

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

ALLERJEN SPESİFİK İMMUNOTERAPİ:

UZUN DÖNEM ETKİNLİK

SONUÇLARIMIZ

**Uzm. Dr. Özlem GÖKSEL
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ALLERJİ BİLİM DALI**

YANDAL UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yavuz Selim DEMİREL**

**ANKARA
2008**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

ALLERJEN SPESİFİK İMMUNOTERAPİ:

UZUN DÖNEM ETKİNLİK

SONUÇLARIMIZ

**Uzm. Dr. Özlem GÖKSEL
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ALLERJİ BİLİM DALI**

YANDAL UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yavuz Selim DEMİREL**

**ANKARA
2008**

Türkiye Cumhuriyeti
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı / Allerji Bilim Dalı

Tıpta Yandal Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan “Allerjen Spesifik İmmunoterapi: Uzun Dönem Etkinlik Sonuçlarımız” başlıklı Uzm. Dr. Özlem Göksel’e ait çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Yandal Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 21 / 07 / 08

Prof. Dr. Yavuz Selim Demirel
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı / Allerji Bilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı
Tez Danışmanı

Prof. Dr. Zeynep Mısırlıgil
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Allerji Bilim Dalı
Üye

Prof. Dr. Betül A. Sin
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Allerji Bilim Dalı
Üye

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve sonuçlanmasıda değerli katkılarında dolayı Ana Bilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Yavuz Selim Demirel'e; bu süreçte her zaman yanımda olan ve engin katkılarda bulunan Prof. Dr. Zeynep Mısırlıgil ve Prof. Dr. Betül Sin hocalarıma; allerjik hastalıklar uzmanı olarak yetişmemde büyük emekleri olan, yardıma ihtiyacım olduğunda her zaman destek olan ve bana akademisyen nasıl olunur örneği sundukları için sevgili Prof.Dr.Sevim Bavbek, Prof.Dr.Dilşad Mungan ve Prof.Dr.Gülfem Elif Çelik hocalarıma; ihtisas sürem boyunca her şeyi paylaştığım değerli arkadaşlarıma; bu güzel kliniğin birbirinden değerli hemşire ve personeline, doğduğu andan itibaren benimle beraber ihtisas yapmaya çalışan biricik oğluma, her zaman yanımda olan sevgili eşime ve aileme destekleri, anlayışları ve sevgileri için teşekkür ederim.

Özlem Göksel

Ankara, 2008

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. SİT tanımı ve tarihçesi	4
2.2. Endikasyonları	5
2.3. Etki mekanizmaları	5
2.3.1 Allerjik immun yanıt	5
2.3.2. Allerjik immun yanıtta SİT	6
2.3.2.1. SİT'nin erken dönem etkileri	6
2.3.2.2. Treg hücrelerinin oluşumu ve periferik T hücre toleransının gelişimi	8
2.3.2.3. İmmunoterapi sırasında allerjen spesifik IgE ve IgG nin oluşması	10
2.3.2.4. Efektör hücrelerin ve inflamatuvar yanıtın baskılanması	10
2.4. Allerjik hastalıklara yaklaşım ve SİT'nin rolü	11
2.4.1. Allerjiden SİT ile primer korunma	12
2.4.2. SİT ile astımdan sekonder korunma	13
2.4.3. SİT'nin yeni duyarlanma gelişimi üzerindeki etkileri	15
2.5. Türkiye'de SİT uygulamaları	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Araştırmanın türü	24
3.2. Çalışma grubu	24
3.2.1. SİT grubu	24
3.2.2. Kontrol grubu	25
3.3. Tanı kriterleri	25
3.4. SİT için hasta seçimi	26
3.4.1. SİT uygulama protokolü	26
3.5. Uzun dönem etkinlik değerlendirme parametreleri	28
3.5.1. Klinik etkinlik değerlendirme parametreleri	29
3.5.2. Laboratuvar etkinlik değerlendirme parametreleri	31
3.5.2.1. Deri prik testlerinin değerlendirilmesi	31
3.5.2.2. SFT ve BPT uygulanması	33

3.5.2.3. Total IgE, Spesifik IgE ve ölçümleri	34
3.6. İstatistiksel değerlendirme	35
4. BULGULAR	36
4.1. Çalışma grubunun T ₀ dönemine ait özellikleri	36
4.1.1. Demografik özellikler	36
4.1.2. SİT Grubunda uygulanan immunoterapiye ait özellikler	38
4.1.3. Laboratuvar parametrelerinin incelenmesi	38
4.2. Çalışma grubunun T ₂ dönemine ait özellikleri	39
4.2.1. Demografik özellikler	39
4.2.2 Laboratuvar parametrelerinde uzun dönemde meydana gelen değişikliklerinin incelenmesi	41
4.2.2.1. SIT Grubunun grup içi değerlendirmesi	41
4.2.2.2. Kontrol Grubunun grup içi değerlendirilmesi	45
4.2.2.3. SİT ve Kontrol Gruplarının karşılaştırmalı olarak değerlendirmesi	47
4.2.3. Deri prik testlerinin uzun dönem takibi ve yeni allerjenlere karşı duyarlanma gelişiminin incelenmesi	51
4.2.4. Korunma yöntemleri	55
4.2.5. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi	55
4.2.5.1 Klinik etkinlik değerlendirme parametreleri	55
4.2.5.2. Semptom süresi ve ilaç kullanım miktarının sorgulaması	61
4.2.5.3. Tedavi etkinliğinin hasta tarafından değerlendirilmesi	61
4.3. Tedavilerin başarısı üzerinde etkili olabilecek bağımsız risk faktörlerinin araştırılması	63
5.TARTIŞMA	65
6. SONUÇLAR	80
7.ÖZETLER	83
7.1 Türkçe özet	83

7.2 İngilizce özet	85
8.KAYNAKLAR	88
9. EKLER	101
9.1.Ek-1: Hasta kayıt formu	101
9.2.Ek-2: Ülkemizden 2008 itibariyle SİT konusunda tüm zamanlarda bildirilmiş araştırmaların yorumlanmış özetleri	105

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALK	:	ALK-Abellò
AR	:	Allerjik rinit
AR/astım	:	Allerjik rinit ve/veya eşlik eden astım varlığı
BHR	:	Bronş hiper reaktivitesi
BPT	:	Bronş provokasyon testi
CD	:	Cluster of differentiation
FEV ₁	:	Zorlu ekspiratuar 1. saniye volümü
IFN- γ	:	İnterferon gama
Ig	:	Immünglobulin
IL	:	İnterlökin
kU/l	:	Kilo ünit/litre
mg/dl	:	Miligram/desilitre
mm	:	Milimetre
ort	:	Ortalama
ÖÇ	:	Ödem çapı ortalaması
PC20	:	FEV ₁ 'de %20 lik düşüşe neden olan provokatif metakolin dozu
SAY	:	Stallargen
SD	:	Standart sapma
SFT	:	Solunum fonksiyon testleri
SİT	:	Allergen spesifik immünoterapi
SQ	:	Standardized quality unit of vaccine
T ₀	:	Tedavi öncesi dönemi
T ₁	:	Tedavi sonrası dönemi
T ₂	:	Kontrol viziti dönemi
Th	:	Yardımcı T hücresi
Treg	:	T-regulatuvar hücreleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Allerjen spesifik immunoterapi sırasında meydana gelen immunolojik değişiklikler	8
Şekil 2.2. T _H 2 aracılı allerjik inflamasyonun Treg hücreleri tarafından baskılanması	9
Şekil.4.1. SİT grubunda deri prik testinde SİT uygulanan antijene karşı oluşan ortalama ödem çapının dönemler arasındaki değişiminin grup içi olarak değerlendirilmesi	42
Şekil 4.2. SİT grubu içinde FEV ₁ düzeyinin (beklenenin yüzdesi olarak) dönemler arasındaki değişiminin grup içi olarak değerlendirilmesi	42
Şekil 4.3. SİT Grubu içinde BPT’i pozitif olan olguların sayısının dönemler arasındaki değişiminin grup içi olarak değerlendirilmesi	43
Şekil 4.4. SİT Grubu içinde olguların BPT’deki PC20 değerlerinin dönemler arasındaki değişiminin grup içi olarak değerlendirilmesi	43
Şekil.4.5. Kontrol grubunda deri prik testinde duyarlı olunan allerjene karşı oluşan ödem çapı ortalamalarının dönemler arasındaki değişiminin grup içi olarak değerlendirilmesi	46
Şekil 4.6. Çalışma gruplarında deri prik testinde çayır poleni antijenine karşı oluşan ödem çapı ortalamasının dönemlere göre değişiminin gruplar arasında karşılaştırmalı olarak incelenmesi	48
Şekil 4.7. Çalışma gruplarında deri prik testinde ev tozu akarı antijenine karşı oluşan ödem çapı ortalamasının dönemlere göre değişiminin gruplar arası karşılaştırmalı olarak incelenmesi	49
Şekil 4.8. Çalışma grupları içinde FEV ₁ düzeylerinin (ortalama ve beklenenin yüzdesi olarak) dönemler arasındaki değişiminin gruplar arası olarak değerlendirilmesi	49
Şekil 4.9. Çalışma gruplarında BPT’i pozitif olan olguların sayısının dönemler arasındaki değişiminin gruplar arası olarak incelenmesi	50
Şekil 4.10. Çalışma gruplarında BPT’deki PC20 değerlerinin dönemlere göre değişiminin gruplar arası olarak incelenmesi	50
Şekil 4.11. Prik test sonuçlarına göre duyarlı olunan allerjen sayılarının grup içi dağılımlarının karşılaştırılması	54

Şekil 4.12. Astım semptom skorlarında dönemlere göre olan değişikliklerin gruplar arası karşılaştırmalı olarak incelenmesi	58
Şekil 4.13. Rinit semptom skorlarında dönemlere göre olan değişikliklerin gruplar arası karşılaştırmalı olarak incelenmesi	59
Şekil 4.14. İlaç kullanım skorlarında dönemlere göre olan değişikliklerin gruplar arası karşılaştırmalı olarak incelenmesi	59
Şekil 4.15. Astım, rinit semptom ve ilaç kullanım skorlarında, son kontrol vizitinde tedavi öncesi dönemine göre izlenen yüzde değişiklik	60

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. SİT'nin klinik ve immunolojik parametreler üzerindeki etkileri	7
Tablo 2.2. 2008 itibarıyla Türkiye'den SİT konusunda tüm zamanlarda bildirilmiş çalışmalarının genel özellikleri	22
Tablo 2.3. Türkiye'den bildirilmiş tüm SİT çalışmalarının genel konu içerikleri	23
Tablo 3.1. SİT grubunda immunoterapi başlangıç ve idame doz şemaları	26
Tablo 3.2. Astım semptom skoru	30
Tablo 3.3. Rinit semptom skoru	30
Tablo 3.4. İlaç kullanım skoru	30
Tablo 3.5. Allerjene spesifik IgE serum düzeylerinin sınıflandırılması	35
Tablo 4.1. Olguların T ₀ dönemine ait demografik özellikleri	37
Tablo 4.2. Olguların T ₀ dönemine ait allerjen duyarlılıklarının incelenmesi	37
Tablo 4.3. SİT grubunda uygulanan immunoterapiye ait özellikler	38
Tablo 4.4. T ₀ döneminde laboratuvar parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması	39
Tablo 4.5. Olguların T ₂ dönemine ait demografik özellikleri	40
Tablo 4.6. Tedaviler sonrası izlemde tanı değişiklikleri akışı tablosu	40
Tablo 4.7. SİT Grubuna ait laboratuvar parametrelerinin dönemlere göre grup içi olarak karşılaştırılması	44
Tablo 4.8. Kontrol Grubu olgularında laboratuvar parametrelerindeki değişikliklerin dönemlere göre değerlendirilmesi	46
Tablo 4.9. SİT ve Kontrol Gruplarına ait laboratuvar parametrelerinin farklı dönemler için gruplar arası olarak karşılaştırılması	48
Tablo 4.10. SİT Grubunda yeni allerjenlere karşı duyarlanma gelişiminin dönemlere göre incelenmesi	52
Tablo 4.11. Uzun dönem takip sonunda yeni allerjene karşı duyarlanma gelişiminin gruplar arasında karşılaştırmalı olarak incelenmesi	52

Tablo 4.12. Uzun dönem takip sonunda gruplarda deri prik testlerinde yeni duyarlanma geliştiği gözlenen allerjen tipleri	53
Tablo 4.13. Uzun dönem takip sonunda deri prik testlerinde duyarlılığın kaybolduğunun gözleendiği alerjenler	53
Tablo 4.14. Prik test sonuçlarına göre duyarlı olunan allerjen sayılarının grup içi dağılımlarının karşılaştırılması	53
Tablo 4.15. Olguların deri prik testinde duyarlı oldukları allerjen sayılarının dönemlere göre gruplar arası olarak karşılaştırılması	54
Tablo 4.16. Hastaların korunma önlemlerine uyumlarının sorgulanması	55
Tablo 4.17. SİT Grubunda klinik etkinlik değerlendirme parametrelerinin grup içi olarak incelenmesi	57
Tablo 4.18. Kontrol Grubunda klinik etkinlik değerlendirme parametrelerinin grup içi olarak incelenmesi	57
Tablo 4.19. Klinik etkinlik değerlendirme parametrelerinin gruplar arası karşılaştırmalı olarak incelenmesi	58
Tablo 4.20. Astım, rinit semptom ve ilaç kullanım skorlarında, son kontrol vizitinde tedavi öncesi dönemine göre izlenen yüzde değişiklik	60
Tablo 4.21. T ₂ döneminde semptom süresi ve ilaç kullanım miktarının gruplar arası karşılaştırmalı olarak sorgulanması	61
Tablo 4.22. SİT Grubunda tedavi etkinliğinin hasta tarafından değerlendirilmesi	62
Tablo 4.23. Kontrol Grubunda ilaç tedavisi etkinliğinin hasta tarafından değerlendirilmesi	63

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Allerjen spesifik immünoterapi (SİT) mevsimsel ya da yıl boyu süren allerjik rinit (AR) ve duyarlı olunan allerjenle tetiklenen astıma sahip olan olgularda kullanılan bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi yöntemi ile temel prensip olarak immunglobulin (Ig) E aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonu hem klinik olarak hemde laboratuvar testleri ile doğrulanmış hastalarda allerjenin giderek artan subklinik dozlarda verilerek immun cevabın değiştirilmesi, dolayısı ile allerjene bağlı semptomların ve ilaç kullanımının azaltılması ya da tamamen ortadan kaldırılması hedeflenir. SİT'nin endikasyonları ve uygulama kuralları hakkında bilgi veren ilk kapsamlı kılavuzlar 1993 yılında Avrupa Allerji Derneği tarafından ve 1997 yılında İsviçre'nin Geneva kentinde tüm dünyadan çeşitli "Allerji, İmmunoloji ve Astım" derneklerinin katılımı ile gerçekleştirilen bir uluslararası toplantının ardından 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanmıştır (1, 2). Sonraki yıllarda, günümüze kadar geçen süre içerisinde yayınlanmış çok sayıda rapor ve kılavuz mevcuttur (3–17). Amerikan Allerji, Astım ve İmmunoloji Akademisi tarafından 2007 yılında yayınlanan "Allergen Immunotherapy: A practice parameter, second update" ve yine aynı yıl Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanan "Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy" konu hakkında en güncel bilimsel verileri aktaran klavuzlardır (18–19). Son yıllarda SİT konusunda yapılmış tüm randomize, plasebo kontrollü araştırmaların sonuçlarını inceleyerek elde edilen bilimsel verilerin eşliğinde yenilenen bu klavuzlarda SİT için bildirilen ortak görüş; uygun hasta gruplarına, uygun endikasyon ve teknikle uygulandığında etkinliği kanıt A düzeyinde doğrulanmış bir tedavi yöntemi olduğudur.

SİT ile beklenen ve amaçlanan en önemli etkinlik, AR ve/veya eşlik eden astımı (AR/astım) olan olgularda semptomları tetikleyen allerjene olan istenmeyen yanıtın mümkün olduğunca hızlı ve kısa süre içinde ortadan kaldırılmasıdır. Bunun yanı sıra SİT sadece kısa dönem etkinlik sağlamakla kalmaz, aynı zamanda inflamatuvar yanıtın azalmasını sağlayarak hastalığın persistan hale geçişini de engelleyebilir (5, 7–9, 14, 17). Günümüzde SİT'nin kısa dönem etkinliği yapılmış

sayısız bilimsel araştırmanın eşliğinde iyi tanımlanmış olmasına karşın, uzun dönemde etkinliğinin devamı nispeten daha az tanımlanmış bir konudur. Yapılan araştırmaların çoğu çocukluk döneminde uygulanan SIT'nin uzun dönem etkinliğine dair çalışmalardır (20–26). Çocuk yaş grubundaki araştırmalarının daha çok olmasının sebebi, henüz hastalığı tam olarak ilerlememiş bu genç popülasyonda gelişmesi olası yeni çevresel allerjenlere karşı duyarlanmanın ve astımın henüz ortaya çıkmadan engellenebilmesi amacıyla olabilir (14). Tüm allerjik hastalıkların hayatın çok erken dönemlerinde ortaya çıkabileceği, erken çocukluk döneminin AR'inin zaman içerisinde astıma olan progresyonu, infant döneminin atopik dermatitinin hem AR, hem de astım için predispozan faktör olabileceği bilinen gerçeklerdir (27). Ayrıca yaşamın ilk yılından itibaren başlatılan bazı longitudinal araştırma sonuçları, herhangi bir yaşta kronik persistan astım gelişen hastaların çoğunda ilk semptomların ve solunum fonksiyon testlerinde meydana gelen düşmelerin aslında okul öncesi dönemde başladığına dikkat çekmektedir (28). Bunların yanı sıra, çocuk yaş grubunda yaşla birlikte duyarlanma oranları da artıyor gibi görünmektedir (29). Tüm bu nedenlerle SIT'nin uzun dönem etkinliğinden daha çok çocuk yaş grubu için henüz kalıcı değişiklikler olmadan yararlanılmaya çalışılması ve muhtemelen bu nedenle daha çok bilimsel verinin olması şaşırtıcı değildir. Ancak az sayıda allerjene duyarlılığı olan, henüz astım gelişmemiş erişkin AR'li hastalar için de bu yararların beklenmesi teorik olarak geçerlidir. Buna karşılık erişkin dönemde uygulan SIT ve uzun dönem etkinlik başlıkları ile literatürü taradığımızda erişkin AR/astımlı hastalarda SIT sonrası uzun dönemde yeni duyarlanma gelişimini araştıran iki araştırmaya (30, 31), yeni astım gelişimini araştıran ise tek bir çalışmaya ulaşılabilmektedir (32). Ulaştığımız geri kalan az sayıdaki çalışmada esas olarak erişkin dönemde uygulanan SIT'nin uzun dönemde klinik etkinliğinin değerlendirildiği (33–35) gözlenmiştir. Ulaşılabilen bir diğer çalışmada ise SIT sonrası hastalığın ne zaman tekrarladığı araştırılmış, ancak hem çocuk hem de erişkin yaş grubu hastalara ait sonuçlar birlikte verilmiştir (36). Ülkemizden ise SIT'ye ait uzun dönem etkinlik adına sadece bir çalışma olduğu ve bu çalışmada SIT kesildikten sonraki 2 yıllık dönemde AR'li erişkin hastalarda SIT uygulama süresi ile klinik etkinliğin ve relaps gelişiminin ilişkisinin araştırıldığı görülmüştür (37).

