinofil	-7.45E-02	2.08E-202
				Eozinofil sayısı	-4.95E-02	3.35E-164
RAD50	rs6871536	C	T	Doktor tanılı astım	1.03E-02	5.92E-27
				% Eozinofil	8.13E-02	3.63E-158
				Eozinofil sayısı	5.58E-02	1.92E-136
IL33	rs1342326	C	A	Doktor tanılı astım	1.54E-02	6.57E-52
				% Eozinofil	9.75E-02	7.75E-203
				Eozinofil sayısı	6.25E-02	2.76E-153
SMAD3	rs744910	A	G	Doktor tanılı astım	-5.21E-03	4.75E-12
				Eozinofil sayısı	-1.53E-02	4.18E-18
GSDMA	rs3894194	A	G	Doktor tanılı astım	8.71E-03	9.56E-31
				Nötrofil sayısı	7.15E-02	4.26E-197
				% Nötrofil	4.52E-02	4.44E-80
				% Monosit	-4.25E-02	7.36E-75
				Beyaz kan hücresi (lökosit) sayısı	6.66E-02	8.53E-171
				Eozinofil sayısı	1.03E-02	6.49E-09
ORMDL3/ GSDMB	rs2305480	A	G	Nötrofil sayısı	-6.21E-02	5.20E-15
				Beyaz kan hücresi (lökosit) sayısı	-5.93E-02	9.37E-137
				% Monosit	3.92E-02	2.24E-64

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Astım ve diğer kompleks hastalıklar sadece bireysel değil, oluşturduğu sağlık yükü nedeniyle toplumsal bir etkiye de sahiptir. Kompleks hastalıklar büyük ölçüde gen-gen, gen-çevre etkileşimi ile şekillenmektedir. Bu nedenle toplumların genetik yapısı ve benimsenen yaşam biçimi belirli bir hastalığın popülasyondaki yaygınlığını önemli derecede etkilemektedir.

Kompleks hastalıkların önlenebilir niteliği dikkate alındığında hastalıklarla ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi önem arz etmektedir. Bu risk faktörleri arasında genetik yatkınlıklarımızın rolü göz ardı edilmeyecek kadar büyüktür. Belirli bir kompleks hastalıkla ilişkilendirilen genetik riskler bireysel yatkınlıkların temelini oluşturabildiği gibi, risk allellerinin popülasyonlara göre değişen frekansı toplumda kompleks hastalık yükünü belirleyen önemli faktörlerdendir. Genetik risk faktörlerinin belirlenmesinde en etkin yaklaşımlardan biri olan GWAS çalışmaları milyonlarca genetik özelliğin analizine olanak sağlamakta, gen-hastalık ilişkisinde güvenilir sonuçlar ortaya koymaktadır. Yüksek maliyeti nedeniyle Türk astım hastalarında bugüne kadar yapılmış bir GWAS çalışması bulunmamaktadır. Ayrıca, ülkemizde yapılan ve astım genetiğini konu alan araştırmalar çoğunlukla kliniğe başvuran yetişkin astım hastalarında ve sınırlı sayıda örneklem kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Bora vd. 2012). Ülkemizde çocukluk çağı astımı ile ilgili genetik araştırmalar da oldukça sınırlıdır (Karaca vd., 2016a, b,). Bu araştırmada, Türkiye'nin beş farklı bölgesinden toplanan ve popülasyonu temsil edecek şekilde oluşturulan Türk pediatrik astım hastalarına ait örnekler kullanılmıştır. Genetik risk faktörlerinin seçilmesinde Moffat ve arkadaşları tarafından yapılan çocukluk çağı astımı ile ilişkili en kapsamlı GWAS çalışması temel alınmış (Moffatt vd., 2010; Bonnelykke vd., 2014) ve 10 farklı Avrupa popülasyonuna ait örneklem grubunda çocukluk çağı astımı ile ilişkili olduğu rapor edilen genom çapı öneme sahip (genome wide significance) genetik özellikler araştırma kapsamına alınmıştır. Türk astım hastalarında popülasyon temelli çalışmaların sınırlı olması, bu çalışmayı elde edilen sonuçların literatüre katacağı bilgileri bakımından değerli kılmaktadır.

Çalışma kapsamında üç farklı veritabanı; i) Türk çocuklarda astım ve alerjik hastalıkların araştırılması amacıyla oluşturulan ve ISAAC faz II anketi kapsamında değerlendirilen 920 bireye ait 114 fenotipik özelliğin yer aldığı veri bankası, ii) elde

edilen sonuçların doğrulanması için rastgele popülasyon karakteristiklerini içeren oldukça geniş UK Biyobank bilgi arşivi, iii) GTEx, genetik özelliklerin gen ifadesi üzerine etkisinin belirlenebileceği veri seti kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde; i) her bir genetik özelliğin belirli bir fenotiple ilişkisinin belirlenmesi amacıyla "tek varyant-ilişki analizi", ii) belirli bir hastalık fenotipinin gelişmesinde gen-gen etkileşiminin (sinerjik etki; poligenik etki) belirlenmesi için ''Poligenik Risk Skoru analizi'', iii) bir genetik özelliğin birden fazla fenotiple ilişkisini aydınlatmak amacıyla ''PheWAS analizi'', iv) genetik özelliklerin farklı dokularda gen regülasyonundaki rolünün belirlenmesi için ''GTEx'' analizi olmak üzere başlıca dört farklı analiz yöntemi kullanılmıştır.

Türk pediatrik grup ve UK biyobank verilerinin PheWAS analizinden elde etmiş olduğumuz genotip-fenotip ilişkilerine yönelik sonuçları karşılaştırdığımızda sonuçların uyumlu olduğu, ancak UK biyobank verilerine ilişkin çok daha geniş bir fenotipik spektrumun elde edildiği gözlenmiştir. Bu fark ilişkilendirme çalışmalarında örneklem büyüklüğünün önemini göstermektedir. PheWAS analizi ile elde ettiğimiz sonuçlar astım fenotipleri ile ilişkili seçilen lokusların immün sistem regülasyonunda önemli olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular immün sistem değişikliğini tetikleyen mekanizmaların, çocukluk çağı astımının farklı fenotipleri için ortak patolojik yolak olduğuna işaret etmektedir.

Bu çalışma kapsamında, genetik özelliklerle ilişkilendirilen fenotiplerin büyük ölçüde gen regülasyonundaki değişikliklere bağlı olarak ortaya çıktığını gösteren sonuçlara ulaşılmıştır. GWAS çalışmaları kompleks hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülen binlerce genetik özelliğin aydınlatılmasında etkin bir yaklaşımdır. Ancak, genetik temeli çok güçlü olan hastalıklarda (diyabet, astım, şizofreni, obezite gibi) bile polimorfik varyantların fenotipik özelliklerin çok küçük bir kısmından sorumlu olduğu bilinmektedir (Visscher vd., 2012). "Eksik kalıtım" olarak tanımlanan bu durum, çalışma kapsamındaki risk allel frekansının vaka ve kontrol grubundaki dağılımının birbirine yakın değerler olmasını da açıklamakta ve GWAS ile belirlenen polimorfik varyantların çoğunlukla ilişkili olduğu fenotip için "nedensel" varyant olmamasından kaynaklanmaktadır.

GWAS varyantları belirli bir fenotiple ilişkili "nedensel" varyantlarla LD'de (Bağlantı dengesizliği-linkage disequilibrium) olmaları bakımından değerlidirler

(Visscher vd., 2012). Özellikle intergenik ve intronik GWAS varyantlarının gen regülasyonu gibi farklı mekanizmalar üzerinden etkili olduğu kabul edilmektedir (Yao vd., 2017). Dolayısıyla, belirli hastalık fenotipi ile ilişkilendirilen intergenik veya intronik varyantlar aslında genetik ve epigenetik regülasyonun hastalık etiyolojisindeki önemine işaret etmektedir. Ayrıca, bu bölgelerin regülatör RNA oluşumuna aracılık etmesi de göz ardı edilmemesi gereken bir durumdur. Çalışma kapsamına alınan genetik özelliklerin kromozomal lokalizasyonlarına bakıldığında ikisi (*ORMDL3/GSDMB* rs2305480 ve *GSDMA* rs3894194) hariç diğer varyantların intronik bölgede konumlandığı görülmektedir. Ancak GTEx analizi ile elde ettiğimiz sonuçlar bu genetik özelliklerin birçok dokuda farklı genlerin ifadesini etkilediğini ve transkripsiyonel regülasyonda önemli olabileceğini göstermektedir.

Türk pediatrik grupta tek varyant analizi ile elde edilen sonuçlar *RAD50* rs6871536*C varyantını taşıyan bireylerde, bronşit ve hırıltılı astım gelişme riskinin taşımayanlara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Aynı örneklem grubuna ISAAC verileri kullanılarak gerçekleştirilen PheWAS analizinde ilgili varyant ve farklı astım komorbiditeleri (alerjik bronşit, fleksuar dermatitli akut egzema, rinokonjonktivit) ile yüksek eozinofil yüzdesi, hırıltı ve pozitif BHR arasında ilişki olduğu belirlenmiştir. UK biyobank verileri kullanılarak yapılan PheWAS analizinde ise, astım ve alerji ile ilişkili birçok fenotipin (eozinofil sayısı/ yüzdesi, nötrofil yüzdesi, hırıltı, astım tanısı, saman nezlesi, alerjik rinit ve egzama gibi) bu genetik özellik ile ilişkili olduğu saptanmıştır (EK D). Her iki grupta (farklı popülasyon) *RAD50* rs6871536*C allelinin astımın en önemli klinik semptomlarından biri olan hırıltı fenotipi ile ilişkisi dikkat çekmektedir. Bu durum ilgili genin astım patolojisi ve hırıltı fenotipi ile ilişkili ortak bir metabolik yolakta fonksiyon gösterebileceğini düşündürmektedir.

PheWAS analizinin önemli sonuçlarından biri eozinofil sayısıdır. Bu klinik özellik astım tanısında kullanılan önemli belirteçlerden biridir. Eozinofiller mikroorganizmal enfeksiyonlarda, alerjik reaksiyonlarda, atopik dermatit, alerjik rinit, egzema ve astım gibi patolojik durumlarda görev almaktadırlar (Furuta vd., 2014). *RAD50* rs6871536*C varyantı ile alerjik astım komorbiditeleri ve eozinofil sayısı, arasında gözlenen ilişki ilgili genin eozinofillerin katıldığı immün yanıt mekanizmalarında doğrudan veya dolaylı rol alabileceğine işaret etmektedir. *RAD50* rs6871536 varyantının 1.173 vaka ve 2.511 kontrolden oluşan Danimarka popülasyonunda

124.514 SNP'nin analiz edildiği GWAS çalışmasında astım ile ilişkili olduğu bildirilmiş (Bonnelykke vd., 2014), bazı astım endotipleri ile ilişkisi ilk kez bu çalışmada belirlenmiştir. Ayrıca 473 vaka 1.892 kontrol bireyinden oluşan bir GWAS çalışmasında aralarında bu varyantında yer aldığı *RAD50* geninin intronik bölgedeki üç varyantı (rs2244012, rs6871536, rs2897443) yüksek oranda astım ve serum IgE seviyesi ile ilişkili bulunmuştur (Li vd., 2010). Çin popülasyonunda yapılan replikasyon çalışmasında *RAD50* rs6871536 varyantının astım ile ilişkili olduğu ve yine Çin popülasyonunda atopik astımda rolü olduğu rapor edilmiştir (Chen vd., 2015; Li vd., 2016). Literatürde *RAD50* varyantlarının astım, IgE seviyesi ve egzama ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (Weidinger vd., 2008; Kantor vd., 2013). *RAD50* rs6871536*C varyantı ile eozinofil sayısı/ yüzdesi, nötrofil yüzdesi, hırıltı, saman nezlesi, alerjik rinit, bronşit, alerjik bronşit gibi farklı astım endotipleri arasındaki ilişki ise ilk kez bu çalışmada ortaya konmuştur.

Pek çok dokuda ifade edilen *RAD50* geni çift zincirli DNA kırıklarının tamirinde aktif olarak görev almakta ve hücre döngüsü kontrolünde rol oynamaktadır (Li vd., 2016). Bunun yanı sıra *RAD50* genindeki polimorfik varyantların atopik dermatit, alerjik rinit ve astım gibi alerjik hastalıkların patogenezinde etkili olması genin immünojik proseslerde önemine işaret etmektedir (Ober ve Hoffjan, 2006). *RAD50* geninin immün yanıtta aktif görev alan IL4, IL5, IL13 sitokin sentezinden sorumlu genlerle birlikte 5q31 kromozom bölgesinin "Th2 sitokin lokusunda'' yerleşim gösterdiği ve bu lokus üzerinde bulunan genlerin Th2 lokus kontrol bölgesi (Th2 LCR) tarafından düzenlendiği bilinmektedir. *RAD50* geninin 3' dizileri Th2 LCR bölgesinde lokalizedir (Lee vd., 2003; Koh vd., 2010). Bu nedenle *RAD50* varyasyonlarının bu sitokinlerin regülasyonunu etkileyerek inflamasyonda, astım ve alerjik hastalıkların gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (Li vd., 2010; Kantor vd., 2013; Nie vd., 2013; Bonnelykke vd., 2014; Li vd., 2016). Bu çalışmada risk allellerinin gen ifade düzeyine etkisinin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilen GTEx analizi ile *RAD50* rs6871536*C varyantının gen ifade düzeyini düşürdüğü belirlenmiştir. Ancak etkilenen dokular arasında astım patogenezi ile ilişkili dokular (kan, akciğer) yer almamaktadır (Ek C). Bu durum *RAD50* rs6871536*C varyantı ile astım fenotipleri arasında, çalışma kapsamında belirlenmiş olan ilişkinin proteinin işlevi ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle, *RAD50* geninin 3' dizilerinin Th2 LCR

bölgesinde lokalizasyonu ve inflamasyonda rol alan sitokinlerin regülasyonuna katılması bu fikri güçlendirmektedir.

Pek çok dokuda ifade edilen *RAD50*'nin yukarıda da belirtilen görev ve fonksiyonları dikkate alındığında gen ifadesinde meydana gelen azalmanın hücresel hasarın kontrolünde ve immünitenin düzenlenmesinde olumsuz etki oluşturabileceği düşünülmektedir.

Çalışma kapsamında astım ile önemli derecede ilişki gösteren genetik özelliklerden bir diğeri de *IL2RB* rs2284033*A varyantıdır. GWAS çalışmasında ilk kez astım gelişimi ile ilişkilendirilen (Moffatt vd., 2010) bu genetik varyantın literatürde astım patogenezindeki etkisini araştıran farklı çalışmalara rastlanmamaktadır. Ancak yeterli veri bulunmamakla birlikte hücrede IL2R/IL2 ligand seviyesinin astım gelişiminde önemli bir role sahip olduğu öngörülmekte (Doganci vd., 2008; Zhang vd.., 2012; Moffatt vd., 2010) ve astım için yeni bir biyobelirteç adayı olabileceği düşünülmektedir (Doganci vd., 2008).

Türk pediatrik gruba uygulanan PheWAS ve tek varyant-ilişki analizi ile *IL2RB* rs2284033*A risk allellinin astımın en önemli karakteristiklerinden olan hırıltı fenotipi ile ilişkili olduğu ilk kez bu çalışmada belirlenmiştir. Çoğu zaman alerjik nedenlerle gelişen çocukluk çağı astımında hırıltı semptomu en yaygın görülen fenotiptir (Brand vd., 2008). Çocuklarda anatomik olarak hava yollarının dar olması ve alerjenle uyarıldığında T hücre proliferasyonun artması astım semptomlarının ortaya çıkmasına yol açmaktadır (Mutlu ve Balcı, 2010). T hücrelerinin antijenle uyarılması *IL2R* gen ifadesini ve IL2 sitokin üretimini artırmakta, bu aynı zamanda sitokin-reseptör etkileşimi ile T hücre proliferasyonunun artmasını tetiklemektedir (Anderton ve Wraith, 2002; Abbas ve Lichtman, 2005). *IL2R* geninde yer alan ve *IL2R* gen ifadesini, IL2 sitokin-reseptör afinitesini değiştirebilecek fonksiyonel varyasyonların T hücre aktivitesi veya T hücre proliferasyonu üzerine etkili olarak astımın gelişmesinde, seyrinde ve şiddetinde rol olabileceği varsayılmaktadır (Zhang vd.., 2012; Moffatt vd., 2010). Türk pediatrik gruba ait PheWAS analizi sonuçlarında ilgili varyantın lenfosit sayısı ile ilişkili bulunması bu varsayımı desteklemektedir. Ayrıca, ilk kez bu çalışmada *IL2RB* rs2284033*A varyantının pediatrik astımda serum IgE seviyesi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Çizelge 4.6).

Alerjik astımda uyarana özgü IgE salınımı meydana gelmekte, astım atakları sırasında ve astım şiddeti arttığında IgE seviyesi artmaktadır (Barrett ve Austen, 2009). Çocukluk çağı astımının yaklaşık %70-80'i alerjik astım endotipi oluştururken yüksek IgE seviyesi, tekrarlayan hırıltı ve eozinofil artışı bu endotipin tanı belirteçlerindendir (TTD, 2014). *IL2RB* rs2284033*A varyantının hem serum IgE düzeyi hemde eozinofil sayısı ve tekrarlayan hırıltı fenotipi ile ilişkili bulunması bu varyantın alerjik astım endotipinin gelişmesine neden olan moleküler yolaklarda rolü olabileceğine işaret etmektedir.

UK Biyobank verilerinin PheWAS analizi *IL2RB* rs2284033*A varyantının eozinofil miktarı ve yüzdesi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Eozinofiller astım patogenezinde görev alan önemli efektör hücrelerdir. Eozinofil sayısının yükseldiği durumlar genellikle alerjik astım, çocukluk çağı astımı ve ağır astımda görülmektedir (TTD, 2016). Eozinofil miktarının astım atakları sırasında arttığını gösteren (Shields vd., 1999) ve yine hırıltılı solunumun astım atağı sırasında şiddetlendiğini rapor eden (Castro-Rodriguez vd., 2016) çalışmaları dikkate aldığımızda bu çalışmada elde edilen sonuçlar (rs2284033 varyantının hırıltı fenotipi ve eozinofil miktarı ile ilişkili bulunması) *IL2RB* geninin astım atağında rolü olabileceğini düşündürmektedir. Her iki gruba ait PheWAS verileri birbirini destekler nitelikte olup *IL2RB* rs2284033*A varyantının alerjik astım, astım atakları ve astım şiddeti ile ilişkisinin varlığına işaret etmektedir.

GTEx analizi sonuçları bu varyantın astımla ilişkili dokulardan akciğerlerde *ELFN2* gen ifadesini etkilediğini göstermektedir. *ELFN2* geni DNA hipometilasyon geni olarak tanımlanmaktadır (Liu vd., 2008). Genin 91 farklı dokuda ifade edildiği bilinse de literatürde detaylı bir çalışma mevcut değildir. Astımla ilgili yapılan çalışmalarda birçok genin yüksek düzeyde regülasyonunun ilgili genlerin hipometilasyonu ile ilişkilendirildiği ve bunun astım etiyolojisinde önemli olduğu bilinmektedir (Zhang vd., 2018), ancak bu bilgi *IL2RB* varyantının *EFLN2* gen ifadesi ile ilişkisini ve astımdaki rölünü açıklamakta oldukça yetersiz kalmakta ve daha ileri araştırmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Kompleks hastalıklarda tek bir gen veya tek bir çevresel faktör hastalık fenotipinin oluşması için yeterli değildir. Genellikle belirli bir çevresel etmene uzun süre maruz kalma ve birçok genetik özelliğin ortaya çıkardığı yatkınlıklar hastalık gelişimini

tetiklemektedir. Çalışmamızda 7 farklı genetik özelliğin hastalık gelişimine kümülatif etkisinin (poligenik etki) belirlenmesi için PRS analizi yapılmıştır. Sonuçlar *RAD50* rs6871536*C ve *IL2RB* rs2284033*A varyantlarının kombine etki ortaya çıkardığını ve her iki risk allelini taşıyan bireylerde hırıltı ile uyanma riskinin tek alleli taşıyan bireylere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir ($p = 0.000903$). *RAD50* geni Th2-sitokin lokusunda lokalize bir gendir ve immün yanıtta önemli T hücre aktivasyonunda rol oynayan sitokinlerin ifadesinde regülatör olarak görev aldığı bilinmektedir (Lee vd., 2003; Koh vd., 2010). Araştırmalar *IL2RB* geninin de T hücre aktivasyonu ve proliferasyonunda rol aldığına işaret etmektedir (Anderton ve Wraith, 2002; Abbas ve Lichtman, 2005). Türk pediatrik grupta *RAD50* rs6871536*C ve *IL2RB* rs2284033*A varyantlarının hırıltı fenotipiyle ilişkilendirilmesi ve her iki genin T hücre aktivasyonunda rol oynaması sinerjik etki olasılığını yükseltmektedir. *IL2RB* ve *RAD50* arasında saptanan gen-gen etkileşimi ve bunun astımın önemli bir semptomu olan hırıltı fenotipi ile ilişkisi ilk kez bu çalışma ile literatüre kazandırılacaktır.

Tek varyant-fenotip ilişki analizinin önemli sonuçlarından biri *ORMDL3/GSDMB* rs2305480*A varyantının egzema ile ilişkili bulunmasıdır. Bu bulguya Türk pediatrik grubunun ve UK Biyobank verilerinin PheWAS analizinde de rastlamaktayız. Yapılan çalışmalarda *ORMDL3/GSDMB* rs2305480 varyantı çocukluk çağı astımı ile önemli derecede ilişkilendirilmiştir (Moffatt vd., 2010). Lokusun astıma eşlik eden egzema fenotipi ile ilişkisi ise yeni bulgudur. Atopik egzama çevresel ve genetik faktörlere bağlı oluşan astım komorbiditelerinden biridir (Cork vd., 2006). Seramid seviyelerinde azalma, endojen proteolitik enzimlerin seviyelerinde artma ve transepidermal su kaybı gelişmesi gibi çok sayıda cilt bariyer fonksiyonu ile ilişkili değişiklikler egzema için karakteristiktir (Cork vd., 2006). ORMDL (ORMDL1, ORMDL2, ORMDL3) proteinleri sfingolipit biyosentezinde regülatör olarak görev almakta (Breslow vd., 2010) ve *ORMDL* gen ifadesinin sfingolipit biyosentezinin son ürünü olan seramid düzeyi ile ilişkilli olduğu rapor edilmektedir (Siow vd., 2015; Kiefer vd., 2015). Bu veriler *ORMDL3* gen ifadesini değiştiren varyasyonların seramid düzeyini etkileyerek egzema için risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Literatürdeki çalışmalarla elde ettiğimiz sonuçlar birbirini destekler niteliktedir. *ORMDL3/GSDMB* rs2305480 varyantının yer aldığı 17q21 kromozom bölgesinde astım için risk faktörü olduğu belirlenen (bu genler dahil) toplam 6 gen bulunmaktadır (Moffatt vd., 2010). Çalışma kapsamında yapılmış olan GTEx analizi ile rs2305480 varyantının bu lokusta yer alan

tüm genlerin regülasyonunda önemli olduğu, özellikle, astımla ilişkili dokularda *ORMDL3* geninin ifade düzeyini önemli derecede etkilediği, bunun yanısıra, deride 4 farklı genin ifadesini değiştirdiği belirlenmiştir. Gen ifade düzeyindeki değişiklik astım endotipleri ile rs2305480 varyantı arasındaki ilişkinin önemli nedeni olabilir. Egzama fenotipinin gelişmesinde cilt bariyerinin önemi ve *ORMDL3* geninin seramid düzeyi ile ilişkisi çalışmamızda rs2305480 varyantının deride *ORMDL3* gen ifadesini etkilemesine yönelik elde edilen sonuçları desteklemektedir.

PheWAS sonuçları egzema fenotipinin yanı sıra bu varyantın Türk hastalarda hırıltı fenotipi, serum IgE seviyesi ve astımın klinik tanısında önemli belirteçlerden olan %FEV değerleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. UK Biyobank verilerinin analizi ise daha kapsamlı bir fenotipik spektrum ortaya koymuş ve *ORMDL3/GSDMB* rs2305480 varyantı ile hırıltı fenotipi, astım tanısı, bronşit, saman nezlesi, alerjik rinit, egzema, ağız ülseri ve astım patogenezinde görev alan immün hücre sayıları arasında ilişki olduğunu göstermiştir. PheWAS sonuçları astım ve alerjik hastalıkların oluşumunda, seyrinde, şiddetinde ortak mekanizmanın olabileceğini ve bu lokusun ilgili metabolik yolaklarda önemli rol üstlenebileceğini düşündürmektedir.

Astımda hırıltı fenotipi aşırı duyarlılık nedeniyle hava yollarında meydana gelen daralmaya bağlı nefes alıp verme sırasında akciğerlerden ıslık şeklinde ses duyulmasıdır (Brand vd., 2008). Yukarıda da belirtildiği gibi ORMDL proteinleri sfingolipid metabolizmasını düzenleyen hemostatik regulatörler olarak bilinmektedirler (Maceyka ve Spiegel, 2014). Proliferasyon, apoptoz, göç gibi hücresel süreçlerde sfingolipidler hem fizyolojik hem de patolojik durumlarda görev alarak hücre yapısında ve sinyal yolaklarında önemli rol üstlenmektedirler (Breslow vd., 2010; Zhao vd., 2015). Dolayısıyla bu lokusta meydana gelen fonksiyonel varyasyonlar yukarıda belirtilen süreçleri etkileyerek hastalık fenotipini tetikleyebilirler. Son çalışmalar astımda epitelyal lipit metabolizmasının değiştiğini göstermektedir (Uhlig ve Gulbins, 2008; Yang ve Uhlig, 2011). Alerjik astımın indüklenmesine yanıt olarak hava yolu epitelinde artmış miktarda seramid oluştuğu deneysel olarak belirlenmiştir (Masini vd., 2008). Ayrıca başka bir çalışmada hava yolu epitel hücrelerinde *ORMDL* genlerinin ifade düzeylerinin alerjen tehdidine yanıt olarak güçlü bir şekilde artığı bildirilmiştir (Miller vd., 2012). Bu sonuçlar *ORMDL3* varyantlarının akciğer dokusunda sfingolipid homeostazını bozarak hava yolarında

hassasiyet ve astıma duyarlılık ortaya çıkarabileceğini düşündürmekte ve çalışmamızda ulaşılan sonuçları desteklemektedir.

