



Th2 Üzerinde Eksprese Olan Kemoatraktan Reseptör Homoloğu Gen Polimorfizminin Çocukluk Çağı Atopik Astımındaki Rolü

The Role of Chemoattractant Receptor Homologous Molecule Expressed On Th2 Gene Polymorphism in the Childhood Age Atopic Asthma

Mevlüt SALİM¹ , Sinem GÜVEN ÖNEL¹ , Mutlu YÜKSEK² 

¹ Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

² Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Mevlüt Salim 0000-0002-8335-3578, Sinem Güven Önel 0000-0002-6516-460X, Mutlu Yüksek 0000-0002-3835-3149

Bu makaleye yapılacak atıf: Salim M, Güven Önel S, Yüksek M. Th2 Üzerinde Eksprese Olan Kemoatraktan Reseptör Homoloğu Gen Polimorfizminin Çocukluk Çağı Atopik Astımındaki Rolü. 2020;4(3):128-133.

Sorumlu Yazar

Sinem GÜVEN ÖNEL

E-posta

snmgvn@hotmail.com

Geliş Tarihi

20.08.2020

Revizyon Tarihi

23.11.2020

Kabul Tarihi

26.11.2020

ÖZ

Amaç: Atopik hastalıkların patogeneğinde önemli yeri olan sitokinlerin sekresyonunda, Th2 üzerinde eksprese olan kemoatraktan reseptör homoloğu (TEKRH) (chemoattractant receptor homologous molecule expressed on Th2 - CRTH2) gibi prostaglandin reseptörünün ekspresyonu kritik öneme sahiptir. Çalışmamızda Türk çocuklarındaki astım ile TEKRH gen (G1544C, A1651G) polimorfizmi arasındaki ilişki ve olası tedavi olasılıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Zonguldak BEÜN Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji polikliniğine başvuran, 2-16 yaş arası astım hastası 143 çocuk çalışma; 16-55 yaş arası alerjik yakınması ve ailesel öyküsü olmayan 100 sağlıklı yetişkin kontrol grubu olarak belirlendi. Gruplar TEKRH gen (G1544C, A1651G) polimorfizmi açısından incelendi. Periferik kandan alınan örnekler Magrev® Whole Blood Genomic DNA Extraction Kiti kullanılarak yapılan izolasyonu takiben DNA dizi analizi yöntemi kullanıldı.

Bulgular: Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama yaşları sırasıyla 8±3,5 ve 30±6,9 yıldır. Hastaların TEKRH G1544C gen polimorfizmleri incelendiğinde 48'inin (%33,6) C/G, 13'ünün (%9,1) C/C, 82'sinin (%57,3) G/G; A1651G gen polimorfizminin açısından bakıldığında 45'inin G/A(%31,5), 6'sının (%4,2) G/G ve 92'sinin (%64,3) A/A genotipinde olduğu saptandı. Kontrol grubu G1544C polimorfizmi için değerlendirildiğinde 44'ünün (%44) C/G, 11'inin (%11) C/C ve 45'inin G/G; A1651G gen polimorfizmi açısından 26'sının (%26) G/A, 3'ünün (%3) G/G ve 71'inin(%71) A/A genotipinde olduğu saptandı. Grupların, genotip frekansları, aile öyküsü, ağırlık derecesi ve astım kontrol düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Gruplar arasında tek fark eşlik eden atopinin TEKRH G1544C GG polimorfizminde daha sık görülmesi olarak saptandı.

Sonuç: Gruplar arasında TEKRH gen polimorfizmi açısından fark saptanmamıştır. Sonuçlar Türk çocuklarında TEKRH gen polimorfizmlerinin astıma yatkınlık açısından risk faktörü taşımadığını düşündürmektedir. Çalışma bize, son dönemde geliştirilen tedavide kullanılabileceği belirtilen TEKRH antagonistlerinin Türk çocukları için uygun tedavi seçeneği olduğuna ilişkin güçlü bilimsel kanıtlar sunmamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Astım, Çocuk, TEKRH, Polimorfizm

ABSTRACT

Aim: In the secretion of cytokines, which have an important role in the pathogenesis of atopic diseases, the expression of the prostaglandin receptor, such as the chemoattractant receptor homologous molecule expressed on Th2 - (CRTH2), is critical. In our study, it was aimed to evaluate the relationship between asthma and CRTH2 gene (G1544C, A1651G) polymorphism in Turkish children and treatment possibilities with CRTH2 antagonists.