Kliniğimizde 1992 yılından beri standardize allerjenlerle SİT uygulanmaktadır, ancak kendi SİT uygulamalarımızın uzun dönem etkinlik sonuçları bilinmemektedir. Aynı şekilde, ülkemizden de erişkin dönemde konvansiyonel yöntemle subkutan olarak uygulanan SİT'ye ait klinik etkinliğin ve laboratuvar parametrelerindeki değişikliklerin uzun dönemde incelendiği bir araştırmaya ulaşamamıştır. Bu çalışmanın temel amacı; 1992 yılından beri farklı tarihlerde SİT programına aldığımız ve en az 5 yıl önce tedavileri sonlandırılmış hastalarımızın şimdiki genel durumlarının değerlendirilmesi ve dolayısıyla erişkin yaş grubunda uygulanan SİT'nin uzun dönemdeki etkinliğinin araştırılmasıdır. Bu sayede hem ülkemiz, hem de dünya literatürü için eksik olan bilginin giderilebilmesi hedeflenmiştir. Çalışma sonuçları ile cevap alınması amaçlanan başlıca alt başlıklar şunlardır:

1. Erişkin dönemde uygulanan SİT'nin etkinliğini uzun dönemde ne derece koruyabildiğini araştırmak,

Etkinlik iki ana başlık altında değerlendirilecektir:

a)Klinik etkinlik

b)Laboratuvar parametreleri üzerinde etkinlik

2. SİT'nin erişkin AR'li hastalarda yeni astım gelişimi ve eşlik eden astımı olan hastalarda mevcut astımın gidişi üzerindeki etkilerini araştırmak,
3. Tedavi başlangıcı döneminde duyarlı olunan allerjene ek olarak zaman içerisinde yeni çevresel allerjenlere karşı duyarlanma gelişimi üzerindeki etkilerini araştırmak,
4. Uzun dönemde kimlerin SİT'ten daha fazla klinik yarar sağladığını ve kimlerde daha az yeni duyarlanma geliştiğini saptayabilmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SİT Tanımı ve Tarihçesi

IgE aracılı allerjik hastalıklarda duyarlı olunan allerjenle karşılaşma genellikle semptomlarda artışa neden olmaktadır. Allerjenden kaçınmanın mümkün olmadığı ve ilaç tedavisi ile semptomların kontrol alınmadığı hasta gruplarında SİT ile tedavi arayışları uzun yıllar önce başlamıştır. SİT, hastanın duyarlı olduğu allerjen ekstresinin giderek artan subklinik dozlarda verilmesi esasına dayanan bir tedavi yöntemidir. Bu sayede hastanın immun cevabını değiştirilerek allerjenle karşılaşıldığında ortaya çıkan semptomların azaltılması hedeflenir (1).

İlk immunoterapi girişimleri Jenner, Pasteur, Koch ve von Behring tarafından hastalıklardan koruyucu aşılar ve antiserumların kullanılması ile başlar. 1911 yılında Noon çayır polenine duyarlı AR'li hastalarda SİT tekniğini tanımlanmış ve daha sonra bu çalışma Freeman tarafından genişletilerek yürütülmüştür. SİT'nin temelini oluşturan fakat araştırmacıların kendi elde ettikleri allerjen ekstrelerini kullanarak yapmış oldukları bu çalışmalar, daha sonraki yıllarda yerini standardize allerjen ekstreleri kullanılarak yapılan araştırmalara bırakmıştır. SİT'nin ilk uygulandığı yıllarda saf ve standart olmayan, antijen içeriği tam bilinmeyen allerjen ekstreleri kullanılarak yapılması, etkinliğinin bildirildiği araştırmaların çoğunun plasebo kontrollü olmayışları o dönem için SİT'nin klinik etkinliği konusunda kuşkulara yol açmıştır. Aynı zamanda hayatı tehdit edici yan etkilerin varlığı ve başta kortikosteroidler olmak üzere zamanla yeni geliştirilen potent antiinflamatuvar ilaçların devreye girmesi SİT'ye olan ilgiyi azaltmış ve bazı ülkelerde SİT'nin daha az tercih edilmesine yol açmıştır. Ancak günümüzde allerjik hastalıkların patogenezi ile ilgili artan bilgilerimiz eşliğinde ve standart allerjen ekstreleri kullanılarak yapılmış çok sayıda plasebo kontrollü, randomize, çift kör çalışmanın sonucunda SİT AR, allerjik konjuktivit, allerjik astım ve venom allerjisinin tedavisinde etkinliği uluslararası immunoterapi kılavuzları tarafından kabul görmüş bir tedavi yöntemidir (1, 19, 38).

2.2. Endikasyonları

Allergen spesifik immunoterapi, allerjik astım, AR/konjuktivit ve venom allerjisinde endikedir. Hasta seçiminde esas, mevcut rinokonjuktivit ve astımın IgE aracı allerjik hastalıklar olduğunun deri prik testleri ya da in vitro yöntemlerle doğrulanmasıdır. İkinci esas, duyarlı olunduğu gösterilen allergene maruziyet öyküsünün olması ve hasta yakınmalarının bu maruziyet ile ilişkili olmasıdır. Klinik yakınmalar ile uyumsuz deri prik testi yada spesifik IgE pozitifliği olan hastalara SİT uygulanmamalıdır (19).

Allergen spesifik immunoterapi kişiye özel bir tedavi yöntemidir. Hasta tercihleri gözetilerek ve mutlaka hasta onayı ile uygulanmalıdır. SİT ile tedavi kararı verilmeden önce hastalar bir süre verilen tedavi ve korunma önlemlerine uyumları açısından izlenmeli, daha sonra SİT seçeneği gündeme getirilmelidir. Özellikle ilaç tedavisine verilen yanıtın yakından izlenmesi çok önemlidir. Uygun medikal tedaviye ve düzenli korunma önlemlerine rağmen yakınmaları artarak devam eden, ilaç yan etkileri ya da hasta uyumsuzluğu gibi nedenlerle medikal tedavi için uygun olmayan hastalarda ve ayrıca SİT'yi geride bırakacak şekilde farmakolojik tedavi maliyeti çok yükselen sınırlı sayıdaki olgularda SİT önerilmektedir.

2.3. Etki Mekanizmaları

2.3.1 Allerjik İmmun Yanıt

Allerjik immün yanıtın patofizyolojisi oldukça karmaşıktır ve başta genetik yatkınlık olmak üzere allergene maruziyetin şekli, süresi, dozu ve bazı bireylerde allerjenin yapısal özellikleri gibi pek çok faktörden etkilenir. Allerjik immün yanıtın gelişebilmesi için duyarlanma şarttır. Allergene duyarlanma sırasında T_H2 tipi sitokin profili hakimiyetinde (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13) allerjen spesifik CD4⁺ T_H2 hücrelerine doğru yönelim gerçekleşir. T_H2 tipi sitokin profili aynı zamanda B hücrelerinden IgE tipi antikor üretimine yol açan e ağır zincir sınıfı farklılaşmasından ve dokuya eozinofil göçünden de sorumludur. Oluşan allergene spesifik IgE'nin mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki yüksek afiniteli FcεRI reseptörlerine bağlanması ile

kişi duyarlı hale gelir. Allerjenle bir sonraki karşılaşmada, allerjenin IgE-FcεRI kompleksine çapraz bağlanması ile mast hücreleri ve bazofiller degranüle olur ve başta histamin olmak üzere ortama erken faz allerjik reaksiyon için karakteristik olan vazoaktif aminler, lipid mediyatörleri (prostaglandin ve sistenil lökotrienler), sitokin ve kemokinler salınır. Allerjik inflamasyon ve reaksiyonların meydana geldiği hedef organa göre allerjik rinokonjuktivit, astım, egzema ya da sistemik anafaksi meydana gelebilir (39, 40).

2.3.2. Allerjik İmmun Yanıtta SİT

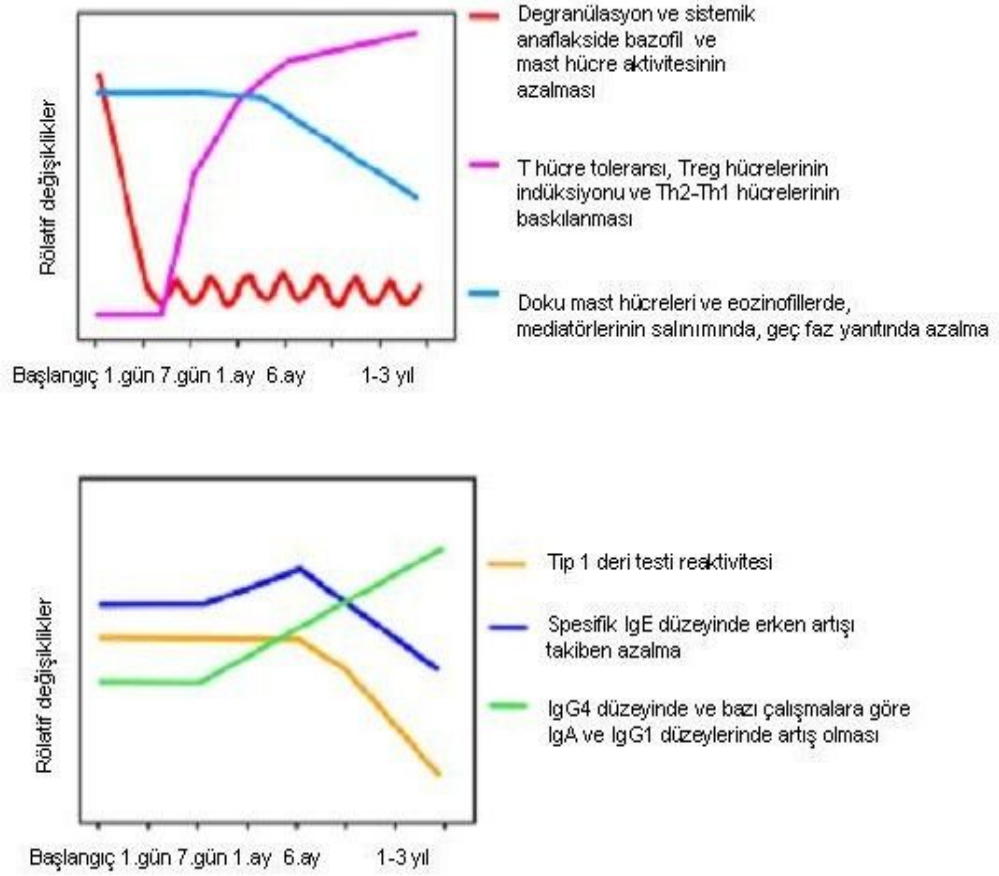
SİT günümüzde halen allerjik inflamasyon üzerinde modifikasyon yapabilen ve allerjik hastalıkların gidişini değiştirebildiği gösterilmiş olan tek tedavi yöntemidir. Allerjen-SİT'nin etki mekanizması ile ilgili ne sürülen belli başlı hipotezlere sürekli olarak yenileri eklenmektedir (Tablo 1). Aşağıdaki alt başlıklarda SİT'nin allerjik immün yanıt üzerindeki temel etki mekanizmalarından bahsedilecektir.

2.3.2.1 SİT'nin Erken Dönem Etkileri

İmmunoterapinin erken dönem etkileri mast hücreleri ve bazofillerin duyarsızlaşması ile meydana gelir. Nispeten daha geç ortaya çıkan etkilerinden allerjene spesifik T hücreleri, geç ortaya çıkan etkilerinden ise yine mast hücreleri, bazofiller ve eozinofillerin yanısıra, B hücreleri ve IgE hücreleri sorumludur. SİT'nin daha ilk injeksiyonundan sonra in vitro olarak allerjenle provakasyonu takiben mast hücre ve bazofil degranülasyon aktivitelerinin azaldığı ve sistemik anafaksi için gerekli sınırın altına düştüğü gösterilmiştir. Bu mediatör salınımının azalması muhtemelen cilt testi ve nazal reaktivitedeki azalmadan da sorumludur. Erken desensitizasyon etkisi ilaçlara bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarında kullanılan hızlı desensitizasyonun etkisine benzemektedir, ancak altta yatan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Mast hücre ve bazofillerin baskılanması ile elde edilen bu erken dönem etkinlik, artan allerjen spesifik T-regulator (Treg) hücreleri ve azalan spesifik IgE düzeyleri ile devam ettirilir (40).

Tablo 2.1. SİT'nin klinik ve immunolojik parametreler üzerindeki etkileri (40 nolu kaynaktan alınmıştır)

Parametreler	Etkinlik
Klinik etkinlik	Uzun süreli tedavi şansının elde edilmesi Klinik semptomların azalması İlaç kullanım ihtiyacının azalması Cilt erken ve geç faz yanıtının azalması Yaşam kalitesinin düzelmesi
Mast hücreleri	Erken desensitizasyonun gelişmesi Dokuda hücre sayısının azalması Mediatör salınımının azalması Proinflamatuvar sitokin üretiminin azalması
Bazofiller	Erken desensitizasyonun gelişmesi Mediatör salınımının azalması Proinflamatuvar sitokin üretiminin azalması
Eozinofiller	Dokuda hücre sayısının azalması Mediatör salınımının azalması
T hücreleri	Allerjenle indüklenen hücre proliferasyonunun azalması Treg hücrelerinin indüklenmesi T _H 2 hücrelerinin ve sitokinlerin baskılanması IL-10 ve TGF- β salınımının artması Geç faz yanıtta T hücre sayısının azalması
B hücreleri	Serum spesifik IgE düzeyinde erken artış ve geç düşüş gelişmesi Serum spesifik IgG ₄ düzeyinin artması Serum spesifik IgG ₁ (IgG ₄ göre daha az) düzeyinin artması Serum spesifik IgA düzeyinin artması IgE'nin kolaylaştırdığı antijen sunumunun baskılanması
Dendritik hücreler	Adjuvanın tipine göre farklı hücre subgrupları etkilenmesi IgE'nin kolaylaştırdığı antijen sunumunun baskılanması
Monositler	IL-10 üretiminin artması



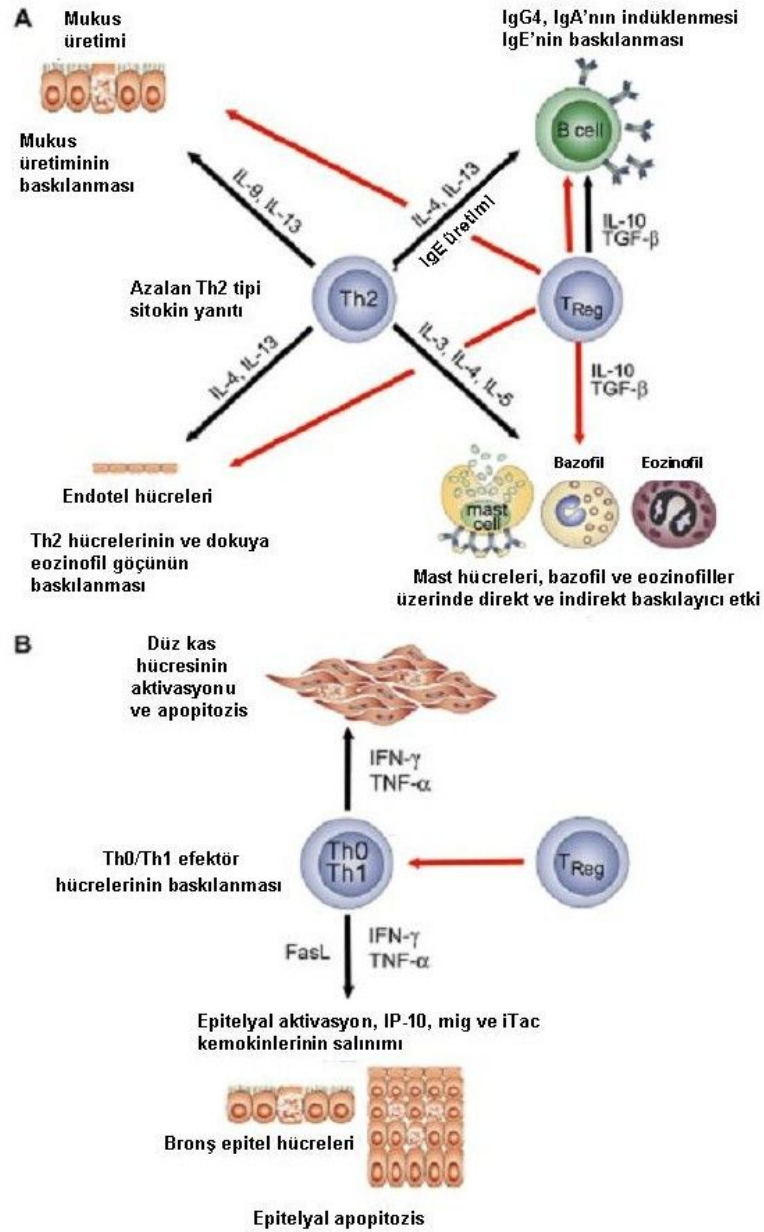
Şekil 2.1. Allergen spesifik immunoterapi sırasında meydana gelen immunolojik değişiklikler (40 nolu kaynaktan alınmıştır)

2.3.2.2. Treg Hücrelerinin Oluşumu ve Periferik T Hücre Toleransının Gelişimi

SİT en önemli etkisini periferik T hücrelerinin “tolerant” hale gelmesi ile oluşturur. Periferik T hücre toleransı temelde allergen spesifik Treg hücrelerinin gelişmesi ve allergene karşı oluşan sitokin ve proliferatif yanıtın baskılanması ile karakterizedir. Fenotiplerine ve etki mekanizmalarına göre başlıcaları doğal olarak oluşan timik $CD4^+CD25^+$ Treg hücreleri ve indüklenebilen Tip 1 Treg hücrelerinden oluşan Treg hücrelerinin çevresel allergenlere karşı sağlıklı immun yanıt veren bireylerde allergik immun yanıt oluşturanlara göre daha baskın oldukları bildirilmiştir. Tregler allergen-spesifik immun yanıtla başlıca 5 major yoldan katılarak SİT’te etkinlik gösterirler:

1. Efektör T_H2 ve T_H1 oluşumunu destekleyen antijen sunan hücrelerin baskılanması

2. T_H2 ve T_H1 hücrelerin direkt olarak baskılanması
3. Allerjen spesifik IgE'nin oluşumu ve IgG₄ ve/veya IgA'nın indüksiyonu
4. Mast hücreleri, bazofiller ve eozinofillerin baskılanması
5. Hedef doku hücreleri ve remodeling arasındaki bağlantının baskılanması



Şekil 2.2. T_H2 aracılı allerjik inflamasyonun T_{Reg} hücreleri tarafından baskılanması (40 nolu kaynaktan alınmıştır)

2.3.2.3. İmmunoterapi Sırasında Allerjen Spesifik IgE ve IgG'nin Oluşması

SİT sırasında periferik T hücre toleransı hızla gelişirken, B hücre toleransının gelişmesi zaman alır. Tıpkı allerjene doğal yollardan maruz kalındığı zaman artan IgE sentezi gibi, SİT ile de tedavi başlangıcında IgE düzeyinde ani yükselme meydana gelir. Bununla birlikte başlangıçtaki bu yükselme geçicidir ve yerini aylar-yıllar içerisinde düşmeye bırakır. SİT polen duyarlı hastalarda polen sezonu sırasında serumda polene spesifik IgE'nin yükselmesini engelleyebilir, ancak IgE düzeylerindeki bu düşüş spesifik allerjene karşı azalan aşırı duyarlılığı açıklayamamaktadır, çünkü IgE düşüşü relatif olarak geç meydana gelmektedir ve SİT sonrası oluşan klinik düzelme ile korele değildir.

SİT aynı zamanda immunglobulinlerin allerjene bağlanma kapasitesini de değiştirerek allerjene spesifik IgE'lerin yerine allerjene spesifik IgG blokan antikoların bağlanmasını sağlar. IgG antikolarının alt sınıfları, özellikle IgG₄'ün allerjeni IgE'ye henüz bağlanmadan yakaladığı düşünülmektedir. Böylece mast hücre ve bazofillerin aktivasyonu önlenmiş olur. SİT ile indüklenen IgG subgruplarının incelenmesi sonucu IgG₁ ve özellikle IgG₄'de 10 kattan 100 kata kadar varan artış gösterilmiştir. Başarılı bir SİT blokan antikoların artmış bir seviyesi ile olmasa bile artmış aktivitesi ile yakından ilişkilidir (40).

2.3.2.4. Efektör Hücrelerin ve İnflamatuvar Yanıtın Baskılanması

Uzun süreli SİT sadece allerjenle karşılaşmadaki erken tip yanıtı değil, deri, nazal ve bronşiyal mukozadaki geç faz yanıtı da baskılar. Allerjene geç faz yanıt allerjene maruz kalınan bölgede eozinofillerin ve aktive T hücrelerinin birikimlerini, aktivasyonlarını ve yaşamlarını devam ettirmelerini kapsar. Başarılı bir SİT'nin sonucunda erken faz yanıtı indükleyecek allerjen sınırının yükselmesinin yanısıra hedef organda efektör hücre yanıtı ve dolayısıyla aynı zamanda nonspesifik uyaranlara karşı oluşan istenmeyen yanıt da azalır. Nonspesifik uyaranlara karşı bronşiyal, nazal ya da deride aşırı duyarlılığın meydana gelmesi aslında altta yatan mukozal inflamasyona işaret etmektedir. SİT işte bu inflamasyonu baskımlarken, nonspesifik çevresel uyaranlara karşı oluşan yanıtın da azalmasını sağlamış olur.

Polen immunoterapisi alan hastalarda azalan nonspesifik bronş hiperreaktivitesi (BHR) ve buna paralel olarak seyreden klinik düzelme bu duruma örnek olarak gösterilebilir (40).