Tek varyant analizinde *IL18R1* rs3771166 varyantı ile astım fenotipleri arasında herhangi bir ilişki belirlenemezken, PheWAS analizi Türk pediatrik grupta rs3771166*A allelinin olea atopi (zeytin alerjisi), hırıltı ve egzema, hırıltı ve alerjik rinit fenotipleri ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Ayrıca, UK Biyobank PheWAS analizinde 16 farklı (hırıltı, astım, egzema, saman nezlesi, alerjik rinit, 3 farklı ilaç tedavisine yanıt gibi) fenotipik özellikle ilişki belirlenmiştir. Her iki grupta ilgili allel eozinofil yüzdesi ile ilişkili bulunmuştur. IL-18 sitokini ve IL18 reseptör ligandı Th1 ve Th2 kaynaklı bağışıklık tepkilerini dengeleyerek IgE üretiminin önemli bir düzenleyicisi olarak işlev görmektedir (Zhu vd., 2008). Bu ligand Th1 yönünde farklılaşmaya neden olarak alerjik olmayan astım ve Th2 yönünde farklılaşmayı tetikleyerek alerjik astım endotipleri ile illişkili sinyal mekanizmalarını düzenlemektedir (Zhu vd., 2008). Ayrıca, transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ile farklı astım endotipleri ile ilişkili farklı sitokin profillerinin oluşmasında önemli tek immünoregülatördür (Zhu vd., 2008). Bu nedenle endotip ayrımında *IL18R1* geni ve varyantlarının bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir (Li vd., 2016) ve daha çok araştırmaya konu edilmesi gerektiğine işaret etmektedir (Zhu vd., 2008). *IL18R1* geninin ve bu gene ait farklı varyantların astım gelişimiyle ilişkili olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (Malerba vd., 2000; Ober vd., 2000), ancak rs3771166 varyantına dair tek bilgi astıma duyarlılık oluşturmasıdır (Moffatt vd., 2010). İlgili varyantın astım endotipleri ile ilişkisi bu çalışma kapsamında belirlenen yeni bir bulgudur. Özellikle, GTEx analiz sonuçlarımızdan elde edilen bilgiler *IL18R1* rs3771166 varyantının 20 farklı dokuda 4 farklı genin regülasyonunda önemli olduğuna işaret etmektedir.

Çalışmamızda *IL18R1* rs3771166 varyantının akciğer, kan dokusunda *AC007278.2* gen ifadesini değiştiği gözlenmiştir. *AC007278.2* geni (*lnc-IL18R1-1*) lnc RNA kodlar ve *IL18R1* genine yakın konumlanmıştır. Yapılan eQTL çalışmalarında bu genin çölyak, atopik dermatid gibi inflamatuar hastalıklarda T hücre tiplerinde, B lenfosit, NK hücreleri ve monositlerde ifade edildiği gösterilmiştir (URL-25). Tüm bu bilgileri de dikkate aldığımızda, sonuçlarımız *AC007278.2* geninin inflamatuvar mekanizmalarda önemli olabileceğine işaret etmektedir.

Önemli bulgularından biri de *IL18R1* rs3771166 varyantının *IL18RAP* gen ifadesi üzerine etkili olmasıdır. Bu çalışmada, GTEx analizi *IL18R1* rs3771166 varyantının astımla ilişkili dokularda IL18RAP ifadesini artırdığı yönünde bulgulara ulaşılmıştır. *IL18RAP* geninin kodladığı protein IL18R1 proteini ile heterodimerik yapıda IL18 reseptörünü oluşturmakta ve reseptör kompleksinde sinyal transdüksiyonu ile ilişkili rol üstlenmektedir (Smeltz, vd., 2001). IL18 sitokini ile Th hücrelerin uyarılması IL18RAP proteini aracılığı ile NF-kB aktivasyonunu ve IFN-g sentezini başlatmaktadır (Smeltz, vd., 2001). IFN-g immun cevapta önemli sitokindir, eozinofillerin aktivasyonunu ve farklılaşmasını düzenlediği bilinmektedir (Teixeira vd., 2005). Literatürden sağlanan bu bilgiler çalışmamızdan elde edilen ve bu varyantın eozinofil düzeyi ile ilişkili olduğunu gösteren PheWAS verilerini de desteklemektedir.

Gen ifade düzeyi ile ilişkili yapılan farklı çalışmalar astımlı vakalarda IL18R1 düzeyinin yüksek olduğunu rapor etmekte ve bu nedenle, *IL18R1* gen ürününün astım gelişimi ve şiddeti ile ilgili biyomarkır olabileceğini düşündürmektedir (Li vd., 2016). Ancak, çalışmamızda GTEx sonuçları *IL18R1* rs3771166 varyantının kan dokusunda *IL18R1* geninin ifadesini düşürdüğünü göstermektedir. IL18'in pleotropik bir sitokin olarak astım gelişiminde önemli olduğu birçok çalışmada vurgulansa da bu sitokinin rölü tam olarak aydınlatılamamıştır. Bunun en önemli nedeni ise astım hastalarında *IL18R1* ve *IL18BP* (binding protein) gen ifadelerine ilişkin çalışmaların yetersizliğidir (Zhang vd., 2018). Astımda önemli sitokin olan IL18'in inflamatuvar mekanizmalardaki rolünün, farklı alerjenlere bağlı değişen *IL18/ IL18R1/ IL18BP* gen ifadelerinin dengesi ile belirlenebileceği, bu gen ifadelerindeki değişikliklerin proinflamatuvar mekanizmaları etkileyebileceği düşünülmektedir (Zhang vd., 2018). Polimorfik varyantlar da bu dengeyi etkileyebilecek önemli faktörlerdir. Araştırmalar bazı polimorfik risk allellerinin *IL18RAP*, *IL18R1* ve *IL1R1* gen ifadelerinde azalmaya yol açarak IL18 ve IL1 sinyal yolaklarını etkileyebileceğini göstermektedir (Hedl vd., 2014). Bu bilgiler proinflamatuvar yolaklarda önemli genlerin bir bütün olarak çalışılmasının gen ifadelerindeki değişiklikler ile hastalık etiyolojisi arasındaki ilişkinin belirlenmesinde daha etkin olabileceğine işaret etmektedir.

Tek varyant analizinde astım fenotipleri ile ilişki saptanamayan genetik özelliklerden bir diğeri *GSDMA* rs3894194 varyantıdır. PheWAS analizi ile rs3894194*A allelinin

önemli astım fenotipleri ile ilişkisinin belirlenmesi bu analizin ilişkilendirme çalışmalarında fenotipik spektrumun belirlenmesindeki önemini açık bir şekilde göstermektedir. Çalışma grubumuzda PheWAS analiz sonuçlarında ilgili allelin astım, astım-bronşit, bronşit, alerjik bronşit, alerjik rinokonjonktivit, serum IgE seviyesi, fleksural dermatit ve ata karşı atopik duyarlılık gibi farklı fenotiplerle ilişkili olduğu belirlenmiştir. Sonuçlar bu genin alerjik inflamasyonla ilişkili moleküler mekanizmalarda doğrudan rol alabileceğine veya bu gendeki varyasyonların farklı genlerin regülasyonunu etkilemek suretiyle dolaylı bir rol üstlenebileceğine işaret etmektedir. Çalışmamızda GTEx analizleri bu varyantın astımla ilişkili dokularda farklı genlerin ifadesini etkileyebildiğini göstermiştir. Bu varyant ile ilgili çok fazla araştırma bulunmamakla birlikte GWAS çalışmasında 17q21.1 kromozomal bölgesinde lokalize olan bu genin astımla ilişkili genlerle LD'de olduğu rapor edilmiştir (Moffatt vd., 2010).

Çalışmamızda rs3894194 varyantının 23 farklı dokuda 14 genin regülasyonunda önemli olduğu, bunlardan aynı lokusta yer alan 3 genin kan ve akciğer dokusunda ifadesinin değiştiği belirlenmiştir. *GSDMA* immün yanıt ve programlı hücre ölümü gibi birçok hücresel olayda görev alan bir protein kodlamaktadır (Kent vd., 2002). Astım vakalarında hava yolları epitel hücrelerinde yüksek düzeyde programlı hücre ölümünün meydana geldiği bilinmektedir (Cohen vd., 2007). *GSDMA* gen ifadesindeki değişiklikte bu sürecin etkilenmesi olası sonuçlardandır. *GSDMA* genine ait farklı varyantların bazı popülasyonlarda astımla güçlü derecede ilişkilendirildiği çalışmalar bulunmaktadır. Ancak, bu ilişkinin aynı lokusta lokalize olan *GSDMB* genine kromozomal yakınlığı nedeniyle olabileceği de varsayılmaktadır (Yu vd., 2011). Her iki genin oldukça yakın kromozomal lokasyona sahip olduğu, bazı popülasyonlarda genetik bağlantı gösterdiği (LD<0.8) rapor edilmiştir (Yu vd., 2011). Bu nedenle olsa gerek, GTEx sonuçlarında rs3894194 varyantının astımla ilişkili dokularda *GSDMA* geninin yanısıra *ORMDL3/GSDMB* gen ifadesini de etkilediğini görmekteyiz. Gen ifadesinin değiştiği kan ve akciğerler dışında bu dokular arasında fibroblastlar da yer almaktadır. Astımda hava yolu yeniden yapılanması önemlidir. Bu süreç, epitel hücre, fibroblast ve düz kas hücresinde görülen değişikliklerle karakterizedir. Bu değişikliklerde rol alan önemli moleküllerden biri proteaz grubu matriks metaloproteinleridir (Karagüzel, 2019). Havayolu epitelyal hücrelerinde *ORMDL3* gen ifadesinde meydana gelen artışın astımla ilişkili kemokinler ve

metaloproteinazların ifadesini uyararak astımı tetiklediği düşünülmektedir (Miller vd., 2012; Zehethofer vd., 2015)

GSDMB geninin fonksiyonuna dair literatürde yeterli bir bilgi bulunmamakla birlikte, insan ve fare akciğer dokularında GSDMB'nin ifade düzeyinin hava yolu duyarlılığı ve hava yolu yeniden modellenmesinde rol alarak astımla ilişkili olduğunu rapor eden çalışmalar bulunmaktadır (Das vd., 2016). Bu durum GTEx sonuçlarımızı desteklemektedir.

Astımda hava yollarında immün hücrelerin artışı karakteristiktir. Redükte balgamda eozinofil ölçümü ayırıcı bir tanıyken (TTD, 2016), kanda immün hücre sayımı yanıltıcı bir tanıdır ve tercih edilmemektedir. Ancak, astım ataklarında WBC yükselişinin dikkate alınması önemlidir (TTD, 2016). Daha önceden yapılan çalışmalar rs3894194*A varyantının astım ve WBC sayısı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Crosslin vd., 2012). Bu çalışmada UK Biyobank verilerine ait PheWAS analizinde rs3894194*A alleli ile kandaki immün sistem hücrelerinin düzeyi ile önemli derecede ilişkilendirilmiş; bu varyantın astım, hırıltı, saman nezlesi, egzema ve alerjik rinit fenotipleri ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Çocukluk çağında görülen astımın yaklaşık %70-80'i alerjik/atopik astımdır (TTD, 2016). Çalışılan her iki grupta sonuçların alerjik fenotiplerle ilişkili olması, bu varyasyonun alerjik astım gelişiminde rolü olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, rs3894194*A varyantının artmış immün sistem hücre sayısı ile ilişkisi astım atağı için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Tek varyant ilişki analizinde herhangi bir genotip-fenotip ilişkisinin saptanmadığı ancak her iki grupta PheWAS sonuçlarına göre farklı astım endotipleri ile ilişkili olduğu belirlenen bir diğer genetik özellik *SMAD3* rs744910 varyantıdır. Her iki gruba ait sonuçlar bu varyantın eozinofil sayısı, eozinofil yüzdesi, lenfosit düzeyi, hırıltı, egzema, astım-bronşit, alerjik bronşit ve alerjik rinit ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Farklı araştırmalarda da *SMAD3* varyantları çocukluk çağı astımı, IgE artışı, atopi, bronşiyal hiperaktivite ve astıma duyarlılıkla ilişkilendirilmiştir (Moffatt vd., 2010; Lluis vd., 2011).

SMAD3 proteini TGF-β/SMAD yolağının bir üyesi olup havayolu epitel hücreleri ve T hücrelerini de kapsayan birçok hücresel farklılaşmada, hücre proliferasyonunda,

hücre büyümesinde, hücre hareketinde ve apoptozda görev alan bir transkripsiyon faktörü olduğu bilinmektedir (Nouri-Aria ve Durham, 2008; Liu vd., 2016). Bu proteinin, viral enfeksiyonlarda hava yolu epitel hücrelerini uyararak havayolu yeniden yapılanmasında rol oynadığı rapor edilmiştir (Gibbs vd., 2009). Artmış T hücre proliferasyonu önemli astım karekteristiğidir. TGF-β/SMAD sinyal yolunun immün sistemin efektör T hücrelerini baskılayarak immün ve inflamatuar cevabı baskıladığı bilinmektedir (Li vd., 2006). TGF-β/SMAD sinyal yolunun bloke edildiği deneysel astım fare modellerinde bu sinyal yolunun T hücrelerinin negatif regülatörü olduğu belirlenmiştir. Yolağın bloke edilmesinin proinflamatuar sitokin salınımını artırdığı, bronşiyal hiperaktiveteyi tetiklediği ve aşırı immün yanıta neden olduğu rapor edilmiştir (Anthoni vd., 2007; Nouri-Aria ve Durham, 2008). Çalışmamızda, *SMAD3* rs744910 varyantı ile ilişkili önemli bulgu kan dokusunda *AAGAB* geninin ifade düzeyini artırdığına ilişkin sonuçlardır. Benzer şekilde kan dokusunda yapılan eQTL analizlerinde farklı *SMAD3* varyantlarının *AAGAB* ifadesini etkilediği gösterilmiştir (Zhernakova vd., 2017; Ferreira vd., 2019). *AAGAB* gen ürünü olan proteinin hücrede EGFR'nin endositik geri dönüşümünde rol aldığı bilinmektedir (Pohler vd., 2012). *AAGAB* gen ifadesindeki değişikliklerin EGFR'nin endositik geri dönüşümünü ve proliferasyon sinyalindeki rolünü etkileyebileceği varsayılmaktadır (Pohler vd., 2012). EGFR bronşiyal astımda epitel hücre hasarı ve havayolu yeniden yapılanmasında önemlidir ve astımatik bronşiyal mukozada *EGFR* ifadesinin yüksek olduğu bilinmektedir (Tomas vd., 2016). GTEx sonuçlarımız bu varyantın *AAGAB* gen ifadesini değiştirerek EGFR ilişkili mekanizmaları etkileyebileceğini düşündürmektedir. EGFR inhibisyonu ile eozinofil seviyesinin azaldığını gözteren çalışmalar bu proteinin astımda çevresel bir sensör olabileceğine dikkate çekmektedir (Tomas vd., 2016). Tüm bu bilgiler, PheWAS sonuçlarımızı, *SMAD3* rs744910 varyantının eozinofil seviyesi ve alerjik fenotiplerle olan ilişkisini de desteklemektedir.

SMAD3 geninin özellikle Avrupa kökenli Amerikalılarda astımla önemli derecede ilişkili olması, ancak Afrika kökenli Amerikalılarda hastalıkla bağlantılısının bulunmaması vurgulanması gereken bir diğer konudur (Torgerson vd., 2011). Bu durum, gen-gen, gen-çevre etkileşimlerinin ve epigenetik özelliklerin hastalıklara duyarlılıklarımızı önemli derecede etkilediğini göstermektedir. *SMAD3* geni ile ilişkili neonatal immün hücrelerle yapılan çalışmalarda bu gendeki metilasyon profilinin

çocuklarda astım riski ile ilişkili olduğu, astımlı annelerin hasta çocuklarında seçici olarak genin promotor bölgesinin hipermetilasyona uğradığı rapor edilmiştir (Devries vd., 2016). Epigenetik işaretlerin çevresel koşullardan büyük ölçüde etkilenmesi ve bu etkinin genin işlevine yansıması, ilişkilendirme çalışmalarından elde edilen çelişkili sonuçların önemli nedenlerinden biri olarak görülmektedir (Devries vd., 2016). Bu durum çalışma kapsamında elde ettiğimiz çelişkili sonucu da kısmen açıklayabilmektedir.

UK Biyobank verilerinin PheWAS analizinde 21 farklı fenotiple (astım, hırıltılı solunum, saman nezlesi, alerjik rinit, egzama, nazal polip, astım tedavisinde kullanılan 4 farklı ilaca yanıt vs.) ilişkilendirilen *IL33* rs1342326*C varyantı Türk pediatrik grupta herhangi bir fenotiple ilişki göstermemiştir. Bu varyantın GTEx analiz sonuçları da gen ifadesi üzerine etkisinin olmadığını göstermiştir. İlişkilendirme çalışmalarında belirli bir genetik özellik için farklı toplumlarda benzer veya farklı sonuçlar elde edilebilmektedir. Benzer sonuçlar ortak metabolik yolaklarda görev alan genlerin ve ilişkili mekanizmaların aydınlatılmasında önemlidir. Farklı sonuçların elde edilmesi ise epigenetik mekanizmaların önemini ve toplumların kompleks hastalıklara yatkınlıklar açısından farklılıklarını açıklamaktadır. *IL33* rs1342326*C varyantının farklı GWAS çalışmalarında astıma hassasiyet oluşturduğu bildirilmiş ve bazı çalışmalarda atopik astımla ilişkilendirilmiştir (Gudbjartsson vd., 2009; Moffatt vd., 2010; Grotenboer vd., 2013). Bu gen epitel hücrelerde ifade edilen transkripsiyonel düzenleyicidir (Prefontaine vd., 2010). İnflamasyonlu dokularda *IL33* gen ifadesi NF-kB, mitojen-active protein (MAP) kinazların aktivasyonunda önemlidir ve IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi Th2 ilişkili sitokin üretimini indüklemektedir (Schmitz vd., 2005; Carriere vd., 2007). Astımda proinfalamatuvar yolakta görev alan (Moffatt vd., 2010) bu genin ifade düzeyinin astım şiddeti ile ilişkili olduğu ve astım gelişimini tetikleyen potansiyel sinyallerden biri olduğu gösterilmiştir (Hao vd., 2012; Grotenboer vd., 2013). Ayrıca, alerjenle karşılaşıldığında *IL33* gen ürününün eozinofil infiltrasyonunda ve havayolu yeniden yapılanmasında görev aldığı bildirilmiştir (Hao vd., 2012; Grotenboer vd., 2013). Bu bulgular UK biyobank verilerinin PheWAS analizi ile belirlenmiş olan fenotiplerle *IL33* arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Farklı çalışmalarda *IL33* varyasyonlarının alerjene karşı immün yanıt mekanizmasını etkilediği, çocukluk çağı astımı, alerjik astım, tedaviye dirençli astım ve hırıltı fenotipi ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir (Kakkar ve Lee, 2008; Moffatt vd., 2010;

Savenije vd., 2011; Liew vd., 2010). Birçok çalışmada farklı varyantları astım ve endotipleri ile ilişkilendirilmiş *IL33* geninin Türk pediatrik grupta herhangi bir astım fenotipi ile ilişkili bulunmaması, Mete ve arkadaşları tarafından yapılmış ve Türk astımlı bireylerde *IL33* rs1342326 varyantının astımla ilişkili olmadığının rapor edildiği çalışma ile uyumludur (Mete vd., 2014). İlişkilendirme çalışmalarında örneklem grubunun büyüklüğü ve karakteristikleri, çevresel faktörlerin çeşitliliği ve bunlara maruz kalma durumundaki farklılıklar (Park ve Tantisira, 2017), yukarıda da bahsedildiği gibi epigenetik mekanizmalar ve gen etkileşimleri ilişkilendirme çalışmalarından elde edilen çelişkili sonuçların önemli kaynağıdır. Genetik ilişki analizlerinin sonuçlarını etkileyen bir diğer önemli faktör ise etnik kökendir (Weissi, 2001). Bu nedenle kompleks hastalıklarla ilgili olduğu düşünülen genetik özelliklerin farklı popülasyonlarda hastalıkla bağlantısının belirlenmesi güvenilir genotip-fenotip ilişkisinin belirlenmesinde önemlidir (Weissi, 2001) ve ortak metabolik yolaklardaki genetik etkileşimlerin aydınlatılmasına katkı sağlamaktadır.

Genetik özellikler sadece hastalık fenotipi üzerine etkili olmakla kalmayıp belirli hastalıklarda tedavi etkinliğini de etkilemekte ve bireysel yanıtta farklılıklar oluşturmaktadır. Çalışmamızda Türk pediatrik gruba ait karakteristikler arasında tedaviye ilişkin kayıtlar yer almadığından ilaç-gen ilişkisine yönelik veriler elde edilmemiştir. Ancak UK Biyobank verilerinin PheWAS analizi genetik özelliklerden bazılarının astım tedavisinde kullanılan ilaçlara yanıtta önemli olabileceğine ilişkin sonuçlar ortaya koymuştur. Bu sonuçlar arasında en dikkate değer bulgu 7 genetik özellikten 5'inin (*IL18R1* rs3771166*A, *IL33* rs1342326*C, *RAD50* rs6871536*C, *GSDMA* rs3894194*A ve *ORMDL3/GSDMB* rs2305480*A) beta2 adrenoreseptör agonisti olarak kullanılan ilaçlara (örn: Ventolin) karşı yanıtla ilişkili bulunmasıdır. Belirli bir ilacın metabolize edilmesinde etkili mekanizmalar ve bu süreçlerde görev alan metabolitler genetik özelliklerden büyük ölçüde etkilenmektedir (Lima vd., 2006; Drysdale vd., 2000; Dahlin vd., 2015; Turner vd., 2016). Günümüzde astım tedavisine yanıtı etkileyen genetik özellikler farmakogenetik araştırmalarda odak noktasıdır. Çalışmamızda bakılan genetik özellikler ile ilgili farmakogenik çalışmalar mevcut olmasa da farklı genetik özelliklerin tedaviyi etkilediğine ilişkin kanıtlar sunan çalışmalar bulunmaktadır. Astımın kontrol altına alınmasında yaygın kullanılan beta-agonistler, kortikosteroidler, lökotrien antagonistleri ve anti-IgE ile tedavilerin genetik

özelliklere bağlı etkinliğinin değiştiği rapor edilmektedir (Bleecker vd., 2007; Telleria vd., 2008; Koster vd., 2011).

Bu çalışmada genetik özelliklerin kontrol grubumuzdaki frekansları, 1000Genome projesi kapsamında oluşturulan referans değerler (URL-24) dikkate alınarak Avrupa, Doğu Asya ve Afrika popülasyonlarındaki allel frekansları ile karşılaştırılmıştır. Popülasyonlara ait genetik profilin aydınlatılması, belirli bir genetik özellik için MAF değerlerinin belirlenmesi ilişkilendirme çalışmalarının tasarlanmasında ve örneklem büyüklüklerinin belirlenmesinde dikkate alınması gereken önemli bilgilerdir. MAF değerini karşılamayacak küçüklükte örneklem gruplarının yer aldığı ilişkilendirme çalışmalarında güvenilir sonuçlara ulaşılması mümkün olmamaktadır.

Bu çalışmada genotiplenen 7 genetik özellikten ikisi hariç (*IL2RB* rs2284033 ve *IL18R1* rs3771166) diğer varyantlara ait MAF değerlerinin Afrika popülasyonu için elde edilen değerlerden farklı olduğu gözlenmiştir. Doğu Asya popülasyonu açısından baktığımızda *RAD50* rs6871536, *GSDMA* rs3894194 ve *SMAD3* rs744910 için MAF frekanslarının oldukça yakın olduğu görülmüştür. En fazla fark ise rs1342326*C risk alleli için gözlenmiştir. Bu allel için çalışma grubumuzda belirlenen frekans değerinin (0.22), Doğu Asya için belirlenen değerden (0.002) çok yüksek olduğu dikkat çekmektedir.

Avrupa popülasyonundaki frekans değerlerine bakıldığında ise çalışılan genetik özelliklerden üçü (*GSDMA* rs3894194, *RAD50* rs6871536 ve *SMAD3* rs744910) için MAF değerinin aynı, değer varyantlar için yakın olduğu belirlenmiştir.