Material and Methods: A group of 143 children, between the ages of 2-16 with asthma, who applied to the Zonguldak BEÜN Faculty of Medicine Hospital Pediatric Allergy and Immunology outpatient clinic designated as a study group, and 100 healthy adults without a history of atopy as a control group. Both groups were analyzed for the CRTH2 gene (G1544C, A1651G) polymorphism. Blood samples were taken from both groups, and their DNA was isolated and stored at -20 ° C cabinet. DNA isolation was done using Magrev® Whole Blood Genomic DNA Extraction Kit and DNA sequence analysis method following DNA isolation from peripheral blood.

Results: The study and control groups consisted of 143 patients (82 males/61 females) and 100 participants (36 males/64 females), with a mean age of $8\pm 3,5$ and $30\pm 6,9$ years, respectively. When the results of CRTH2 G1544C gene polymorphism of the patients in the patient group were examined; 48 (%33,6) patients were heterozygous (C/G), 13 (%9,1) were homozygous (C/C) and 82 (%57,3) patients were normal (G/G) genotype. The results for CRTH2 A1651G gene polymorphism of the patient group are examined; 45 (%31,5) patients were heterozygous (G/A), 6 (%4,2) patients were homozygous (G/G) and 92 (%64,3) patients were normal (A/A) genotype. When the control group was evaluated for CRTH2 G1544C polymorphism, 44 (%44) cases were heterozygous (C/G), 11 (%11) were homozygous (C/C) and 45 (%45) cases were normal (G/G) genotype. The results of the CRTH2 A1651G gene polymorphism were examined in the control group, normal (A/A) genotype was detected in 71 (%71) cases, heterozygous (G/A) 26 (%26) and homozygous (G/G) was 3 (%3) cases. Individuals in both groups were compared, there was no statistically significant difference in gene polymorphism, allele distribution, family history as well as asthma severity and asthma control levels in both groups the difference was found to be statistically insignificant. The only statistical difference between the groups was that accompanying atopy was more common in CRTH2 G1544C GG polymorphism.

Conclusion: There was no difference between the groups in terms of CRTH2 gene polymorphism. These results suggest that CRTH2 gene polymorphisms are not a strong effect on the pathogenesis of allergic asthma and genetic risk factor susceptibility to asthma in Turkish children. Also, the results of our study did not provide us strong scientific evidence that CRTH2 antagonist drugs, which have been tried to be developed for asthma therapy, would not be a suitable treatment option for Turkish children. However, we consider, studies which are also included in cytokines are needed to better understand the relation between CRTH2 and asthma with larger groups.

Key Words: Asthma, Children, CRTH2, Polymorphism

GİRİŞ

Astım tüm ülkelerde yaygın olarak görülen öksürük, hışıltı, nefes darlığı ve göğüste sıkışma hissi ile karakterize, semptomların genellikle egzersiz, alerjenler, iritan maddeler, hava değişikliği ve viral enfeksiyonlarla tetiklendiği, şiddeti ve yoğunluğu zamanla değişkenlik gösteren kronik havayolu hastalığıdır. Astımın dünya çapında 300 milyondan fazla kişiyi etkilediği bilinmektedir. Çocuklarda hastaneye en sık başvuru ve yatış nedenidir (1). Astım kliniği ve fenotipi değişken olup, yaş, cinsiyet, genetik zemin ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir (2). Bu kadar sık görülmesine karşın fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır.

Th2 üzerinde eksprese olan kemoatraktan reseptör homoloğu geninin astım patogenezinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. CD4+ Th2 lenfositlerin salgıladığı sitokinlerin başlattığı enflamasyonun PDG2 ve TEKRH'ye bağlı olduğu gösterilmiştir (3). Ayrıca TEKRH ile alerjik astım arasında güçlü bir ilişki olduğunun ve

bunun sebebinin TEKRH'nin artmış ekspresyonundan kaynaklı dolaşımdaki eozinofillerin ve Th2 sitokin üretiminin daha fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. PGD2, TEKRH vasıtasıyla eozinofiller, bazofiller ve tip 2 sitotoksik CD8+T lenfositlerde kemotaktik aktiviteyi indüktörler. Astımlı kişilerde antijen yüklemesini takiben bronkoalveolar lavaj sıvısında (BAL) önemli ölçüde artmış PGD2 düzeyleri görülmüştür (4). Kötü kontrolü-ağır astımlı hastalarda PDG2- TEKRH yolunun daha aktif olduğu, aynı zamanda BAL sıvısında PDG2'nin daha çok arttığı gösterilmiştir (5).