2.4. Allerjik Hastalıklara Yaklaşım ve SİT'nin Rolü

Allerji immunolojik mekanizmaların başlattığı bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Klinik pratikte başlıca AR ve astım olarak karşımıza çıkan IgE aracılı allerjik hastalıkların tedavisindeki yaklaşımlar; kişinin duyarlı olduğunun saptandığı allerjenlerle uzak tutulması yani korunma önlemlerinin uygulanması, ilaç tedavisi, hasta eğitimi ve son basamak olarak da SİT'ten oluşmaktadır. Farmakolojik tedavi ile hastalık semptomlarını kontrol altına almak çoğu zaman ve çoğu hasta için mümkün olsa da allerjik hastalıklar için tam kür sağlayacak ya da hastalığın doğal gidişi üzerinde etkili olabilecek bir farmakolojik tedavi seçeneği yoktur. Ayrıca her hastanın ilaç tedavisi için uygun olmaması, bazen ilaca bağlı istenmeyen yan etkilerin görülebilmesi ve hastaların sürekli ilaç kullanma zorunluluğuna zamanla uyumlarının bozulması gibi faktörler bu tedavi şeklinin başlıca kısıtlayıcı yönleridir. Bu durum allerjik hastalarda hastalığın gelişmeden ya da başladıktan sonra form değiştirip progresyon göstermeden önlenbilmesini sağlayacak, yani hastalıktan bir şekilde “korunma” sağlayacak bir tedavi yönteminin sağlanabilmesi beklentisine yol açmıştır. SİT “Allerjik hastalıklardan korunma” da şu an için elimizde var olan tedavi yöntemleri içerisinde beklentilere en iyi yanıt veren tedavi seçeneği olarak kabul görmektedir. Allerjik hastalıklardan “korunma” 3 şekilde olabilir (41)

1-Primer (birincil) korunma: Primer korunmada amaç duyarlanma ve duyarlanmanın sonucunda ortaya çıkabilecek AR ve astımın henüz ortaya çıkmadan önlenbilmesidir. IgE yapımı ve IgE aracılı duyarlanmayı önleyebilmek için başta ailesinde allerjik hastalık olan bebekler gibi yüksek risk taşıyan gruplara uygulanması hedeflenir. Giderek artan veriler anne karnında allerjik duyarlanmanın antenatal astım gelişiminde en önemli tetikleyici olduğuna işaret etmektedir (42). Perinatal duyarlanmanın önlenmesi çoğu araştırmacının ilgisinin üzerinde yoğunlaştığı bir konu olmasına karşın, elimizde bu konu hakkında henüz çok az veri bulunmaktadır.

2-Sekonder (ikincil) korunma: Duyarlanmaya rağmen hastalık ortaya çıkışını önlemeye yönelik korunma şeklidir. Allerjene duyarlanmış ancak üst solunum yolu hastalığı belirtileri göstermeyen risk altındaki bireylere astımdan sekonder korunma ya da yeni duyarlanma gelişimini engellemek amacıyla sekonder korunma yaklaşımları uygulanabilir. Astımdan sekonder korunma AR'li olgular dışında mesleksi rinite sahip olgularda, rinit ya da astım dışı allerjik hastalığı olan çocuklarda farmakoterapi ve SİT ile denenmiştir (43, 44).

3-Tersiyer (üçüncül) korunma: Ortaya çıkmış AR ve astımın tedavisinde semptomları önleyici olarak kullanılmakta ve bu semptomlara yol açan faktörlerin kontrolünü amaçlamaktadır. Her ne kadar giderek artan miktarda bilimsel veri astım semptomları ortaya çıktığı zaman histopatolojik değişikliklerin artık tam olarak yerleştiğini gösterse de, astım ya da AR'i tetikleyen allerjen ya da nonallerjen irritan maddelerden kaçınmak semptomlarda rahatlatma sağlamaktadır. Önerilen, tersiyer korunma önlemlerinin hastalığın ilk belirtisi ortaya çıkar çıkmaz uygulanmaya başlanmasıdır. Bugün için SİT allerjenin korunmanın her üç basamağında en çok umut veren tedavi seçeneği olarak kabul görmektedir. (41).

2.4.1. Allerjiden SİT ile Primer Korunma

Annenin immunité durumu ve gebelik boyunca allerjen maruziyetinin bebeğin doğumdan sonraki immün yanıtını etkileyerek allerjiden primer korunmaya katkı sağlayabileceği hayvan çalışmaları ile gösterilmiştir.

Gebelik sırasında, özellikle gebeliğin erken dönemlerinde maternal allerjen immünizasyonu uygulanırsa, bu grup deney hayvanına ait yeni doğanlarda, immünizasyon uygulanmayan gruba göre belirgin azalmış allerjene spesifik IgE ve artmış IgG2a yanıtı geliştiği izlenmiştir. Gebeliğin geç dönemlerinde başlanan maternal immünizasyonun ise, erken dönemde başlanmasına göre yeni doğanın allerjene olan yanıtında daha az etkili olduğu gösterilmiştir (45). Maternal olarak transfer edilen monoklonal IgG sınıfı antikorlar ile immünize annelere ait yavrularda izlenen azalmış allerjen spesifik IgE yanıtı hayatın sadece ilk 4 ayında devam

etmektedir, 3–4 aylıkken başlanan erken immünizasyon ise bu etkinin 1 yıla kadar uzamasını sağlayabilir (46).

Bu bilgilerin insan modellerine uygulanabilmesi allerjik hastalıklar için risk grubundaki çocukların maternal transfer edilen ya da neonatal olarak injekte edilen monoklonal antikorlar ile ya da indirekt olarak allerjik annelerinin erken immunizasyonu ile allerjik hastalıkların gelişiminin henüz başlamadan önlebileceğini anlamına gelebilir. Sınırlı sayıdaki insan çalışmalarının en önemlilerinden birisinde maternal SİT'nin erken deri testi reaktivitesi, bir tür çayır poleni olan *Lolium perenne*'ye karşı oluşan serum spesifik IgE ve IgG tipi antikor yanıtları üzerindeki etkisi 14 çayır poleni duyarlı çocukta çalışılmıştır (47). Aynı allerjik annelerden olan, anneleri gebelik süresince SİT almayan 14 farklı çocuk Kontrol Grubu olarak alındığında, anneleri SİT alan çocuklarda Kontrol Grubuna göre daha düşük, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan *Lolium perenne*'ye spesifik IgG ve total IgE düzeyleri saptanmıştır. Eş zamanlı olarak alınan kord kanı ve maternal kan örneklerinde de, benzer düzeyde *Lolium perene* spesifik IgG saptanması bu grup antikorların serbestçe plasentadan geçtiklerini göstermiştir. Yine aynı çalışma, gebelik süresince uygulanan SİT'nin bazı yeni doğanlarda çayır polenlerine karşı erken deri reaktivitesinde baskılayıcı etkiye sahip olabileceğini de göstermiştir. Bu etkinin ne kadar süre devam ettiği ve maternal SİT ile yeni doğanda diğer allerjenlere karşı toleransın sağlanıp sağlanamayacağı sorusunun yanıtı ise halen bilinmemektedir.

2.4.2. SİT ile Astımdan Sekonder Korunma

Sadece AR'i olan hastalarda SİT uygulanmasının astım gelişimini engelleyebilen etkisi uzun süreli gözleme dayanan çalışmalar ile iyi tanımlanmıştır. Bu konudaki ilk çalışmalardan birisi 1968 yılında Johstone ve Dutton tarafından gerçekleştirilmiştir. Araştırmacılar bu çalışmada SİT alan çocuklarda astım gelişim oranını %28, plasebo ile tedavi gören çocuklarda astım gelişimi oranını ise %78 olarak bildirmişlerdir (48, 49). Sonraki yıllarda Bauer ve ark. yine çocuk AR'li hastalarda standardize çayır poleni ekstraktı ile 2 yıl süre ile uygulanan SİT'nin

tedavinin sonunda daha az BHR gelişimine yol açtığına dikkat çekmişlerdir (50). Bir diğer araştırmada, Grembiale ve ark. SİT'nin ev tozu akarı duyarlılığı olan AR'li hastalarda etkisini araştırmak için hem çocuk hem de erişkin yaş grubundan 10–38 yaş arası, eşlik eden BHR'si olan AR'li 44 hastaya 2 yıl süre ile plasebo kontrollü olarak SİT uygulamıştır. Tedavi sonunda SİT uygulanan hastaların hiçbirinde yeni astım gelişimi izlenmezken, bu grupta plasebo grubuna göre 4 kat artmış metakolin PC20 değeri bulunmuştur (51). Walker ve ark. tarafından 2001 yılında yine plasebo kontrollü olarak toplam 44 hasta ile gerçekleştirilen bir çalışmada ise 2 yıl süre ile çayır poleni SİT uygulanan hastalarda takip eden polen döneminde nonspesifik BHR'de değişiklik saptamazken, plasebo grubunda metakolin PC20 dozunda 3 kat düşüş bildirmişlerdir (52).

SİT'nin astım gelişimini durdurup durduramayacağı sorusuna yanıt arayan en geniş kapsamlı ve güncel araştırmalardan birisi ise “Preventive Allergy Treatment (PAT)” çalışmasıdır. Bu çalışma Avusturya, Danimarka, Finlandiya, Almanya ve İsveç'ten 6–14 yaş arası toplam 205 çocuğun katılımı ile gerçekleşmiştir (53, 20, 21). İlk olarak Möller ve ark. tarafından prospektif, randomize kontrollü, uzun dönem izlem çalışması şeklinde planlanan bu araştırmada, SİT'nin mevsimsel allerjik rinokonjunktiviti olan çocuklarda yeni astım gelişimini engelleyip engelleyemeyeceğinin izlenmesi hedeflenmiştir. Sonuçlar üç basamaklı olarak yayınlanmış ve çalışmanın ilk basamağında üç yıl süre ile uygulan SİT sonrası değerlendirilerek, sadece farmakolojik tedavi ile izlenen Kontrol Grubu çocuklarda SİT uygulanan gruba göre belirgin yüksek astım gelişimi olduğu bildirilmiştir (53). SİT Grubu içinde ise başlangıçta bu grubun %20'sinde polen sezonunda zaten hafif astım semptomları olduğu, grubun geri kalanının oluşturan astım yakınması olmayan çocuklarda üçüncü yılın sonunda belirgin daha az astım semptomları saptandığı vurgulanmıştır ($OR, 2.52; p<0.05$). Çalışmada metakolin ile uygulanan nonspesifik BPT'de üçüncü yılın sonunda aktif tedavi grubunda belirgin düzelme izlenmiştir ($p<0.05$). Araştırmacılar aynı grubu SİT kesildikten sonra ikinci ve beşinci yıllarda 2 kez daha değerlendirmişler (sırasıyla 20 ve 21) ve SİT'nin astım gelişimi önleme üzerindeki potansiyel etkisinin halen devam etmekte olduğunu göstermişlerdir ($OR, 4.6, CI (1.5–13.7)$)).

Literatürde erişkin yaş grubundaki hastalara konvansiyonel yöntemle uygulanan SİT'nin uzun dönemde etkinliğini inceleyen araştırmaları gözden geçirdiğimiz zaman, erişkin SİT'nin uzun dönemde astımdan sekonder korunmadaki rolünü inceleyen tek bir araştırmaya ulaşılabilmektedir. Jacobsen ve ark. tarafından 1997 yılında İngiltere'den bildirilen bu araştırmada da polen allerjen SİT uygulanan 36 erişkin hastanın 19'unda tedavi başlangıcında zaten eşlik eden hafif-orta astım mevcut iken, geri kalan izole AR'li 17 hastanın hiçbirisinde 6.yılın sonunda yapılan değerlendirmede yeni astıma ait semptom gelişmediği bildirilmiştir (32).

Görüldüğü üzere, astıma karşı sekonder koruyucu etkisi çocuklarda iyi tanımlanmış olan SİT'nin, erişkin AR'li olgularda uzun dönemde koruyucu etkisi hakkında konuşabilmek için daha fazla sayıda erişkin çalışmasına ihtiyaç var gibi görünmektedir.

2.4.3. SİT'nin Yeni Duyarlanma Gelişimi Üzerindeki Etkileri

Çocukluk döneminden erişkin yaş dönemine geçerken, yaşla beraber allerjik duyarlanmanın arttığı longitüenal araştırmalar ile gösterilmiştir (54, 55). Bu araştırmaların önde gelenlerinden birisi olan ve Silvestri ve arkadaşlarına ait olan çalışmada, tek allerjene karşı duyarlı (monosensitize) çocukların yaşla polisensitize hale gelmesinin beklenmesi gerektiğinden ve özellikle ev tozuna karşı, daha düşük oranda polene karşı monosensitize olmanın polisensitizasyon gelişimi için “tetikleyici faktör” olarak rol oynadığından bahsedilmiştir (56). Sonraki yıllarda hedef artık monosensitize hastalarda “yeni duyarlanma” gelişimini henüz meydana gelmeden engelleyebilmek olmuştur.

Standardize allerjen eksteleri ile uygulanan SİT'nin farklı alerjenlere karşı yeni duyarlanma gelişimini engelleyip, engelleyemeceği sorusuna yanıt arayan ulaşabildiğimiz ilk araştırmanın sonuçları 1995 yılında Des-Roches ve ark.'na tarafından yayınlanmıştır (57). Bu çalışmada monosensitize ve polizensitize çocuk hastaları birlikte inceleyen ve daha önceki çalışmalarda da bildirildiği üzere SİT'nin polisensitize hastalarda yeni duyarlanma gelişimi üzerinde koruyucu etkisi olmadığını bildiren araştırmacılar 1997 yılında sadece monosensitize çocuk hastaları

incelemek üzere yeni bir araştırma planlamışlardır (58–60). Üç yıllık prospektif vaka kontrol çalışması şeklinde planlanan bu yeni çalışmada, sadece ev tozuna duyarlı 22 çocuğa standardize ev tozu ekstreleri ile 3 yıl süreyle SİT uygulanırken, yine sadece ev tozu duyarlı bir diğer 22 çocuk Kontrol Grubunu oluşturmuştur (58). Araştırmacılar üçüncü yılın sonuna geldiklerinde SİT uygulanan çocukların içinden 10 çocuk hastada yeni duyarlanma gelişmediğini, buna karşılık Kontrol Grubunda tüm çocuklarda yeni duyarlanma geliştiğini gözlemişlerdir ($p=0.001$). Bu çalışmanın sonuçları SİT'nin ev tozu akarına karşı monosensitize çocuk olgularda allerjene yeni duyarlanmanın doğal gidişini değiştirebileceğine dikkat çekmiştir.

SİT'nin monosensitize hastalarda yeni duyarlanma gelişimi üzerindeki rolünü araştıran ulaşabildiğimiz ikinci çalışma Pajno ve ark. tarafından İtalya'da gerçekleştirilmiştir (25). Yine sadece ev tozuna duyarlı AR/astımı olan 134 çocuk içinden 75'ine SİT uygulanırken, sadece uygun medikal tedavi ile takip edilen 63 çocuk Kontrol Grubunu oluşturmuştur. Üç yıl süren SİT boyunca her yıl deri prik testleri ve serum spesifik IgE düzeyleri ile değerlendirmiş ve olguların %75'inde bu sürenin sonunda yeni duyarlanma gelişmediği, Kontrol Grubunda ise bu oranın %33.3 olduğu gözlenmiştir ($p<0.0002$). SİT'nin monosensitize olgularda, polisensitizasyonu önleyebileceğine işaret eden bir diğer araştırma olan bu çalışmada farklı polen türleri yeni duyarlanmadan en sık sorumlu olan allerjenler olarak bildirilmiştir.

Bu konudaki bir diğer önemli araştırma Eng ve ark. tarafından yapılmıştır (22). Üç yıl boyunca polen duyarlı AR ve/veya eşlik eden astım nedeniyle mevsim öncesi SİT uygulanan 30 çocuk, farmakolojik tedavi gören 10 Kontrol Grubu çocuk ile beraber prospektif olarak takip edilmiş ve tedavi kesildikten 6 yıl sonra değerlendirilmişlerdir. Çalışma sonunda çarpıcı bir şekilde, başlangıçta polene karşı monosensitize olan SİT Grubunun toplam %61'inde yıl boyunca atmosferde bulunan allerjenlere karşı yeni duyarlanma geliştiği gözlenirken, Kontrol Grubunun %100'ünde yeni duyarlanma gelişmiştir. Ancak bu çalışmada uygulanan immunoterapi protokolü bizim çalışmamızdan farklı olarak konvansiyonel yöntemle yıl boyunca uygulanan SİT değil, bahar mevsimi öncesinde yakınmalar başlamadan önce mevsim öncesi olarak kısa dönem uygulanan SİT protokolüdür. Ülkemizden ulaşabildiğimiz SİT'nin koruyucu etkisine dair yapılmış araştırmalardan ayrıntılı

olarak “Türkiye’de SİT uygulamaları” bölümünde bahsedilmiştir. Kısa özet olarak söylenebilecek olan; Gülen ve ark.(61) SİT’nin kısa dönemde yeni duyarlanmalara karşı koruyucu etkisi olmadığını öne sürerken, Reha CM ve ark (62) ve İnal ve ark. (63) çalışmalarında SİT uygulananlarda, uygulanmayan çocuklara göre daha düşük yeni duyarlanma oranları bildirilmişlerdir.

Ulaşabildiğimiz hemen bütün çocuk yaş grubuna ait araştırmaların sonuçları monosensitize çocuklarda yaşla beraber farklı allerjenlere karşı yüksek olasılıklı olarak gelişebilecek yeni duyarlanma gelişiminin SİT ile önlenebileceği, dolayısı ile SİT’nin çocuk yaş grubunda yeni duyarlanmalar açısından allerjik hastalıkların ilerlemesini önleyebilecek koruyucu potansiyele sahip bir tedavi yöntemi olabileceği yönündedir (64, 65). Erişkin yaş döneminde ise bu hipotezin geçerliliğini araştıran sadece iki araştırmaya ulaşılabilmektedir.

İlk araştırmada Purello-D’Ambrossio ve ark. tarafından SİT ile tedavi görmüş ya da sadece uygun allerji ilaçları ile takip edilmiş AR/astımlı 8396 monosensitize hasta yeni duyarlanma gelişimi açısından retrospektif olarak değerlendirilmişlerdir (31). Toplam 4 yıl süre ile SİT ve takiben en az 3 yıl süre ile farmakolojik tedavi gören 7182 hasta A grubunu oluştururken, en az 7 yıl boyunca sadece farmakolojik tedavi gören 1214 hasta B grubunu oluşturmuştur. Tüm olgular tanıda, 4 yıllık tedavi sonunda ve 7 yıllık SİT ya da farmakolojik tedavi sonunda olmak üzere toplam 3 kez prik testler, total ve spesifik IgE düzeyleri ile değerlendirilmişlerdir. Çalışma sonunda, polisensitize olgu oranı 4. yıl sonunda Grup A’da %23.75 iken, Grup B’de %68.03 ($p<0.0001$), 7.yıl sonunda ise Grup A’da %26.95, Grup B’de ise %76.77 ($p<0.0001$) olarak bulunmuştur. Spesifik IgE düzeylerinin ise SİT ile Grup A’da %24.11 oranında düştüğü, Grup B’de ise %23.87 oranında arttığı gösterilmiştir ($p<0.0001$). Araştırmacılar çalışma sonuçlarına göre “allerjik hava yolu hastalığına sahip monosensitize erişkin olgularda SİT’nin yeni duyarlanma gelişimi üzerinde belirgin koruyucu etkisi olduğunu ve astımı olan hastaların polisensitizasyon gelişimi açısından rinitli olgulara göre daha fazla risk altında olduklarını ($p<0.0001$)” öne sürmüşlerdir.