Türk popülasyonunun genetik yapısının aydınlatılmasına yönelik yapılan çalışmalar genetik özelliklerimizin farklı atasal komponentlerin karışımı olduğunu vurgulamaktadır (Alkan vd., 2014). Mitokondiral DNA, Y komozomu ve otozomal lokuslarla ilişkili çalışmalar Türk popülasyonunun genetik havuzunun Avrupa, Orta Doğu ve Orta Asya popülasyonlarından etkilendiğini rapor etmektedir (Cinnioglu vd., 2004; Mergen vd., 2004; Hodoglugil vd., 2012; Karaca vd., 2015a). Özellikle kompleks hastalıklarla ilişkili genetik lokuslardaki çeşitliliğin araştırıldığı çalışmalar Türk, Afrika ve Doğu Asya popülasyonları arasında önemli farklılığa işaret ederken, Avrupa atasal grupları ile benzerliğe dikkat çekmektedir (Karaca vd., 2015b). Bu çalışmada da Avrupa popülasyonlarındaki frekans değerlerine yakın değerlerin elde

edilmiş olması aynı görüşü doğrulamaktadır. Modern Anadolu'nun Orta Asya'dan gelen göçlerle ve yakın geçmişte, Osmanlı Imparatorluğu döneminde Avrupa popülasyonları ile etkileşim yoluyla şekillendiği düşünüldüğünde (İnalcık vd., 1997) kompleks hastalıklarla ilişkili genetik lokuslardaki çeşitliliğin demografik nedenlere bağlı meydana geldiği söylenebilir (Karaca vd., 2015b).

İlişkilendirme çalışmalarının sonuçları ve farklı toplumlarda doğrulama analizlerinden elde edilen veriler kompleks hastalıkların popülasyonlara göre değişen sağlık yükünün aslında büyük ölçüde genetik özelliklerden etkilenebileceğini göstermektedir. Büyük uluslararası projelerle (Human Genome Diversity Project, HapMap, 1000Genome) genetik çeşitliliğin araştırılabilmesinde ve popülasyonlardaki genetik yatkınlıkların belirlenmesinde kullanılabilecek geniş veri tabanları oluşturulmuştur (Polimanti vd., 2014; Polimanti vd., 2015). Oysa, Türk popülasyonuna ait referans bilgiler bu veri tabanlarında bulunmamaktadır. Bu çalışmada elde edilen sonuçların genotip-fenotip korelasyonunun yanı sıra Türk popülasyonu için bakılan genetik özellikler bakımından referans değerlerin oluşturulmasına, kompleks hastalıklarla ilgili çalışmaların tasarlanmasına da katkı sağlayacağı görüşündeyiz.

Toplumların genetik profillerinin belirlenmesi, demografik olaylar, seçilim ve genetik orjin ile ilgili bilgilerin elde edilmesi açısından değerli olmakla birlikte, popülasyonlar arasında fonksiyonel genetik özellikler bakımından benzerlik ve farklılıkların aydınlatılmasında da önem arz etmektedir. Özellikle kompleks hastalıklara genetik yatkınlıkların bilinmesi, tanı ve tedavi süreçlerinin etkin planlanmasına katkı sağlayabilmektedir.

Ülkemizin coğrafi konumu, göç yolları üzerinde bulunması, birçok medeniyet ve uygarlığa ev sahipliği yapması, Orta Asya'dan göç alması, uzun yıllar iki kıta arasında insanların göçebe hayatı sürmesi, Osmanlı İmparatorluğu ile 3 kıtaya hükmeden bir medeniyetin merkezi konumunda olması, bu imparatorluk ile insanların yerleşik hayata geçmesi, sanayileşme ile birlikte artan batılılaşma ve Avrupa ülkeleri ile olan etkileşim Türk genetik havuzuna zenginlik katmış, bu özgün genetik yapının oluşmasına önemli katkı sağlanmıştır. Yapılan çalışmalarda özgün gen havuzunda Avrupa, Orta Doğu ve Orta Asya etkisi açık bir şekilde görülmekte ve karma genetik özellikler bugünkü epidemiyolojik ve genetik ilişkilendirme çalışmalarındaki farklılıkların da temelini oluşturmaktadır (İnalcık vd., 1997; Alkan vd., 2014; Karaca

vd., 2015a; 2015b; 2016a). Genetik özelliklerde görülen farklılıklar popülasyonlar arasında hastalığa yatkınlıkta, dirençte, tanıda ve tedaviye yanıtta değişikliklerin önemli sebebidir. İlişkilendirme çalışmaları bu farklılıkların belirlenmesine, gen-gen, gen-çevre ilişkisinin aydınlatılmasına, popülasyonun genetik yapısının belirlenmesine, etkin tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ve genetik bilginin halk sağlığı alanında kullanılabilirliğine katkı sağlaması açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

Abbas, A. K. ve Lichtman, A. H., 2005. Cellular and molecular immunology, Beşinci Baskı, Philadephia, Elsevier Saunders, 163-188.

Acciani, T. H., Suzuki, T., Trapnell, B. C. ve Le Cras, T. D., 2016. Epidermal growth factor receptor signaling regulates granulocyte-macrophage colony-stimulating factor production by airway epithelial cells and established allergic airway disease, Clin Exp Allergy, 46, 2, 317-328.

Acevedo, N., Reinius, L. E., Greco, D., Gref, A., Orsmark-Pietras, C., Persson, H., Pershagen, G., Hedlin, G., Melen, E., Scheynius, A., Kere, J. ve Soderhall, C., 2015. Risk of childhood asthma is associated with CpG-site polymorphisms, regional DNA methylation and mRNA levels at the GSDMB/ORMDL3 locus, Hum Mol Genet, 24, 875-90.

Alati, R., Al-Mamun, A., O'Callaghan, M., Najman, J. M. ve Williams, G. M., 2006. In utero and postnatal maternal smoking and asthma in adolescence, Epidemiology, 17, 2, 138-44.

Alkan, C., Kavak, P., Somel, M., Gokcumen, O., Ugurlu, S., Saygi, C., Dal, E., Bugra, K., Güngör, T., Sahinalp, S. C., Özören, N. ve Bekpen, C., 2014. Whole genome sequencing of Turkish genomes reveals functional private alleles and impact of genetic interactions with Europe, Asia and Africa, BMC Genomics, 15, 963.

Allardyce, J., Leonenko, G., Hamshere, M., Pardiñas, A. F., Forty, L., Knott, S., Allardyce, J., Leonenko, G., Hamshere, M., Pardiñas, A. F., Forty, L., Knott, S., Gordon-Smith, K., Porteous, D. J., Haywood, C., Di Florio, A., Jones, L., McIntosh, A. M., Owen, M. J., Holmans, P., Walters, J., Craddock, N., Jones, I., O'Donovan, M. C. ve Escott-Price, V., 2017. Association between schizophrenia related polygenic liability and the occurrence and level of mood-ıncongruent psychotic symptoms in bipolar disorder, JAMA Psychiatry, 75, 28-35.

Allen, M., Heinzmann, A., Noguchi, E., Abecasis, G., Broxholme, J., Ponting, C. P., Bhattacharyya, S., Tinsley, J., Zhang, Y., Holt, R., Jones, E. Y., Lench, N., Carey, A., Jones, H., Dickens, N. J., Dimon, C., Nicholls, R., Baker, C., Xue, L., Townsend, E., Kabesch, M., Weiland, S. K., Carr, D., Mutius, E., Adcock, I. M., Barnes, P. J., Lathrop, G. M., Edwards, M., Moffatt, M. F. ve Cookson, W. O. C. M., 2003. Positional cloning of a novel gene influencing asthma from chromosome 2q14, Nat Genet, 35, 258-63.

Allen, N. E., Sudlow, C., Peakman, T. ve Collins, R., 2014. UK biobank data: come and get it, Editorial, Sci Transl Med, 6, 224ed224.

Anderton, S. M. ve Wraith, D. C., 2002. Selection and fine tuninig of the autoimmune T cell repertoire, Nat Rev Immunol, 2, 487-98.

Andreatta, M. ve Nielsen, M., 2012. Characterizing the binding motifs of 11 common human HLA-DP and HLA-DQ molecules using NNAlign, Immunology, 136, 3, 306-11.

Anthoni, M., Wang, G., Leino, M. S., Lauerma, A. I., Alenius, H. T. ve Wolff, H. J., 2007. Smad3 -signalling and Th2 cytokines in normal mouse airways and in a Mouse model of asthma, Int J Biol, 3, 477-85.

Aynacioglu, A. S., Nacak, M., Filiz, A., Ekinci, E. ve Roots, I., 2004. Protective role of glutathione S-transferase P1 (GSTP1) Val105Val genotype in patients with bronchial asthma, Br J Clin Pharmacol, 57, 2, 213-217.

Aytekin, C., Doğu, F. ve Ikincioğullari, A., 2009. TGF-beta1-915G/C and TNF-alpha-308G/A polymorphisms in children with asthma, Tuberk Toraks, 57, 1, 62-67.

Balaci, L., Spada, M. C., Olla, N., Sole, G., Loddo, L., Anedda, F., Naitza, S., Zuncheddu, M. A., Maschio, A., Altea, D., Uda, M., Pilia, S., Sanna, S., Masala, M., Crisponi, L., Fattori, M., Devoto, M., Doratiotto, S., Rassu, S., Mereu, S., Giua, E., Cadeddu, N. G., Atzeni, R., Pelosi, U., Corrias, A., Perra, R., Torrazza, P. L., Pirina, P., Ginesu, F., Marcias, S., Schintu, M. G., Del Giacco, G. S., Manconi, P. E., Malerba, G., Bisognin, A., Trabetti, E., Boner, A., Pescollderungg, L., Pignatti, P. F., Schlessinger, D., Cao, A. ve Pilia G., 2007. IRAK-M is involved in the pathogenesis of early-onset persistent asthma, Am J Hum Genet, 80, 6, 1103-14.

Barnes, P. J., 2008. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease, Nat Rev Immunol, 8, 183-192.

Barrett, N. A. ve Austen, K. F., 2009. Innate immunity in Th2-type airway Inflammation, Immunity, 31, 425-437.

Bartemes, K. R. ve Kita, H., 2012. Dynamic role of epithelium-derived cytokines in asthma, Clinical Immunology, 143, 3, 222-35.

Batikhan, H., Gokcan, M. K., Beder, E., Akar, N., Ozturk, A. ve Gerceker, M., 2010. Association of the tumor necrosis factor-alpha -308 G/A polymorphism with nasal polyposis, Eur Arch Otorhinolaryngol, 267, 6, 903-908.

Beier, K. C., Kallinich, T. ve Hamelmann, E., 2007. Master switches of T-cell activation and differentiation, The European Respiratory Journal, 29, 4, 804-12.

Berlivet, S., Moussette, S., Ouimet, M., Verlaan, D. J., Koka, V., Al Tuwaijri, A., Kwan, T., Sinnett, D., Pastinen, T. ve Naumova, A. K., 2012. Interaction between genetic and epigenetic variation defines gene expression patterns at the asthma-associated locus 17q12-q21 in lymphoblastoid cell lines, Hum Genet, 131, 7, 1161-71.

Blass, D., Hofer, F. ve Gruenberger, M., 1994. Entry of minor group human rhinoviruses into the cell, In: WIMMER E, editor. Cellular receptors for animal viruses, Plainview, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 129-140.

Bleecker, E.R., Postma, D.S., Lawrance, R.M., Meyers, D.A., Ambrose, H.J. ve Goldman, M., 2007. Effect of ADRB2 polymorphisms on response to longacting beta2-agonist therapy: a pharmacogenetic analysis of two randomised studies, Lancet, 370, 2118-25.

Bochkov, Y. A., Watters, K., Ashraf, S., Griggs, T. F., Devries, M. K., Jackson, D. J., Palmenberg, A. C. ve Gern, J. E., 2015. Cadherin-related family member 3, a childhood asthma susceptibility gene product, mediates rhinovirus C binding and replication, Proc Natl Acad Sci, USA, 112, 5485-90.

Bonnelykke, K., Sleiman, P., Nielsen, K., Kreiner-Moller, E., Mercader, J. M., Belgrave, D., Dekker, H. T., Husby, A., Sevelsted, A., Faura-Tellez, G., Mortensen, L. J., Paternoster, L., Flaaten, R., Mølgaard, A., Smart, D. E., Thomsen, P. F., Rasmussen, M. A., Bonàs-Guarch, S., Holst, C., Nohr, E. A., Yadav, R., March, M. E., Blicher, T., Lackie, P. M., Jaddoe, V. W. V., Simpson, A., Holloway, J. W., Duijts, L., Custovic, A., Davies, D. E., Torrents, D., Gupta, R., Hollegaard, M. V., Hougaard, D. M., Hakonarson, H., ve Bisgaard, H., 2014. A genome-wide association study identifies CDHR3 as a susceptibility locus for early childhood asthma with severe exacerbations, Nat Genet, 46, 51-55.

Bora, E., Soylar, R. ve Arıkan-Ayyıldız, Z., 2012. Plasminogen activator inhibitor-1 and angiotensin converting enzyme gene polymorphisms in Turkish asthmatic children, Allergol Immunopathol, 41, 1, 11-16.

Boss, Y. ve Hudson, T. J., 2007. Toward a comprehensive set of asthma susceptibly genes, Annu Rev Med, 58, 171-184.

Brand, P. L., Baraldi, E., Bisgaard, H., Boner, A. L., Castro-Rodriguez, J. A., Custovic, A., de Blic, J., de Jongste, J. C., Eber, E., Everard, M. L., Frey, U., Gappa, M., Garcia-Marcos, L., Grigg, J., Lenney, G. W., Le Souef, P., McKenzie, S., Merkus, P. J. F. M., Midulla, F., Paton, J. Y., Piacentini, G., Pohunek, P., Rossi, G. A., Seddon, P., Silverman, M., Sly, P. D., Stick, S., Valiulis, A., van Aalderen, W. M. C., Wildhaber, J. H., Wennergren, G., Wilson, N., Zivkovic, Z. ve Bush, A., 2008. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach, Eur Respir J, 32, 4, 1096-110.

Breslow, D. K., Collins, S. R., Bodenmiller, B., Aebersold, R., Simons, K., Shevchenko, A., Ejsing, C. S. ve Weissman, J. S., 2010. Orm family proteins mediate sphingolipid homeostasis, Nature, 463, 7284, 1048-53.

Bukvic, B. K., Blekic, M., Simpson, A., Marinho, S., Curtin, JA, Hankinson, J., Aberle, N. ve Custovic, A., 2013. Asthma severity, polymorphisms in 20p13 and their interaction with tobacco smoke exposure, Pediatr Allergy Immunol, 24, 10-8.

Burmeister-Getz, E., Fisher, D. M. ve Fuller, R., 2009. Human harmacokinetics/ pharmacodynamics of an interleukin-4 and interleukin-13 dual antagonist in asthma, J Clin Pharmacol, 49, 1025-36.

Calışkan, M., Bochkov, Y. A., Kreiner-Møller, E., Bønnelykke, K., Stein, M. M., Du, G., Bisgaard, H., Jackson, D. J., Gern, J. E., Lemanske, R. F., Nicolae, D. L. ve Ober, C., 2013. Rhinovirus wheezing illness and genetic risk of childhood-onset asthma, N Engl J Med, 368, 1398-407.

Carney, J. P., Maser, R. S., Olivares, H., Davis, E. M., Beau, M. L., Yates, J. R., Hays, L., Morgan, W. F. ve Petrini, J. H. J., 1998. The hMre11/hRad50 protein complex and Nijmegen breakage syndrome: linkage of double-strand break repair to the cellular DNA damage response, Cell, 93, 3, 477-86.

Carriere, V., Roussel, L., Ortega, N., Lacorre, D. A., Americh, L., Aguilar, L., Bouche, G. ve Girard, J. P., 2007. IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor, is a chromatin-associated nuclear factor in vivo, Proc Natl Acad Sci, U S A, 104, 282-7.

Castro-Rodriguez, J. A., Beckhaus, A. A. ve Forno, E., 2016. Efficacy of oral corticosteroids in the treatment of acute wheezing episodes in asthmatic preschoolers: Systematic review with meta-analysis, Pediatr Pulmonol, 51, 8, 868-76.

Chapoval, S. P., Nabozny, G. H., Marietta, E. V., Raymond, E. L., Krco, C. J., Andrews, A. G. ve David, C. S., 1999. Short ragweed allergen induces eosinophilic lung disease in HLA-DQ transgenic mice, J Clin Invest, 103, 12, 1707-17.

Chen, Z., Chen, J., Collins, R., Guo, Y., Peto, R., Wu, F., Li, L. ve China Kadoorie Biobank (CKB) collaborative group, 2011. China kadoorie biobank of 0.5 million people: survey methods, baseline characteristics and long-term follow-up, Int J Epidemiol, 40, 1652-1666.

Chen, J., Zhang, J., Hu, H., Jin, Y. ve Xue, M., 2015. Polymorphisms of RAD50, IL33 and IL1RL1 are associated with atopic asthma in Chinese population, Tissue Antigens, 86, 443-447.

Cheng, F., Lienlaf, M., Wang, H. W., Perez-Villarroel, P., Lee, C., Woan, K., Rock-Klotz, J., Sahakian, E., Woods, D., Pinilla-Ibarz, J., Kalin, J., Tao, J., Hancock, W., Kozikowski, A., Seto, E., Villagra, A. ve Sotomayor, E. M., 2014. A novel role for histone deacetylase 6 in the regulation of the tolerogenic STAT3/IL-10 pathway in APCs, J Immunol, 193, 6, 2850-62.

Cinnioglu, C., King, R., Kivisild, T., Kalfoglu, E., Atasoy, S., Cavalleri, G. L., Lillie, A. S., Roseman, C. C., Lin, A. A., Prince, K., Oefner, P. J., Shen, P., Semino, O., Cavalli-Sforza, L. L. ve Underhill, P. A., 2004. Excavating Y-chromosome haplotype strata in Anatolia, Hum Genet, 114, 127-148.

Civelek, E., 2009. Çocukluk çağı alerjik hastalıklarının sıklığı ve son bir yıl içindeki vizing ve vizing fenotiplerinin risk faktörleri: ulusal çok merkezli ISAAC faz II çalışması, Çocuk Allerji Yan Dal Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

Cohen, L. E. X., Tarsi, J., Ramkumar, T., Horiuchi, T. K., Cochran, R., DeMartino, S., Schechtman, K. B., Hussain, I., Holtzman, M. J., Castro, M. ve NHLBI Severe Asthma Research Program (SARP), 2007. Epithelial cell proliferation contributes to airway remodeling in severe asthma, Am J Respir Crit Care Med, 176, 2, 138-145.

Cork, M. J., Robinson, D. A., Vasilopoulos, Y., Ferguson, A., Moustafa, M., MacGowan, A., Duff, G., Ward, S. J. ve Tazi-Ahnini, R., 2006. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: Gene–environment interactions, J Allergy Clin Immunol, 118, 3-21.

Cosan, D., Kurt, E., Kurt, H. ve Degirmenci, I., 2009. Plasminogen activator inhibitor type-1 gene 4G/5G polymorphism in Turkish adult patients with asthma, Genet Test Mol Biomarkers, 13, 4, 543-546.

Costa, G. N., Dudbridge, F., Fiaccone, R. L., da Silva, T. M., Conceição, J. S., Strina, A., Figueiredo, C. A., Magalhães, W. C., Rodrigues, M. R., Gouveia, M. H., Kehdy, F. S., Horimoto, A. R., Horta, B., Burchard, E. G., Pino-Yanes, M., Del Rio Navarro, B., Romieu, I., Hancock, D. B., London, S., Lima-Costa, M. F., Pereira, A. C., Tarazona, E., Rodrigues, L. C. ve Barreto, M. L., 2015. A genome-wide association study of asthma symptoms in Latin American children, BMC Genetics, 16, 141.

Crosslin, D. R., McDavid, A., Weston, N., Nelson, S. C., Zheng, X., Hart, E., Crosslin, D. R., McDavid, A., Weston, N., Nelson, S. C., Zheng, X., Hart, E., de Andrade, M., Kullo, I. J., McCarty, C. A., Doheny, K. F., Pugh, E., Kho, A., Hayes, M. G., Pretel, S., Saip, A., Ritchie, M. D., Crawford, D. C., Crane, P. K., Newton, K., Li, R., Mirel, D. B., Crenshaw, A., Larson, E. B., Carlson, C. S., Jarvik, G. P. ve Electronic Medical Records and Genomics (eMERGE) Network, 2012. Genetic variants associated with the white blood cell count in 13,923 subjects in the eMERGE Network, Hum Genet, 131, 4, 639-652.

Curtin, J. A., Simpson, A., Belgrave, D., Semic-Jusufagic, A., Custovic, A., ve Martinez, F. D., 2013. Methylation of IL-2 promoter at birth alters the risk of asthma exacerbations during childhood, Clin Exp Allergy, 43, 3, 304-11.

Cui, Z. L., Gu, W., Ding, T., Peng, X. H., Chen, X., Luan, C. Y., Han, R. C., Xu, W. G. ve Guo, X. J., 2013. Histone modifications of notch1 promoter affect lung CD4+ T cell differentiation in asthmatic rats, Int J Immunopathol Pharmacol, 26, 2, 371-81.

Dahlin, A., Denny, J., Roden, D. M., Brilliant, M. H., Ingram, C., Kitchner, T. E., Linneman, J. G., Shaffer, C. M., Weeke, P., Xu, H., Kubo, M., Tamari, M., Clemmer, G. L., Ziniti, J., McGeachie, M. J., Tantisira, K. G., Weiss, S. T. ve Wu, A. C., 2015. CMTR1 is associated with increased asthma exacerbations in patients taking inhaled corticosteroids, Immun Inflamm Dis, 3, 350-9.

Dale, M. ve Nicklin, M. J., 1999. Interleukin-1 receptor cluster: gene organization of IL1R2, IL1R1, IL1RL2 (IL-1Rrp2), IL1RL1 (T1/ST2), and IL18R1 (IL-1Rrp) on human chromosome 2q, Genomics, 57, 177-179.

Das, S., Miller, M., Beppu, A. K., Mueller, J., McGeough, M. D., Vuong, C., Karta, M. R., Rosenthal, P., Chouiali, F., Doherty, T. A., Kurten, R. C., Hamid, Q., Hoffman, H. M. ve Broide, D. H., 2016. GSDMB induces an asthma phenotype characterized by increased airway responsiveness and remodeling without lung inflammation, Proc Natl Acad Sci, 113, 46, 13132-13137.

Demenais, F., Margaritte-Jeannin, P., Barnes, K. C., Cookson, W. O., Altmüller, J., Ang, W., Barr, R. G., Beaty, T. H., Becker, A. B., Beilby, J., Bisgaard, H., Bjornsdottir, U. S., Bleecker, E., Bønnelykke, K., Boomsma, D. I., Bouzigon, E., Brightling, C. E., Brossard, M., Brusselle, G. G., Burchard, E., Burkart, K. M., Bush, A., Chan-Yeung, M., Chung, K. F., Couto, Alves, A., Curtin, J. A., Custovic, A., Daley, D., de Jongste, J. C., Del-Rio-Navarro B. E., Donohue, K. M., Duijts, L., Eng, C., Eriksson, J. G., Farrall, M., Fedorova, Y., Feenstra, B., Ferreira, M. A., Australian Asthma Genetics Consortium (AAGC) collaborators, Freidin, M. B., Gajdos, Z., Gauderman, J., Gehring, U., Geller, F., Genuneit, J., Gharib S. A., Gilliland, F., Granell, R., Graves, P. E., Gudbjartsson, D. F., Haahtela, T., Heckbert, S. R., Heederik, D., Heinrich, J., Heliövaara, M., Henderson, J., Himes, B. E., Hirose, H., Hirschhorn, J. N., Hofman, A., Holt, P., Hottenga, J., Hudson, T. J., Hui, J., Imboden, M., Ivanov, V., Jaddoe, V. W. V., James, A., Janson, C., Jarvelin, M. R., Jarvis, D., Jones, G., Jonsdottir, I., Jousilahti, P., Kabesch, M., Kähönen, M., Kantor, D. B., Karunas, A. S., Khusnutdinova, E., Koppelman, G. H., Kozyrskyj, A. L., Kreiner, E., Kubo, M., Kumar, R., Kumar, A., Kuokkanen, M., Lahousse, L., Laitinen, T., Laprise, C., Lathrop, M., Lau, S., Lee, Y. A., Lehtimäki, T., Letort, S., Levin, A. M., Li, G., Liang, L., Loehr, L. R., London, S. J., Loth, D. W., Manichaikul, A., Marenholz, I., Martinez, F. J., Matheson, M. C., Mathias, R. A., Matsumoto, K., Mbarek, H., McArdle, W. L., Melbye, M., Melén, E., Meyers, D., Michel, S., Mohamdi, H., Musk, A. W., Myers, R. A., Nieuwenhuis, M. A. E., Noguchi, E., O'Connor, G. T., Ogorodova, L. M., Palmer, C. D., Palotie, A., Park, J. E., Pennell, C. E., Pershagen, G., Polonikov, A., Postma, D. S., Probst-Hensch, N., Puzyrev, V. P., Raby, B. A., Raitakari, O. T., Ramasamy, A., Rich, S. S., Robertson, C. F., Romieu, I., Salam, M. T., Salomaa, V., Schlünssen, V., Scott, R., Selivanova, P. A., Sigsgaard, T., Simpson, A., Siroux, V., Smith L. J., Solodilova, M., Standl, M., Stefansson, K., Strachan, D. P., Stricker, B. H., Takahashi, A., Thompson, P. J., Thorleifsson, G., Thorsteinsdottir, U., Tiesler, C. M. T., Torgerson, D. G., Tsunoda, T., Uitterlinden, A. G., van der Valk, R. J. P., Vaysse, A., Vedantam, S., von Berg, A., von Mutius, E., Vonk, J. M., Waage, J., Wareham, N. J., Weiss, S. T., White, W. B., Wickman, M., Widén, E., Willemsen, G., Williams, L. K., Wouters, I. M., Yang, J. J., Zhao, J. H., Moffatt, M. F., Ober, C. ve Nicolae, D. L., 2018. Multiancestry association study identifes new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer Marks, Nat Genet, 50, 42-53.