Çalışmamızda kronik enflamatuvar bir hastalık olan astım ve TEKRH geni arasındaki ilişkiyi çocuk hastalarda değerlendirmeyi amaçladık. Daha önce Türkiye'de astımlı çocuk hastalarda böyle bir çalışmaya rastlamadık. TEKRH gen polimorfizmi ve astım ağırlığına göre hasta popülasyonu belirleyerek, bu hastaların tedavilerine alternatif ilaçların olup olmadığını öğrenmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Zonguldak ve çevre illerinden Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji polikliniğine başvuran, 2-16 yaş arası doktor tanılı astımı olan 143 çocuk çalışma grubu olarak; 16-55 yaş arası alerjik yakınması ve ailede atopi öyküsü olmayan sağlıklı 100 yetişkin de kontrol grubu olarak planlandı. Çalışmaya alınan tüm ailelere ve kontrol grubundaki yetişkinlere Helsinki Deklarasyonu uyarınca çalışma ile ilgili gerekli açıklamalar yapılarak aydınlatılmış onam formu alındı. Astım dışı sistemik ve kronik hastalığı olan çocuklar çalışmaya dâhil edilmedi. Kontrol grubundaki bireylerin atopik olmadığını desteklemek amacıyla deri prick testi uygulandı ve pozitif sonuç verenler çalışmaya dâhil edilmedi. Epidermal prick test paneli ev tozu akarları, yabancı ot karışımı, tahıl polenleri, ağaç poleni karışımı, küf, kedi, köpek tüyü gibi standart alerjen ekstraktlarından (Allergopharma prick test solusyonları) oluşmaktaydı. Her iki gruptaki çocuk ve yetişkinlerden kan örneği alınıp DNA'ları izole edilerek -20°C dolapta saklandı. DNA izolasyonu Magrev® Whole Blood Genomic DNA Extraction Kiti ve periferik kandan DNA izolasyonunu takiben DNA dizi analizi yöntemi kullanılarak yapıldı. Elde edilen DNA'lar DNA dizi analizi cihazına yerleştirilmiş (CEQ8000XL, Beckman Coulter, ABD) ve cihazın bağlı bulunduğu bilgisayar aracılığı ile sonuçlar pikler şeklinde görüntülendi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri R 3.2.3. paket programında yapıldı. Çalışmada yer alan kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde ile sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle verildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arası

karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi kullanıldı. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Demografik Bilgiler

Çalışma grubunu oluşturan 143 astımlı çocuğun yaşları 2-16 yıl arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması 8±3,5 yıldı. Bu grup 61 (%42,6) kız, 82 (%57,3) erkekten oluşmaktaydı. Kontrol grubundaki 100 yetişkinin yaşları 16-55 yıl arasında değişmekte, yaş ortalaması 30±6,9 yıl ve 64'ü (%64) kadın, 36'sı (%36) erkek idi.

Deri Prick Testi Verileri

Çalışmaya alınan hastaların tümünün deri prick testi sonuçlarında en az bir alerjene karşı pozitiflik mevcuttu. Deri prick testi pozitif olanların duyarlı oldukları alerjen özellikleri (mite karışımı, yabancı ot karışımı, ağaç karışımı, hayvan epiteli, besin ve latex) Tablo 1'de gösterilmiştir.

Her İki Gruptaki Bireylerin Gen Polimorfizmleri Açısından Karşılaştırılması

Hasta grubundaki bireylerin G1544C için gen polimorfizm sonuçlarına bakıldığında 48 hastada (%33,6) heterozigot (C/G), 13 hastada (%9,1) homozigot (C/C), 82 hastada (%57,3) normal (G/G) genotip saptanmıştır. Kontrol grubundaki bireylerin gen polimorfizm sonuçlarına bakıldığında 44 olguda (%44) heterozigot (C/G), 11 olguda (%11) homozigot (C/C), 45 olguda (%45) normal (G/G) genotip saptanmıştır. Her iki gruptaki bireyler, G1544C gen polimorfizmi açısından karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Tablo 1. Hastaların Deri Prick Testi Verileri