Diğer erişkin dönemde uygulanan SİT’nin uzun dönemde farklı çevresel allerjenlere karşı yeni duyarlanmalar üzerindeki etkinliğini araştıran çalışma Asero ve ark. tarafından 2004 yılında İtalya’dan bildirilmiştir. Bu çalışmada 691 erişkin

monosensitize hasta yeni duyarlanma gelişimi açısından yine retrospektif olarak değerlendirilmiştir (30). Yaklaşık %35–40’ ında aynı zamanda eşlik eden astımı olan grubun içinden 284 hastaya 3 yıl süre ile farklı ticari firmaların alimünyum ile adsorbe edilmiş polen ya da ev tozu akarı depo preperatları ile SİT uygulanırken, 407 hasta sadece uygun ilaç tedavisi ile takip edilmiştir. Hastaların uzun dönem etkinlik değerlendirmeleri SİT Grubu için aşı kesilme süresi en az 2 yıl önce olmak üzere ortalama 5 ± 2.9 sonra, Kontrol Grubu içinse iki vizit arasında en az 2 yıl olmak üzere ortalama 7.4 ± 3.9 yıl sonra yapılmış ve son kontrol vizitinde her iki grup için toplam 227 (%38) yeni duyarlanma geliştiği tespit edilirken ilginç olarak SİT Grubunda yeni duyarlanma oranları Kontrol Grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak bulunmuş (sırasıyla %46 ve %23, $p<0,001$). Araştırmacılar bu beklenmedik sonuç karşısında, SİT’nin ilk yılında duyarlanma gelişen 27 hasta için henüz SİT etkisinin başlamamış olabileceğini düşünerek, bu grubun Kontrol Grubuna dahil edilmiş haliyle yeniden istatistiksel değerlendirme yapmışlar, ancak SİT Grubunda yeni duyarlanma oranlarının hala yüksekliğini koruduğu görmüşlerdir. Bu çalışma sonuçları “SİT’nin erişkin yaş döneminde uygulandığında monosensitize hastalarda yeni duyarlanmalara karşı koruyucu etkisi olmadığına” işaret etmektedir. Araştırmacılar aynı zamanda uygulanan hastaların %93’ünde klinik olarak başarılı olan SİT’nin etkisinin daha az olması ile yeni duyarlanma gelişimi arasında ilişki olmadığını ve farklı ticari firmalara ait aşılar için farklı olmadığını da sonuçlar arasında bildirilmişlerdir.

Hem çocuk, hemde erişkin yaş grubunda, 6–69 yaş arasında toplam 100 hastaya ait sonuçları çocuk-erişkin yaş ayrımı yapmadan beraber veren Tella ve ark. ise en az 3 yıl süre ile uygulanan polen ya da ev tozu akarı antijeni ile SİT uygulanan monosensitize hastalarda yeni duyarlanma gelişimi sıklığının Kontrol Grubuna göre farklı bulunmadığını bildirmişlerdir (66).

SİT’nin erişkin yaş döneminde yeni duyarlanma gelişimi üzerindeki uzun dönem etkinliğini araştıran kısıtlı sayıda ve farklı sonuçlara sahip sadece iki araştırmanın varlığı erişkin yaş grubunda daha fazla sayıda ileriye dönük takip çalışması olarak planlanmış çalışmaların gerekliliğine işaret etmektedir.

2.5. Türkiye’de SİT Uygulamaları

Ülkemizde bugüne kadar allerjen spesifik immunoterapi konusunda yapılmış araştırmalara ulaşabilmek amacıyla internet tabanlı arama motorları kullanılmıştır. Araştırmanın başında öncelikle “allergen specific immunotherapy”, “allergen immunotherapy”, “allergen specific immunotherapy and Turkey” ve “allergen immunotherapy and Turkey” anahtar sözcükleri Pub Med arama motoruna yazılarak, her bir anahtar sözcük için sırasıyla ulaşılan toplam 6441, 2573, 6 ve 2 makale arasından Türkiye’den bildirilmiş olan makaleler seçilmiştir. Ardından Google arama motoruna “allerjen spesifik immunoterapi” ve “allerjen immunoterapi” anahtar sözcükleri Türkçe olarak yazılarak elde edilen tüm araştırmalar gözden geçirilmiştir. Aramalar sonucunda; Türk araştırmacılar tarafından yapılarak, 1967–2008 yılları arasında ülkemizden ulusal ya da uluslar arası literatürde yayınlanmış toplam 38 orijinal makale ve 4 olgu sunumuna ulaşılabilmektedir (37, 61–63, 67–104). Erişkin yaş grubuna ait 18 orijinal çalışmanın 5’inin (%27.8) bölümümüz tarafından gerçekleştirilmiş olduğu gözlenmiştir (76, 79, 80, 93, 100). Bu çalışmalarda sırasıyla rush yöntemi ile uygulanan venom spesifik immunoterapinin güvenilirliği (76), SİT’nin oluşabilecek sistemik reaksiyonlar açısından güvenilirliği (79), Türkiye’deki allerjen spesifik immünoterapi uygulamaları (80), ev tozu akarı duyarlılığı olan hastalarda subkutan ve sublingual yollarla uygulanan immunterapinin etkinliğinin karşılaştırması (93) ve ev tozu akarı ve çayır poleni duyarlılığı olan hastalarda uygulanan SİT’nin NK hücre aktivitesi, IgE ve IFN-gamma düzeyleri, deri testi reaktivitesi üzerindeki etkileri ve klinik etkinliği konuları araştırılmıştır (100).

Ülkemize ait SİT çalışmalarını klinik etkinlik değerlendirmelerini gözeterek incelendiğimizde; toplam 17 araştırmada, subkutan olarak uygulanan SİT’nin klinik etkinliğinin semptom ve ilaç kullanım skorları eşliğinde değerlendirilmiş olduğu gözlenmiştir (37, 68, 61, 72, 74, 76, 77, 87, 91, 92, 93, 94, 96, 98, 99, 100, 102). SİT’nin klinik etkinliği hakkında ülkemizden bildirilmiş olan tüm araştırma sonuçları tarafından desteklenerek varılan ortak görüş; AR/astımı olan hastalarda klinik olarak etkin bir tedavi yöntemi olduğu yönündedir. Aksi yönde görüş bildiren araştırmaya rastlanmamıştır. Ancak tüm bu çalışmalarda klinik etkinlik değerlendirmelerinin SİT

uygulandığı dönemde ya da tedavinin hemen kesilmesini takiben kısa dönemde yapılmış olduğu dikkati çekmektedir. SİT kesildikten sonraki takip eden yıllarda klinik etkinliğin devam edip etmediği konusunda yapılmış araştırmaya ise rastlanamamıştır. Uzun dönem etkinlik adına ulaşabildiğimiz sadece bir araştırmada, 1998–2006 yılları arasında SİT uygulanan AR’li erişkin hastalarda SİT kesildikten sonraki 2 yıllık dönem içinde SİT’den ne kadar süre sonra ve ne sıklıkta klinik relaps geliştiğinin incelendiği gözlenmiştir (37). Bu çalışmada çayır poleni duyarlılığı olan 116 hasta ile ev tozu akarı duyarlılığı olan 32 hastanın, 87 tanesine 4 yıl süre ile 61 tanesine ise 6 yıl süre ile SİT uygulanmış ve tüm olgular SİT sonrasında ilaç kullanmadan düzenli olarak 2 yıl süre ile takip edilmişlerdi. Araştırmacılar çalışma süresi sonunda 4 yıl SİT uygulanan grubun %36’sında ortalama 11 ayda, 6 yıl süre ile SİT uygulanan grubun ise %18’inde ortalama 19 ayda klinik relapsın olduğunu saptayarak, daha uzun süre SİT uygulanan olgularda daha geç klinik relaps geliştiği sonucuna varmışlardır.

Ülkemizden bildirilen araştırmalar arasında SİT’nin yeni duyarlanma konusunda koruyucu etkisi söz konusu olduğunda, SİT uygulanan hastalarda duyarlı olunan ve immunoterapi uygulanan allerjene ek olarak farklı çevresel allerjenlere karşı yeni duyarlanma gelişimini engelleyip engellemediği sorusuna yanıt arayan 3 araştırma olduğu gözlenmiştir (61–63). Her üçü de 2007 yılında bildirilen ve sadece SİT uygulandığı dönemi ve hemen sonrasını inceleyen bu üç çocuk yaş grubu çalışmanın ilki Gülen ve ark. na aitti. Araştırmacılar ev tozu akarına duyarlılığı olan ve ev tozu akarı ile SİT uyguladıkları 70 astımlı çocuk hastayı, uygun medikal tedavi ile takip edilen 59 çocuk eşliğinde değerlendirdiklerinde, ilginç olarak SİT Grubunda Kontrol Grubuna göre belirgin yüksek yeni duyarlanma oranlarının olduğunu gözlemişler (sırasıyla %45, %18.1) ve “SİT’nin ev tozuna monosensitize astımlı çocuk hastalarda yeni duyarlanma gelişimini engelleyemediği” sonucuna varmışlardır (61).

Ülkemizde SİT’nin yeni duyarlanma gelişimi üzerindeki etkisini araştıran ikinci çalışmada, Reha ve ark. tarafından SİT uygulanan 56 çocuk hasta (43’ü ev tozuna, 13’ü polenlere duyarlı), sadece uygun farmakolojik tedavi verilen 51 çocuk hasta ile (Kontrol Grubu) karşılaştırmalı olarak 4 yıl boyunca izlenmiştir. Çalışma sonunda ev tozu akarı ile SİT uygulanan grubun %18.1’inde, polen immunoterapi

uygulanan grubunun %23.08’inde yeni duyarlanma geliştiği, buna karşılık Kontrol Grubunun %39.21’inde yeni duyarlanma olduğu gözlenmiştir. Gruplar arasında yeni duyarlanma oranları açısından farkı Kontrol Grubu lehine anlamlı yüksek ($p=0.003$) olarak bulan araştırmacılar bu çalışma sonunda “SİT’nin allerjik hastalarda sadece semptom skorlarını düzeltmekle kalmayıp, aynı zamanda yeni çevresel allerjenlere karşı duyarlanma gelişimini de engelleyebildiğini” öne sürmüşlerdir (62).

Ülkemizde SİT’nin diğer çevresel allerjenlere karşı olası koruyucu etkisini araştıran ulaşabildiğimiz son araştırma İnal ve ark. na aittir. Bu araştırmada ev tozuna monosensitize AR ve/veya astımı olan 147 çocuk hasta incelenmiştir. Hastaların 45 tanesine adsorbe allerjen ekstreleri ile, 40’ına ise aköz ekstrelerle 5 yıl boyunca SİT uygulanırken, 62 çocuk hasta sadece uygun farmakolojik tedavi ile Kontrol Grubu olarak takip edilmişti. Beş yıllık sürenin sonunda SİT Grubunun %24.7’si yeni çevresel allerjenlere karşı duyarlanırken, Kontrol Grubunda %53.3 oranında yeni duyarlanma gözlenmiş ($p=0.002$) ve SİT alt grupları arasında yeni duyarlanma oranları açısından fark bulunmamıştır. Araştırmacılar bu çalışmanın sonuçları ile “SİT’nin sadece ev tozu akarına duyarlı AR ve/veya astımlı hastalarda yeni çevresel allerjenlere karşı potansiyel koruyucu etkisine” işaret etmişlerdir (63).

Farklı iki görüş bildiren bu üç çocuk yaş grubu çalışmanın yanı sıra, bu konuda ülkemizde yapılmış erişkin yaş grubuna ait bir araştırmanın olmaması tarafımızdan dikkat çekici bulunmuştur.

Ülkemizden SİT konusunda yapılmış ve bizim ulaşabildiğimiz tüm orijinal makalelerin demografik özellikleri Tablo 2.2’de, genel konu içerikleri Tablo 2.3’de, özetleri ise Ek 2’ de verilmiştir.

Tablo 2.2. 2008 itibariyle Türkiye’den SİT konusunda tüm zamanlarda bildirilmiş çalışmalarının genel özellikleri

	N (%)
Orijinal araştırmalar	38
Olgu sunumları	4
Çocuk yaş grubu çalışmaları	21
Erişkin yaş grubu çalışmaları	21
Bildirilen merkez (kısa ad, şehir)	
1. GATA, İmmunoloji, Ankara	1
2. GATA, Allerji, Ankara	2
3. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji, İstanbul	1
4. Cumhuriyet Üniversitesi, Çocuk Allerji, Sivas	1
5. Ege Üniversitesi, Çocuk Allerji, İzmir	2
6. Marmara Üniversitesi, Çocuk Allerji, İstanbul	4
7. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, KBB, İstanbul	2
8. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB, İstanbul	1
9. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Allerji, İstanbul	1
10. Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji, Ankara	2
11. Behçet Uz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji, İzmir	1
12. Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Allerji, Ankara	4
13. Hacettepe Üniversitesi, Erişkin Allerji, Ankara	2
14. Ankara Üniversitesi, Erişkin Allerji, Ankara	5
15. Ankara Üniversitesi, İmmunoloji ve romatoloji, Ankara	3
16. Ankara İhtisas Hastanesi, İmmunoloji ve romatoloji, Ankara	1
17. Çukurova Üniversitesi, Çocuk Allerji, Adana	6
18. Osmangazi Üniversitesi, KBB, Eskişehir	1
19. Marmara Üniversitesi, Eczacılık fakültesi, İstanbul	1
20. Mersin Üniversitesi, KBB, Mersin	+1
Toplam	42
Yayınlandıkları dergiler (kısa ad, yıllar)	
1. Adv Ther. 2008	1
2. J Investing Allergol Clin Immunol. 2007, 2007, 2007, 2006, 2006, 2003, 2000, 1999, 1998, 1996	10
3. Asian Pac J Allergy Immunol. 2007	1
4. Laryngoscope. 2007	1
5. Allergol Immunopathol. 2007, 2007, 2001, 2000, 1999, 1999, 1996, 1995	8
6. Allergy. 2007, 2006, 2000	3
7. Pediatr Int. 2007	1
8. Pediatr Allergy Immunol. 2007, 2006	2
9. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg. 2006, 2003	2
10. Allergy Asthma Proc. 2006	1
11. Astım Allerji İmmunoloji. 2006	1
12. Int Arch Allergy Immunol. 2005	1
13. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2005	1
14. J Asthma. 2005	1
15. Rheumatol Int. 2005	1
16. Int Immunopahrmacol. 2005	1
17. Pediatr Pulm. 2001	1
18. Ann Allergy Asthma Immunol. 1999	1
19. J Otolaryngol. 1999	1
20. KBB Baş Boyun Dergisi. 1997, 1994	2
21. Rev Fr Allergol. 1967	+1
Toplam	42

Tablo 2.3. Türkiye’den bildirilmiş tüm SİT çalışmalarının genel konu içerikleri

Orijinal çalışmaların genel konu içerikleri (referans no)	
SİT klinik etkinlik çalışmaları: 37, 68, 61, 72, 74, 76, 77, 87, 91, 92, 93, 94, 96, 98, 99, 100, 102.	17
SLİT klinik etkinlik çalışmaları: 67, 69, 70, 81, 82, 89, 93	7
SİT-SLİT güvenilirlik araştırılması: 76, 79, 86, 87, 89, 94, 97	7
SİT uygulama protokollerinin karşılaştırılması: 91.	1
SİT ve SLİT karşılaştırılması: 93.	1
Klinik uygulamaların değerlendirilmesi: 80.	1
Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi: 77,90.	1
Maliyet araştırması: 90.	1
Yeni duyarlanma gelişiminin araştırılması: 61, 62, 63	3
Duyarlı olunan allerjene karşı oluşan deri testi reaktivitesinin takibi: 68, 69, 70, 74, 76, 82, 87,89, 93, 94, 98, 100.	12
Solunum fonksiyonları üzerindeki etkinin araştırılması: 68, 69, 81, 91, 98.	5
Solunum havasında inflamasyon belirteçlerinin takibi: 77.	1
Allerjene spesifik bronş aşırı duyarlılığının takibi: 68, 91.	2
Nonspesifik bronş aşırı duyarlılığının takibi: 81, 83, 89, 93.	4
Nazal allerjen provokasyon testi sonuçlarının takibi: 70, 74, 96, 98, 102.	5
Nazal akım hızındaki değişikliklerin araştırılması: 72, 99, 103.	3
Nazal mukoza örneklerinde histopatolojik değişikliklerin araştırılması: 72, 92, 102.	3
Nazal sekresyon örneklerinin incelenmesi: 75.	1
Kan örneklerinde immunolojik değişikliklerin araştırılması: 37, 68, 69, 72, 74, 75, 76, 78, 81, 82, 85, 87, 89, 91, 93, 94, 95, 98, 100, 101.	20
Olgu sunumlarının genel konu içerikleri (referans no)	
SLİT’ ye bağlı anafilaksi (bir olgu nedeniyle): 71	1
SİT sonrası sarkoidoz (üç olgu nedeniyle): 73	1
SİT sonrası Sjögren sendromu (bir olgu nedeniyle): 84	1
SİT sonrası Eritema multiforme minör (bir olgu nedeniyle): 88	1

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü: Retrospektif karşılaştırmalı iki kollu gözlem çalışması

3.2. Çalışma Grubu

3.2.1. SİT Grubu

Yapılan arşiv taramasında 1992–2000 yılları arasında kliniğimizde AR/astım tanısıyla SİT uygulanmış olan tüm hastaların dosyaları değerlendirmeye alınmıştır. Dosyalarına ulaşılabilen toplam 154 hasta içinden; standart depo preparatları ile, konvansiyonel yöntemle subkutan olarak en az 3 yıl süre ile SİT tedavisi uygulanan, dosyalarında yeterli tıbbi bilgi mevcut olan, telefonla ulaşıldığında kliniğimize kontrole gelmeyi kabul eden toplam 30 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

SİT Grubu için araştırmaya dahil olma ölçütleri:

- a.** SİT kararı kliniğimiz tarafından verilmiş ve tedavisi yine kliniğimiz tarafından uygulanmış olan hastalar,
- b.** En az 3 yıl süre ile düzenli olarak standardize allerjen ekstreleri ile, ve konvansiyonel yöntemle subkutan olarak SİT uygulanan hastalar,
- c.** SİT programına devam ettiği döneme ait tüm tıbbi kayıtlarına ulaşılabilen hastalar (SİT uygulanması öncesi deri prik testi, duyarlı olunan allerjene spesifik IgE, solunum fonksiyon testi [SFT], bronş provokasyon testi [BPT] sonuçları ile AR/astımına ait semptom ve ilaç kullanım skorları kayıtları) araştırmanın “SİT Grubu”nu oluşturmuşlardır.

SİT Grubu için araştırmaya dahil olmama ölçütleri:

- a.** SİT yapıldığı dönem ya da sonrasında doktor tanılı psikiyatrik rahatsızlığı olan hastalar,
- b.** Tetkiklerin yapılmasına ya da objektif değerlendirmeye fırsat vermeyecek ciddi sistemik hastalığı olan hastalar,

- c. Herhangi bir nedenle çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışında tutulmuşlardır.

3.2.2. Kontrol Grubu

Aynı dönem içerisinde polikliniğimizde AR/astım tanısı alan ve SİT için uygun bulunmamış ya da bu tedavi şeklini kabul etmemiş olan hastalar tespit edilmiştir. Bu grubun içerisinde en az 5 yıl boyunca bölümümüz tarafından medikal tedavi ile takip edilen ve dosyalarında yeterli tıbbi bilgi mevcut olan hastalar seçilmiştir. Son olarak telefonla ulaşıldığında kliniğimize kontrole gelmeyi kabul eden hastalar “Kontrol Grubu” olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Kontrol Grubu için araştırmaya dahil olmama ölçütleri: SİT Grubu için geçerli olan araştırmaya dahil olmama ölçütleri Kontrol Grubu içinde geçerli tutulmuştur.

3.3. Tanı Kriterleri

Çalışma grubunu oluşturan hastaların AR tanıları klinik olarak değerlendirme ve deri prik testleri eşliğinde konulmuştur. Mevsimsel ya da yıl boyu süren riniti olan olgularda uygulanan deri prik testinin değerlendirilmesinde klinikle uyumlu pozitif yanıt saptanan hastalar AR olarak kabul edilmiştir.

Eşlik eden astımı olan hastalarda ise astım tanısı National Heart, Lung and Blood Institute (NIH) tarafından 1992 yılında yayınlanan uluslararası astım tanı ve yaklaşım rehberinin astım tanı kriterleri kullanılarak konulmuştur. Hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi ise yine aynı kılavuzun astımın şiddete dayalı sınıflandırılması kriterleri gözetilerek yapılmıştır. Solunum fonksiyon testlerinde reversible hava yolu obstrüksiyonunun (FEV1’de en az %20’lik azalma) eşlik ettiği göğüste nefes darlığı, hırıltı solunum, öksürük yakınmaları mevcut olan hastalar astım tanısı almıştır. Tanısı şüpheli olan olgularda metakolin ile nonspesifik BPT’nden yararlanılmıştır (105).

3.4. SİT İçin Hasta Seçimi

İmmunoterapiye alınan hastalar Avrupa Allerji Komitesinin immunoterapi raporunda belirtilen aşağıdaki kriterlere göre seçilmiştir.

- a. Mevsimsel veya yıl boyu süren AR/astım öyküsünün tanı yöntemleri ile doğrulanması,
- b. Konvansiyonel allerji ilaçları ile (antihistaminikler, intranazal ya da inhaler kortikosteroidler ve benzeri) düzenli tedaviye rağmen önceki yıllarda semptomların yeterince kontrol altına alınamaması,
- c. Başka bir immunolojik ya da kardiyovasküler sisteme ait hastalığın veya tedavi başlangıcı döneminde gebelik durumunun olmaması (1).