Demir, A. U., Karakaya, G., Bozkurt, B., Şekerel, B. E. ve Kalyoncu, A. F., 2004. Asthma and allergic diseases in schoolchildren: third cross-sectional survey in the same primary school in Ankara, Turkey, Pediatr Allergy Immunol, 15, 531-8.

Denlinger, L. C., Manthei, D. M., Seibold, M. A., Ahn, K., Bleecker, E., Boushey, H. A., Calhoun, W. J., Castro, M., Chinchili, V. M., Fahy, J. V., Hawkins, G. A., Icitovic, N., Israel, E., Jarjour, N. N., King, T., Kraft, M., Lazarus, S. C., Lehman, E., Martin, R. J., Meyers, D. A., Peters, S. P., Sheerar, D., Shi, L., Sutherland, E. R., Szefler, S. J., Wechsler, M. E., Sorkness, C. A., Lemanske, R. F. ve NHLBI Asthma Clinical Research Network Investigators, 2013. P2X7 regulated protection from exacerbations and loss of control is independent of asthma maintenance therapy, Am J Respir Crit Care Med, 187, 28-33.

Denny, J. C., Bastarache, L. ve Roden, D. M., 2016. Phenome-wide association studies as a tool to advance precision medicine, Annu Rev Genomics Hum Genet, 17, 353-373.

Desikan, R. S., Fan, C. C., Wang, Y., Schork, A. J., Cabral, H. J., Cupples, L. A., Thompson, W. K., Besser, L., Kukull, W. A., Holland, D., Chen, C. H., Brewer, J. B., Karow, D. S., Kauppi, K., Witoelar, A., Karch, C. M., Bonham, L. W., Yokoyama, J. S., Rosen, H. J., Miller, B. L., Dillon, W. P., Wilson, D. M., Hess, C. P., Pericak-Vance, M., Haines, J. L., Farrer, L. A., Mayeux, R., Hardy, J., Goate, A. M., Hyman, B. T., Schellenberg, G. D., McEvoy, L. K., Andreassen, O. A., ve Dale, A. M., 2017. Genetic assessment of age-associated Alzheimer disease risk: Development and validation of a polygenic hazard score, PLoS Med, 14, e1002258.

Devereux, G. ve Seaton, A., 2005. Diet as a risk factor for atopy and asthma, J Allergy Clin Immunol, 115, 1109-17.

Devries, A., Wlasiuk, G., Miller, S. J., Bosco, A., Stern, D. A., Lohman, I. C., Rothers, J., Jones, A. C., Nicodemus-Johnson, J., Vasquez, M. M., Curtin, J. A., Simpson, A., Custovic, A., Jackson, D. J., Gern, J. E., Lemanske, R. F., Jr, Guerra, S., Wright, A. L., Ober, C., Halonen, M. ve Vercelli, D., 2016. Epigenome-wide analysis links SMAD3 methylation at birth to asthma in children of asthmatic mothers, Journal of Allergy and Clinical Immunology, 140, 2, 534-542.

Ding, L., Abebe, T., Beyene, J., Wilke, R. A., Goldberg, A., Woo, J. G., Martin, L. J., Rothenberg, M. E., Rao, M., Hershey, G. K., Chakraborty, R. ve Mersha, T. B., Rank-based genome-wide analysis reveals the association of Ryanodine receptor-2 gene variants with childhood asthma among human populations, Human Genomics, 7, 16.

Doganci, A., Karwot, R., Maxeiner, J. H., Scholtes, P., Schmitt, E., Neurath, M. F., H. A., Ho, I. C. ve Finotto, S., 2008. IL-2 receptor beta-chain signaling controls immunosuppressive CD4+ T cells in the draining lymph nodes and lung during allergic airway inflammation in vivo, J Immunol, 1, 181, 3, 1917-26.

Drazen, J. M., Yandava, C. N., Dube, L., Szczerback, N., Hippensteel, R., Pillari, A., Elliot Israel, Nicholas Schork, Silverman, E. S., Katz, D. A. ve Drajesk, J., 1999. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment, Nat Genet, 22, 168-70.

Drysdale, C. M., McGraw, D. W., Stack, C. B., Stephens, J. C., Judson, R. S., Nandabalan, K., Arnold, K., Ruano, G. ve Liggett, S. B., 2000. Complex promoter and coding region beta 2- adrenergic receptor haplotypes alter receptor expression and predict in vivo responsiveness, Proc Natl Acad Sci U S A, 97, 10483-8.

Du, R., Litonjua, A. A., Tantisira, K. G., Lasky-Su, J., Sunyaev, S. R., Klanderman, B. J., Celedón, J. C., Avila, L., Soto-Quiros, M. E. ve Weiss, S. T., 2012. Genome-wide association study reveals class I MHC restricted T cellassociated molecule gene (CRTAM) variants interact with vitamin D levels to affect asthma exacerbations, J Allergy Clin Immunol, 129, 368-73, 373-5.

Elbehidy, R. M., Youssef, D. M., El-Shal, A. S., Shalaby, S. M., Sherbiny, H. S., Sherief, L. M. ve Akeel, N. E., 2016. MicroRNA-21 as a novel biomarker in diagnosis and response to therapy in asthmatic children, Mol Immunol, 71, 107-14.

Ergöz, N., Seymen, F., Gencay, K., Tamay, Z., Deeley, K., Vinski, S. ve Vieria, A. E., 2014. Genetic variation in ameloblastin ıs associated with caries in asthmatic children, Eur Arch Paediatr Dent, 15, 3, 211-216.

Eryüksel, E., Ceyhan B. B., Bircan, R., Avşar, M. ve Cirakoğlu, B., 2009. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism in Turkish asthmatic patients, J Asthma, 46, 4, 335-338.

Everson, T. M., Lyons, G., Zhang, H., Soto-Ramirez, N., Lockett, G. A., Patil, V. K., Merid, S. K., Söderhall, C., Melen, E., Holloway, J. W., Arshad, S. H. ve Karmaus, W., 2015. DNA methylation loci associated with atopy and high serum IgE: a genome-wide application of recursive Random Forest feature selection, Genome Med, 7, 89.

Faura Tellez, G., Nawijn, M. C. ve Koppelman, G. H., 2014. Protocadherin-1: epithelial barrier dysfunction in asthma and eczema, Eur Respir J, 43, 3, 671-4.

Ferreira, M., Mathur, R., Vonk, J. M., Szwajda, A., Brumpton, B., Granell, R., Brew, B. K., Ullemar, V., Lu, Y., Jiang, Y., 23andMe Research Team, eQTLGen Consortium, BIOS Consortium, Magnusson, P., Karlsson, R., Hinds, D. A., Paternoster, L., Koppelman, G. H. ve Almqvist, C., 2019. Genetic architectures of childhood- and adult-onset asthma are partly distinct, Am J Hum Genet, 104, 665-84.

Furuta, G. T., Atkins, F. D., Lee, N. A. ve Lee, J. J., 2014. Changing roles of eosinophils in health and disease, Ann Allergy Asthma Immunol, 113, 1, 3-8.

Foster, P. S., Martinez-Moczygemba, M., Huston, D. P. ve Corry, D. B., 2002. Interleukins-4, -5, and -13: Emerging therapeutic targets in allergic disease, Pharmacol Ther, 94, 3, 253-264.

Gagne-Ouellet, V., Guay, S.P., Boucher-Lafleur, A. M., Bouchard, L. ve Laprise, C., 2015. DNA methylation signature of interleukin 1 receptor type II in asthma, Clin Epigenetics, 7, 1, 80.

Gao, J., Shan, G., Sun, B., Thompson, P. J. ve Gao, X., 2006. Association between polymorphism of tumour necrosis factor a-308 gene promoter and asthma: a meta-analysis, Thorax, 61, 466-471.

Garcia-Larsen, V., Del Giacco S. R., Moreira, A., Bonini, M., Charles, D., Reeves, T., Carlsen, K. H., Haahtela, T., Bonini, S., Fonseca, J., Agache, I., Papadopoulos, N. G. ve Delgado, L., 2015. Asthma and dietary intake: an overview of systematic reviews EAACI diet, lifestyle and asthma task force, Allergy, 71, 4, 433-42.

Gem, J. E. ve Lemanske, R. F., 2003. Infectious triggers of pediatric asthma, Pediatr Clin North Am, 50, 555- 75.

Gemicioğlu, B., 2001. Bronş astımı, İstanbul Üniversitesi Yayınları, 4297, 621-658.

Ghabashi, A. E. ve Iqbal, M., 2006. Obesity and Its Correlation With Spirometric Variables in Patients with Astma, Med Gen Med, 8, 1, 58.

GINA, 2011. Global strategy for asthma management and prevention, Global Initiative for Asthma, URL adres: http://www.ginasthma.org Erişim tarihi: 10.05.2012.

GINA, 2015. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma, URL adres: http://www.ginasthma.org Erişim tarihi: 18.03.2016.

GINA, 2018. Global strategy for asthma management and prevention, Global Initiative for Asthma, URL adres: http://www.ginasthma.org Erişim tarihi: 10.09.2019

Gibbs, J. D., Ornoff, D. M., Igo, H. A., Zeng, J. Y. ve Imani, F., 2009. Cell cycle arrest by transforming growth factor beta1 enhances replication of respiratory syncytial virus in lung epithelial cells, J Virol, 83, 23, 12424-31.

Gilliland, F. D., Gauderman, W. J., Vora, H., Rappaport, E. ve Dubeau, L., 2002. Effects of glutathione-S-transferase M1, T1, and P1 on childhood lung function growth, Am J Respir Crit Care Med, 166, 5, 710-6.

Gilliland, F. D., 2009. Outdoor air pollution, genetic susceptibility, and asthma management: opportunities for intervention to reduce the burden of asthma, Pediatrics, 123, 168-S173.

Gottesman, O., Kuivaniemi, H., Tromp, G., Faucett, W. A., Li, R., Manolio, T. A., Sanderson, S. C., Kannry, J., Zinberg, R., Basford, M. A., Brilliant, M., Carey, D. J., Chisholm, R. L., Chute, C. G., Connolly, J. J., Crosslin, D., Denny, J. C., Gallego, C. J., Haines, J. L., Hakonarson, H., Harley, J., Jarvik, G. P., Kohane, I., Kullo, I. J., Larson, E. B., McCarty, C., Ritchie, M. D., Roden, D. M., Smith, M. E., Böttinger, E. P., Williams, M. S. ve eMERGE Network, 2013. The electronic medical records and genomics (eMERGE) network: past, present, and future, Genet Med, 15, 761-771.

Groskreutz, D. J., Monick, M. M., Powers, L. S., Yarovinsky, T. O., Look, D. C. ve Hunninghake, G. W., 2006. Respiratory syncytial virüs induces TLR3 protein and protein kinase R, leading to increased doublestranded RNA responsiveness in airway epithelial cells, J Immunol, 176, 1733-1740.

Grotenboer, N. S., Ketelaar, M. E., Koppelman, G. H. ve Nawijn, M. C., 2013. Decoding asthma: Translating genetic variation in IL33 and IL1RL1 into disease pathophysiology, J Allergy Clin Immunol, 131, 856-65.

GTEx Consortium, 2013. The Genotype-tissue expression (GTEx) project, Nat Genet, 45, 580-585.

Gudbjartsson, D. F., Bjornsdottir, U. S., Halapi, E., Helgadottir, A., Sulem, P., Jonsdottir, G. M., Thorleifsson, G., Helgadottir, H., Steinthorsdottir, V., Stefansson, H., Williams, C., Hui, J., Beilby, J., Warrington, N. M. James, A., Palmer, L. J., Koppelman, G. H., Heinzmann, A., Krueger, M., Boezen, H. M., Wheatley, A., Altmuller, J., Shin, H. D., Uh, S. T., Cheong, H. S., Jonsdottir, B., Gislason, D., Park, C. S., Linda M Rasmussen, L. M., Porsbjerg, C., Hansen, J. W., Backer, V., Werge, T., Janson, C., Jönsson, U. B., Ng, M. C. Y., Chan, J., So, W. Y., Ma, R., Shah, S. H., Granger, C. B., Quyyumi, A. A., Levey, A. I., Vaccarino, V., Reilly, M. P., Rader, D. J., Williams, M. J. A., van Rij, A. M., Jones, G. T., Trabetti, E., Malerba, G., Pignatti, P. F., Boner, A., Pescollderungg, L., Girelli, D., Olivieri, O., Martinelli, N., Ludviksson, B. R., Ludviksdottir, D., Eyjolfsson, G. I., Arnar, D., Thorgeirsson, G., Deichmann, K., Thompson, P. J., Wjst, M., Hall, I. P., Postma, D. S., Gislason, T., Gulcher, J., Kong, A., Ingileif Jonsdottir, Thorsteinsdottir, U. ve Stefansson, K., 2009. Sequence variants affecting eosinophil numbers associate with asthma and myocardial infarction, Nat Genet, 41, 3, 342-7.

Guerra, S. ve Martinez, F.D. 2008. Asthma genetics: From linear to multifactorial approach, Annu Rev Med, 59, 327-341.

Hao, K., Bosse, Y., Nickle, D. C., Pare, P. D., Postma, D. S., Laviolette, M., Sandford, A., Hackett, T. L., Daley, D., Hogg, J. C., Elliott, W. M., Couture, C., Lamontagne, M., Brandsma, C. A., van den Berge, M., Koppelman, G., Reicin, A. S., Nicholson, D. W., Malkov, V., Derry, J. M., Suver, C., Tsou, J. A., Kulkarni, A., Zhang, C., Vessey, R., Opiteck, G. J., Curtis, S. P., Timens, W. ve Sin, D. D., 2012. Lung eQTLs to help reveal the molecular underpinnings of asthma, PLoS Genet, 8, e1003029.

Hebbring, S. J., 2013. The challenges, advantages and future of phenome-wide association studies, Immunology, 141, 157–165.

Hedl, M., Zheng, S. ve Abraham, C., 2014. The IL18RAP region disease polymorphism decreases IL-18RAP/IL-18R1/IL-1R1 expression and signaling through ınnate receptor–ınitiated pathways, The Journal of Immunology, 192, 5924-5932.

Hewson, C. A., Jardine, A., Edwards, M. R., Laza-Stanca, V. ve Johnston, S. L., 2005. Toll-like receptor 3 is induced by and mediates antiviral activity against rhinovirus infection of human bronchial epithelial cells, J Virol, 79, 12273-12279.

Himes, B. E., Hunninghake, G. M., Baurley, J. W., Rafaels, N. M., Sleiman, P., Strachan, D. P., Wilk, J. B., Willis-Owen, S. A., Klanderman, B., Lasky-Su, J., Lazarus, R., Murphy, A. J., Soto-Quiros, M. E., Avila, L., Beaty, T., Mathias, R. A., Ruczinski, I., Barnes, K. C., Celedón, J. C., Cookson, W. O., Gauderman, W. J., Gilliland, F. D., Hakonarson, H., Lange, C., Moffatt, M. F., O'Connor, G. T., Raby, B. A., Silverman, E. K. ve Weiss, S. T., 2009. Genomewide association analysis identifies PDE4D as an asthmasusceptibility gene, Am J Hum Genet, 84, 581-93.

Hodoglugil, U. ve Mahley, R. W., 2012. Turkish population structure and genetic ancestry reveal relatedness among Eurasian populations, Ann Hum Genet, 76, 128-141.

Holgate, S. T., 2008. Pathogenesis of asthma, Clin Exp Allergy. 38, 6, 872–897.

Holloway, J. W., Yang, I. A. ve Holgate, S. T., 2010. Genetics of allergic disease, J Allergy Clin Immunol, 125, 81-S94.

Hoshino, K., Tsutsui, H., Kawai, T., Takeda, K., Nakanishi, K., Takeda, Y. ve Akira, S., 1999. Cutting edge: generation of IL-18 receptordeficient mice: evidence for IL-1 receptor-related protein as an essential IL-18 binding receptor, J Immunol, 162, 5041-5044.

İnalcık, H., Faroqhi, S., McGowan, B., Quataert, D. ve Pamuk, S., 1997. An economic and social history of the Ottoman Empire, 1300-1914, Cambridge University Press.

Ito, S., Shen, L., Dai, Q., Wu, S. C., Collins, L. B., Swenberg, J. A., He, C. ve Zhang, Y., 2011. Tet proteins can convert 5-methylcytosine to 5-formylcytosine and 5-carboxylcytosine, Science, 333, 6047, 1300-3.

Iwata, M., Eshima, Y. ve Kagechika, H., 2003. Retinoic acids exert direct effects on T cells to suppress Th1 development and enhance Th2 development via retinoic acid receptors, Int Immunol, 15, 8, 1017-25.

Johnston, S. L., Pattemore, P. K., Sanderson, G., Smith, S., Lampe, F., Josephs, L., Symington, P., O'Toole, S., Myint, S. H. ve Tyrrell, D. A., 1995. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children, BMJ, 13, 310, 6989, 1225-1229.

Johnston, N. W., Johnston, S. L., Norman, G. R., Dai, J. ve Sears, M. R., 2006. The September epidemic of asthma hospitalization: school children as disease vectors, J Allergy Clin Immunol, 117, 557-62.

Kabesch, M. ve Adcock, I. M., 2012. Epigenetics in asthma and COPD, Biochimie, 94, 11, 2231-41.

Kakkar, R. ve Lee, R. T., 2008. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker, Nat Rev Drug Discov, 7, 827-40.

Kantor, D. B., Palmer, C. D., Young, T. R., Meng, Y., Gajdos, Z. K., Lyon, H., Price, A. L., Pollack, S., London, S. J., Loehr, L. R., Smith, L. J., Kumar, R., Jacobs, D. R., Jr, Petrini, M. F., O'Connor, G. T., White, W. B., Papanicolaou, G., Burkart, K. M., Heckbert, S. R., Barr, R. G. ve Hirschhorn, J. N., 2013. Replication and fine mapping of asthma-associated loci in individuals of African ancestry, Hum Genet, 132, 1039-1047.

Karaca, S., Karaca, M., Cesuroglu, T., Erge, S. ve Polimanti, R. 2015a. GSTM1, GSTP1, and GSTT1 genetic variability in Turkish and worldwide populations, American Journal of Human Biology, 27, 310-316.

Karaca, S., Cesuroglu, T., Karaca, M., Erge, S. ve Polimanti, R., 2015b. Genetic diversity of disease-associated loci in Turkish population, Journal of Human Genetics, 60, 193-198.

Karaca, S., Karaca, M., Civelek, E., Ozgul, R. K., Sekerel, B. E. ve Polimanti, R., 2016a. Haplotype analysis of non-HLA immunogenetic loci in Turkish and worldwide populations, Gene, 587, 132-136.

Karaca, S., Civelek, E., Karaca, M., Sahiner, U. M., Ozgul, R. K., Kocabas, C. N., Polimanti, R. ve Sekerel, B. E., 2016b. Allergy-specific phenome-wide association study for immunogenes in Turkish children, Scientific Reports, 6, 33152,

Karagüzel, D., 2019. Hava yolu epitel hücrelerinde alerjen proteazların matriks proteazların salımı üzerine olan etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye.

Katsanis, N., 2016. The continuum of causality in human genetic disorders, Genome Biol, 17, 233.

Kearley, J., Robinson, D. S. ve Lloyd, C. M., 2008. CD4+CD25+ regulatory T cells reverse established allergic airway inflammation and prevent airway remodeling, J Allergy Clin Immunol, 122, 3, 617-624.

Kent, W. J., Sugnet, C. W., Furey, T. S., Roskin, K. M., Pringle, T. H., Zahler, A. M. ve Haussler, D., 2002. The human genome browser at UCSC, Genome Res, 12, 996-1006.

Kiefer, K., Carreras-Sureda, A., Garcia-Lopez, R., Rubio-Moscardo, F., Casas, J., Fabrias, G. ve Visenta, R., 2015. Coordinated regulation of the orosomucoid-like gene family expression controls de novo ceramide synthesis in mammalian cells, J Biol Chem, 290, 2822-2830.

Kim, K.W. ve Ober, C., 2019. Lessons learned from GWAS of asthma, Allergy Asthma Immunol Res, 11, 2, 170-187.

Kljaic-Bukvic, B., Blekic, M., Aberle, N., Curtin, J.A., Hankinson, J., SemicJusufagic, A., Belgrave, D., Simpson, A. ve Custovic, A., 2014. Genetic variants in endotoxin signalling pathway, domestic endotoxin exposure and asthma exacerbations, Pediatr Allergy Immunol, 25, 552- 7.

Kobayashi, Y., Bossley, C., Gupta, A., Akashi, K., Tsartsali, L. ve Mercado, N., 2014. Passive smoking impairs histone deacetylase-2 in children with severe asthma, Chest, 145, 2, 305-12.

Koh, B. H., Hwang, S. S., Kim, J. Y., Lee, W., Kang, M. J., Lee, C. G., Park, J. W., Flavell, R. A. ve Lee, G. R., 2010. Th2 LCR is essential for regulation of Th2 cytokine genes and for pathogenesis of allergic asthma, Proc Natl Acad Sci USA, 107, 10614-10619.

Kogan, V., Millstein, J., London, S. J., Ober, C., White, S. R., Naureckas, E. T., Gauderman, W. J., Jackson, D. J., Barraza-Villarreal, A., Romieu, I., Raby, B. A. ve Breton, C. V., 2017. Genetic-epigenetic ınteractions in asthma revealed by a genome-wide gene-centric search, Hum Hered, 83, 130-152.

Koning, H., Sayers, I., Stewart, C. E., de Jong, D., Ten Hacken, N. H., Postma, D. S., van Oosterhout, A. J. M., Nawijn, M. C. ve Koppelman, G. H., 2012. Characterization of protocadherin-1 expression in primary bronchial epithelial cells: association with epithelial cell differentiation, FASEB J, 26, 1, 439-48.

Koppelman, G. H., 2006. Gene by environment interaction in asthma, Curr Allergy Asthma Rep, 6, 2, 103-11.

Koppelman, G. H., Meyers, D. A., Howard, T. D., Zheng, S. L., Hawkins, G. A., Ampleford, E. J., Koppelman, G. H., Meyers, D. A., Howard, T. D., Zheng, S. L., Hawkins, G. A., Ampleford, E. J., Xu, J., Koning, H., Bruinenberg, M., Nolte, I. M., van Diemen, C. C., Boezen, H. M., Timens, W., Whittaker, P. A., Stine, O. C., Barton, S. J., Holloway, J. W., Holgate, S. T., Graves, P. E., Martinez, F. D., van Oosterhout, A. J., Bleecker, E. R. ve Postma, D. S., 2009. Identification of PCDH1 as a novel susceptibility gene for bronchial hyperresponsiveness, Am J Respir Crit Care Med, 180, 10, 929-35.

Koster, E. S., Maitland-van der Zee, A. H., Tavendale, R., Mukhopadhyay, S., Vijverberg, S. J., Raaijmakers, J. A. ve Palmer, C. N. A., 2011. FCER2 T2206C variant associated with chronic symptoms and exacerbations in steroid-treated asthmatic children, Allergy, 66, 1546-52.

Kwon, N. H., Kim, J. S., Lee, J. Y., Oh, M. J. ve Choi, D. C., 2008. DNA methylation and the expression of IL-4 and IFN-gamma promoter genes in patients with bronchial asthma, J Clin Immunol, 28, 2, 139-46.

Laitinen, T., Polvi, A., Rydman, P., Vendelin, J., Pulkkinen, V., Salmikangas, P., Makela, S., Rehn, M., Pirskanen, A., Rautanen, A., Zucchelli, M., Gullstén, H., Leino, M., Alenius, H., Petäys, T., Haahtela, T., Laitinen, A., Laprise, C., Hudson, T. J., Laitinen, L. A. ve Kere, J., 2004. Characterization of a common susceptibility locus for asthma-related traits, Science, 304, 300-4.

Lee, G. R., Fields, P. E., Griffin, T. J. ve Flavell, R. A., 2003. Regulation of the Th2 cytokine locus by a locus control region, Immunity, 19, 145-153.

Leong, A. B., Ramsey, C. D. ve Celedón, J. C., 2012. The challenge of asthma in minority populations, Clin Rev Allergy Immunol, 43, 1, 2, 156-183.

Létourneau, S., Krieg, C., Pantaleo, G. ve Boyman, O., 2009. IL-2- and CD25 dependent immunoregulatory mechanisms in the homeostasis of T-cell subsets. J Allergy Clin Immunol, 123, 758-62.

Levy, B. D., 2013. Sphingolipids and susceptibility to asthma, N Engl J Med, 369, 10, 976-8.

Li, M. O., Wan, Y. Y., Sanjabi, S., Robertson, A. K. ve Falvell, R. A., 2006. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses, Annu Rev Immunol, 24, 99-146.

Li, X., Howard, T.D., Zheng, S.L., Haselkorn, T., Peters, S.P., Meyers, D.A. ve Bleecker, E. R., 2010. Genome-wide association study of asthma identifies RAD50-IL13 and HLA-DR/DQ regions, J Allergy Clin Immunol, 125, 328-335.

Li, T., Ren, Z., Deng, Y., Wang, Y. ve Zhou, H., 2016. Lack of association between RAD50-IL13 polymorphisms and pediatric asthma susceptibility in Northeastern Han Chinese, Journal of Asthma, 53, 2, 114-118.

Liew, F. Y., Pitman, N. I. ve McInnes, I. B., 2010. Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family, Nat Rev Immunol, 10, 103-10.