Deri testi	Hasta (n=143)		Hasta (n=143)
Mite karışımı (DF, DP)*	139	Cockroach	1
12 ot karışımı**	11	Aspergillus	1
Epidermal karışım (kedi, köpek)	10	Süt	3
Ağaç karışımı***	6	Candida mix	2
Kavak	1	Mold mix	1
Çam	1	Latex	1

*DP: Dermatophagoides pteronyssinus, DF: Dermatophagoides farinae **Parmak otu, delice otu, kelp kuyruğu, salkım otu, tatlı ilkbahar otu, yulaf, yabancı yulaf, çayır yumağı, soğuk iklim çimi, holcus lanatus, cynodor, daactylon, bronus***Kızılbaş, fındık ağacı, kavak, çam, söğüt ağacı

Hasta grubundaki bireylerin A1651G için gen polimorfizm sonuçlarına bakıldığında 45 hastada (%31,5) heterozigot (G/A), 6 hastada (%4,2) homozigot (G/G), 92 hastada (%64,3) normal (A/A) genotip saptanmıştır. Kontrol grubundaki bireylerin gen polimorfizm sonuçlarına bakıldığında 26 olguda (%26) heterozigot (G/A), 3 olguda (%3) homozigot (G/G), 71 olguda (%71) normal (A/A) genotip saptanmıştır. Her iki gruptaki bireyler, A1651G gen polimorfizmi açısından karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Gruplar cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 2).

Hasta grubu ailede atopi yönünden karşılaştırıldığında gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamış, eşlik eden atopinin TERKH G1544C GG grubunda daha sık görüldüğü saptanmıştır (Tablo 3).

Hasta grubu astım şiddet ve kontrol derecelerine göre gen polimorfizmi açısından değerlendirildiğinde, farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4).

TARTIŞMA

Astım, değişik uyaranlara karşı hava yolu duyarlılığında artış ve tekrarlayan geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Astımın oluşumunda genetik ve çevresel faktörlerin rolü önemlidir. Şu ana kadar yapılmış ve hâlen yapılmakta olan yoğun araştırmalara rağmen patogeneze tam olarak aydınlatılmadığı için yeni moleküller/reseptörler üzerinde çalışmalar umutla sürmektedir. Bu yeniliklerden bir tanesi de astım patogenezinde önemli rol oynayan PGD2 reseptörü olan TEKRH'dir. Kagawa S. ve ark. kronik astımlı fareler üzerinde yapmış olduğu çalışma PGD2 aktivitesine aracılık eden TEKRH'nin solunum yollarında devam eden eozinofilik enflamasyon için gerekli bir reseptör olduğu ve antagonistlerinin kronik astım için anti-enflamatuvar etki gösterebileceğini ortaya koymuştur (6).

Astım ve TEKRH gen polimorfizmi üzerine yapılan ilk çalışma; Hsu SC. ve ark. tarafından 2002 yılında Çin populasyonunda yapılmıştır. Bu çalışmada, TEKRH'ye ait astım ve alerjik hastalıklarla ilişkili olan 4 adet tek

Tablo 2. Her İki Gruptaki Bireylerin Cinsiyet Yönünden Gen Polimorfizmi (G1544C ve A1651G) Karşılaştırılması

CİNSİYET (n=243)	G1544C			P	A1651G		
	GG	GC	CC		AA	GA	GG
Erkek (n=118) (%)	65 (55,1)	43 (36,4)	10 (8,5)	0.629	75 (63,6)	38 (32,2)	5 (4,2)
Kadın (n=125) (%)	62 (49,6)	49 (39,2)	14 (11,2)		88 (70,4)	33 (26,4)	4 (3,2)

Tablo 3. Hasta Grubundaki Bireylerin Ailede Atopi ve Eşlik Eden Alerjik Hastalık Yönünden Gen Polimorfizmi (G1544C ve A1651G) Karşılaştırılması

ATOPI (n=143)	G1544C			P	A1651G		
	GG	GC	CC		AA	GA	GG
Var (n=100) (%)	65 (65,0)	28 (28,0)	7 (7,0)	0.044	62 (62,0)	33 (33,0)	5 (5,0)
Yok (n=43) (%)	17 (39,5)	20 (46,5)	6 (14,0)		30 (69,8)	12 (27,9)	1 (2,3)
AİLE ÖYKÜSÜ (n=143)	G1544C			P	A1651G		
	GG	GC	CC		AA	GA	GG
Var (n=65) (%)	37 (56,9)	22 (33,8)	6 (9,3)	0.996	45 (69,2)	18 (27,7)	2 (3,1)
Yok (n=78) (%)	45 (57,7)	26 (33,3)	7 (9,0)		47 (60,3)	27 (34,6)	4 (5,1)