3.4.1. SİT Uygulama Protokolü

SİT oldukça spesifik bir tedavi yöntemi olup uygulanması özel prensipler ve şartlar gerektirir. Kliniğimizde 1990'lı yıllardan beri deneyimli aynı sağlık ekibi tarafından uygulanmaktadır. SİT uygulamalarında allerjen sublingual, oral ya da subkutan olarak uygulanabilir. Subkutan uygulamada idame dozuna çıkış sürelerinin farklılık gösterdiği konvansiyonel, clustered ya da rush şemalarından birisi tercih edilebilir (76). Bizim çalışmamızda SİT subkutan olarak ve konvansiyonel yöntem esas alınarak yapılmıştır. Bu protokole göre subkutan enjeksiyonlara 1992 yılından itibaren haftalık dozlar şeklinde başlanmış, doz şemasına göre gerekli doz ayarlamaları yapılarak hastaların tümünde ortalama 3.5 ayda idame dozuna çıkılmıştır. Olguların hiçbirisinde önemli sistemik ya da lokal yan etki izlenmediği gözlenmiştir. İmmunoterapide kullanılan allerjen ekstraktlarının ait oldukları ticari firmalara göre başlangıç ve idame doz şemaları Tablo 3.1'de incelenebilir.

Tablo 3.1. SİT Grubunda immunoterapi başlangıç ve idame doz şemaları

	Başlangıç dozu	İdame dozu
SAY (Stallergen) (Antony Cedex, Fransa)	0,01 IR 0,1 ml	10 IR 0,8 ml
ALK (ALK-Abellò) (Madrid, İspanya)	100 SQ-Ü 0,1 ml	100.000 SQ-Ü 1 ml
Allergopharma (Reinbeck, Germany)	5 TU 0,2 ml	5000 TU 1 ml

SİT uygulanan tüm hastalara tedavi süresi boyunca aynı ticari firmanın aynı antijen kaynağı kullanılmıştır. Antijen kaynaklarının tümü biyolojik olarak standardize edilmiş, yavaş salınımı için kalsiyum ya da alüminyuma adsorbe edilmiş depo antijen ekstreleri idi ve bu ekstreler başlıca 3 farklı laboratuvarından ALK-Abellò (Madrid, İspanya), Allergopharma (Reinbeck, Almanya), Stallargenes (Antony Cedex, Fransa) elde edilmişti. Ekstreler çayır poleni ya da ev tozu akarı karışımından oluşuyordu, uygulamaları belirtildiği üzere subkutan olarak yapılmıştır. Subkutan SİT süresince pratik uygulamada dikkat edilen bazı önemli noktalar şunlardır:

- a. Buzdolabında dolap kapağında +2 ile +8 derece ısıda saklanan allerjen ekstreleri her uygulamadan yaklaşık 5 dakika önce buzdolabından çıkarıldı. Şişe hafifçe sallanarak içeriği homojen hale getirildi.
- b. Subkutan enjeksiyonlar için her seferinde hastanın farklı kolu tercih edildi. Enjeksiyonlar kolun üst dış kısmına, deltoid kasın alt ucuna yüzeye 45° lik açı ile subkutan olarak uygulandı. Bir ml (100 dizyem) lik, 24 gauge luk iğneye sahip PPD enjektörleri kullanıldı. Her enjeksiyonda piston 2-3 kez geri çekilerek damar içi enjeksiyon yapılmadığı kontrol edildi.
- c. Hastalar her immunoterapi gününde genel sağlık durumları, yakınmaları ve bir önceki enjeksiyona ait istenmeyen reaksiyon açısından ayrıntılı olarak sorgulandı. O gün için aktif enfeksiyon, ateşli hastalık benzeri sağlık problemi olan hastalarda iyileşme dönemine kadar doz erteleme yapıldı.
- d. Bir önceki dozla ilgili erken sistemik reaksiyon, 5 santimetreyi geçen erken lokal ya da sıkıntı yaratan geç lokal reaksiyonu olan ve iki enjeksiyon arasında belirlenen süreyi geciktiren hastalarda uygun doz, tedavi modifikasyonları yapıldı. Oluşan reaksiyonun tipi, meydana geliş zamanı gibi özellikler hasta dosyasına kaydedildi. SİT başlamadan önce oluşabilecek erken ya da geç reaksiyon gelişmesi halinde nasıl davranacakları konusunda bilgilendirilen hastalara, lokal

reaksiyon gelişmesi durumunda ödem çapının nasıl ölçülmesi gerektiği konusunda da eğitim verildi.

- e. Hastaların kullanmakta olduğu antiallerjik ve astım ilaçlarına müdahale edilmedi, gerek SİT'ye bağlı olarak ortaya çıkan, gerekse mevcut hastalığa dair yakınmaları için uygun görülen medikal tedavilerine devam edildi. Enjeksiyon günlerinde düzenli premedikasyon önerilmedi. Enjeksiyon günleri için sadece aşırı fiziksel aktiviteden ve sıcak banyodan kaçınmaları istendi.
- f. Hastalar her enjeksiyon sonrası eğer varsa önceki istenmeyen reaksiyonları da gözetilerek minimum 30 dk süre ile kliniğimizde gözlem altında tutuldular. Bu sürenin SİT'nin başlangıç dönemi olan doz artımı sırasında 2 saati bulan daha uzun sürelerle uzatılmasına özen gösterildi.
- g. SİT uygulandığı süre boyunca acil müdahale ekip ve ekipmanı sürekli olarak hazır tutuldu.

3.5. Uzun Dönem Etkinlik Değerlendirme Parametreleri

Bu karşılaştırmalı gözlem çalışmasında SİT ya da uygun medikal tedavinin hastalık üzerinde yeni duyarlanma gelişimi dahil, uzun dönem etkinliklerinin incelenmesi, klinik değerlendirme ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması amaçlanmıştır. Uygulanan tüm testler bu hasta grubunda kliniğimizde izlem sırasında kullanılan rutin testlerdir. Bu çalışmaya özel olarak oluşturulan hasta kayıt formunda ise demografi verileri, tanı bilgileri, uygulanan immunoterapi ve medikal tedavi bilgilerinin yanı sıra etkinlik değerlendirme soruları yer almaktadır.

Tedavi etkinliği 3 ayrı döneme ait veriler ile incelenmiştir:

1. Tedavi öncesi dönemi (T₀ dönemi)

İmmunoterapi Grubu için SİT'in, Kontrol Grubu için tanının konularak düzenli medikal tedavinin başlandığı dönemdir.

2. Tedavi sonrası dönemi (T₁ dönemi)

Sadece SİT hastaları için geçerli olan immunoterapi tamamlanmasından hemen sonraki dönem olup, Kontrol Grubu için bu zaman diliminin değerlendirilmesi yapılmamıştır.

3. Kontrol viziti dönemi (T₂ dönemi)

Bu dönem SİT Grubu için SİT kesildikten sonra günümüze kadar geçen zaman olan ortalama 7.7 ± 2.1 yıl, Kontrol Grubu için ilk tanı aldıktan sonra günümüze kadar geçen zaman olan 10.2 ± 3.2 yıl sonrasını simgeleyen dönemdir.

Klinik ve laboratuvar etkinlik değerlendirme parametreleri her iki grup için hem tüm dönemleri kapsayan gruplar arası karşılaştırmalar, hem de grup içi karşılaştırmalar şeklinde yapılmıştır.

3.5.1. Klinik Etkinlik Değerlendirme Parametreleri

Grupların klinik etkinlik değerlendirmeleri sadece T₀ ve T₂ dönemleri gözetilerek yapılmıştır. T₂ döneminde astım, rinit semptom skoru sorgulamasında hastaların immunoterapi başlanmadan önceki değerlendirmelerinde kullanılan ve tıbbi kayıtlarında mevcut olan aynı semptom skorum sistemi kullanılmıştır. Buna karşılık Kontrol Grubunun tıbbi kayıtlarında böyle bir veri bulunmadığı için Kontrol Grubunun T₀ dönemi sorgulaması geçmişe yönelik olarak yapılmıştır. Klinik etkinlik değerlendirme parametreleri şunlardır:

1. Astım semptom skoru (Tablo 3.2):
2. Rinit semptom skoru (Tablo 3.3):
3. İlaç kullanım skoru (Tablo 3.4):
4. Durum değerlendirme anketi (Tablo 3.5)

SİT ve Kontrol Grubundaki hastaların astım ve rinit semptom skorumasında esas alınan özellikler Tablo 3.2 ve 3.3’de verilmiştir (100, 106)

Tablo 3.2. Astım semptom skoru

Skor	Astımla ilgili yakınmalar (<i>nefes darlığı, hırıltılı solunum, öksürük</i>)
0	Yok
1	Hafif ve az sıklıkta (günün kısa bir bölümünde öksürük ve/veya nefes darlığı)
2	Orta şiddette, zaman zaman (günün büyük bir bölümünde, gece dahil)
3	Ağır ve sık sık (bütün gün ve gece nefes darlığı)

Tablo 3.3. Rinit semptom skoru

Skor	Rinitle ilgili yakınmalar (<i>burun tıkanıklığı, akıntısı, kaşınması, hapşırık</i>)
0	Yok
1	Hafif ve az sıklıkta (hafif burun tıkanıklığı, akıntı, günde 10'dan az hapşırma)
2	Orta derecede, zaman zaman (orta derecede burun tıkanıklığı, tüm gün sürmeyen ancak günde 3 saati geçen burun akıntısı, günde 10-20 hapşırma)
3	Ağır ve sık sık (günün büyük bir bölümünde tam burun tıkanıklığı, burun akıntısı, günde 20'den fazla hapşırma)

T₀ dönemine ait ilaç kullanım skorları hasta tıbbi kayıtlarının incelenmesi ile elde edilmiştir. T₂ dönemi için hastaların AR/astımları için son 1 yıldaki ilaç kullanımları gözetilmiş ve en az 1 kutu kullanıldıkları her ilaç için Tablo 3.4'de verilen puanlama sistemi kullanılarak toplam ilaç skoru elde edilmiştir (100, 106)

Tablo 3.4. İlaç kullanım skoru

Skor	Kullanılan ilaç jenerik/grup ismi
0	İlaç kullanım gereksinimi yok
1	Sodyum kromoglikat, nazal antihistaminik
2	Oral antihistaminikler
3	Nazal steroid
1	Kısa etkili bronkodilatörler
2	Uzun etkili bronkodilatörler
3	İnhaler steroid (<1000 µg/gün Beklametazon eşdeğeri)
4	İnhaler steroid (≥1000 µg/gün Beklametazon eşdeğeri)
5	Sistemik steroid

Olguların semptom ve ilaç kullanım skorlarında dönemlere göre izlenen yüzde değişikliğin hesaplanma formülü şu şekildedir:

$$\text{Yüzde değişiklik (\%)} = \frac{\text{Önceki skor} - \text{Sonraki skor}}{\text{Önceki skor}} \times 100$$

SİT'nin klinik etkinliği ayrıca hastaların bakış açıları ile de değerlendirilmiş, hastalara tedavi etkinliğini sorgulayan özel bir anket uygulanmıştır. Anket soruları immunoterapi kılavuzlarında kontrol vizitlerinde değerlendirmesi önerilen parametreler gözetilerek hazırlanmıştır (19). Sorular evet/hayır ya da çoktan seçmeli olarak hazırlanmıştır. Açık uçlu soru yoktur. Anket sorularının soru ve cevap seçeneklerini de içeren ayrıntılı hasta kayıt formu Ek 1'de verilmiştir.

3.5.2. Laboratuvar Etkinlik Değerlendirme Parametreleri

Klinik etkinlik sorgulamalarından sonra her iki grup için tedavi etkinliği aynı zamanda takip eden laboratuvar parametreleri ile de değerlendirilmiştir:

1. Deri prik testleri
2. Solunum fonksiyon testleri
3. Bronş provokasyon testi
4. Spesifik IgE ölçümü
5. Total IgE ölçümü

Tüm parametreler SİT Grubu T₀ dönemi için tıbbi kayıtlardan elde edilirken, aynı dönem için Kontrol Grubunun sadece deri prik test, SFT ve BPT sonuçlarına ulaşılabilirdi. Ayrıca kayıtlarda SİT Grubunun T₁ dönemi viziti için çok sayıda spesifik ve total IgE sonucu veri kaybı olduğu için bu değerlerin karşılaştırması sadece T₀ ve T₂ dönemleri arasında yapıldı. Laboratuvar parametrelerindeki SİT ya da ilaç tedavisi ile ilişkili olarak meydana gelen değişiklikler grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarla incelendi.

3.5.2.1. Deri Prik Testi Değerlendirmesi

Atopi kişinin çevresel allerjenlere karşı IgE aracılı duyarlılık oluşturma yatkınlığı olması anlamına gelmektedir. Atopinin değerlendirilmesi için klinikte en sıklıkla ve ilk basamak olarak başvurduğumuz yöntem deri prik (delme) testleridir.

Prik testler hızlı uygulanabilen, güvenilir, tekrarlanabilirliği yüksek, maliyeti düşük testlerdir. Prik test pozitifliği saptanması uygun klinik semptomların varlığı eşliğinde kişiye atopi tanısını koydurur.

Kliniğimizde 1990 yılından beri bu konuda deneyimli aynı ekiple, standardize yöntemlerle deri prik testi uygulanmaktadır (107). Testte sık maruz kalınan 20 adet inhalan allerjenden oluşturulan standart common test paneli tercih edilmektedir. Test panelinin içerdiği başlıca antijenler çayır polenleri, yabancı ot polenleri, ağaç polenleri, ev tozu akarları, küf mantarları, kedi, köpek, hayvan tüyü karışımı ve hamamböceğidir. Antijen gruplarının ayrıntılı içerikleri şu şekildedir:

- a. Karma çayır polenleri: *Lolium perenne*, *cynodon dactylon*, *phleum pratense*, *poa pratensis*, *festuca pratensis*, *alopecurus pratensis*, *secale cereale*, *triticum sativum* ve *zea mays*.
- b. Yabancı otlar: *Artemisia vulgaris*, *parietaria officinalis*, *plantago lanceolata*, *chenopodium album*, *taraxacum duplidens*.
- c. Karma ağaç polenleri: *Alnus glutinosa*, *betula verrucosa*, *coryllus avellana*, *populus alba*, *quercus robur*, *olea europa*, *fagus silvatica*.
- d. Ev tozu akarları: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*.
- e. Mantarlar: *Alternaria*, *penicilliumi mucor*, *candida*, *aspergillus*, *cladosporium*.
- f. Epitelyum ve karma tüy antijenleri: Kedi, köpek, kümes hayvanları, at.

Testler 3 farklı firmanın (Allergo, ALK-Danimarka, SAY) antijenleri ile uygulanmaktadır. SİT Grubunun prik test kontrolleri için immunoterapilerinin uygulandığı aynı ticari firmanın prik test paneli tercih edilmiştir. Prik test uygulama prensipleri kısaca şu şekildedir;

- a. Prik testler için ön kolun volar bölgesi tercih edildi.
- b. Test öncesi dönemde deri testi sonuçlarını etkilediği bilinen uzun etkili antihistaminiklerin en az 2 hafta, kısa etkili antihistaminiklerin en az 2 gün, hidroksizin, ketotifen ve trisiklik antidepresanların en az 2 hafta kesilmiş olmasına dikkat edildi.

- c. Hastalara önce negatif kontrol olarak fosfatla tamponlanmış fenollü, gliserollü serum fizyolojik, negatif cilt yanıtı gözlemlendikten sonra ise pozitif kontrol olarak 10mg/ml’de histamin dihidroklorid uygulandı.
- d. Histamin ile beklenen en az 5x5 mm.lik eritemli ödem yanıtının oluşmasıdır. Pozitif kontrolün uygun çalışması halinde antijenler birbirinden en az 2 cm. olacak şekilde kola damlatılmakta ve ucu sivri bir lanset (ALK, Danimarka) yardımıyla 45° lik açı ile deri yukarı doğru hafifçe ve kanatmadan kaldırılarak antijenlerin epidermise geçmesi sağlandı.
- e. Prik testin değerlendirilmesi test uygulandıktan 15 dakika sonra yapıldı. Uygulanan antijenlerden herhangi birisine karşı en az 3x3 mm lik eritemli ödem yanıtı oluşması halinde test pozitif olarak kabul edildi.

Bu çalışmada her iki grup için prik testin uzun dönemli takibi duyarlı olunan allerjene karşı oluşan ödem çapı ölçümü ile yapılmıştır. Duyarlı olunan allerjene karşı oluşan ödem çapının hesaplama formülü şu şekildedir:

$$\text{Ödem çapı} = \frac{\text{Ödem çapının uzun eksenini} + \text{Ödem çapının kısa eksenini}}{2}$$

3.5.2.2. SFTve BPT Uygulanması

Kliniğimizde SFT ZAN marka (Almanya) bilgisayarlı spirometrinin GPI 3.00 modeli ile yapılmaktadır. Nonspesifik BHR’nin değerlendirmesi ise KoKo marka (PDS Health care products, USA) dozimetrik cihaz yardımı ile yapılmaktadır. Kullanılan yöntem 2 dakika tidal volümde soluma yöntemidir. BPT sırasında hastaların FEV₁ değerlerinin takibi içinde ülkemize ait MR marka spirometresi kullanılmaktadır. BPT uygulama prensipleri kısaca şöyledir:

- a. Test uygulanacak hastaların altı hafta öncesine kadar üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmemiş, testten en az altı saat önce kahve, kola ya da çikolatalı içecekleri içmemiş, en az iki saat önce soğuk hava ve

egzersize maruz kalmamış olmalarına dikkat edildi. BHR'ni etkileyebilecek ilaçların etki sürelerine göre, teofilin ve kısa etkili antihistaminiklerin en az 48 saat önce, beta-2 agonist ve sodyum kromoglikatın en az 12 saat önce kullanımlarına ara verildi. İnhaler steroid kullanımlarına ise kısıtlama getirilmedi.

- b.** Metakolin kuru toz halinde saklanmaktadır. BPT'de ise solüsyon halinde kullanılmaktadır. Bu nedenle, kuru toz metakolin testte kullanılmak üzere %0.09 luk NaCl ile sulandırıldı. Sulandırma sonrası elde edilen konsantrasyonlar 0.25, 0.50, 1.00, 2.00, 4.00, 8.00, 16.00 mg/ml idi.
- c.** Hastaların öncelikle bazal FEV₁ değerleri değerlendirildi. BPT için başlangıç FEV₁ değeri beklenen FEV₁ değerinin %70 inin altında olan olgular teste alınmadı.
- d.** Teste dahil olan hastalara ilk olarak dozimetre cihazı ile tidal volümde 2 dakika serum fizyolojik inhalasyonu yaptırıldı ve 30–90 sn sonra el spirometresi ile 3 defa ölçüm yapılarak en iyi FEV₁ değeri kaydedildi. Serum fizyolojik ile FEV₁'de bu değere göre %20'lik düşüş olan hastalarda test sonlandırıldı.
- e.** Teste devam edilen hastalarda metakolin solüsyonlarının artan konsantrasyonlarda inhalasyonuna yine tidal volümde 2 dakika boyunca devam edildi. En yüksek doza ulaşıncaya ya da FEV₁'de bazal değere göre %20'lik düşüş oluncaya kadar devam edildi.
- f.** FEV₁ de %20'lik düşüş meydana gelirse test sonlandırıldı. FEV₁'i %20 düşüren metakolin dozu (provokatif doz, PC20) kümülatif doz olarak hesaplandı. 8 mg/ml ve altındaki metakolin dozları bronş aşırı duyarlılığı açısından pozitif olarak kabul edildi.

3.5.2.3. Total IgE, Spesifik IgE ve Ölçümleri

Tüm araştırma grubunda hasta serumunda total IgE ve duyarlı oldukları ev tozu, karma çayır poleni antijenlerine karşı oluşan serum spesifik IgE düzeylerine Pharmacia CAP System Fluoroenzymeimmunoassay (ImmunoCAP, Phadia AB,

Uppsala, Sweden) yöntemi ile bakıldı. Total IgE düzeyi için kantitatif değerlendirme yapıldı ve 0–100 kU/l arası değerler normal olarak kabul edildi. Allerjen spesifik IgE düzeyleri ise hem kantitatif olarak, hem de test standartları gözetilerek derecelendirme yöntemi ile değerlendirildi. Spesifik IgE düzeylerinin derecelendirilmesi Tablo.3.6’da verilmiştir.