Lim, R. H., Kobzik, L. ve Dahl, M., 2010. Risk for asthma in offspring of asthmatic mothers versus fathers: a meta-analysis, PLoS One, 5, 4, 10134.

Lima, J. J., Zhang, S., Grant, A., Shao, L., Tantisira, K. G., Allayee, H., Wang, J., Sylvester, J., Holbrook, J., Wise, R., Weiss, S. T. ve Barnes, K., 2006. Influence of leukotriene pathway polymorphisms on response to montelukast in asthma, Am J Respir Crit Care Med, 173, 379-85.

Liu, L., Liu, X., Ren, X., Tian, Y., Chen, Z., Xu, X., Du, Y., Jiang, C., Fang, Y., Liu, Z., Fan, B., Zhang, Q., Jin, G., Yang, X. ve Zhang, X., 2016. Smad2 and Smad3 have differential sensitivity in relaying TGFβ signaling and inversely regulate early lineage specification, Sci Rep, 6, 21602.

Liu, C., Fu, H., Liu, X., Lei, Q., Zhang, Y., She, X., Liu, Q., Liu, Q., Sun, Y., Li, G. ve Wu, M., 2008. LINC00470 coordinates the epigenetic regulation of ELFN2 to distract GBM cell autophagy, Molecular Therapy, 26, 9, 2267-2281.

Lluis, A., Schedel, M., Liu, J., Illi, S., Depner, M., Mutius, E., Kabesch, M. ve Schaub, B., 2011. Asthma-associated polymorphisms in 17q21 influence cord blood ORMDL3 and GSDMA gene expression and IL-17 secretion, J Allergy Clın Immunol, 127, 6.

Lovinsky-Desir, S., ve Miller, R. L., 2012. Epigenetics, Asthma, and Allergic Diseases: A Review of the Latest Advancements, Curr Allergy Asthma Rep, 12, 3, 211-220.

Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., Lim, S., Shibuya, K., Aboyans, V., Abraham, J., Adair, T., Aggarwal, R., Ahn, S. Y., Alvarado, M., Anderson, H. R., Anderson, L. M., Andrews, K. G., Atkinson, C., Baddour, L. M., Barker-Collo, S., Bartels, D. H., Bell, M. L., Benjamin, E. J., Bennett, D., Bhalla, K., Bikbov, B., Abdulhak, A. B., Birbeck, G., Blyth, F., Bolliger, I., Boufous, S., Bucello, C., Burch, M., Burney, P., Carapetis, J., Chen, H., Chou, D., Chugh, S. S., Coffeng, L. E., Colan, S. D., Colquhoun, S., Colson, K. E., Condon, J., Connor, M. D., Cooper, L. T., Corriere, M., Cortinovis, M., de Vaccaro, K. C., Couser, W., Cowie, B. C., Criqui, M. H., Cross, M., K. C., Dabhadkar, N., Dahodwala, Leo, D. D., Degenhardt, L., Delossantos, A., Denenberg, J., Jarlais, D. C. D., Dharmaratne, S. D., Dorsey, E. R., Driscoll, T., Duber, H., Ebel, B., Erwin, P. J., Espindola, P., Ezzati, M., Feigin, W., Flaxman, A. D., Forouzanfar, M. H., Fowkes, F. G. R., Franklin, R., Fransen, M., Freeman, M. K., Gabriel, S. E., Gakidou, E., Gaspari, F., Gillum, R. F., Gonzalez-Medina, D., Halasa, Y. A., Haring, D., Harrison, J. E., Havmoeller, R., Hay, R. J., Hoen, B., Hotez, P. J., Hoy, D., Jacobsen, K. H., James, S. L., Jasrasaria, R., Jayaraman, S., Johns, N., Karthikeyan, G., Kassebaum, N., Keren, A., Khoo, J. P., Knowlton, L. M., Kobusingye, O., Koranteng, A., Krishnamurthi, R., Lipnick, M., Lipshultz, S. E., Ohno, S. L., Mabweijano, J., MacIntyre, M. F., Mallinger, L., March, L., Marks, G. B., Marks, R., Matsumori, A., Matzopoulos, R., Mayosi, B. M., McAnulty, J. H., McDermott, M. M., McGrath, J., Mensah, G. R., Merriman, T. R., Michaud, C., Miller, M., Miller, T. R., Mock, C., Mocumbi, A. O. Mokdad, A. A., Moran, A., Mulholland, K., Nair, M. N., Naldi, L., Narayan, K. M. V., Nasseri, K., Norman, P., O'Donnell, M., Omer, S. B., Ortblad, K., Osborne, R., Ozgediz, D., Pahari, B., Pandian, J. D., Rivero, A. P., Padilla, R. P., Perez-Ruiz, F., Perico, N., Phillips, D., Pierce, K., Pope, C. A., Porrini, E., Pourmalek, F., Raju, M., Ranganathan, D., Rehm, J. T., Rein, D. B., Remuzzi, G., Rivara, F. P., Roberts, T., De León, F. R., Rosenfeld, L. C., Rushton, L., Sacco, R. L., Salomon, J. A., Sampson, U., Sanman, E., Schwebel, D. C., Segui-Gomez, M., Shepard, D. S., Singh, D., Singleton, J., Sliwa, K., Smith, E., Steer, A., Taylor, J. A., Thomas, B., Tleyjeh, I. M., Towbin, J. A., Truelsen, T.,

Undurraga, E. A., Venketasubramanian, N., Vijayakumar, L., Vos, T., Wagner, G. R., Wang, M., Wang, W., Watt, K., Weinstock, M. A., Weintraub, R., Wilkinson, J. D., Woolf, A. D., Wulf, S., Yeh, P. H., Yip, P., Zabetian, A., Zheng, Z. J., Lopez, A. D., Murray, C. J. L., AlMazroa, M. A., ve Memish, Z. A., 2013. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010, Lancet, 380, 2095-2128.

Maceyka, M. ve Spiegel, S., 2014. Sphingolipid metabolites in inflammatory disease, Nature, 510, 7503, 58-67.

Malerba, G., Lauciello, M. C., Scherpbier, T., Trabetti, E., Galavotti, R., Cusin, V., Pescollderungg, L., Zanoni, G., Martinati, L. C., Boner, A. L., Levitt, R. C. ve Pignatti, P. F., 2000. Linkage analysis of chromosome 12 markers in Italian families with atopic asthmatic children, Am J Respir Crit Care Med, 162, 587-1590.

Masini, E., Giannini, L., Nistri, S., Cinci, L., Mastroianni, R., Xu, W., Comhair, S. A. A., Li, D., Cuzzocrea, S., Matuschak, G. M. ve Salvemini, D., 2008. Ceramide: a key signaling molecule in a Guinea pig model of allergic asthmatic response and airway inflammation, J Pharmacol Exp Ther, 324, 2, 548-557.

Massoli, M., Fabian, D., Holt, S. ve Beasley, R., 2004. Global ınitiative for asthma (GINA) program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report, Allergy, 59, 469-78.

Meng, J. F. ve Rosenwasser, L. J., 2010. Unraveling the genetic basis of asthma and allergic diseases, Allergy, Asthma Immunol Res, 2, 4, 215-27.

Mergen, H., Oner, R. ve Oner, C., 2004. Mitochondrial DNA sequence variation in the Anatolian Peninsula (Turkey), J Genet, 83, 39-47.

Mete, F., Ozkaya, E., Aras, S., Koksal, V., Etlik O. ve Baris, I., 2014. Association between gene polymorphisms in TIM1, TSLP, IL18R1 and childhood asthma in Turkish population, Int J Clin Exp Med, 7, 4, 1071-1077.

Miller, M., Tam, A. B., Cho, J. Y., Doherty, T. A., Pham, A., Khorram, N., Rosenthal, P., Mueller, J. L., Hoffman, H. M., Suzukawa, M., Niwa, M. ve Broide, D. H., 2012. ORMDL3 is an inducible lung epithelial gene regulating metalloproteases, chemokines, OAS, and ATF6, Proc Natl Acad Sci U S A, 109, 41, 16648-53.

Moffatt, M. F., Gut, I. G., Demenais, F., Strachan, D. P., Bouzigon, E., Heath, S., von Mutius, E., Farrall, M., Lathrop, M., Cookson, W. ve GABRIEL Consortium, 2010. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma, N Engl J Med, 363, 1211-1221.

Moheimani, F., Hsu, A. C., Reid, A. T., Williams, T., Kicic, A., Stick, S. M., Hansbro, P. M., Wark, P. A., ve Knight, D. A., 2016. Knight The genetic and epigenetic landscapes of the epithelium in asthma, Respiratory Research, 17, 119.

Morales, E., Bustamante, M., Vilahur, N., Escaramis, G., Montfort, M., de Cid, R., Garcia-Esteban, R., Torrent, M., Estivill, X., Grimalt, J. O. ve Sunyer, J., 2012. DNA hypomethylation at ALOX12 is associated with persistent wheezing in childhood, Am J Respir Crit Care Med, 185, 9, 937-43.

Mortaz, E., Masjedi, M. R., Barnes, P. J. ve Adcock, I. M., 2011. Epigenetics and chromatin remodeling play a role in lung disease, Tanaffos, 10, 4, 7-16.

Mukherjee, A. B. ve Zhang, Z., 2011. Allergic Asthma: Influence of Genetic and Environmental Factors, The Journal Of Bıologıcal Chemıstry, 286, 38, 32883-32889.

Mutlu, B. ve Balcı, S., 2010. Çocuklarda Astım: Risk Faktörleri, Klinik Özellikler ve Korunma, TAF Preventive Medicine Bulletin, 9, 79-86.

Myers, R. A., Himes, B. E., Gignoux, C. R., Yang, J. J., Gauderman, W. J., Rebordosa, C., Xie, J., Myers, R. A., Himes, B. E., Gignoux, C. R., Yang, J. J., Gauderman, W. J., Rebordosa, C., Xie, J., Torgerson, D. G., Levin, A. M., Baurley, J., Graves, P. E., Mathias, R. A., Romieu, I., Roth, L. A., Conti, D., Avila, L., Eng, C., Vora, H., LeNoir, M. A., Soto-Quiros, M., Liu, J., Celedón, J. C., Galanter, J. M., Farber, H. J., Kumar, R., Avila, P. C., Meade, K., Serebrisky, D., Thyne, S., Rodriguez-Cintron, W., Rodriguez-Santana, J. R., Borrell, L. N., Lemanske, R. F., Bleecker, E. R., Meyers, D. A., London, S. J., Barnes, K. C., Raby, B. A., Martinez, F. D., Gilliland, F. D., Williams, L. K., Burchard, E. G., Weiss, S. T., Nicolae, D. L. ve Ober, C., 2012. Further replication studies of the EVE consortium metaanalysis identifies 2 asthma risk loci in European Americans, J Allergy Clin Immunol, 130, 1294-1301.

Natarajan, P., Peloso, G. M., Zekavat, S. M., Montasser, M., Ganna, A., Chaffin, M., Khera, A. V., Zhou, W., Bloom, J. M., Engreitz, J. M., Ernst, J., O'Connell, J. R., Ruotsalainen, S. E., Alver, M., Manichaikul, A., Johnson, W. C., Perry, J. A., Poterba, T., Seed, C., Surakka, I. L., Esko, T., Ripatti, S., Salomaa, V., Correa, A., Vasan R. S., Kellis, M., Neale, B. M., Lander, E. S., Abecasis, G., Mitchell, B., Rich, S. S., Wilson, J. G., Cupples, L. A., Rotter, J. I., Willer, C. J., Kathiresan, S. ve NHLBI TOPMed Lipids Working Group, 2018. Deep-coverage whole genome sequences and blood lipids among 16,324 individuals, Nat Commun, 9, 3391.

Nicolae, D., Cox, N. J., Lester, L. A., Schneider, D., Tan, Z., Billstrand, C., Kuldanek, S., Donfack, J., Kogut, P., Patel, N. M., Goodenbour, J., Howard, T., Wolf, R., Koppelman, G. H., White, S. R., Parry, R., Postma, D. S., Meyers, D., Bleecker, E. R., Hunt, J. S., Solvey, J., ve Ober, C., 2005. Fine mapping and positional candidate studies identify HLA-G as an asthma susceptibility gene on chromosome 6p21, Am J Hum Genet, 76, 2, 349-57.

Nie, W., Liu, Y., Bian, J., Li, B. ve Xiu, Q. 2013. Effects of polymorphisms -1112C/T and +2044A/G in interleukin-13 gene on asthma risk: a meta-analysis, Plos One, 8, e56065.

Nieminen, M., Kaprio, J. ve Koskenvuo, M., 1991. A population-based study of bronchial asthma in twin pairs, Chest, 100, 71-75.

Nieuwenhuis, M. A., Siedlinski, M., van den Berge, M., Granell, R., Li, X., Niens, M., van der Vlies, P., Altmüller, J., Nürnberg, P., Kerkhof, M., van Schayck, O. C., Riemersma, R. A., van der Molen, T., de Monchy, J. G., Bossé, Y., Sandford, A., Bruijnzeel-Koomen, C. A., Gerth van Wijk, R., Ten Hacken, N. H., Timens, W., Boezen, H. M., Henderson, J., Kabesch, M., Vonk, J. M., Postma, D. S. ve Koppelman, G. H., 2016. Combining genomewide association study and lung eQTL analysis provides evidence for novel genes associated with asthma, Allergy, 71, 1712-20.

Noguchi, E., Sakamoto, H., Hirota, T., Ochiai, K., Imoto, Y., Sakashita, M., Kurosaka, F., Akasawa, A., Yoshihara, S., Kanno, N., Yamada, Y., Shimojo, N., Kohno, Y., Suzuki, Y., Kang, M. J., Kwon, J. W., Hong, S. J., Inoue, K., Goto, Y., Yamashita, F., Asada, T., Hirose, H., Saito, I., Fujieda, S., Hizawa, N., Sakamoto, T., Masuko, H., Nakamura, Y., Nomura, I., Tamari, M., Arinami, T., Yoshida, T., Saito, H. ve Matsumoto, K., 2011. Genome-wide association study identifes HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations, PLoS Genet, 7, e1002170.

Nouri-Aria, K. T. ve Durham, S. R., 2008. Regulatory T cells and allergic disease, Inflamm Allergy Drug Targets, 7, 237-52.

Ober, C., Tsalenko, A., Parry, R. ve Cox, N.J., 2000. A second-generation genomewide screen for asthma susceptibility alleles in a founder population, Am J Hum Genet, 67, 1154-1162.

Ober, C. ve Hoffjan, S., 2006. Asthma genetics the long and winding road to gene discovery, Genes Immun, 7, 95-100.

Ober, C. ve Yao, T. C., 2011. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective, Immunol Rev, 242, 1, 10-30.

Özcebe, H., 2017. Sosyal güvenlik kurumu kayıtlarında 0-18 yaş aralığı için astım hastalığının analizi, Sosyal Güvence Dergisi, 6, 12.

Panhuysen, C. I., Bleecker, E. R., Koeter, G. H., Meyers, D. A. ve Postma, D. S., 1998. Characterization of obstructive airway disease in family members of probands with asthma: an algorithm for the diagnosis of asthma, Am J Respir Crit Care Med, 157, 1734-42.

Pascual, M., Suzuki, M., Isidoro-Garcia, M., Padron, J., Turner, T., Lorente, F., Dávila, I. ve Greally, J. M., 2011. Epigenetic changes in B lymphocytes associated with house dust mite allergic asthma, Epigenetics, 6, 9, 1131-7.

Park, H. W., ve Tantisira, K. G., 2017. Genetic signatures of asthma exacerbation, Allergy Asthma Immunol Res, 9, 3, 191-199.

Perera, F., Tang, W. Y., Herbstman, J., Tang, D., Levin, L., Miller, R. ve Ho S. M., 2009. Relation of DNA methylation of 5'-CpG island of ACSL3 to transplacental exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and childhood asthma, PLoS One, 4, 2, e4488.

Pohler, E., Mamai, O., Hirst, J., Zamiri, M., Horn, H., Nomura, T., Irvine, A. D., Moran, B., Wilson, N. J., Smith, F. J., Goh, C. S., Sandilands, A., Cole, C., Barton, G. J., Evans, A. T., Shimizu, H., Akiyama, M., Suehiro, M., Konohana, I., Shboul, M., Teissier, S., Boussofara, L., Denguezli, M., Saad, A., Gribaa, M., Dopping-Hepenstal, P. J., McGrath, J. A., Brown, S. J., Goudie, D. R., Reversade, B., Munro, C. S. ve McLean, W. H., 2012. Haploinsufficiency for AAGAB causes clinically heterogeneous forms of punctate palmoplantar keratoderma, Nat Genet, 44, 11.

Polimanti, R., Iorio, A., Piacentini, S., Manfellotto, D. ve Fuciarelli, M., 2014. Human pharmacogenomic variation of antihypertensive drugs: from population genetics to personalized medicine, Pharmacogenomics, 15, 157-167.

Polimanti, R., Piacentini, S., Iorio, A., De Angelis, F., Kozlov, A., Novelletto, A., ve Fuciarelli, M., 2015. Haplotype differences for copy number variants in the 22q11.23 region among human populations: a pigmentation-based model for selective pressure, Eur J Hum Genet, 23, 116-123.

Poon, A. H., Eidelman, D. H., Martin, J. G., Laprise, C. ve Hamid. Q., 2012. Pathogenesis of severe asthma, Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology, 42, 5, 625-37.

Prefontaine, D., Nadigel, J., Chouiali, F., Audusseau, S., Semlali, A., Chakir, J., Martin, J. G. ve Hamid, Q., 2010. Increased IL-33 expression by epithelial cells in bronchial asthma, J Allergy Clin Immunol, 125, 3, 752-4.

Psarras, S., Volonaki, E., Skevaki, C. L., Xatzipsalti, M., Apostolos Bossios, A., Pratsinis, H., Tsigkos, S., Gourgiotis, D., Constantopoulos, A. G., Papapetropoulos, A., Photini Saxoni-Papageorgiou, P. ve Papadopoulos, N. G., 2006. Vascular endothelial growth factor mediated induction of angiogenesis by human rhinoviruses, J Allergy Clin Immunol, 117, 291-297.

Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M. A., Bender, D., Maller, J., Sklar, P., de Bakker, P. I., Daly, M. J., ve Sham, P. C., 2007. PLINK: a tool set for wholegenome association and population-based linkage analyses, Am J Hum Genet, 81, 559-575.

Ramasamy, A., Kuokkanen, M., Vedantam, S., Gajdos, Z. K., Couto Alves, A., Lyon, H. N., Ferreira, M. A., Strachan, D. P., Zhao, J. H., Abramson, M. J., Brown, M. A., Coin, L., Dharmage, S. C., Duffy, D. L., Haahtela, T., Heath, A. C., Janson, C., Kähönen, M., Khaw, K. T., Laitinen, J., Le Souef, P., Lehtimäki, T., Australian Asthma Genetics Consortium Collaborators, Madden, P. A., Marks, G. B., Martin, N. G., Matheson, M. C., Palmer, C. D., Palotie, A., Pouta, A., Robertson, C. F., Viikari, J., Widen, E., Wjst, M., Jarvis, D. L., Montgomery, G. W., Thompson, P. J., Wareham, N., Eriksson, J., Jousilahti, P., Laitinen, T.,

Pekkanen, J., Raitakari, O. T., O'Connor, G. T., Salomaa, V., Jarvelin, M. R. ve Hirschhorn, J. N., 2012. Genome-wide association studies of asthma in population-based cohorts confrm known and suggested loci and identify an additional association near HLA, PLoS One, 7, e44008.

Ran, J. ve Zhou, J., 2019. Targeted inhibition of histone deacetylase 6 in inflammatory diseases, Thoracic Cancer, 10, 405-412.

Risse, P. A., Jo, T., Suarez, F., Hirota, N., Tolloczko, B., Ferraro, P., Grutter, P. ve Martin, J. G., 2011. Interleukin- 13 inhibits proliferation and enhances contractility of human airway smooth muscle cells without change in contractile phenotype. American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology, 300, 6, 958-66.

Ritchie, M. D., Denny, J. C., Zuvich, R. L., Crawford, D. C., Schildcrout, J. S., Bastarache, L., Ramirez, A. H., Mosley, J. D., Pulley, J. M., Basford, M. A., Bradford, Y., Rasmussen, L. V., Pathak, J., Chute, C. G., Kullo, I. J., McCarty, C. A., Chisholm, R. L., Kho, A. N., Carlson, C. S., Larson, E. B., Jarvik, G. P., Sotoodehnia, N., Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) QRS Group, Manolio, T. A., Li, R., Masys, D. R., Haines, J. L. ve Roden, D. M., 2013. Genome- and phenome-wide analyses of cardiac conduction identifies markers of arrhythmia risk, Circulation, 127, 1377-85.

Roden, D. M., Pulley, J. M., Basford, M. A., Bernard, G. R., Clayton, E. W., Balser, J. R., ve Masys, D. R., 2008. Development of a large-scale de-identified DNA biobank to enable personalized medicine, Clin Pharmacol Ther, 84, 362-369.

Runyon, R. S., Cachola, L. M., Rajeshuni, N., Hunter, T., Garcia, M., Ahn, R., Lurmann, F., Krasnow, R., Jack, L. M., Miller, R. L., Swan, G. E., Kohli, A., Jacobson, A. C. ve Nadeau, K. C., 2012. Asthma discordance in twins is linked to epigenetic modifications of T cells, Plos one, 7, 11, e48796.

Saçkesen, C., Karaaslan, C. ve Keskin, O., 2005. The effect of polymorphisms at the CD14 promoter and the TLR4 gene on asthma phenotypes in Turkish children with asthma, Allergy, 60, 12, 1485-1492.

Savenije, O. E., Granell, R., Caudri, D., Koppelman, G. H., Smit, H. A., Wijga, A., de Jongste, J. C., Brunekreef, B., Sterne, J. A., Postma, D. S. ve Henderson, J., Kerkhof, M., 2011. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA, J Allergy Clin Immunol, 127, 1505-12.

Schmitz, J., Owyang, A., Oldham, E., Song, Y., Murphy, E., McClanahan, T. K., Zurawski, G., Moshrefi, M., Qin, J., Li, X., Gorman, D. M., Bazan, J. F. ve Kastelein, R. A., 2005. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines, Immunity, 23, 5, 479-90.

Schork, A. J., Schork, M. A. ve Schork, N. J., 2018. Genetic risks and clinical rewards, Nat Genet, 50, 1210-1.

Sharma, S., Raby, B. A., Hunninghake, G. M., Soto-Quirós, M., Avila, L., Murphy, A. J., Lasky-Su, J., Klanderman, B. J., Sylvia, J. S., Weiss, S. T. ve Celedon, J. C., 2009. Variants in TGFB1, dust mite exposure, and disease severity in children with asthma, Am J Respir Crit Care Med, 179, 356-62.

Shields, M. D., Brown, V. ve Stevenson, E. C., 1999. Serum eosinophilic cationic protein and blood eosinophil counts for the prediction of the presence of airways inflammation in children with wheezing, Clin Exp Allergy, 29, 1382- 1389.

Siow, D., Sunkara, M., Dunn-Giroux, T. M., Morris, A. J. ve Wattenberg, B., 2015. ORMDL/serine palmitoyltransferase stoichiometry determines effects of ORMDL3 expression on sphingolipid biosynthesis, J Lipid Res, 56, 898-908.

Slager, R. E., Otulana, B. A., Hawkins, G. A., Yen, Y. P., Peters, S. P., Wenzel, S. E., Meyers, D. A., ve Bleecker, E. R., 2012. IL-4 receptor polymorphisms predict reduction in asthma exacerbations during response to an anti-IL-4 receptor α antagonist, J Allergy Clin Immunol, 130, 516-522.

Sleiman, P. M., Flory, J., Imielinski, M., Bradfield, J. P., Annaiah, K., Willis-Owen, S. A., Willis-Owen, S. A. G., Wang, K., Rafaels, N. M., Michel, S., Bonnelykke, K., Zhang, H., Kim, C. E., Frackelton, E. C., Glessner, J. T., Hou, C., Otieno, F. G., Santa, E., Thomas, K., Smith, R. M., Glaberson, W. R., Garris, M., Chiavacci, R. M., Beaty, T. H., Ruczinski, I., Orange, J. S., Allen, J., Spergel, J. M., Grundmeier, R., Mathias, R. A., Christie, J. D., von Mutius, E., Cookson, W. O. C., Kabesch, M., Moffatt, M. F., Grunstein, M. M., Barnes, K. C., Devoto, M., Magnusson, M., Li, H., Grant, S. F. A., Bisgaard, H. ve Hakonarson, H., 2010. Variants of DENND1B associated with asthma in children, N Engl J Med, 362, 36-44.

Smeltz, R. B., Chen, J., Hu-Li, J. ve Shevach, E. M., 2001. Regulation of interleukin (IL)-18 receptor chain expression on CD4 T cells during T helper (Th)1/Th2 differentiation: critical downregulatory role of IL-4, The Journal of Experimental Medicine, 194, 2, 143-153.

Somineni, H. K., Zhang, X., Biagini Myers, J. M., Kovacic, M. B., Ulm, A., Jurcak, N., Ryan, P. H., Khurana Hershey, G. K. ve Ji, H., 2016. Ten-eleven translocation 1 (TET1) methylation is associated with childhood asthma and traffic-related air pollution, J Allergy Clin Immunol, 137, 3, 797-805.

Soto-Ramirez, N., Arshad, S. H., Holloway, J. W., Zhang, H., Schauberger, E. ve Ewart, S., 2013. The interaction of genetic variants and DNA methylation of the interleukin-4 receptor gene increase the risk of asthma at age 18 years, Clin Epigenetics, 5, 1.