Tablo 4. Hasta Grubundaki Bireylerin Astım Şiddeti ve Kontrol Derecelerine Göre Gen Polimorfizmi (G1544C ve A1651G) Karşılaştırılması

KLİNİK ŞİDDET (n=143)	G1544C			P	A1651G		
	GG	GC	CC		AA	GA	GG
Hafif intermittan (n=48) (%)	29 (60,4)	15 (31,3)	4 (8,3)	0.330	31 (64,6)	17 (35,4)	0 (0)
Hafif persistan (n=69) (%)	41 (59,4)	24 (34,8)	4 (5,8)		43 (62,3)	20 (29,0)	6 (8,7)
Orta persistan (n=26) (%)	12 (46,2)	9 (34,6)	5 (19,2)		18 (69,2)	8 (30,8)	0 (0)
KONTROL DÜZEYİ (n=143)	G1544C			P	A1651G		
	GG	GC	CC		AA	GA	GG
Kontrol altında (n=114) (%)	65 (57,0)	38 (33,4)	11 (9,6)	0.899	73 (64,0)	35 (30,7)	6 (5,3)
Kısmen kontrol altında (n=29) (%)	17 (58,6)	10 (34,5)	2 (6,9)		19 (65,5)	10 (34,5)	0 (0)

nükleotid polimorfizmi (TNP) tanımlanmıştır (7). Bizim çalışmamızda irdediğimiz G1544C, A1651G de bu TNP'ler arasındadır. Bizim çalışmamıza da temel oluşturan Huang JL. ve ark. Afro-Amerikan ve Çinli astım tanılı çocuklarda yaptığı çalışmada, TEKRH'ye ait olan TNP'lerden 1651G allelinin ağır astımlılarda yüksek bulunduğu gösterilmiş ve bunun yanında bu allelin yüksek bronşial aşırı duyarlılığa neden olduğu ortaya konmuştur (8). Ayrıca Wang J. ve ark. 2008 yılında yayınlanan, astım tanılı Çinli çocuklarda TEKRH gen polimorfizmi ve IL-13 üzerine yapmış olduğu çalışma, TEKRH geninin G1544C, A1651G TNP'lerinin astım ve serum IL-13 düzeyleri ile eşit derecede ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca 1544C, 1651G allellerinin ve G1544C, A1651G genotiplerinin astımın duyarlılık genetik faktörleri gibi davranabileceğini ve astım patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini belirtmiştir (9). Bu çalışmalar ışığında Cameron L. ve ark. Alman çocuklarında yapmış olduğu çalışma, TEKRH'nin genetik varyasyonlarının (G1544C,A1651G) astım ve alerjik duyarlılaşmaya neden olabileceğini göstermiştir (10).

Bizim çalışmamızda ise, hasta ve kontrol grubu gen polimorfizmi açısından değerlendirildiğinde farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Aynı zamanda hasta grubu astım şiddeti ve kontrol derecelerine göre gen polimorfizmi açısından değerlendirildiğinde, yine farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Maeda Y. ve ark. Japon popülasyonunda, astım tanılı yetişkinler üzerine yaptığı çalışmada TEKRH genindeki polimorfizmler (G1544C, A1651G) ile astım, atopi veya

total serum IgE düzeyleri arasında herhangi bir ilişki gösterilememiş ve bu fonksiyonel polimorfizmlerin astım ve atopik fenotipler üzerindeki genetik etkilerinin farklı popülasyonlarda farklı olabileceğini vurgulanmıştır (11). Bizim çalışmamızda astıma eşlik eden atopinin TEKRH G1544C GG grubunda daha sık görülmesi atopik fenotiplerin Türk toplumundaki TEKRH ilişkisi açısından anlamlı olabilir. Ancak hastalığın ağırlık derecesi ve astım kontrol düzeylerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı göz önüne alındığında bu ilişkinin klinik açıdan sınırlı etkisi olduğu söylenebilir.