Tablo 3.5. Allerjene spesifik IgE serum düzeylerinin sınıflandırılması

Derece	Yorum	Serum düzeyi
0	Test negatif	< 0,35 kU/l
1+	Düşük pozitiflik	0,35–0,70 kU/l
2+	Hafif pozitiflik	0,70–3,5 kU/l
3+	Pozitif test	3,5–17,5 kU/l
4+	Güçlü pozitiflik	17,5–50 kU/l
5+	Güçlü pozitiflik	50–100 kU/l
6+	Güçlü pozitiflik	> 100 kU/l

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Hastaların verileri standart formlara girildikten sonra SPSS istatistik programına kaydedilmiştir. Gruplar arasındaki farklılıklar ki-kare, t testi ve Mann-Whitney U testi yöntemleriyle karşılaştırılmıştır. Tedavi başarısı üzerine etkili olan faktörleri bulmak için lineer regresyon ve logistik regresyon analizleri uygulanmıştır. P değerinin 0.05’den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Grubunun T₀ Dönemine Ait Özellikleri

4.1.1. Demografik Özellikler

Çalışma grubu SİT ve Kontrol Grubu olmak üzere başlıca 2 gruptan oluşuyordu. SİT Grubundaki toplam 30 hastanın 21'i kadın (%70), 9'u erkekti (%30). Grubun SİT başladığında yaş ortalaması 30.5 ± 7.4 yıl idi. İzole AR'i olan 4 kişi (%13.3) hariç tüm grubun AR'e eşlik eden hafif-orta şiddette astımı olduğu gözlemlendi. SİT Grubunun toplam izlem süresi; SİT uygulama süresi dahil olmak üzere ortalama olarak 12.1 ± 2.5 yıl idi.

Çalışma grubunun ikinci kısmını oluşturan Kontrol Grubu ise 19'u kadın (%73), 7'si erkek (%26.9) olmak üzere toplam 26 kişi oluşuyordu. Olguların kliniğimizde tanı aldıktan sonra günümüze kadar olan toplam izlem süreleri ortalama olarak 10.2 ± 3.2 yıl ve aynı dönemde yaş ortalamaları 31.3 ± 7.2 yıl idi. Kontrol Grubunda da SİT Grubunda olduğu gibi izole AR'i olan 4 olgu (%15.4) hariç tüm grubun AR ve eşlik eden hafif-orta şiddette astımı vardı.

Grupların T₀ döneminde cinsiyet, yaş, tedavi öncesi tanı, tek ya da iki allerjene duyarlı olmaları açısından benzer bir dağılıma sahip oldukları gözlemlendi. Ancak semptom sürelerine bakıldığında, SİT Grubu, Kontrol Grubuna göre çalışmaya alındığı tarihe kadar daha uzun yakınma süresine sahipti (sırasıyla, ortalama 16.5 ± 6.1 ve 13 ± 4.4 yıl; $p=0.019$). SİT ve Kontrol Grubunun T₀ dönemine ait demografik özellikleri Tablo 4.1'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Büyük çoğunluğu sadece polene karşı ve tek allerjen duyarlılığı olan (%83.9) çalışma grubunun, duyarlı oldukları allerjenlerin ayrıntılı listesi ise Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.1: Olguların T₀ dönemine ait demografik özellikleri

	SİT Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=26)	Tüm Grup (n=56)	P
Cinsiyet n(%)				
Kadın	21 (%70.0)	19 (%73.1)	40 (%71.4)	1.0
Erkek	9 (%30.0)	7 (%26.9)	16 (%28.6)	
Yaş ortalaması (ort±SD yıl)	30.5±7.4	31.3±7.2	30.9±7.3	0.832
Tanı n(%)				
A.rinit	4 (%13.3)	4 (%15.4)	8 (%14.3)	1.0
A.rinit+astım	26 (%86.7)	22 (%84.6)	48 (%85.7)	
Duyarlı olunan allerjen sayısı				
Tek allerjene duyarlılığı olan olgular n(%)	25 (%83.3)	22 (%84.6)	47 (%83.9)	0.594
İki allerjene duyarlılığı olan olgular n(%)	5 (%16.7)	4 (%15.4)	9 (%16.1)	
Semptom süresi (ort±SD yıl)	6.4±4.8	3±1.3	4.8±3.9	0.001

Tablo 4.2. Olguların T₀ dönemine ait allerjen duyarlılıklarının incelenmesi

	SİT Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=26)
Tek allerjen duyarlılığı olan olgular	25 (%83.3)	22 (%84.6)
Polen	18 (%60)	15 (%57.7)
Ev tozu akarları	7 (%23.3)	7 (%26.9)
İki allerjen duyarlılığı olan olgular	5 (%16.7)	4 (%15.4)
Polen+ ev tozu akarları	4 (13.3) *	1 (%3.8)
Polen+hayvan tüyü	1 (%3.3) #	0 (%0)
Ev tozu+hamamböceği	0 (%0)	3 (%11.5)

*Bu olguların birisine polen+ev tozu akarı antijeni ile SİT beraber olarak uygulanırken, geri kalan 3 olguya sadece polen antijeni ile SİT uygulanmıştır.

Bu olguya sadece polen SİT uygulanmıştır.

4.1.2. SİT Grubunda Uygulanan İmmunoterapiye Ait Özellikler

SİT Grubundaki 30 hastanın 16'sına (%53.3) kalsiyum fosfat, 14'üne ise (%46.7) alüminyum hidroksit içeren standart ticari depo preparatları ile konvansiyonel yöntemle ve subkutan olarak SİT uygulanmıştı. En sık uygulanan allerjen içeriği tipinin çayır polenleri karışımı olduğu gözlemlendi (%73.3). SİT süresi en az 3, en fazla 6 yıl olmak üzere ortalama 4.5 ± 0.9 yıl idi. Uygulanan immunoterapiye ait ayrıntılı bilgi Tablo 4.3' de verilmiştir.

Tablo 4.3. SİT Grubunda uygulanan immunoterapiye ait özellikler

	Sayı (n)	%
Uygulanan ekstre tipi (n=30)		
Kalsiyum fosfat	16	53.3
Alüminyum hidroksit	14	46.7
Uygulanan allerjen içeriği (n=30)		
Çayır polenleri karışımı	22	73.3
Ev tozu akarları karışımı	7	23.3
Çayır polenleri karışımı+ev tozu akarları karışımı	1	3.3
SİT süresi (n=30) (ort$\pm$SD yıl)		4.5 $\pm$ 0.9

4.1.3. Laboratuvar Parametrelerinin İncelenmesi

T₀ döneminde her iki grubun laboratuvar parametrelerini karşılaştırmalı olarak incelediğimizde prik yöntemi ile yapılan deri testlerinde ev tozu akarına karşı deri prik testinde oluşan ödem çapı ortalaması ile SFT'deki ortalama FEV₁ ve metakolinle uygulanan nonspesifik BPT'de PC20 düzeylerinin her iki grupta homojen olarak dağıldığı gözlemlendi. Buna karşılık; BPT pozitif olan olguların sayısı SİT Grubunda, Kontrol Grubuna göre anlamlı yüksekti ($p=0.026$). Gruplar arasında bazalde farklılık gösteren bir diğer parametre çayır poleni antijeni ile SİT uygulanan olgularda çayır poleni karışımı antijenine karşı oluşan ödem çapı ortalamasının, Kontrol Grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olması idi ($p=0.015$).

Bazı bazal laboratuvar parametrelerinin iki grupta homojen dağılmaması çalışmanın prospektif ve randomize bir çalışma planında olmamasından kaynaklanmaktaydı. Bunun yanı sıra, Kontrol Grubu için tanı hastanın öyküsü ve prik testi pozitifliği eşliğinde konulmuş, hastalarda serumda duyarlı olunan allerjene spesifik IgE düzeyleri ölçülmemişti. Her iki grubun T₀ dönemine ait laboratuvar parametrelerinin karşılaştırmalı sonuçları Tablo 4.4’de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 4.4: T₀ döneminde laboratuvar parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması

	SİT Grubu	Kontrol Grubu	P
Çayır poleni antijenine karşı oluşan ÖÇ* (ort±SD mm)	10.2±6.9	6.3±2.9	0.015
Ev tozu akarı antijenine karşı oluşan ÖÇ (ort±SD mm)	7.1±4.2	4.5±1.2	0.061
FEV₁ (ort±SD beklenen değerin yüzdesi)	92.7 ± 10.5	91.9 ± 14.0	0.808
BPT pozitif olgu sayısı (n)	19 / 22 (%86.4)	7/14 (%50.0)	0.026
BPT PC20 değeri (ort±SD mg/ml)	1.3 ± 1.4	3.6 ± 5.7	0.419
Polene spesifik IgE değeri (ort±SD kU/l)	9.4 ± 7.9	Veri yok	
Ev tozu akarına spesifik IgE değeri (ort±SD kU/l)	50.8 ± 69.6	Veri yok	--
Total IgE değeri (ort±SD kU/l)	674.4 ± 594.6	Veri yok	--

*ÖÇ: ödem çapı ortalaması

4.2. Çalışma Grubunun T₂ Dönemine Ait Özellikleri

4.2.1. Demografik Özellikler

Tedavi başlangıcından itibaren SİT Grubu için ortalama 12.1±2.5 yıl, Kontrol Grubu içinse ortalama 10.2±3.2 yıllık izlem süresi sonunda gerçekleştirilen son kontrol vizitine ait demografik özellikler Tablo 4.5’de verilmiştir.

T₂ döneminde, T₁ dönemine göre göze çarpan en önemli farklılık; hastaların tanıların dağılımında yıllar içerisinde olan değişiklikti ($p=0.003$). SİT Grubunda 6 olgu (%20) en az son bir yıldır hiç hastalık semptomu tanımlamazken, Kontrol Grubunda başlangıçta sadece AR’i olan 4 olgunun üçünde (%75) yeni astım geliştiği, 1 olguda ise astıma ait semptomların yıllar içerisinde tamamen gerilediği

dikkati çekti. Olguların klinik değerlendirme ve laboratuvar testleri eşliğinde konulan tanılarında yıllar içerisinde meydana gelen değişikliklerinin ayrıntılı listesi Tablo 4.6'de verilmiştir.

Tablo 4.5. Olguların T₂ dönemine ait demografik özellikleri

	SİT Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=26)	Tüm Grup (n=56)	P
Yaş ortalaması (ort±SD yıl)	42.4±7.5	41.7±9.9	42.1±8.6	0.763
Toplam semptom süresi (ort±SD)	16.5±6.1	13±4.4	14.9±5.6	0.019
SİT sonrası izlem süresi (ort±SD)	7.7±2.1	--	--	--
Toplam izlem süresi (ort±SD)	12.1±2.5	10.2±3.2	11.1±2.8	0.876
Tanı n (%)				
A.rinit	8 (%26.7)	2 (%7.7)	10 (%17.9)	0.003
A.rinit+astım	14 (%46.7)	24 (%92.3)	38 (%67.9)	
Astım	2 (%6.7)	0(%0)	2 (%3.6)	
Hastalık yok	6 (%20)	0 (%0)	6 (%10.7)	

Tablo 4.6. Tedaviler sonrası izlemde tanı değişiklikleri akışı tablosu

Çalışma Grupları	Tanı (T₀) (n)	Tanı Durumu (T₂) (n)
SİT Grubu (n:30)	A. rinit (4)	Değişiklik yok (4) A. rinit düzeldi (0) Yeni astım gelişti (0)
	A. rinit+Astım (26)	Değişiklik yok (14) İkisi de düzeldi (6) A. rinit düzeldi (2) Astım düzeldi (4)
Kontrol Grubu (n:26)	A. rinit (4)	Değişiklik yok (1) A. rinit düzeldi (0) Yeni astım gelişti (3)
	A.rinit+Astım (22)	Değişiklik yok (21) İkisi de düzeldi (0) A. rinit düzeldi (0) Astım düzeldi (1)

4.2.2. Laboratuvar Parametrelerinde Uzun Dönemde Meydana Gelen Değişikliklerinin İncelenmesi

Her iki çalışma grubunun laboratuvar parametrelerinde T_2 döneminde T_0 dönemine göre meydana gelen değişiklikler hem grupların kendi içlerinde, hem de gruplar arasında karşılaştırmalar yapılarak incelenmiştir.

4.2.2.1. SİT Grubunun Grup İçi Değerlendirmesi

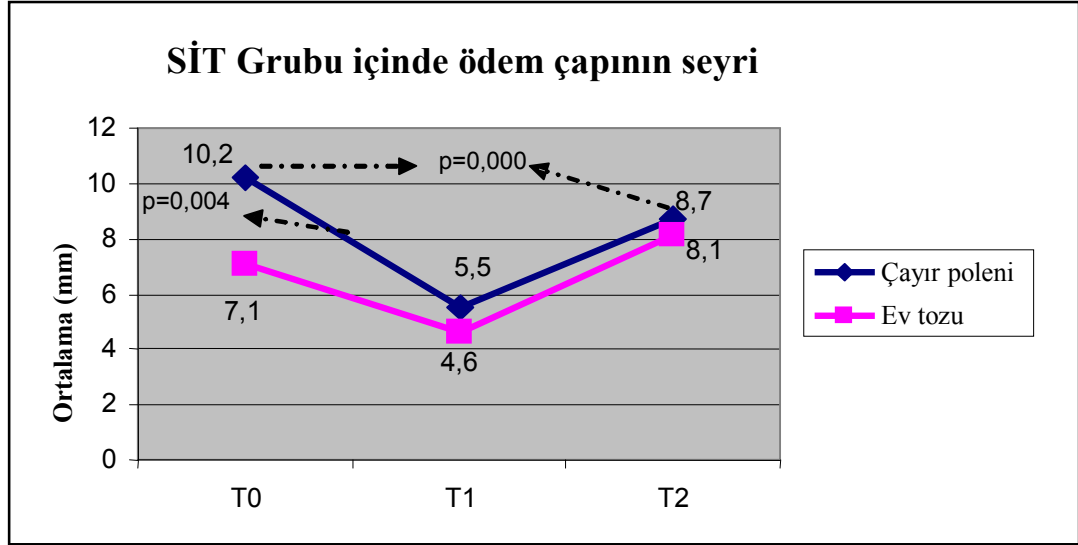
SİT Grubuna özgü tedavi sonu değerlendirme viziti olan T_1 döneminde sayı yetersizliği nedeni ile istatistiksel analize alınamayan bazı veriler dışında, tüm laboratuvar parametreleri T_0 , T_1 ve T_2 dönemleri arasında karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Bu bölümde ilk olarak deri prik testi sonuçlarının SİT Grubu içinde yıllar içerisindeki seyri verilecektir.

Çayır poleni ile SİT uygulanan hastalarda deri prik testinde çayır poleni karışımına karşı oluşan ödem çapının, SİT bitimini hemen takiben T_1 döneminde ve uzun dönemde T_2 döneminde istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdiği gözlemlendi (T_0 vs T_1 $p=0.004$; T_0 vs T_2 $p=0.000$). Ev tozu akarı ile SİT uygulanan hastalarda ise SİT bitimini hemen takiben ev tozu akarına karşı oluşan ödem çapı hafif düşme eğiliminde iken ne SİT'in bittiği dönemde, ne de uzun süreli takip sonunda muhtemelen olgu sayısı azlığı nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı değişiklik tespit edilmedi (Şekil 4.1).

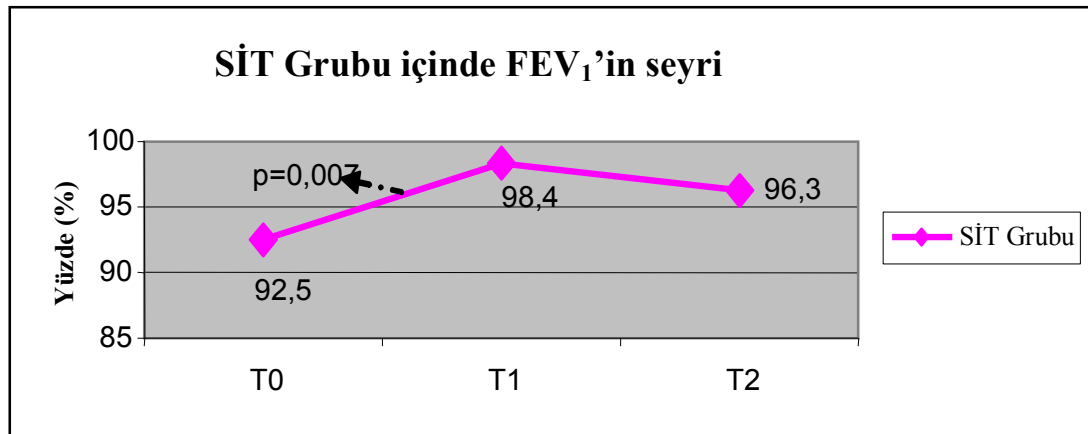
Grubun SFT sonuçları incelendiğinde, ortalama FEV_1 değerinin SİT bitimini hemen takiben istatistiksel olarak anlamlı olarak yükseldiği gözlemlendi (T_0 vs T_1 $p=0.007$). Buna karşılık uzun dönemde bazale göre anlamlı değişiklik izlenmedi (Şekil 4.2). BPT pozitif olan olguların sayısı ise bazale göre uzun dönemde istatistiksel anlamlı düşüş gösteriyordu (T_0 vs T_2 , $p=0.016$) (Şekil 4.3). PC20 düzeylerinde ise özellikle SİT bitimini takiben yükselme eğilimi olduğu gözlemlendi ancak sayı azlığı nedeniyle istatistiksel analiz yapılamadı (Şekil 4.4).

Çayır poleni karışımı ile SİT uygulanan olgularda çayır poleni karışımına karşı oluşan allerjene spesifik IgE düzeylerinin sınıflandırılmış olarak karşılaştırılmaları dönemlere göre değişiklik göstermezken, serum spesifik IgE düzeylerinin sayısal değerleri sayı yetersizliği nedeni ile istatistiksel analize

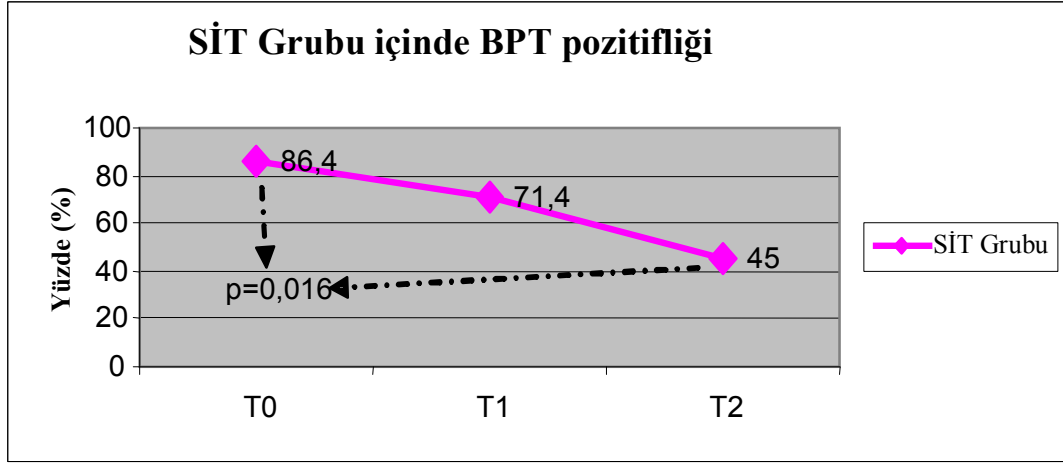
alınmamıştır. Bunun yanı sıra ev tozu akarı ile SİT uygulanan olguların ev tozu allerjenine spesifik serum IgE düzeyleri (hem sınıflandırılmış hem de sayısal olarak) ve tüm grubun Total IgE düzeyleri de ölçüm yapılan olgu sayısı azlığı nedeni ile istatistiksel analizle değerlendirilememişlerdir. SİT Grubu içinde laboratuvar parametrelerinde oluşan dönemsel değişiklikler Tablo 4.7’de ayrıntılı olarak verilmiştir.