Stefanowicz, D., Lee, J. Y., Lee, K., Shaheen, F., Koo, H. K., Booth, S., Knight, D. A., ve Hackett, T. L., 2015. Elevated H3K18 acetylation in airway epithelial cells of asthmatic subjects, Respir Res, 16, 95.

Su, M. W., Tung, K. Y., Liang, P. H., Tsai, C. H., Kuo, N. W. ve Lee, Y. L., 2012. Gene-gene and gene-environmental interactions of childhood asthma: a multifactor dimension reduction approach, PloS one, 15, 7, 2, 30694.

Szefler, S. J., Martin, R. J., King, T. S., Boushey, H. A., Cherniack, R. M., Chinchilli, V. M., Craig, T. J., Dolovich, M., Drazen, J. M., Fagan, J. K., Fahy, J. V., Fish, J. E., Ford, J. G., Israel, E., Kiley, J., Kraft, M., Lazarus, S. C., Mauger, E., Peters, S. P., Sorkness, C. A. ve Asthma Clinical Research Network of the National Heart Lung and Blood Institute, 2002. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma, J Allergy Clin Immunol, 109, 410-8.

Şahin, F., Yıldız, P., Kuskucu, A., Kuskucu, M. A., Karaca, N. ve Midilli, K. 2014. The effect of CD14 and TLR4 gene polimorphisms on asthma phenotypes in adult Turkish asthma patients: a genetic study, BMC Pulmonary Medicine, 14, 20, 1471- 2466.

Tamer, L., Calikoğlu, M. ve Ates, N. A., 2004. Glutathione-S-transferase gene polymorphisms (GSTT1, GSTM1, GSTP1) as increased risk factors for asthma, Respirology, 9, 4, 493-498.

Tan, C. H., Hyman, B. T., Tan, J., Hess, C. P., Dillon, W. P., Schellenberg, G. D., Besser, L. M., Kukull, W. A., Kauppi, K., McEvoy, L. K., Andreassen, O. A., Dale, A. M., Fan, C. C. ve Desikan, R. S., 2017. Polygenic hazard scores in preclinical Alzheimer disease, Ann Neurol, 82, 484-8.

Tantisira, K. G., Silverman, E. S., Mariani, T. J., Xu, J., Richter, B. G., Klanderman, B.J., Litonjua, A. A., Lazarus, R., Rosenwasser, L. J., Fuhlbrigge, A. L. ve Weiss, S. T., 2007. FCER2: a pharmacogenetic basis for severe exacerbations in children with asthma, J Allergy Clin Immunol, 120, 1285-91.

TCSB RSHMB, 2006. Türkiye Hastalık Yükü Çalışması 2004. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Ankara, Sağlık Bakanlığı Yayın No, 701.

Teixeira, L. K., Fonseca, B. P. F., Barboza, B. A. ve Viola, J. P. B., 2005. The role of interferon-γ on immune and allergic responses, Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 100, I, 137-144.

Telleria, J. J., Blanco-Quiros, A., Varillas, D., Armentia, A., Fernandez-Carvajal, I., Jesus, A. M. ve Diez, I., 2008. ALOX5 promoter genotype and response to montelukast in moderate persistent asthma, Respir Med, 102, 857-861.

To, T., Stanojevic, S., Moores, G., Gershon, A. S., Bateman, E. D., Cruz, A. A. ve Boulet, L. P., 2012. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey, BMC Public Health, 12, 204.

Torgerson, D. G., Ampleford, E. J., Chiu, G. Y., Gauderman, W. J., Gignoux, C. R., Graves, P. E., Himes, B. E., Levin, A. M., Mathias, R. A., Hancock, D. B., Baurley, J. W., Eng, C., Stern, D. A., Celedón, J. C., Rafaels, N., Capurso, D., Conti, D. V., Roth, L. A., Soto-Quiros, M., Togias, A., Li, X., Myers, R. A., Romieu, I., Van Den Berg, D. J., Hu, D., Hansel, N. N., Hernandez, R. D., Israel, E., Salam, M. T., Galanter, J., Avila, P. C., Avila, L., Rodriquez-Santana, J. R., Chapela, R., Rodriguez-Cintron, W., Diette, G. B., Adkinson, N. F., Abel, R. A., Ross, K. D., Shi, M., Faruque, M. U., Dunston, G. M., Watson, H. R., Mantese, V. J., Ezurum, S. C., Liang, L., Ruczinski, I., Ford, J. G., Huntsman, S., Chung, K. F., Vora, H., Li, X., Calhoun, W. J., Castro, M., Sienra-Monge, J. J., del Rio-Navarro, B., Deichmann, K. A., Heinzmann, A., Wenzel, S. E., Busse, W. W., Gern, J. E., Lemanske, R. F., Beaty, T. H., Bleecker, E. R., Raby, B. A., Meyers, D. A., London, S. J., Mexico City Childhood Asthma Study (MCAAS), Gilliland, F. D., Children's Health Study (CHS) and HARBORS study, Burchard, E. G., Genetics of Asthma in Latino Americans (GALA) Study, Study of Genes-Environment and Admixture in Latino Americans (GALA2) and Study of African Americans, Asthma, Genes & Environments (SAGE), Martinez, F. D., Childhood Asthma Research and Education (CARE) Network, Weiss, S. T., Childhood Asthma Management Program (CAMP), Williams, L. K., Study of Asthma Phenotypes and Pharmacogenomic Interactions by Race-Ethnicity (SAPPHIRE), Barnes, K. C., Genetic Research on Asthma in African Diaspora (GRAAD) Study, Ober, C. ve Nicolae, D. L., 2011. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations, Nat Genet, 43, 887-892.

Torkamani, A., Wineinger, N. E. ve Topol, E. J., 2018. The personal and clinical utility of polygenic risk scores, Nat Rev Genet, 19, 581-90.

Toru, Ü., Ayada, C., Genç, O., Yaşar, Z., Şahin, S., Taşkın, E., Bulut, İ. ve Acat, M., 2015. Evaluation of multidrug resistance-1 gene C>T polymorphism frequency in patients with asthma, Clinics (Sao Paulo), 70, 10, 670-4.

Toskala, E. ve Kennedy, D. W., 2015. Asthma risk factors, Int Forum Allergy Rhinol, 5, 1, 11-6.

TTD, 2010. Türkiye'de Temel Akciğer Sağlığı ve Çözüm Önerileri, Türk Toraks Derneği, 1, 19-26.

TTD, 2014. Astım Tanı ve Tedavi Rehberi, Türk Toraks Derneği, 15, 1, 1-86.

TTD, 2016. Astım Tanı ve Tedavi Rehberi, Türk Toraks Dergisi, Türk Toraks Derneği, 17, 1, 96.

Turner, S., Francis, B., Vijverberg, S., Pino-Yanes, M., Maitland-van der Zee, A. H., Basu, K., Bignell, L., Mukhopadhyay, S., Tavendale, R., Palmer, C., Hawcutt, D., Pirmohamed, M., Burchard, E. G., Lipworth, B. ve Pharmacogenomics in Childhood Asthma Consortium, 2016. Childhood asthma exacerbations and the Arg16 β2- receptor polymorphism: A meta-analysis stratified by treatment, J Allergy Clin Immunol, 138, 107-113.

Uhlig, S. ve Gulbins, E., 2008. Sphingolipids in the lungs, Am J Respir Crit Care Med, 178, 11, 1100-1114.

Urhan, M., Degirmenci, I. ve Harmanci, E., 2004. High frequency of DD polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene in Turkish asthmatic patients, Allergy Asthma Proc, 25, 4, 243-247.

Van Eerdewegh, P., Little, R. D., Dupuis, J., Del Mastro, R. G., Falls, K., Simon, J., Torrey, D., Pandit, S., McKenny, J., Braunschweiger, K., Walsh, A., Liu, Z., Hayward, B., Folz, C., Manning, S. P., Bawa, A., Saracino, L., Thackston, M., Benchekroun, Y., Capparell, N., Wang, M., Adair, R., Feng, Y., Dubois, J., FitzGerald, M. G., Huang, H., Gibson, R., Allen, K. M., Pedan, A., Danzig, M. R., Umland, S. P., Egan, R. W., Cuss, F. M., Rorke, S., Clough, J. B., Holloway, J. W., Holgate, S. T. ve Keith, T. P., 2002. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness, Nature, 418-426.

Vercelli, D., 2008. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy, Nat Rev Immunol, 8, 3, 169-82.

Vijverberg, S. J., Koster, E. S., Tavendale, R., Leusink, M., Koenderman, L., Raaijmakers, J. A., Postma, D. S., Koppelman, G. H., Turner, S. W., Mukhopadhyay, S., Tse, S. M., Tantisira, K. G., Hawcutt, D. B., Francis, B., Pirmohamed, M., Pino-Yanes, M., Eng, C., Burchard, E. G., Palmer, C. N. ve Maitland-van der Zee, A. H., 2015. ST13 polymorphisms and their effect on exacerbations in steroid-treated asthmatic children and young adults, Clin Exp Allergy, 45, 1051-9.

Visscher, P. M., Brown, M. A., McCarthy, M. I. ve Yang, J., 2012. Five years of GWAS discovery, Am J Hum Genet, 90, 7-24.

Vos, T., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C., Ezzati, M., Shibuya, K., Salomon, J. A., Abdalla, S., Aboyans, V., Abraham, J., Ackerman, I., Aggarwal, R., Ahn, S. Y., Ali, M. K., Alvarado, M., Anderson, H. R., Anderson, L. M., Andrews, K. G., Atkinson, C., Baddour, L. M., Bahalim, A. N., Barker-Collo, S., Barrero, L. H., Bartels, D. H., Basáñez, M. G., Baxter, A., Bell, M. L., Benjamin, E. J., Bennett, D., Bernabé, E., Bhalla, K., Bhandari, B., Bikbov, B., Bin Abdulhak, A., Birbeck, G., Black, J. A., Blencowe, H., Blore, J. D., Blyth, F., Bolliger, I., Bonaventure, A., Boufous, S., Bourne, R., Boussinesq, M., Braithwaite, T., Brayne, C., Bridgett, L., Brooker, S., Brooks, P., Brugha, T. S., Bryan-Hancock, C., Bucello, C., Buchbinder, R., Buckle, G., Budke, C. M., Burch, M., Burney, P., Burstein, R., Calabria, B., Campbell, B., Canter, C. E., Carabin, H., Carapetis, J., Carmona, L., Cella, C., Charlson, F., Chen, H., Cheng, A. T., Chou, D., Chugh, S. S., Coffeng, L. E., Colan, S. D., Colquhoun, S., Colson, K. E., Condon, J., Connor, M. D., Cooper, L. T., Corriere, M., Cortinovis, M., de Vaccaro, K. C., Couser, W., Cowie, B. C., Criqui, M. H., Cross, M., Dabhadkar, K. C., Dahiya, M., Dahodwala, N., Damsere-Derry, J., Danaei, G., Davis, A., De Leo, D., Degenhardt, L., Dellavalle, R., Delossantos, A., Denenberg, J., Derrett, S., Des Jarlais, D. C., Dharmaratne, S. D., Dherani, M., Diaz-Torne, C., Dolk, H., Dorsey, E. R., Driscoll, T., Duber, H., Ebel, B.,

Edmond, K., Elbaz, A., Ali, S. E., Erskine, H., Erwin, P. J., Espindola, P., Ewoigbokhan, S. E., Farzadfar, F., Feigin, V., Felson, D. T., Ferrari, A., Ferri, C. P., Fèvre, E. M., Finucane, M. M., Flaxman, S., Flood, L., Foreman, K., Forouzanfar, M. H., Fowkes, F. G., Franklin, R., Fransen, M., Freeman, M. K., Gabbe, B. J., Gabriel, S. E., Gakidou, E., Ganatra, H. A., Garcia, B., Gaspari, F., Gillum, R. F., Gmel, G., Gosselin, R., Grainger, R., Groeger, J., Guillemin, F., Gunnell, D., Gupta, R., Haagsma, J., Hagan, H., Halasa, Y. A., Hall, W., Haring, D, Haro, J. M., Harrison, J. E., Havmoeller, R., Hay, R. J., Higashi, H., Hill, C., Hoen, B., Hoffman, H., Hotez, P. J., Hoy, D., Huang, J. J., Ibeanusi, S. E., Jacobsen, K. H., James, S. L., Jarvis, D., Jasrasaria, R., Jayaraman, S., Johns, N., Jonas, J. B., Karthikeyan, G., Kassebaum, N., Kawakami, N., Keren, A., Khoo, J. P., King, C. H., Knowlton, L. M., Kobusingye, O., Koranteng, A., Krishnamurthi, R., Lalloo, R., Laslett, L. L., Lathlean, T., Leasher, J. L., Lee, Y. Y., Leigh, J., Lim, S. S., Limb, E., Lin, J. K., Lipnick, M., Lipshultz, S. E., Liu, W., Loane, M., Ohno, S. L., Lyons, R., Ma, J., Mabweijano, J., MacIntyre, M. F., Malekzadeh, R., Mallinger, L., Manivannan, S., Marcenes, W., March, L., Margolis, D. J., Marks, G. B., Marks, R., Matsumori, A., Matzopoulos, R., Mayosi, B. M., McAnulty, J. H., McDermott, M. M., McGill, N., McGrath, J., Medina-Mora, M. E., Meltzer, M., Mensah, G. A., Merriman, T. R., Meyer, A. C., Miglioli, V., Miller, M., Miller, T. R., Mitchell, P. B., Mocumbi, A. O., Moffitt, T. E., Mokdad, A. A., Monasta, L., Montico, M., Moradi-Lakeh, M., Moran, A., Morawska, L., Mori, R., Murdoch, M. E., Mwaniki, M. K., Naidoo, K., Nair, M. N., Naldi, L., Narayan, K. M., Nelson, P. K., Nelson, R. G., Nevitt, M. C., Newton, C. R., Nolte, S., Norman, P., Norman, R., O'Donnell, M., O'Hanlon, S., Olives, C., Omer, S. B., Ortblad, K., Osborne, R., Ozgediz, D., Page, A., Pahari, B., Pandian, J. D., Rivero, A. P., Patten, S. B., Pearce, N., Padilla, R. P., Perez-Ruiz, F., Perico, N., Pesudovs, K., Phillips, D., Phillips, M. R., Pierce, K., Pion, S., Polanczyk, G. V., Polinder, S., Pope, C. A., Popova, S., Porrini, E., Pourmalek, F., Prince, M., Pullan, R. L., Ramaiah, K. D., Ranganathan, D., Razavi, H., Regan, M., Rehm, J. T., Rein D. B., Remuzzi, G., Richardson, K., Rivara, F. P., Roberts, T., Robinson, C., De Leòn, F. R., Ronfani, L., Room, R., Rosenfeld, L. C., Rushton, L., Sacco, R. L., Saha, S., Sampson, U., Sanchez-Riera, L., Sanman, E., Schwebel, D. C., Scott, J. G., Segui-Gomez, M., Shahraz, S., Shepard, D. S., Shin, H., Shivakoti, R., Singh, D,, Singh, G. M., Singh, J. A., Singleton, J., Sleet, D. A., Sliwa, K., Smith, E., Smith, J. L., Stapelberg, N. J., Steer, A., Steiner, T., Stolk, W. A., Stovner, L. J., Sudfeld, C., Syed, S., Tamburlini, G., Tavakkoli, M., Taylor, H. R., Taylor, J. A., Taylor, W. J., Thomas, B., Thomson, W. M., Thurston, G. D., Tleyjeh, I. M., Tonelli, M., Towbin, J. A., Truelsen, T., Tsilimbaris, M. K., Ubeda, C., Undurraga, E. A., van der Werf, M. J., van Os, J., Vavilala, M. S., Venketasubramanian, N., Wang, M., Wang, W., Watt, K., Weatherall, D. J., Weinstock, M. A., Weintraub, R., Weisskopf, M. G., Weissman, M. M., White, R. A., Whiteford, H., Wiersma, S. T., Wilkinson, J. D., Williams, H. C., Williams, S. R., Witt, E., Wolfe, F., Woolf, A. D., Wulf, S., Yeh, P. H., Zaidi, A. K., Zheng, Z. J., Zonies, D., Lopez, A. D., Murray, C. J., AlMazroa, M. A. ve Memish, Z. A., 2010. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010, Lancet, 380, 2163-2196.

Wang, L., Feng, M., Li, Q., Qiu, C. ve Chen, R., 2019. Advances in nanotechnology and asthma, Annals of Translational Medicine, 7, 8, 180.

Weidinger, S., Gieger, C., Rodriguez, E., Baurecht, H., Mempel, M., Klopp, N., Gohlke, H., Wagenpfeil, S., Ollert, M., Ring, J., Behrendt, H., Heinrich, J., Novak, N., Bieber, T., Krämer, U., Berdel, D., von Berg, A., Bauer, C. P., Herbarth, O., Koletzko, S., Prokisch, H., Mehta, D., Meitinger, T., Depner, M., von Mutius, E., Liang, L., Moffatt, M., Cookson, W., Kabesch, M., Wichmann, H. E. ve Illig, T., 2008. Genome-wide scan on total serum IgE levels identifies fcer1a as novel susceptibility locus, PLoS Genet, 4, e1000166.

Weiland, S. K., Björksten, B., Brunekreef, B., Cookson, W.O.C., von Mutius, E. ve Strachan, D.P., 2004. Phase II of the International Study of Asthma and the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods, Eur Respir J, 24, 406-412.

Weissi, S. T., 2001. Association studies in asthma genetics, Am J Respir Crit Care Med, 164, 2014-2015.

Wenzel, S. E., 2012. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches, Nat Med, 18, 716-25.

White, M. J., Risse-Adams, O., Goddard, P., Contreras, M. G., Adams, J., Hu, D., Eng, C., Oh, S. S., Davis, A., Meade, K., Brigino-Buenaventura, E., LeNoir, M. A., Bibbins-Domingo, K., Pino-Yanes, M. ve Burchard, E. G., 2016. Novel genetic risk factors for asthma in African American children: Precision Medicine and the SAGE II Study, Immunogenetics, 68, 391-400.

Witte, J. S. ve Hoffmann, T. J., 2011. Polygenic Modeling of Genome-Wide Association Studies: An Application to Prostate and Breast Cancer, A Journal of Integrative Biology, 15, 6, 393-398.

Wu, A. C., Lasky-Su, J., Rogers, C. A., Klanderman, B. J. ve Litonjua, A. A., 2010. Fungal exposure modulates the effect of polymorphisms of chitinases on emergency department visits and hospitalizations, Am J Respir Crit Care Med, 182, 884-9.

Yanai, I., Benjamin, H., Shmoish, M., Chalifa-Caspi, V., Shklar, M., Ophir, R., Arren Bar-Even, A., Horn-Saban, S., Safran, M., Domany, E., Lancet, D. ve Shmueli, O., 2005. Genome-wide midrange transcription profiles reveal expression level relationships in human tissue specification, Bioinformatics, 21, 650-9.

Yang, I. A., Savarimuthu, S., Kim, S. T., Holloway, J. W., Bell, S. C. ve Fong, K. M., 2007. Gene environmental interaction in asthma, Curr Opin Allergy Clin Immunol, 7, 75- 82.

Yang, Y. ve Uhlig, S., 2011. The role of sphingolipids in respiratory disease, Ther Adv Res Dis, 5, 5, 325-344.

Yang, I. V., Pedersen, B. S., Liu, A., O'Connor, G. T., Teach, S. J., Kattan, M., Misiak, R. T., Gruchalla, R., Steinbach, S. F., Szefler, S. J., Gill, M. A., Calatroni, A., David, G., Hennessy, C. E., Davidson, E. J., Zhang, W., Gergen, P., Togias, A., Busse, W. W. ve Schwartz, D. A., 2015. DNA methylation and childhood asthma in the inner city, J Allergy Clin Immunol, 136, 69-80.

Yao, C., Joehanes, R., Johnson, A. D., Huan, T., Liu, C., Freedman, J. E., Munson, P. J., Hill, D. E., Vidal, M. ve Levy, D., 2017. Dynamic role of trans regulation of gene expression in relation to complex traits, The American Journal of Human Genetics, 100, 571-580.

Yaroğlu, Y. H., Calıkoğlu, M. ve Gümüş, T. L., 2011. CYP2C19 gene polymorphism may be a risk factor for bronchial asthma, Med Princ Pract, 20, 1, 39-42.

Yılmaz, Ö., 2010. Çocuklarda astım gelişimi için risk faktörleri nelerdir, Çocuk Astım Okulu, 15-18.

Yu, J., Kang, M. J., Kim, B. J., Kwon, J. W., Song, Y. H., Choi, W. A., Shin, Y. J. ve Hong, S. J., 2011. Polymorphisms in GSDMA and GSDMB are associated with asthma susceptibility, atopy and BHR, Pediatr Pulmonol, 46, 7, 701-8.

Zehethofer, N., Bermbach, S., Hagner, S., Garn, H., Müller, J., Goldmann, T., Lindner, B., Schwudke, D. ve König, P., 2015. Lipid analysis of airway epithelial cells for studying respiratory diseases, Chromatographia, 78, 5, 6, 403-13.

Zeyrek, D., Demir, E., Alpman, A., Ozkinay, F., Gulen, F. ve Tanac, R., 2008. Association of interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms in Turkish children with atopic asthma, Allergy Asthma Proc, 29, 5, 468-74.

Zhang, Y., Moffatt, M. F. ve Cookson, W. O., 2012. Genetic and genomic approaches to asthma: new insights for the origins, Curr Opin Pulm Med, 18, 1, 6-13.

Zhang, H., Tong, X., Holloway, J. W., Rezwan, F. I., Lockett, G. A., Patil, V., Ray, M., Everson, T. M., Soto-Ramírez, N., Arshad, S. H., Ewart, S. ve Karmaus, W., 2014. The interplay of DNA methylation over time with Th2 pathway genetic variants on asthma risk and temporal asthma transition, Clin Epigenetics, 6,1, 8.

Zhang, N. Z., Chen, X. J., Mu, Y. H. ve Wang, H., 2018. Identification of differentially expressed genes in childhood asthma, Medicine, 97, 21.

Zhao, C. N., Fan, Y., Huang, J. J., Zhang, H. X., Gao, T., Wang, C., Wang, T. ve Hou, L. F., 2015. The association of GSDMB and ORMDL3 gene polymorphisms with asthma: a meta-analysis, Allergy Asthma Immunol Res, 7, 2, 175-85.

Zhernakova, D. V., Deelen, P., Vermaat, M., van Iterson, M., van Galen, M., Arindrarto, W., van Hof, P., Mei, H., van Dijk, F., Westra, H. J., Bonder, M. J., van Rooij, J., Verkerk, M., Jhamai, P. M., Moed, M., Kielbasa, S. M., Bot, J., Nooren, I., Pool, R., van Dongen, J., Hottenga, J. J., Stehouwer, C. D. A., van der Kallen, C. J. H., Schalkwijk, C. G., Zhernakova, A., Li, Y., Tigchelaar, E. F., Klein, N., Beekman, M., Deelen, J., van Heemst, D., van den Berg, L. H., Hofman, A., Uitterlinden, A. G., van Greevenbroek, M. M. J., Veldink, J. H., Boomsma, D., van Duijn, C. M., Wijmenga, C., Slagboom, P. E., Swertz, M. A., Aaron Isaacs, A., van Meurs, J. B. J., Jansen, R., Heijmans, B. T., Cit Hoen P. A. ve Franke, L., 2017. Identification of context-dependent expression quantitative trait loci in whole blood, Nat Genet, 49, 139-145.

Zhu, G., Whyte, M. K. B., Vestbo, J., Carlsen, K., Carlsen, K. H., Lenney, W., Silverman, M., Helms, P. ve Pillai, S. G., 2008. Interleukin 18 receptor 1 gene polymorphisms are associated with asthma, European Journal of Human Genetics, 16, 1083-1090.

Zimmermann, N., Hershey, G. K., Foster, P. S. ve Rothenberg, M. E., 2003. Chemokines in asthma: cooperative interaction between chemokines and IL-13, The Journal of allergy and clinical immunology, 111, 2, 227-42,43.

URL-1 < https://www.ebi.ac.uk/gwas/ >, Erişim tarihi; 12.07.2019.

URL-2< https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/IL18R1 >, Erişim tarihi; 01.10.2019.

URL-3 < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs3771166 >, Erişim tarihi; 01.10.2019.

URL-4 < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/LA-DQ >, Erişim tarihi; 01.10.2019.

URL-5 < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs9273349 >, Erişim tarihi; 01.10.2019.

URL-6 < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/IL33 >, Erişim tarihi; 01.10.2019.

URL-7 < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1342326 >, Erişim tarihi; 01.10.2019.

URL-8 < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/SMAD3 >, Erişim tarihi; 01.10.2019.

URL-9 < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs744910 >, Erişim tarihi; 01.10.2019.

URL-10 < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/GSDMA >, Erişim tarihi; 01.10.2019.

URL-11 < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs3894194 >, Erişim tarihi; 01.10.2019.

URL-12 < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/L2RB >, Erişim tarihi; 01.10.2019.

URL-13 < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2284033 >, Erişim tarihi; 01.10.2019.

URL-14 < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/RAD50 >,Erişim tarihi; 01.10.2019.

URL-15 < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs6871536 >, Erişim tarihi; 01.10.2019.

URL-16 < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/ORMDL3 >, Erişim tarihi; 01.10.2019.

URL-17 < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/GSDMB >, Erişim tarihi; 01.10.2019.

URL-18 < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2305480 >, Erişim tarihi; 01.10.2019.

URL-19 < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/ > Erişim tarihi; 07.05.2017.