Sonuç olarak astımlı çocuk hastalar ile kontroller arasında TEKRH gen polimorfizmi (G1544C, A1651G) açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar Türk çocuklarında TEKRH gen polimorfizmlerinin alerjik astım patogenezinde güçlü bir etkisi olmadığını ve astıma yatkınlık açısından genetik bir risk faktörü taşımadığını düşündürmektedir. Ek olarak bu çalışma bize, son dönemde geliştirilen astım tedavisinde kullanılabileceği belirtilen TEKRH antagonisti ilaçların Türk çocukları için uygun bir tedavi seçeneği olduğuna ilişkin güçlü bilimsel kanıtlar sunmamıştır. Ancak TEKRH ve astım ilişkisinin daha iyi anlaşılması için sitokinlerinde dâhil edildiği daha büyük gruplarla araştırma yapılması yararlı olacaktır.

Teşekkür

Çalışmamızın en önemli basamaklarından biri olan gen analizlerini yapan Dr. Sevim KARAKAŞ'a ve istatistiksel analizleri yapan Dr. Mustafa Çağatay BÜYÜKUYSAL'a emekleri için teşekkür ederiz.

Etik Kurul Onayı

Çalışmamız için Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı 14/10/2015 tarih ve 2015/08 numaralı karar ile alındı.

Çıkar Çatışması

Çalışmamızda herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Çalışmamıza Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Birimi tarafından finansal destek sağlanmıştır (Proje numarası: 2016-98790617-01).

Yazarların Makaleye Katkı Beyanı

Fikir: **Mutlu Yüksek**, Tasarım: **Mevlüt Salim**, **Mutlu Yüksek**, Veri Toplama ve/veya İşleme: **Mevlüt Salim**, Denetleme, Kaynak ve Fon Sağlama: **Mutlu Yüksek**, Analiz -Yorum: **Mevlüt Salim**, **Mutlu Yüksek**, **Sinem Güven Önel**, Literatür Taraması: **Mevlüt Salim**, **Sinem Güven Önel**, Makale Yazımı: **Sinem Güven Önel**, **Mutlu Yüksek**, Eleştirel İnceleme: **Mutlu Yüksek**.

Hakem Değerlendirmesi

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: Executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469-478.
2. Chung HL. Asthma in childhood: A complex, heterogeneous disease. *Korean J Pediatr* 2011;54:1-5.
3. Wojno EDT, Monticelli LA, Tran SV, Alenghat T, Osborne LC, et al. The prostaglandin D2 receptor CRTH2 regulates accumulation of group 2 innate lymphoid cells in the inflamed lung. *Mucosal Immunol* 2015;8(6):1313-1223.
4. Spik I, Brénuchon C, Angéli V, Staumont D, Fleury S, et al. Activation of the prostaglandin D2 receptor DP2/CRTH2 increases allergic inflammation in mouse. *J Immunol* 2005;174(6):3703-3708.
5. Fajt M, Gelhaus SL, Freeman B, Uvalle CE, Trudeau JB, et al. Prostaglandin D2 pathway upregulation: Relation to asthma severity, control, and TH2 inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(6):1504-1512.
6. Kagawa S, Fukunaga K, Oguma T, Suzuki Y, Shiomi T, et al. Role of prostaglandin D2 receptor CRTH2 in sustained eosinophil accumulation in the airways of mice with chronic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155(Suppl 1):6-11.
7. Hsu SC, Chen LC, Kuo ML, Huang JL, Huang SK. Novel SNPs in a candidate gene, CRTH2, for allergic diseases. *Genes Immun* 2002;3(2):114-116.
8. Huang JL, Gao PS, Mathias RA, Yao TC, Chen LC, et al. Sequence variants of the gene encoding chemoattractant receptor expressed on Th2 cells (CRTH2) are associated with asthma and differentially influence mRNA stability. *Hum Mol Genet* 2004;13(21):2691-2697.
9. Wang J, Xu Y, Zhao H, Sui H, Liang H, Jiang X. Genetic variations in chemoattractant receptor expressed on Th2 cells (CRTH2) is associated with asthma susceptibility in Chinese children. *Mol Biol Rep* 2009;36(6):1549-1553.
10. Cameron L, Depner M, Kormann M, Klopp N, Illig T, von Mutius E, Kabesch M. Genetic variation in CRTh2 influences the development of allergic phenotypes. *Allergy* 2009;64(10):1478-1485.
11. Maeda Y, Hizawa N, Takahashi D, Fukui Y, Konno S, Nishimura M. Genetic impact of functional single nucleotide polymorphisms in the 3'-UTR region of the chemoattractant receptor expressed on Th2 cells (CRTH2) gene on asthma and atopy in a Japanese population. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;142(1):51-58.