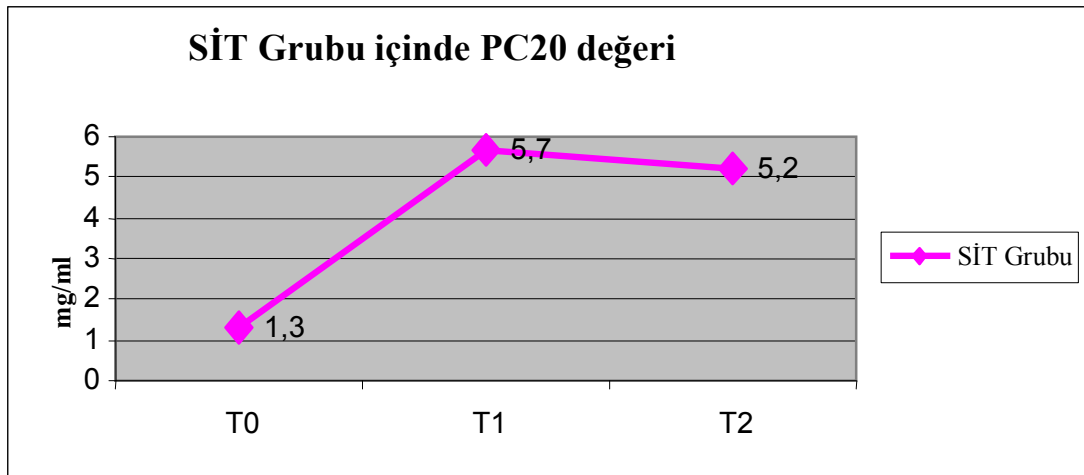
Şekil.4.1. SİT Grubu içinde deri prik testinde SİT uygulanan antijene karşı oluşan ortalama ödem çapının dönemler arasındaki değişiminin grup içi olarak değerlendirilmesi



Şekil 4.2. SİT Grubu içinde FEV₁ düzeyinin (beklenenin yüzdesi olarak) dönemler arasındaki değişiminin grup içi olarak değerlendirilmesi



Şekil 4.3. SİT Grubu içinde BPT’i pozitif olan olguların sayısının dönemler arasındaki değişiminin grup içi olarak değerlendirilmesi



Şekil 4.4: SİT Grubu içinde olguların BPT’deki PC20 değerlerinin dönemler arasındaki değişiminin grup içi olarak değerlendirilmesi

Tablo 4.7. SİT Grubuna ait laboratuvar parametrelerinin dönemlere göre grup içi olarak karşılaştırılması

	SİT Grubu (n=30)		
	T ₀	T ₁	T ₂
Polen ÖÇ (ort±SD mm) n:23 [†]	10.2 ± 6.9	5.5 ± 2.2	8.7 ± 3.2
	pT₀ vs T₁= 0.004	pT ₁ vs T ₂ =0.221	pT₀ vs T₂=0.000
Ev tozu ÖÇ (ort±SD mm) n:8 [#]	7.1±4.2	4.6±2.8	8.1±4.1
	pT ₀ vs T ₁ = 0.249	pT ₁ vs T ₂ =0.099	pT ₀ vs T ₂ =0.587
Polen spesifik IgE n (%)	n=20	n=16	n=18
0+	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
1+	1 (%5.0)	0 (%0)	1 (%5.6)
2+	2 (%10.0)	3 (%18.8)	5 (%27.8)
3+	7 (%35.0)	2 (%12.5)	5 (%27.8)
4+	4 (%35)	3 (%18.8)	2 (%11.1)
5+	3 (%15)	1 (%6.3)	2 (%11.1)
6+	0 (%0)	7 (%43.8)	3 (%16.7)
	pT ₀ vs T ₁ =0.219	pT ₁ vs T ₂ = 0.109	pT ₀ vs T ₂ =0.607
	(n:12)	(n:13)	(n:18)
Ev tozu spesifik IgE n (%)	n=6	n=4	n=6
0+	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
1+	0 (%0.0)	0 (%0)	0 (%0)
2+	1 (%16.7)	0 (%0.0)	2 (%33.3)
3+	2 (%33.3)	1 (%25.0)	2 (%33.3)
4+	1 (%16.7)	0 (%0.0)	1 (%16.7)
5+	0 (%0)	2 (%50.0)	0 (%0.0)
6+	2 (%33.3)	1 (%25.0)	1 (%16.7)
	pT ₀ vs T ₁ *	pT ₁ vs T ₂ *	pT ₀ vs T ₂ *
Polen spesifik IgE (ort±SD kU/l)	9.4 ± 7.9	66.8 ± 46.8	31.9 ± 40.0
	pT ₀ vs T ₁ *	pT ₁ vs T ₂ *	pT ₀ vs T ₂ *
Ev tozu spesifik IgE (ort±SD kU/l)	50.8 ± 69.6	41.8 ± 48.3	26.5 ± 39.7
	pT ₀ vs T ₁ *	pT ₁ vs T ₂ *	pT ₀ vs T ₂ *
Total IgE (ort±SD kU/l)	674.4 ± 594.6	122,0 ± 105.8	629.5 ± 832.3
	pT ₀ vs T ₁ *	pT ₁ vs T ₂ *	pT ₀ vs T ₂ *
FEV₁ (ort±SD beklenenin yüzdesi)	92.7 ± 10,5	98,4 ± 10,2	96.3 ± 9,6
	pT₀ vs T₁=0,007	pT ₁ vs T ₂ =0,283	pT ₀ vs T ₂ =0,102
BPT pozitifliği n (%)	19 / 22 (%86.4)	10/14 (%71,4)	9 / 20 (%45,0)
	pT ₀ vs T ₁ =0,500	pT ₁ vs T ₂ =0,375	pT₀ vs T₂=0,016
PC20 düzeyi (ort±SD mg/dl)	1.3 ± 1,4	5,7 ± 7,5	5.2 ± 3,4
	pT ₀ /T ₁ *	pT ₁ /T ₂ *	pT ₀ /T ₂ *

[†] Çayır poleni karışımı ile SİT uygulanan 22 olgu ve polen+ev tozu akarı SİT uygulanan 1 olguda deri prik testinde çayır polen karışımına karşı oluşan ödemin ortalama çapıdır.

[#] Ev tozu akarı ile SİT uygulanan 7 olgu ve polen+ev tozu akarı SİT uygulanan 1 olguda deri prik testinde ev tozu akarına karşı oluşan ödemin ortalama çapıdır.

* Grup içindeki sayı yetersizliği istatistiksel analize olanak vermemektedir.

4.2.2.2. Kontrol Grubunun Grup İçi Değerlendirilmesi

Kontrol Grubunun grup içi değerlendirmeleri T_0 ve T_2 dönemleri gözetilerek yapılmıştır. T_1 dönemi sadece SİT Grubuna özgü olduğu için Kontrol Grubu olgularında bu döneme ait veriler bulunmamaktadır. Ayrıca Kontrol Grubunun tümünde tanı öykü ve deri prik testi pozitifliği eşliğinde konulduğu için bu gruba ait spesifik IgE, yanı sıra total IgE değerleri de bulunmamaktadır.

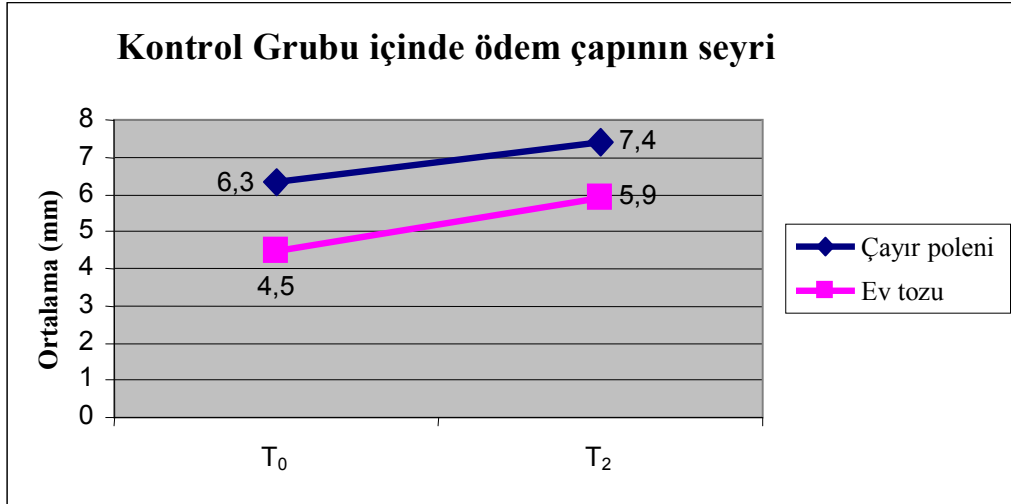
Kontrol Grubu olguları içinde çayır polenine karşı duyarlılığı olan 16 olgunun (15 olgu tek allerjen olarak polene karşı duyarlı, bir olgu ev tozu+polene karşı duyarlı) deri prik testlerinde; çayır poleni karışımına karşı oluşan ödem çapı ortalamaları dönemler arasında artış gösteriyor gibi görünmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Aynı şekilde ev tozu akarı duyarlılığı olan 11 olgunun (yedisi izole ev tozuna, biri ev tozu+polene, üçü ev tozu+hamamböceğine duyarlı) deri prik testlerinde; ev tozu akarlarına karşı oluşan ödem çapı ortalamalarında da sayısal olarak artış izlenmekte, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmamaktadır (Şekil 4.5).

Genel olarak bakıldığında Kontrol Grubu için; özellikle deri prik testlerinde bakılan ödem çaplarının ortalama değerleri ve yanısıra BPT pozitif olan olguların sayıları hafifçe artmış gibi görünmekle birlikte, laboratuvar parametrelerinin hiçbirisinde zaman içerisinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik meydana gelmediği gözlenmiştir. Kontrol Grubuna ait laboratuvar parametrelerinin ayrıntılı açıklaması Tablo 4.8' de incelenebilir.

Tablo 4.8. Kontrol Grubu olgularında laboratuvar parametrelerindeki değişikliklerin dönemlere göre değerlendirilmesi

Kontrol Grubu (n=26)			
	T₀	T₂	P
Polen ÖÇ (ort±SD mm)	6.3±2.9	7.4±5.9	0.370
Ev tozu ÖÇ (ort±SD mm)	4.5±1.2	5.9±2.8	0.075
Spesifik IgE n (%) ve (kU/l)		Veri yok	
Total IgE (kU/l)		Veri yok	
FEV₁ (ort±SD beklenenin yüzdesi)	91.9±14.0	90.4±17.1	0.369
BPT pozitifliği n(%)	7/14 (%50.0)	11/14 (%78.6)	0.219
PC20 düzeyi* (ort±SD mg/dl)	3.6 ± 5.7	3.9 ± 2.2	--

* Grup içindeki sayı yetersizliği istatistiksel analize olanak vermemektedir



Şekil.4.5. Kontrol Grubunda deri prik testinde duyarlı olunan allerjene karşı oluşan ödem çapı ortalamalarının dönemler arasındaki değişiminin grup içi olarak değerlendirilmesi

4.2.2.3. SİT ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırmalı Olarak Değerlendirmesi

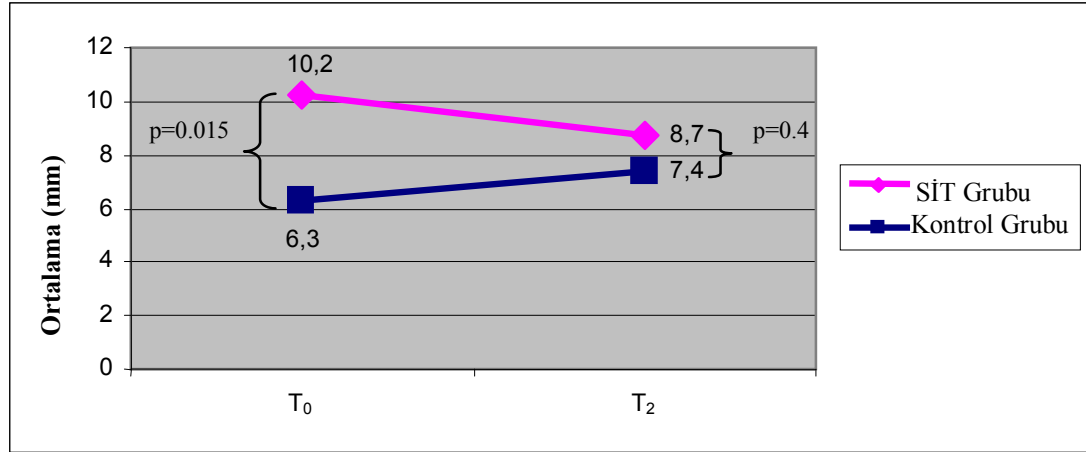
Her iki çalışma grubunun T_0 ve T_2 dönemlerine ait laboratuvar parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması Tablo 4.9’de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Gruplar arası karşılaştırmalarda ilk göze çarpan bulgu; deri prik testinde çayır poleni karışımı antijenine karşı oluşan ödem çapının T_0 döneminde SİT Grubu lehine anlamlı yüksek iken (10.2 ± 6.9 vs 6.3 ± 2.9 , $p=0.015$) zaman içerisinde SİT Grubunda düşme (8.7 ± 3.2), Kontrol Grubunda ise yükselme (7.4 ± 5.9) eğilimi sonucunda T_2 döneminde gruplar arasında anlamlı fark kalmamış olması idi (Şekil 4.6). Çalışma grubunun küçük bir kısmını oluşturan ev tozu akarı duyarlılığı olan olgularda ise gruplar arasında bu antijene karşı oluşan cilt testi yanıtında anlamlı değişiklik izlenmemiştir (Şekil 4.7).

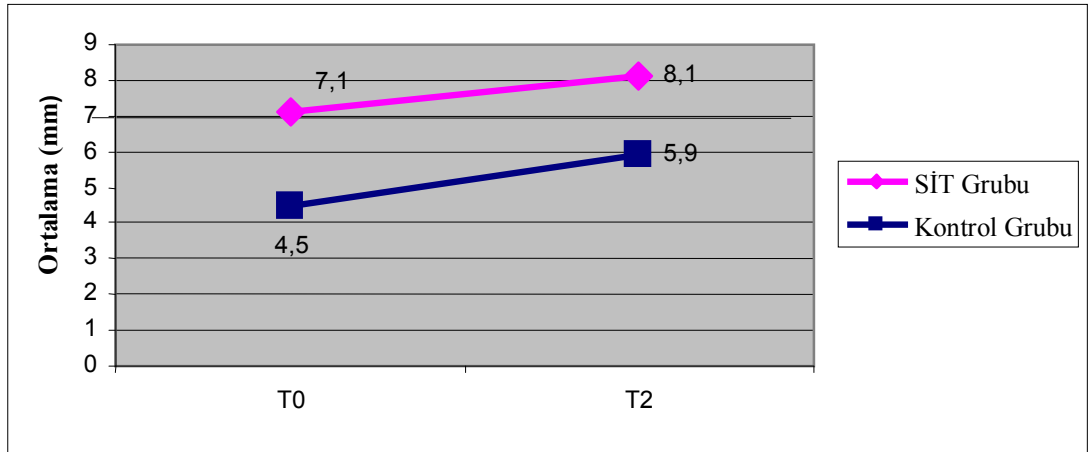
SFT incelendiğinde FEV_1 değerinde değişim gruplara göre farklılık göstermemektedir (Şekil 4.8). Buna karşılık BPT’i pozitif olan olgu sayısı T_0 döneminde SİT Grubu lehine anlamlı yüksek iken (%86.4 vs %50.0; $p=0.026$), yıllar içerisinde SİT Grubunda azalma (%45), Kontrol Grubunda ise artma (%78.6) izlenmiştir. T_2 döneminde BPT pozitif olan olgu sayısı açısından gruplar arasında anlamlı fark kalmamıştır (Şekil 4.9). BPT’de PC20 değeri SİT Grubunda sayısal olarak yükselme gösteriyor gibi görünmekle birlikte gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 4.10).

Tablo 4.9. SİT ve Kontrol Gruplarına ait laboratuvar parametrelerinin farklı dönemler için gruplar arası olarak karşılaştırılması

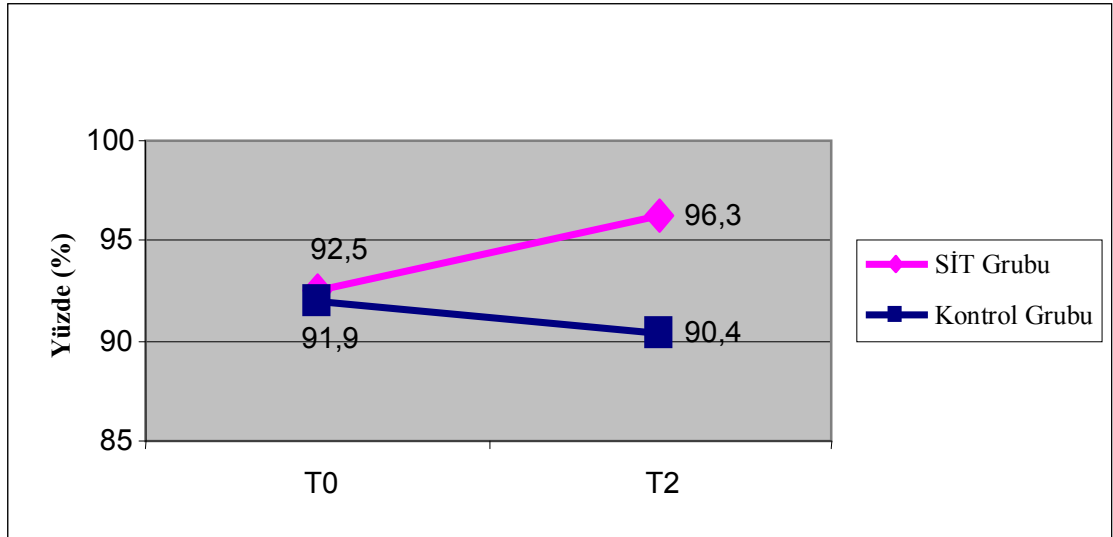
	T ₀			T ₂		
	SİT Grubu	Kontrol Grubu	P	SİT Grubu	Kontrol Grubu	p
Polen ÖÇ (ort±SD mm)	10.2 ± 6.9	6.3±2.9	0.015	8.7 ± 3.2	7,4 ± 5,9	0.436
Ev tozu ÖÇ (ort±SD mm)	7.1±4.2	4.5±1.2	0.061	8.1±4.1	5.9 ± 2,8	0.295
FEV1 (ort±SD beklenenin %)	92.7 ± 10,5	91.9 ± 14,0	0.808	96.3 ± 9,6	90.4 ± 17,1	0.127
BPT pozitifliği n(%)	19 / 22 (%86.4)	7/14 (%50.0)	0.026	9 / 20 (%45,0)	11 / 14 (%78,6)	0.079
PC20 düzeyi (ort±SD mg/ml)	1.3 ± 1,4	3.6 ± 5,7	0.419	5.2 ± 3,4	3.9 ± 2,2	0.387



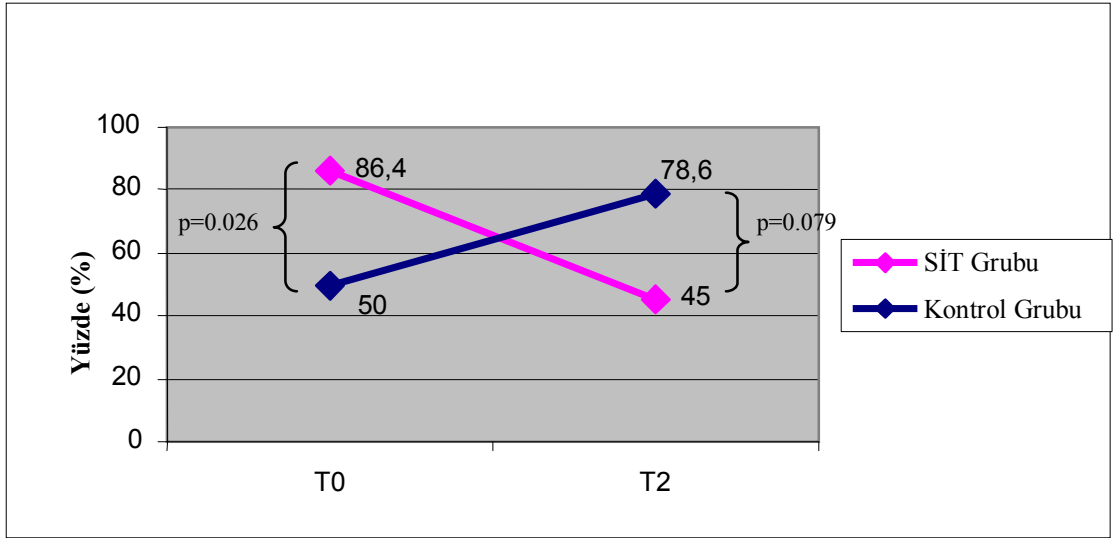
Şekil 4.6. Çalışma gruplarında deri prik testinde çayır poleni karışımı antijenine karşı oluşan ödem çapı ortalamasının dönemlere göre değişiminin gruplar arasında karşılaştırmalı olarak incelenmesi