URL-20 < https://github.com/Nealelab/UK_Biobank_GWAS/tree/master/imputed-v2-gwas >, Erişim tarihi; 19.10.2019.

URL-21 < https://github.com/hail-is/hail >, Erişim tarihi; 19.10.2019.

URL-22 < neurogenetics.qimrberghofer.edu.au/matSpD Erişim tarihi; 06.07.2019.

URL-23 < https://gtexportal.org/home/documentPage#staticTextAnalysisMethods >, Erişim tarihi; 21.11.2019.

URL-24 < https://www.genome.gov/10001688/international-hapmap-project > Erişim tarihi; 07.12.2019.

URL-25< https://dice-database.org/genes/AC007278.2#snpchart > Erişim tarihi; 25.06.2020.

EKLER

Ek A. Etik Kurul Raporu.

Ek B. KASP Genotipleme Reaksiyonu Sonuçları.

Ek C. GTEx analiz sonuçları.

Ek D. UK Biyobank verileri PheWAS analiz sonuçları.

Ek A. Etik Kurul Raporu.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocukluk Çağı Astım Etiyoloji ile İlişkisi Genetik Özelliklerin Türk Hastalarda Astım Fenotipine Poligenik Etkisinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2016-059

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	İrfan Baştuğ Cad. Ziraat Mah. Kurtdereli Sok. No:10 Dşkapı/Altındağ - ANKARA
	TELEFON	312 596 98 59
	FAKS	312 347 23 30
	E-POSTA	diskapi.cocuk.eah@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç. Dr. Sefayet BAGİYEVA			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Moleküler Biyoloji ve Genetik			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Aksaray Üniversitesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒		
		Diğer ise belirtiniz			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☐	ULUSLAR ARASI ☐

ASLI GİBİDİR
Nuri DOĞUŞ
Yüksekokul Sekreteri

Etik Kurul Başkan
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fatma DEMİREL
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocukluk Çağı Astım Etiyoloji ile İlişkisi Genetik Özelliklerin Türk Hastalarda Astım Fenotipine Poligenik Etkisinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2016-059

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe [X] İngilizce [ ] Diğer [ ]
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe [X] İngilizce [ ] Diğer [ ]
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe [X] İngilizce [ ] Diğer [ ]
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe [X] İngilizce [ ] Diğer [ ]

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	[ ]	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	[X]	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	[ ]	
	İLAN	[ ]	
	YILLIK BİLDİRİM	[ ]	
	SONUÇ RAPORU	[ ]	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	[ ]	
	DİĞER:	[X]	
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:2016-059**	**Tarih: 06.06.2016**	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	**Prof. Dr. Fatma DEMİREL**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Fatma DEMİREL	Çocuk Endokrinoloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hast. Hem. Onk. E.A.H.	E [ ]	K [■]	E [ ]	H [■]	E [X]	H [ ]	
Prof. Dr. Namuk Yaşar ÖZBEK	Çocuk Hematoloji ve Onkoloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hast. Hem. Onk. E.A.H.	E [■]	K [ ]	E [ ]	H [■]	E [X]	H [ ]	
Prof. Dr. Yavuz SANSOĞLU	Biyoistatistik	Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	E [■]	K [ ]	E [ ]	H [■]	E [ ]	H [ ]	
Prof. Dr. Meltem ÖZGÜNER	Histoloji ve Embriyoloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hast. Hem. Onk. E.A.H.	E [ ]	K [■]	E [ ]	H [■]	E [X]	H [ ]	
Doç. Dr. Suna EMİR	Çocuk Onkoloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hast. Hem. Onk. E.A.H.	E [ ]	K [■]	E [ ]	H [■]	E [ ]	H [ ]	
Doç. Dr. Cahide YILMAZ	Çocuk Nöroloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hast. Hem. Onk. E.A.H.	E [ ]	K [■]	E [ ]	H [■]	E [X]	H [ ]	
Doç. Dr. Umut Selda BAYRAKÇI	Çocuk Nefroloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hast. Hem. Onk. E.A.H.	E [ ]	K [■]	E [ ]	H [■]	E [X]	H [ ]	
Doç. Dr. H. Tuğrul TİRYAKİ	Çocuk Cerrahi	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hast. Hem. Onk. E.A.H.	E [■]	K [ ]	E [ ]	H [■]	E [ ]	H [ ]	
Doç. Dr. Kemal SAYAR	Farmakoloji	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	E [■]	K [ ]	E [ ]	H [■]	E [X]	H [ ]	

Etik Kurul Başkan
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fatma DEMİREL
İmza:

ASLI GİBİDİR
Nuri GÖKSU
Yüksekokul Sekreteri

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocukluk Çağı Astım Etiyoloji ile İlişkisi Genetik Özelliklerin Türk Hastalarda Astım Fenotipine Poligenik Etkisinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2016-059

Doç. Dr. Emine DİBEK MISIRLIOĞLU	Çocuk Alerji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hast. Hem. Onk. E.A.H.	E☐	K■	E☐	H■	E☒	H☐	
Doç. Dr. Nida DİNÇEL	Çocuk Nefroloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hast. Hem. Onk. E.A.H.	E☐	K■	E☐	H■	E☐	H☐	
Uzm. Dr. Ramazan YÜKSEL	Fizyoloji	Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	E■	K☐	E☐	H■	E☒	H☐	
Av. Gökçen Bilge ŞENTÜRK	Avukat	Ankara Barosu	E☐	K■	E☐	H■	E☒	H☐	
Müd. Yrd. Talip KESKİN	Sağlık Kurumları İşletmeciliği	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hast. Hem. Onk. E.A.H.	E■	K☐	E☐	H■	E☒	H☐	

*:Toplantıda Bulunma

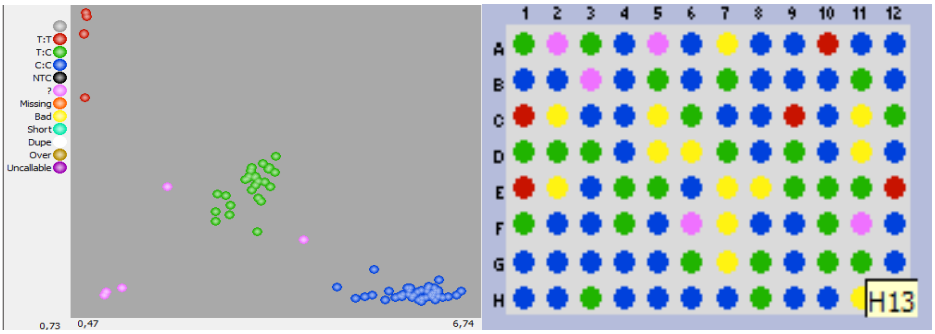
ASLI GİBİDİR
Nur ÇOŞGUN
Yüksekokul Sekreteri

Etik Kurul Başkan
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fatma DEMİREL
İmza:

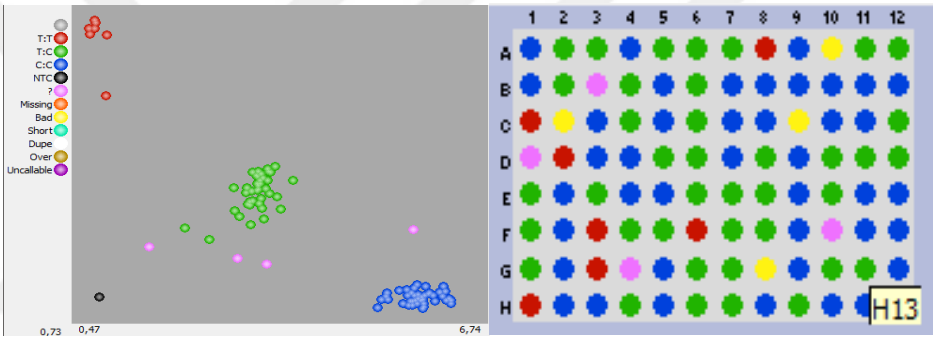
Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Ek B. KASP Genotipleme Reaksiyonu Sonuçları.

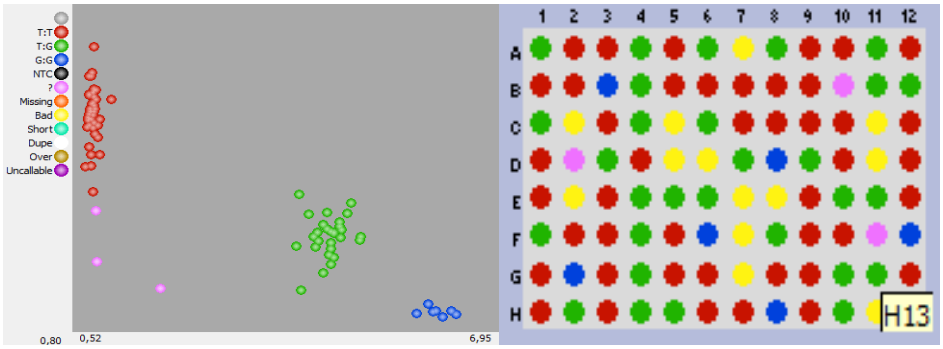
*Vaka ve kontrol örneklere ait KASP reaksiyon sonuçları; çalışılan her genetik özellik için bir PCR plak örneği verilmiştir. Çalışmamızda *ORMDL3/GSDMB* rs2305480, *IL18R1* rs3771166, *IL33* rs1342326, *GSDMA* rs3894194 varyantları için genotipleme işlemi komplementer ipliğe göre gerçekleştirilmiştir.



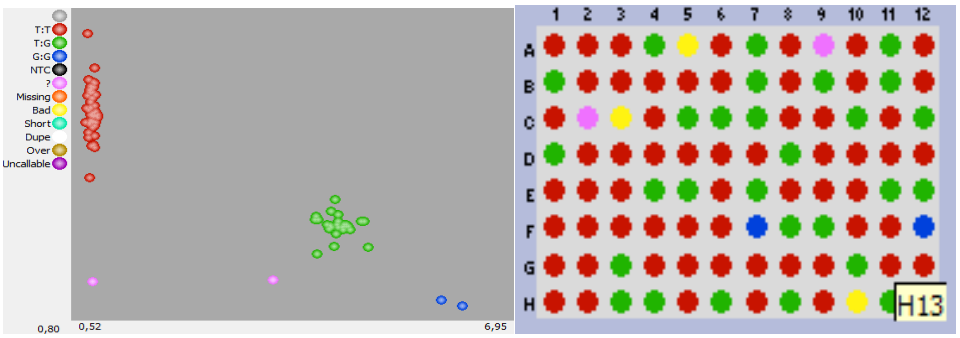
Şekil B.1. PCR plağı 02-vaka; rs3771166 KASP genotipleme sonucu.



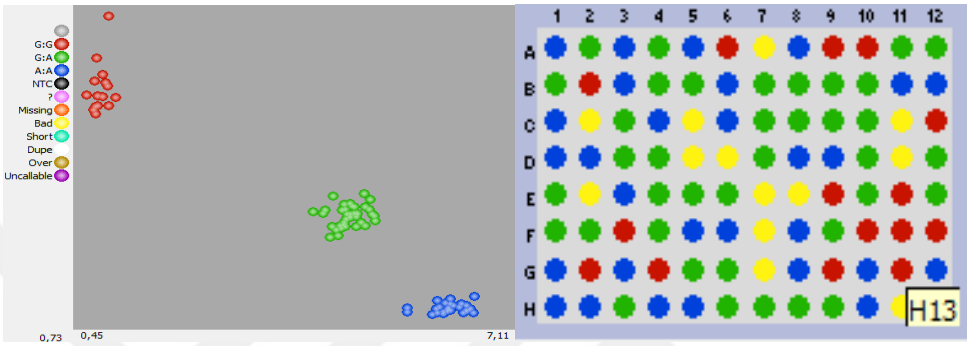
Şekil B.2. PCR plağı 02-kontrol; rs3771166 KASP genotipleme sonucu.



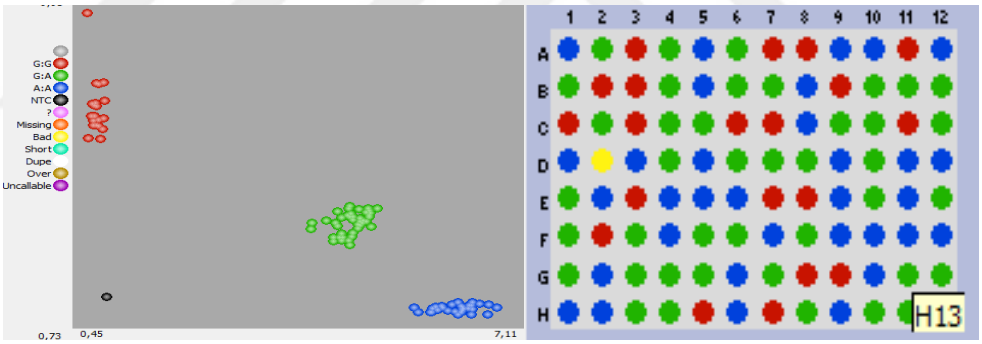
Şekil B.3. PCR plağı 02-vaka; rs1342326 KASP genotipleme sonucu.



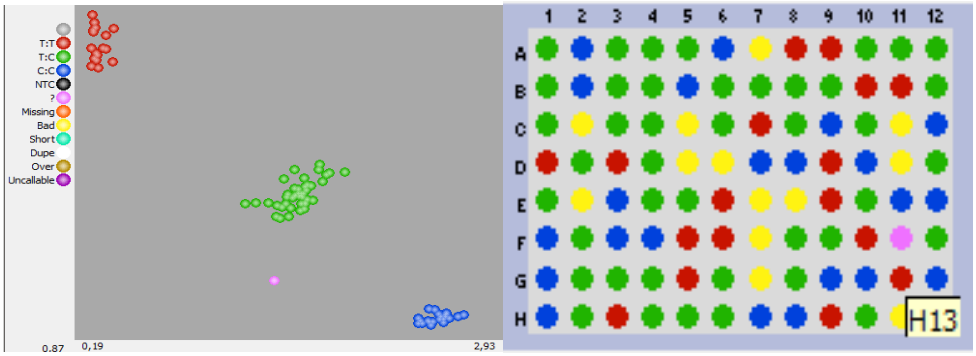
Şekil B.4. PCR plağı 05-kontrol; rs1342326 KASP genotipleme sonucu.



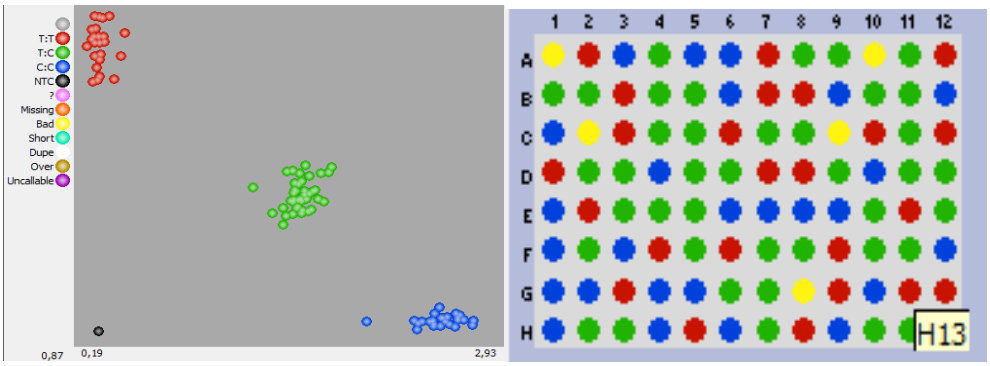
Şekil B.5. PCR plağı 02-vaka; rs744910 KASP genotipleme sonucu.



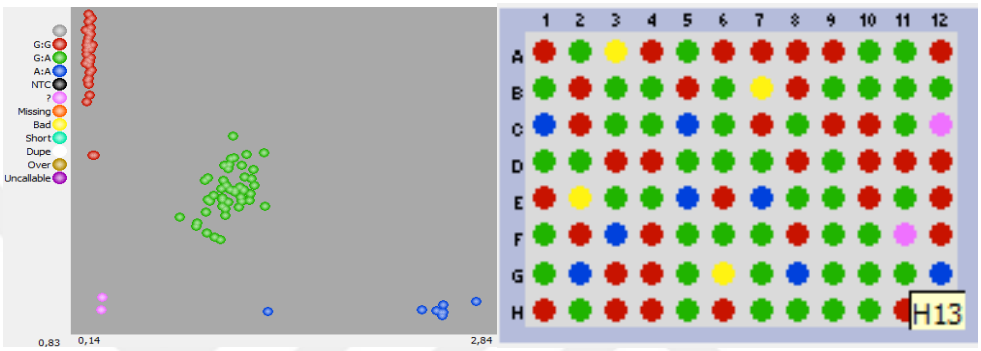
Şekil B.6. PCR plağı 04-kontrol; rs744910 KASP genotipleme sonucu.



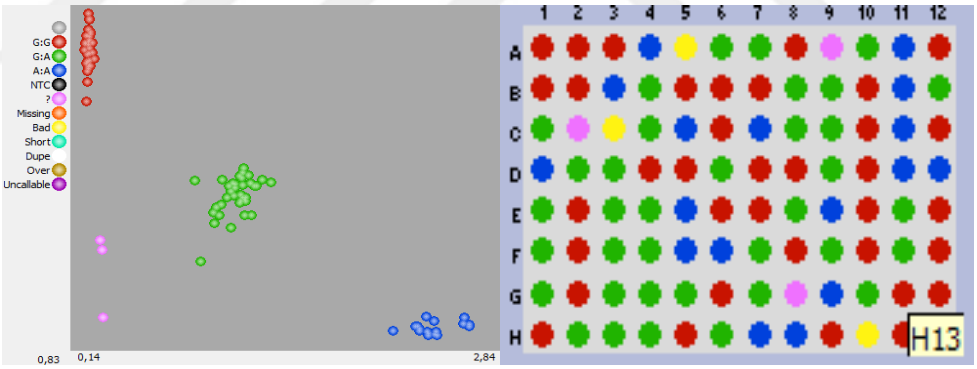
Şekil B.7. PCR plağı 02-vaka; rs3894194 KASP genotipleme sonucu.



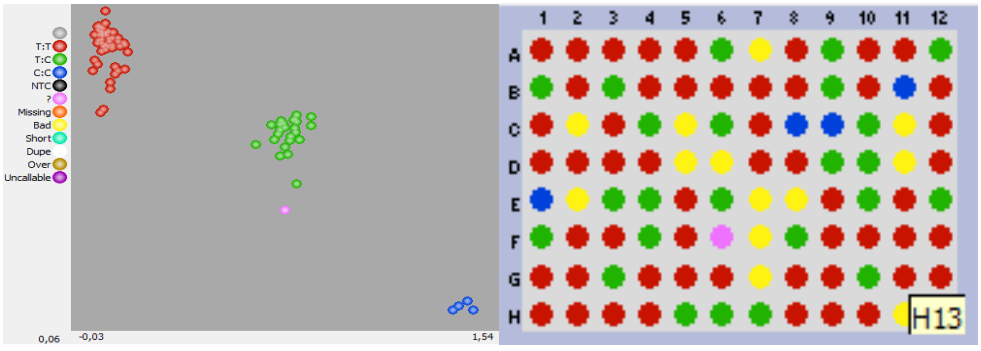
Şekil B.8. PCR plağı 02-kontrol; rs3894194 KASP genotipleme sonucu.



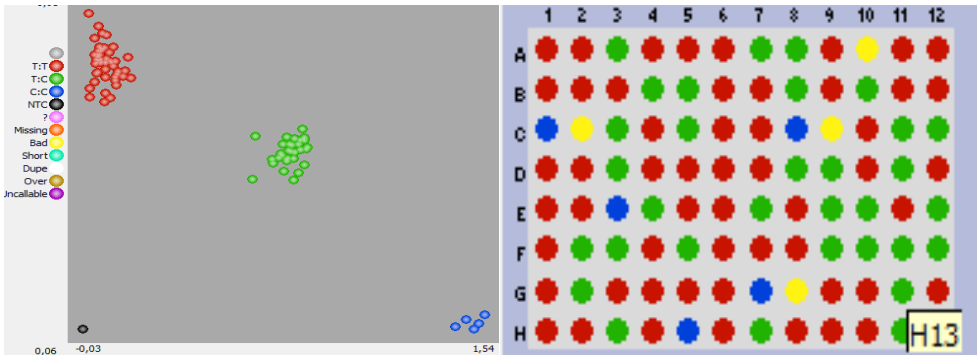
Şekil B.9. PCR plağı 05-vaka; rs2284033 KASP genotipleme sonucu.



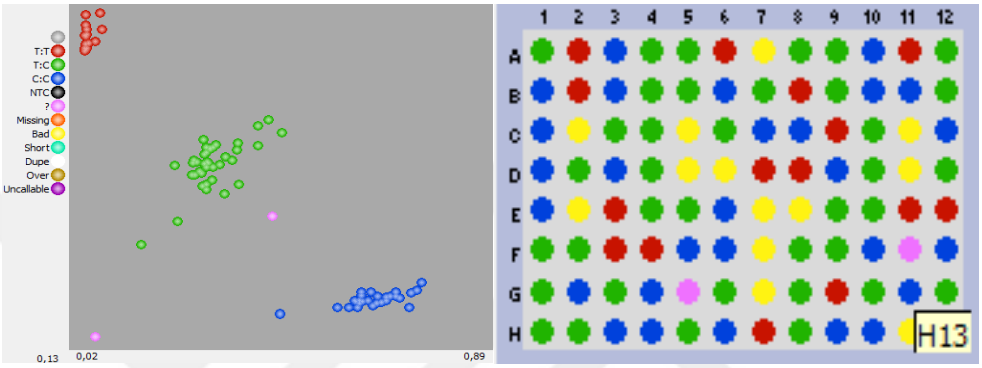
Şekil B.10. PCR plağı 05-kontrol; rs2284033 KASP genotipleme sonucu.



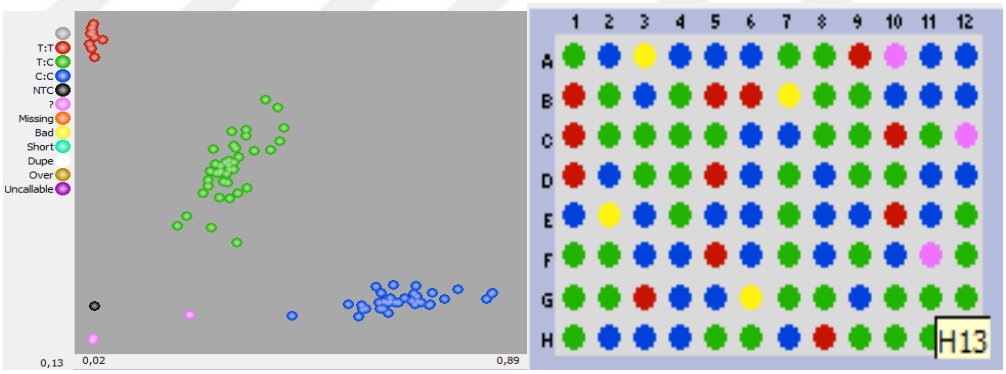
Şekil B.11. PCR plağı 02-vaka; rs6871536 KASP genotipleme sonucu.



Şekil B.12. PCR plağı 02-kontrol; rs6871536 KASP genotipleme sonucu.



Şekil B.13. PCR plağı 02-vaka; rs2305480 KASP genotipleme sonucu.



Şekil B.14. PCR plağı 02-kontrol; rs2305480 KASP genotipleme sonucu.

Ek C. GTEx Analiz Sonuçları.

Çizelge C.1. GTEx analiz sonuçlarına göre gen ifadesini değiştiren genetik özellikler, ilişkili genler ve dokular.

Risk Faktörü	Gen	Doku	NES	P-değeri
ORMDL3/ GSDMB rs2305480	*CACNB1*	Prostat	0.33	0.0000068
	CASC3	Derialtı (subkutan) adipoz doku	-0.12	0.00025
	ERBB2	Kalp (atriyal apendiks)	-0.12	0.0000084
		Deri (alt bacak)	-0.064	0.000049
		Tibial sinir	-0.099	0.00011
		Deri (suprapubik)	-0.077	0.00018
	FBXL20	Transvers kolon	0.16	0.0000033
		Tibial sinir	0.097	0.00025
	GSDMA	Derialtı (subkutan) adipoz doku	0.47	2.10E-18
		Viseral adipoz doku (omentum)	0.47	7.20E-17
		Özofagus (muscularis)	0.48	2.20E-16
		Akciğer	0.44	6.30E-16
		Tibial sinir	0.42	5.40E-14
		Aort	0.42	8.60E-14
		Tibial arter	0.38	1.90E-13
		Meme dokusu	0.47	3.50E-13
		Tiroid	0.35	1.40E-12
		İskelet kası	0.35	5.90E-12
		Sigmoid kolon	0.47	8.90E-12
		Transvers kolon	0.43	3.40E-11
		Özofagus (gastroözofageal bileşke)	0.45	1.50E-10
		Böbreküstü bezi	0.48	1.10E-08
		Kalp (sol ventrikül)	0.38	1.20E-08
		Koroner arter	0.52	2.30E-08
		Mide	0.41	7.60E-08
		Fibroblast hücre kültürü	-0.31	9.60E-08
		Pankreas	0.32	0.0000024
		Deri (alt bacak)	0.066	0.0000032
		Kalp (atriyal apendiks)	0.28	0.000012
	GSDMB	Kan	-0.3	7.10E-54
		Dalak	-0.47	5.40E-25
		Transvers kolon	-0.2	9.70E-18
		İnce bağırsak (terminal ıleum)	-0.28	4.80E-14
		Akciğer	-0.18	5.70E-14
		Mide	-0.14	5.90E-11
		Meme dokusu	0.15	0.000005
		EBV transforme lenfosit hücreleri	-0.33	0.000012
		Derialtı (subkutan) adipoz doku	0.11	0.00014
	IKZF3	Kan	0.07	1.20E-07
	MED24	Tibial arter	0.2	1.80E-07
		İskelet kası	-0.12	0.000012
		Beyin frontal korteksi	-0.25	0.000025
		Aort	0.2	0.000073
		Derialtı (subkutan) adipoz doku	0.15	0.00011
	ORMDL3	Kan	-0.38	4.40E-51
		Dalak	-0.62	5.40E-25
		Akciğer	-0.22	1.20E-16
		EBV transforme lenfosit hücreleri	-0.64	3.20E-14
		Derialtı (subkutan) adipoz doku	0.12	7.50E-10
		Deri (alt bacak)	-0.17	1.20E-09
		İnce bağırsak (terminal ıleum)	-0.29	0.0000039

Çizelge C.1 (devam). GTEx analiz sonuçlarına göre gen ifadesini değiştiren genetik özellikler, ilişkili genler ve dokular.

Risk Faktörü	Gen	Doku	NES	P-değeri
ORMDL3/ GSDMB rs2305480	*ORMDL3*	Özofagus mukozası	-0.120	0.0000042
		Viseral adipoz doku (omentum)	0.083	0.000014
		Meme dokusu	0.110	0.000014
		Fibroblast hücre kültürü	-0.110	0.000026
	PGAP3	Tiroid	-0.190	3.70E-14
		Kalp (sol ventrikül)	-0.200	4.60E-10
		Kalp (atriyal apendiks)	-0.210	3.20E-09
		Pankreas	-0.220	1.70E-08
		Mide	-0.160	9.30E-08
		Transvers kolon	-0.110	2.00E-07
		Akciğer	-0.120	3.20E-07
		Özofagus (muscularis)	-0.120	3.60E-07
		Hipofiz	-0.320	9.10E-07
		Deri (alt bacak)	-0.110	0.0000012
		İskelet kası	-0.100	0.0000029
		İnce bağırsak (terminal ıleum)	-0.150	0.0000099
		Tibial sinir	-0.120	0.00001
		Deri (suprapubik)	-0.090	0.000027
		Aort	-0.120	0.0001
	PNMT	Kalp (atriyal apendiks)	-0.130	0.0000037
		Viseral adipoz doku (omentum)	-0.110	0.00005
		Kalp (sol ventrikül)	-0.140	0.000054
	PPP1R1B	Kalp (atriyal apendiks)	-0.290	6.40E-07
	PSMD3	Fibroblast hücre kültürü	-0.051	0.0000088
		Testis	0.160	0.000013
	STARD3	Fibroblast hücre kültürü	-0.180	6.10E-07
	RP11-387H17.4	Derialtı (subkutan) adipoz doku	0.250	1.20E-09
		Özofagus (gastroözofageal bileşke)	0.320	0.0000019
		Viseral adipoz doku (omentum)	0.220	0.0000022
		İskelet kası	0.190	0.000011
		Tibial sinir	0.240	0.000023
		Tibial arter	0.190	0.000056
		Meme dokusu	0.200	0.000074
	TCAP	İskelet kası	-0.065	0.000055
	ZPBP2	Testis	-0.220	1.20E-22
IL2RB rs2284033	*IL2RB*	Deri (alt bacak)	-0.300	8.60E-16
		Deri (suprapubik)	-0.310	1.20E-13
	ELFN2	Akciğer	0.150	0.000046
	TMPRSS6	Deri (alt bacak)	0.170	0.000079
IL18R1 rs3771166	*AC007278.2*	Kan	0.098	3.00E-07
		Kan	0.300	5.90E-47
		Akciğer	0.280	9.70E-21
		Tiroid	0.350	1.50E-18
		Dalak	0.520	1.30E-17
		Derialtı (subkutan) adipoz doku	0.300	1.90E-14
		Viseral adipoz doku (omentum)	0.230	7.90E-11
		Özofagus mukozası	0.290	1.90E-10
		İnce bağırsak (terminal ıleum)	0.480	3.50E-09
		Meme dokusu	0.200	4.90E-07
		Kalp (atriyal apendiks)	0.250	5.10E-07
		Kalp (sol ventrikül)	0.270	5.10E-07
		İskelet kası	0.230	5.50E-07
		Özofagus (gastroözofageal bileşke)	0.310	8.50E-07

Çizelge C.1 (devam). GTEx analiz sonuçlarına göre gen ifadesini değiştiren genetik özellikler, ilişkili genler ve dokular.

Risk Faktörü	Gen	Doku	NES	P-değeri
IL18R1 rs3771166		Özofagus (muscularis)	0.250	8.90E-07
		Transvers kolon	0.250	0.0000013
		Böbreküstü bezi	0.400	0.0000034
		Prostat	0.320	0.000005
		Tibial sinir	0.240	0.0000079
		Mide	0.230	0.000011
	IL18R1	Deri (suprapubik)	-0.290	8.60E-21
		Deri (alt bacak)	-0.300	1.00E-18
		Tibial sinir	-0.290	7.00E-18
		Tibial arter	-0.190	6.30E-13
		Viseral adipoz doku (omentum)	-0.170	1.00E-11
		Özofagus (muscularis)	-0.190	1.10E-10
		Kan	-0.088	7.80E-10
		Derialtı (subkutan) adipoz doku	-0.160	1.10E-09
		Mide	-0.260	6.00E-09
		Karaciğer	-0.320	1.40E-07
		Meme dokusu	-0.130	1.90E-07
		Kalp (atriyal apendiks)	-0.180	2.70E-07
		Aort	-0.180	3.00E-07
		İskelet kası	-0.140	3.40E-07
		Testis	-0.220	4.60E-07
		Transvers kolon	-0.180	0.0000015
		Pankreas	-0.240	0.0000031
		Özofagus mukozası	-0.130	0.00011
	IL18RAP	Kan	0.150	4.50E-19
		Deri (alt bacak)	-0.240	3.00E-11
		Deri (suprapubik)	-0.210	0.0000012
	SDR42E1P5	Akciğer	-0.230	0.0000026
		Kan	-0.083	0.0002
SMAD3 rs744910	*SMAD3*	Özofagus mukozası	-0.410	4.20E-29
		Tiroid	0.220	3.90E-09
	AAGAB	Özofagus mukozası	0.089	0.000029
		Kan	0.100	0.000049
GSDMA rs3894194	*CASC3*	Meme dokusu	0.170	0.000025
		Derialtı (subkutan) adipoz doku	0.120	0.000062
	FBXL20	Tiroid	-0.100	0.000047
	GRB7	Tiroid	0.091	0.000074
	GSDMA	Derialtı (subkutan) adipoz doku	-0.770	7.00E-57
		Viseral adipoz doku (omentum)	-0.760	3.60E-46
		Tibial sinir	-0.710	2.50E-40
		Özofagus (muscularis)	-0.690	6.10E-34
		Aort	-0.660	1.30E-33
		Akciğer	-0.600	4.50E-33
		Tibial arter	-0.560	6.80E-31
		Transvers kolon	-0.670	3.10E-29
		Tiroid	-0.520	1.00E-28
		Meme dokusu	-0.670	3.00E-26
		İskelet kası	-0.510	9.50E-25
		Özofagus (gastroözofageal bileşke)	-0.660	3.50E-23
		Kalp (atriyal apendiks)	-0.600	5.90E-23
		Kalp (sol ventrikül)	-0.590	1.80E-20
		Sigmoid kolon	-0.600	5.40E-19
		Böbreküstü bezi	-0.670	1.20E-18
		Koroner arter	-0.690	9.60E-16

Çizelge C.1 (devam). GTEx analiz sonuçlarına göre gen ifadesini değiştiren genetik özellikler, ilişkili genler ve dokular.

Risk Faktörü	Gen	Doku	NES	P-değeri
GSDMA rs3894194	*GSDMA*	Mide	-0.600	1.10E-15
		Fibroblast hücre kültürü	0.410	4.90E-14
		Deri (alt bacak)	-0.091	1.90E-11
		Pankreas	-0.420	1.40E-10
		Dalak	-0.500	1.30E-08
		İnce bağırsak (terminal ıleum)	-0.500	1.60E-07
		Deri (suprapubik)	-0.084	0.0000044
		Beyin (substantia nigra)	-0.500	0.000018
		Karaciğer	-0.350	0.000034
		Özofagus mukozası	-0.140	0.000052
	GSDMB	Kan	0.220	3.10E-27
		Akciğer	0.150	2.10E-11
		Dalak	0.320	5.10E-10
		Özofagus mukozası	0.130	5.80E-08
		İnce bağırsak (terminal ıleum)	0.200	0.0000011
		EBV transforme lenfosit hücreleri	0.360	0.000003
		Fibroblast hücre kültürü	0.080	0.000024
		Transvers kolon	0.093	0.000086
	LRRC3C	Testis	-0.320	2.40E-08
	MED24	Tibial sinir	-0.320	1.20E-17
		Tibial arter	-0.270	2.80E-13
		Derialtı (subkutan) adipoz doku	-0.260	2.90E-11
		Aort	-0.310	1.60E-09
		Tiroid	-0.200	5.30E-09
		Özofagus (gastroözofageal bileşke)	-0.280	1.50E-08
		Özofagus (muscularis)	-0.200	2.30E-08
		Testis	-0.280	9.90E-08
		Beyin frontal korteksi	0.290	0.0000011
		Deri (alt bacak)	-0.130	0.0000019
		Yumurtalık	-0.290	0.00001
		Fibroblast hücre kültürü	-0.075	0.000014
		Sigmoid kolon	-0.230	0.000014
		Meme dokusu	-0.190	0.00003
		İskelet kası	0.110	0.000033
		Deri (suprapubik)	-0.130	0.000043
		Kan	-0.061	0.000048
		Dalak	-0.240	0.000063
		Transvers kolon	-0.110	0.00011
	MSL1	Tibial arter	-0.120	0.000084
		Tibial sinir	-0.170	0.00012
	ORMDL3	Kan	0.260	5.40E-21
		Dalak	0.480	1.40E-12
		EBV transforme lenfosit hücreleri	0.610	5.40E-12
		Akciğer	0.160	8.70E-10
		Fibroblast hücre kültürü	0.140	2.30E-09
		Özofagus mukozası	0.130	8.00E-07
		İnce bağırsak (terminal ıleum)	0.300	0.0000029
		Beyin korteksi	0.240	0.000019
		Tiroid	0.120	0.000022
		Aort	0.160	0.000025
		Beyin frontal korteksi	0.220	0.00004
		Deri (alt bacak)	0.110	0.000047
	PGAP3	Tiroid	0.150	1.20E-09

Çizelge C.1 (devam). GTEx analiz sonuçlarına göre gen ifadesini değiştiren genetik özellikler, ilişkili genler ve dokular.

Risk Faktörü	Gen	Doku	NES	P-değeri
GSDMA rs3894194	*PGAP3*	Kalp (sol ventrikül)	0.140	0.000017
	PPP1R1B	Derialtı (subkutan) adipoz doku	0.120	0.00011
	PSMD3	Fibroblast hücre kültürü	0.050	0.0000049
	RP11-387H17.4	Derialtı (subkutan) adipoz doku	-0.260	6.00E-11
		İskelet kası	-0.240	2.40E-08
		Tibial arter	-0.260	4.30E-08
		Tibial sinir	-0.300	4.50E-07
		Meme dokusu	-0.240	0.0000021
		Kalp (atriyal apendiks)	-0.280	0.0000049
		Mide	-0.350	0.0000063
		Tiroid	-0.200	0.000032
		Özofagus (gastroözofageal bileşke)	-0.280	0.000033
		Yumurtalık	-0.330	0.000033
	ZPBP2	Testis	0.150	2.80E-10
RAD50 rs6871536	*RAD50*	Tibial Sinir	-0.180	1.00E-08
		Özofagus mukozası	-0.099	0.00021
		Subkutan adipoz	-0.110	0.00013
		Deri	-0.130	0.000094
		Deri (Güneşe maruz kalan)	-0.100	0.00024
		Tiroid	-0.160	0.000006
	IL13	Testis	-0.140	8.50E-07
		Beyin-serebral hemisfer	-0.450	0.000045
	MIR3936	Yumurtalık	0.490	0.00005
	TH2LCRR	Testis	0.150	0.000056
	AC034220.3	Mide	-0.250	0.0000059
	C5orf56	İskelet kası	0.170	0.000011

Ek D. UK Biyobank Verilerinin PheWAS Analiz Sonuçları.

Çizelge D.1. UK Biyobank verilerinin PheWAS analiz sonuçları.

Gen / rs ID	Krom.	BP	Risk Alleli	Diğer Allel	Fenotip	Bireyler (n)	Beta	P değeri
IL18R1 rs3771166	2	102986222	A	G	Eozinofil yüzdesi	349861	-7.45E-02	2.08E-202
					Eozinofil sayısı	349856	-4.95E-02	3.35E-164
					Doktor tanılı; Pıhtılaşma, Derin Ven Trombozu (DVT), Bronşit, Amfizem, Astım, Rinit, Egzama, Alerji: Hiçbiri	360527	1.73E-02	6.64E-53
					Doktor tanılı; Pıhtılaşma, DVT, Bronşit, Amfizem, Astım, Rinit, Egzama, Alerji: Astım	360527	-1.05E-02	6.45E-42
					Doktor tanılı; Pıhtılaşma, DVT, Bronşit, Amfizem, Astım, Rinit, Egzama, Alerji: Saman Nezlesi, Alerjik Rinit veya Egzama	360527	-1.30E-02	2.95E-37
					Son bir yılda göğüste hırıltı veya ıslık	354523	-9.51E-03	1.16E-21
					Tedavi: Ventolin 100 mikrogram inhaler	361141	-3.57E-03	1.56E-18
					Doktor tanılı Astım	91787	-1.40E-02	3.54E-18
					Tanı almayan Saman Nezlesi /Alerjik Rinit	361141	-4.71E-03	6.04E-17
					Doktor tanılı Saman Nezlesi veya Alerjik Rinit	91787	-1.60E-02	2.21E-15
					Astım tanı yaşı	36955	4.77E-02	2.30E-11
					Nazal polip	361194	-1.09E-03	1.29E-08
					Eozinofilik Astım	361194	-1.04E-03	8.03E-08
					Tedavi: Becotide 50 inhaler	361141	-9.57E-04	4.28E-07
					Tedavi: Seretide 50 evohaler	361141	-1.32E-03	4.75E-07
RAD50 rs6871536	5	131969874	C	T	Eozinofil yüzdesi	349861	8.13E-02	3.63E-158
					Eozinofil sayısı	349856	5.58E-02	1.92E-136
					Doktor tanılı; Pıhtılaşma, DVT, Bronşit, Amfizem, Astım, Rinit, Egzama, Alerji: Astım	360527	1.03E-02	5.92E-27
					Tanı almayan Astım	361141	1.01E-02	5.26E-26
					Doktor tanılı; Pıhtılaşma, DVT, Bronşit, Amfizem, Astım, Rinit, Egzama, Alerji: Hiçbiri	360527	-1.28E-02	5.54E-20
					Doktor tanılı; Pıhtılaşma, DVT, Bronşit, Amfizem, Astım, Rinit, Egzama, Alerji: Saman Nezlesi, Alerjik Rinit veya Egzama	360527	7.94E-03	2.83E-10

Çizelge D.1 (devam). UK Biyobank verilerinin PheWAS analiz sonuçları.

Gen / rs ID	Krom.	BP	Risk Alleli	Diğer Allel	Fenotip	Bireyler (n)	Beta	P değeri
RAD50 rs6871536	5	131969874	C	T	Nötrofil yüzdesi	349861	-1.84E-02	1.25E-09
					Doktor tanılı Astım	91787	1.09E-02	3.16E-08
					Son bir yılda göğüste hırıltı veya ıslık	354523	6.77E-03	3.65E-08
					Tedavi: Ventolin 100 mikrogram inhaler	361141	2.68E-03	9.05E-08
IL33 rs1342326	9	6190076	C	A	Eozinofil yüzdesi	349861	9.75E-02	7.75E-203
					Eozinofil sayısı	349856	6.25E-02	2.76E-153
					Tanı almayan Astım	361141	1.55E-02	3.00E-52
					Doktor tanılı; Pıhtılaşma, DVT, Bronşit, Amfizem, Astım, Rinit, Egzama, Alerji: Astım	360527	1.54E-02	6.57E-52
					Doktor tanılı; Pıhtılaşma, Derin Ven Trombozu (DVT), Bronşit, Amfizem, Astım, Rinit, Egzama, Alerji: Hiçbiri	360527	-1.96E-02	5.58E-40
					Son bir yılda göğüste hırıltı veya ıslık fenotipi görülmek	354523	1.36E-02	1.45E-25
					Doktor tanılı Astım	91787	2.07E-02	5.22E-23
					Doktor tanılı; Pıhtılaşma, DVT, Bronşit, Amfizem, Astım, Rinit, Egzama, Alerji: Saman Nezlesi, Alerjik Rinit veya Egzama	360527	1.27E-02	1.46E-21
					Tedavi: Ventolin 100 mikrogram inhaler	361141	4.68E-03	1.08E-18
					Astım tanı yaşı	36955	-7.00E-02	2.59E-15
					Nazal polip	361194	1.75E-03	2.85E-12
					Eozinofilik Astım	361194	1.75E-03	4.60E-12
					Tanı almayan Saman Nezlesi / Alerjik Rinit	361141	5.03E-03	8.11E-12
					Tedavi: Becotide 50 inhaler	361141	1.59E-03	1.28E-10
					Nazal polip	361141	1.31E-03	4.31E-10
					Doktor tanılı Saman Nezlesi veya Alerjik Rinit	91787	1.63E-02	5.28E-10
					Tedavi: Flixonase 50 mikrogram sulu burun spreyi	361141	1.10E-03	3.31E-08
					İş döneminde solunum problemleri: Evet	91149	8.66E-03	1.39E-07
					Solunum problemi nedeni ile işten ayrılma: Hayır	91149	7.47E-03	5.35E-07
					Tedavi: Seretide 50 evohaler	361141	1.85E-03	7.46E-08
SMAD3 rs744910	15	67446785	A	G	Eozinofil yüzdesi	349861	-2.45E-02	7.32E-25
					Doktor tanılı; Pıhtılaşma, Derin Ven Trombozu (DVT), Bronşit, Amfizem, Astım, Rinit, Egzama, Alerji: Hiçbiri	360527	1.02E-02	1.90E-20

Çizelge D.1 (devam). UK Biyobank verilerinin PheWAS analiz sonuçları.

Gen / rs ID	Krom.	BP	Risk Alleli	Diğer Allel	Fenotip	Bireyler (n)	Beta	P değeri
					Eozinofil sayısı	349856	-1.53E-02	4.18E-18
					Doktor tanılı; Pıhtılaşma, DVT, Bronşit, Amfizem, Astım, Rinit, Egzama, Alerji: Saman Nezlesi, Alerjik Rinit veya Egzama	360527	-8.21E-03	9.50E-17
					Doktor tanılı; Pıhtılaşma, DVT, Bronşit, Amfizem, Astım, Rinit, Egzama, Alerji: Astım	360527	-5.21E-03	4.75E-12
					Tanı almayan Astım	361141	-5.06E-03	2.07E-11
					Kornea direnç faktörü (sol)	76510	2.68E-02	1.48E-07
ORMDL3/ GSDMB rs2305480	17	38062196	A	G	Nötrofil sayısı	349856	-6.21E-02	5.20E-150
					Beyaz kan hücre (Lökosit) sayısı	350470	-5.93E-02	9.37E-137
					Monosit yüzdesi	349861	3.92E-02	2.24E-64
					Astım tanı yaşı	36955	1.04E-01	8.88E-53
					Nötrofil yüzdesi	349861	-3.62E-02	2.57E-52
					Tanı almayan Astım	361141	-1.12E-02	4.11E-50
					Doktor tanılı; Pıhtılaşma, DVT, Bronşit, Amfizem, Astım, Rinit, Egzama, Alerji: Astım	360527	-1.10E-02	3.43E-48
					Lenfosit sayısı	349856	-2.65E-02	7.57E-29
					Lenfosit yüzdesi	349861	2.52E-02	1.01E-26
					Doktor tanılı; Pıhtılaşma, Derin Ven Trombozu (DVT), Bronşit, Amfizem, Astım, Rinit, Egzama, Alerji: Hiçbiri	360527	1.10E-02	1.86E-23
					Eozinofil yüzdesi	349861	2.22E-02	1.24E-20
					Doktor tanılı Astım	91787	-1.29E-02	1.62E-16
					Astımda tanı yaşı	11717	9.44E-02	2.68E-14
					Tedavi: Ventolin 100 mikrogram inhaler	361141	-3.00E-03	2.87E-14
					Ortalama retikülosit hacmi	344728	1.37E-02	1.18E-08
					Doktor tanılı; Pıhtılaşma, DVT, Bronşit, Amfizem, Astım, Rinit, Egzama, Alerji: Saman Nezlesi, Alerjik Rinit veya Egzama	360527	-5.64E-03	1.19E-08
					Son bir yılda göğüste hırıltı veya ıslık	354523	-6.15E-03	1.83E-10
					Ağız / diş problemleri: Ağız ülseri	359841	3.62E-03	4.01E-07
					Menopoz yaşı (son adet dönemi)	111593	2.04E-02	5.74E-07

Çizelge D.1 (devam). UK Biyobank verilerinin PheWAS analiz sonuçları.

Gen / rs ID	Krom.	BP	Risk Alleli	Diğer Allel	Fenotip	Bireyler (n)	Beta	P değeri
GSDMA rs3894194	17	38121993	A	G	Nötrofil sayısı	349856	7.15E-02	4.26E-197
					Beyaz kan hücre (Lökosit) sayısı	350470	6.66E-02	8.53E-171
					Nötrofil yüzdesi	349861	4.52E-02	4.44E-80
					Monosit yüzdesi	349861	-4.25E-02	7.36E-75
					Lenfosit yüzdesi	349861	-3.78E-02	1.47E-57
					Tanı almayan Astım	361141	8.87E-03	1.05E-31
					Doktor tanılı; Pıhtılaşma, DVT, Bronşit, Amfizem, Astım, Rinit, Egzama, Alerji: Astım	360527	8.71E-03	9.56E-31
					Astım tanı yaşı	36955	-6.98E-02	1.17E-24
					Doktor tanılı; Pıhtılaşma, Derin Ven Trombozu (DVT), Bronşit, Amfizem, Astım, Rinit, Egzama, Alerji: Hiçbiri	360527	-1.06E-02	5.84E-22
					Lenfosit sayısı	349856	2.21E-02	2.16E-20
					Doktor tanılı; Pıhtılaşma, DVT, Bronşit, Amfizem, Astım, Rinit, Egzama, Alerji: Saman Nezlesi, Alerjik Rinit veya Egzama	360527	6.48E-03	6.33E-11
					Son bir yılda göğüste hırıltı veya ıslık	354523	5.68E-03	4.42E-09
					Eozinofil sayısı	349856	1.03E-02	6.49E-09
					Bazofil sayısı	349856	1.17E-02	7.28E-09
					Tedavi: Ventolin 100 mikrogram inhaler	361141	2.24E-03	1.42E-08
					Doktor tanılı Astım	91787	8.74E-03	2.27E-08
					Kol empedansı (sağ)	354792	9.17E-03	3.86E-08
					Yiyeceklere tuz ilavesi	360954	1.05E-02	1.56E-07
					Astım tanı yaşı	11717	-6.37E-02	2.93E-07
IL2RB rs2284033	22	37534034	A	G	Eozinofil yüzdesi	349861	-2.30E-02	1.07E-21
					Eozinofil sayısı	349856	-1.62E-02	5.98E-20

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Nazente ATÇEKEN

Adres : Taşpazar mah. 842 sok. Şahin sitesi C blok No 1 Merkez / AKSARAY

E-posta adresi : biyolog_nazente@hotmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ (Kurum ve Yıl)

Lisans : Erciyes Üniversitesi, Biyoloji Bölümü 2004-2008

Yüksek Lisans : Aksaray Üniversitesi, Biyoloji Bölümü 2010-2013

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLERİ

1. Erciyes Üniversitesi GENKÖK / 1 ay Eğitim
2. TBD Uluslararası Biyokimya Kongresi 2018/ Teoriden Pratiğe miRNA Kursu (26-30 Ekim 2018)

TEZDEN ÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER

Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayınlanan Makaleler

1. Karaca, M., Atçeken, N., Karaca, Ş., Civelek, E., Şekerel, B. E., Polimanti, R. Phenotypic and molecular characterization of risk loci associated with asthma and lung function, Allergy, Asthma and Immunology Research, Accepted 27 April 2020, Sep, 2020, 12, 5, 806-820, Published online May 11, 2020, https://doi.org/10.4168/aair.2020.12.5.806, (SCI),

Kongrelerde Sunulan Makaleler

1. Atçeken, N., Karaca, Ş., Karaca, M., Civelek, E., Şekerel, B. E., Polimanti, R., ‘’Sıngle-Varıant Analysıs And Polıgenıc Rısc Score Of Genetıc Traıts Assocıated Wıth Wheezıng Fenotype’’ Turkish Journey of Biochemistry, 2018, (44). (Özet)

2. Atçeken, N., Karaca, Ş., Karaca, M., Civelek, E., Şekerel, B. E., Polimanti, R., ‘’Analysıs Of Some Genetıc Rısk Alleles Assocıatıon Wıth Asthma Phenotype’’ Turkish Journey of Biochemistry, 2018, (44), (Özet).