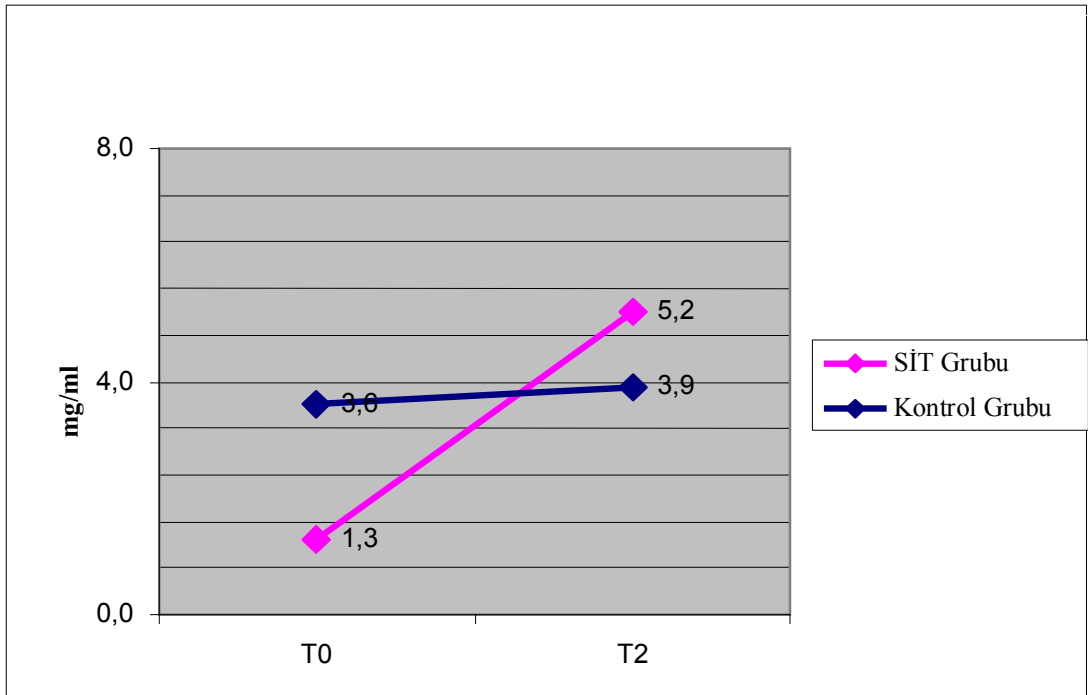
Şekil 4.7. Çalışma gruplarında deri prik testinde ev tozu akarı antijenine karşı oluşan ödem çapı ortalamasının dönemlere göre değişiminin gruplar arası karşılaştırmalı olarak incelenmesi



Şekil 4.8: Çalışma grupları içinde FEV1 düzeylerinin (ortalama ve beklenenin yüzdesi olarak) dönemler arasındaki değişiminin gruplar arası olarak değerlendirilmesi



Şekil 4.9. Çalışma gruplarında BPT’i pozitif olan olguların sayısının dönemler arasındaki değişiminin gruplar arası olarak incelenmesi



Şekil 4.10. Çalışma gruplarında BPT’deki PC20 değerlerinin dönemlere göre değişiminin gruplar arası olarak incelenmesi

4.2.3. Deri Prik Testlerinin Uzun Dönem Takibi ve Yeni Allerjenlere Karşı Duyarlanma Gelişiminin İncelenmesi

SİT Grubunda T₁ döneminde sadece çayır polen karışımı ile SİT uygulanan 1 (%3.3) olguda polen dışında yeni ek allerjene (hamamböceği) duyarlanma gelişirken, T₂ döneminde toplam 10 olguda (%33.3) yeni duyarlanma olduğu gözlemlendi. Ancak klinikle uyumlu semptomatik yeni duyarlanma varlığı sorgulandığında; sadece tek bir olgunun (%3.3) T₂ döneminde “semptomatik yeni duyarlanma” ya sahip olduğu göze çarpıyordu (Tablo 4.10).

Kontrol Grubunda ise olguların %46.2’sinde (n:12) T₂ döneminde yeni ek allerjene duyarlanma geliştiği gözlemlendi. Yeni duyarlanma gelişen olgu sayıları için SİT ve Kontrol Grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Buna karşılık SİT Grubunda sadece 1 (%3,3) olguda, Kontrol Grubunda ise 6 (%23,1) olguda mevcut olan “semptomatik yeni duyarlanma”nın varlığı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yaratıyordu ($p=0.041$) (Tablo 4.11).

T₂ döneminde yeni duyarlanılan allerjen tiplerine bakıldığında, prik testte yeni duyarlanma geliştiği tespit edilen allerjen tipinin SİT Grubunda en sık hamamböceği ve ev tozu akarı, Kontrol Grubunda ise en sık hamam böceği olduğu gözlemlendi (Tablo 4.12). Ayrıca T₂ döneminde, polen SİT Grubunda birer hastada ev tozu akarı ve hamam böceğine, Kontrol Grubunda ise iki hastada polenlere karşı duyarlılıkların kaybolduğu tespit edildi (Tablo 4.13).

T₀ döneminde büyük çoğunluğu (SİT Grubunun %83.3’ü, Kontrol Grubunun %84.6’sı) tek allerjene karşı duyarlı olan çalışma grubunun “duyarlı oldukları allerjen sayılarının” dönemlere göre grup içi değişimleri Tablo 4.14 ve Şekil 4.11’de verilmiştir. Her iki grup içinde T₂ dönemi değerlendirmesinde ilk olarak göze çarpan değişiklik; “tek allerjene duyarlı olma” durumunun zaman içerisinde büyük ölçüde azalma göstererek (SİT Grubunda %50’ye, Kontrol Grubunda %38.5’e düşüş) yerini “iki allerjene karşı duyarlı” olma durumuna bırakmasıdır (SİT Grubunda %46.7, Kontrol Grubunda %34.6 oranında). Grupların “duyarlı oldukları allerjen sayıları”nda dönemlere göre olan bu değişiklik istatistiksel olarak da anlamlıdır (SİT Grubu için, $p=0.001$; Kontrol Grubu için, $p=0.000$) (Tablo 4.14, Şekil 4.11).

Duyarlı olunan allerjen sayıları açısından gruplar arası karşılaştırmalar yapıldığında ise; SİT ve Kontrol Gruplarının T₀ döneminde sahip oldukları benzer

dağılım özelliğini T₂ döneminde de korumuş oldukları ve her iki çalışma grubunda da zaman içerisinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmayacak şekilde tek, iki ya da 3 yeni ek allerjene karşı duyarlanma geliştirdikleri gözlenmiştir (Tablo 4.14).

Tablo 4.10. SİT Grubunda yeni allerjenlere karşı duyarlanma gelişiminin dönemlere göre incelenmesi

SİT Grubu (n=30)		
	T1 Dönemi	T2 Dönemi
Yeni duyarlanma		
Var	1 (%3,3)	10 (%33,3)
Yok	29 (%96,7)	20 (%66,7)
Semptomatik yeni duyarlanma		
Var	0 (%0,0)	1 (%3,3)
Yok	30 (%100,0)	29 (%96,7)

Tablo 4.11. Uzun dönem takip sonunda yeni allerjene karşı duyarlanma gelişiminin gruplar arasında karşılaştırmalı olarak incelenmesi

	SİT Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=26)	P
Yeni duyarlanma			
Var	10 (%33.3)	12 (%46.2)	0.278
Yok	20 (%66.7)	14 (%53,8)	
Semptomatik yeni duyarlanma			
Var	1 (%3.3)	6 (%23.1)	0.041
Yok	29 (%96.7)	20 (%76.9)	

Tablo 4.12. Uzun dönem takip sonunda gruplarda deri prik testlerinde yeni duyarlanma geliştiği gözlenen allerjen tipleri

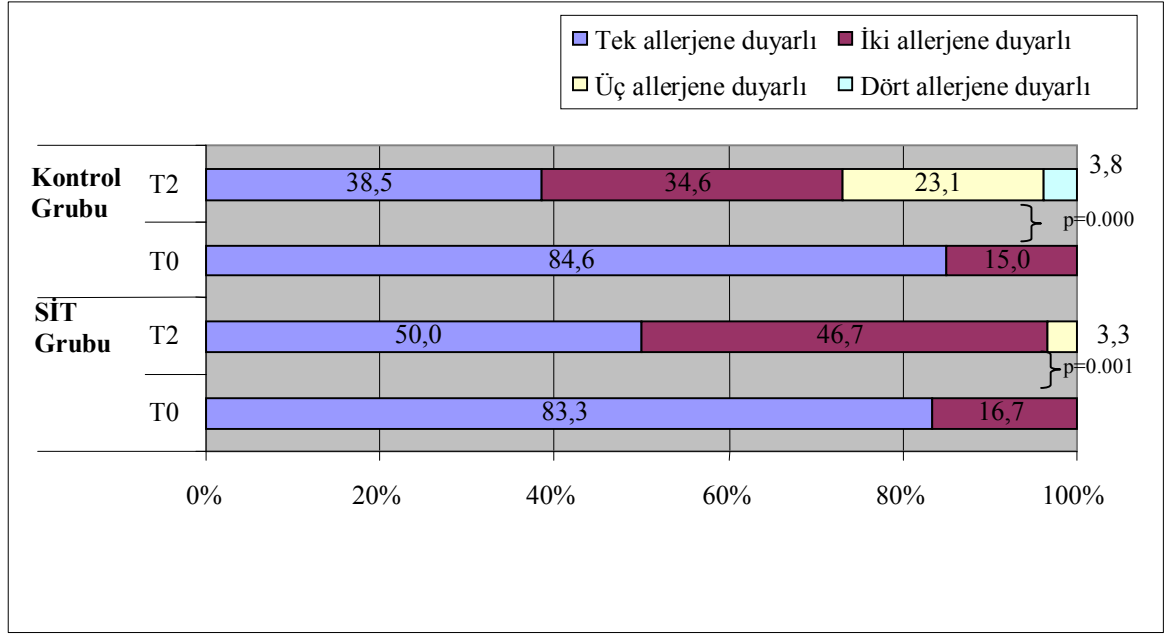
	Polen SİT Grubu	Ev tozu akarı SİT Grubu	Kontrol Grubu
Hamam böceği	3	1	8
Ev tozu akarı	4	-	2
Hayvan tüyü	1	1	4
Polen	-	1	4
Küf mantarı	-	-	2
Toplam	8	3	20

Tablo 4.13. Uzun dönem takip sonunda deri prik testlerinde duyarlılığın kaybolduğunun gözleendiği allerjenler

	Polen SİT Grubu	Ev tozu akarı SİT Grubu	Kontrol Grubu
Polen	-	-	2
Ev tozu akar	1	-	-
Hamam böceği	1	-	-

Tablo 4.14. Prik test sonuçlarına göre duyarlı olunan allerjen sayılarının grup içi dağılımlarının karşılaştırılması

	SİT Grubu (n=30)			Kontrol Grubu (n=26)		
	T0	T2	P	T0	T2	P
Tek allerjen						
duyarlılığı	25 (%83,3)	15 (%50,0)		22 (%84,6)	10 (%38,5)	
İki allerjen						
duyarlılığı	5 (%16,7)	14 (%46,7)	0.001	4 (%15,4)	9 (%34,6)	0.000
Üç allerjen						
duyarlılığı	0 (%0,0)	1 (%3,3)		0 (%0,0)	6 (%23,1)	
Dört allerjen						
duyarlılığı	0 (%0,0)	0 (%0,0)		0 (%0,0)	1 (%3,8)	



Şekil 4.11. Prik test sonuçlarına göre duyarlı olunan allerjen sayılarının grup içi dağılımlarının karşılaştırılması

Tablo 4.15. Olguların deri prik testinde duyarlı oldukları allerjen sayılarının dönemlere göre gruplar arası olarak karşılaştırılması

	T0		p	T2		P
	SİT Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=26)		SİT Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=26)	
Tek allerjen duyarlılığı	25 (%83.3)	22 (%84.6)	1.0	15 (%50.0)	10 (%38.5)	0.93
İki allerjen duyarlılığı	5 (%16.7)	4 (%15.4)		14 (%46.7)	9 (%34.6)	
Üç allerjen duyarlılığı	0 (%0.0)	0 (%0.0)		1 (%3.3)	6 (%23.1)	
Dört allerjen duyarlılığı	0 (%0.0)	0 (%0.0)		0 (%0.0)	1 (%3.8)	

4.2.4. Korunma yöntemleri

Hastalara duyarlı oldukları allerjenlere karşı günlük hayatlarında korunma önlemlerini ne oranda uygulayabildikleri sorulduğunda; SİT Grubunun %93.4'ü, Kontrol Grubunun %84.7'si tam veya kısmi olarak korunma önlemlerini uyguladığını bildirdi. Gruplar arasında korunma önlemlerini uygulama açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlemlendi (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Hastaların korunma önlemlerine uyumlarının sorgulanması

	SİT Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=26)	p
Tam uyguluyorum	17 (%56,7)	12 (%46,2)	0.523
Kısmen uyguluyorum	11 (%36,7)	10 (%38,5)	
Ugulamıyorum	2 (%6,7)	4 (%15,4)	

4.2.5. Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi

4.2.5.1 Klinik Etkinlik Değerlendirme Parametreleri

İmmünoterapi ve Kontrol Gruplarında uygulanan tedavilerin uzun dönemde klinik etkinliklerinin değerlendirilmesinde, SİT Grubuna tedavi öncesi başlangıç döneminde uygulanmış olan yöntemle aynı astım semptom, rinit semptom ve ilaç kullanım skorlarının kullanılması tercih edilmiştir. Grupların tedavi öncesi ve son kontrol viziti dönemlerine ait skorları hem grup içi, hem de gruplar arasında karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. İlk olarak Tablo 4.17'da SİT Grubunun dönemlere göre grup içi değerlendirilmesi incelenebilir. SİT Grubu için astım, rinit ve ilaç skorlarının her üçünde de yıllar içerisinde anlamlı düşüş olduğu dikkat çekmektedir (tümü için; $p=0.000$). Kontrol Grubunun dönemlere göre değerlendirilmesinin sonuçları ise Tablo 4.18'de verilmiştir. Tablodan da

anlaşılacağı üzere, Kontrol Grubu için klinik etkinlik değerlendirme skorlarının hiçbirisinde yıllar içerisinde anlamlı değişiklik izlenmemiştir.

Gruplar arası karşılaştırmaların verildiği Tablo 4.19’de, astım semptom ve ilaç kullanım skorlarının T_0 döneminde her iki grup için benzer oranda yüksek olduğu gözlenirken, rinit semptom skorlarının dağılımının SİT Grubunda ağır şiddette rinitli olgu sayısı fazla olmak üzere, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu görülmektedir ($p=0.000$). Rinit semptom skoru açısından gruplar arasındaki bu dağılım farklılığı yıllar içerisinde değişmemiş; ancak T_2 döneminde SİT Grubu lehine rinit skorundaki belirgin düşüş ve özellikle asemptomatik olgu sayısındaki belirgin artışla olan değişiklik dikkati çekmiştir ($p=0.000$). Astım semptom ve ilaç kullanım skorlarında ise; T_0 döneminde her iki grup için benzer olan dağılım (sırasıyla $p=0.258$ ve $p=0.824$), yıllar içerisinde SİT Grubu lehine değişmiş, SİT Grubunda astım semptom skorlarındaki belirgin düşüş ve ilaç kullanım miktarındaki azalma sonucunda T_2 dönemine gelindiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık meydana gelmiştir ($p=0.000$). Semptom ve ilaç kullanım skorlarında yıllar içerisinde olan değişikliklerin seyri Şekil 4.12, 4.13 ve 4.14’da incelenebilir.

Tablo 4.20 ve Şekil 4.15’de T_0 ’dan T_2 dönemine gelindiğinde astım, rinit ve ilaç kullanım skorlarında olan değişim oranları yüzde değer olarak ifade edilmiş ve her iki çalışma grubu da bu yüzde değişim oranları kullanılarak karşılaştırılmıştır.

T_2 döneminde SİT Grubunda astım, rinit semptom ve ilaç kullanım skorlarının üçünde de yaklaşık %60’ın üzerinde ve Kontrol Grubu ile karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı yüksek pozitif değişim (düzeltme) izlenirken (tümü için $p=0.000$), Kontrol Grubunda rinit ve ilaç kullanım skorlarında olan negatif değişim (kötüleşme) dikkati çekmektedir.

Tablo 4.17. SİT Grubunda klinik etkinlik değerlendirme parametrelerinin grup içi olarak incelenmesi

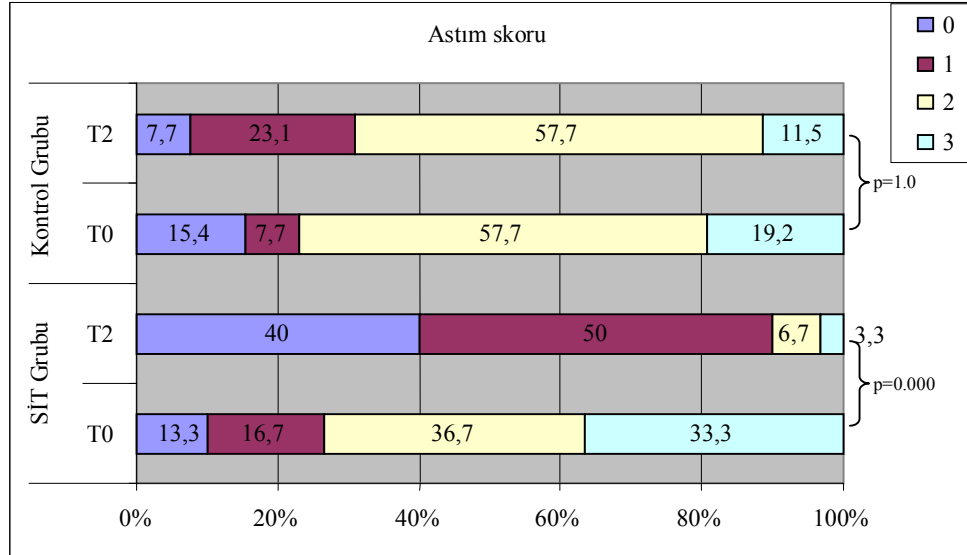
	SİT Grubu (n=30)		
	T0	T2	P
Astım skoru n(%)			
0	4 (%13.,3)	12 (%40.0)	0.000
1	5 (%16.7)	15 (%50.0)	
2	11 (%36.7)	2 (%6.7)	
3	10 (%33.3)	1 (%3.3)	
Rinit skoru n(%)			
0	0 (%0.0)	10 (%33.3)	0.000
1	1 (%3.3)	14 (%46.7)	
2	10 (%33.3)	6 (%20.0)	
3	19 (%63.3)	0 (%0.0)	
İlaç kullanım skoru (ort ± SD)	8.6±3.5	3.0±2.8	0.000

Tablo 4.18. Kontrol Grubunda klinik etkinlik değerlendirme parametrelerinin grup içi olarak incelenmesi

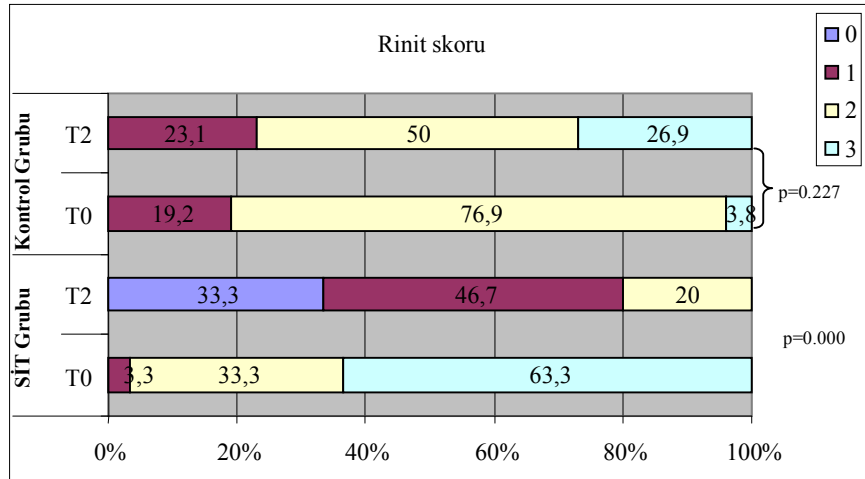
	Kontrol Grubu (n=26)		
	T0	T2	P
Astım skoru n(%)			
0	4 (%15.4)	2 (%7.7)	1.0
1	2 (%7.7)	6 (%23.1)	
2	15 (%57.7)	15 (%57.7)	
3	5 (%19.2)	3 (%11.5)	
Rinit skoru n(%)			
0	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0.227
1	5 (%19.2)	6 (%23.1)	
2	20 (%76.9)	13 (%50.0)	
3	1 (%3.8)	7 (%26.9)	
İlaç kullanım skoru (ort±SD)	8.3±3.6	8.9±4.8	0.405

Tablo 4.19. Klinik etkinlik değerlendirme parametrelerinin gruplar arası karşılaştırmalı olarak incelenmesi

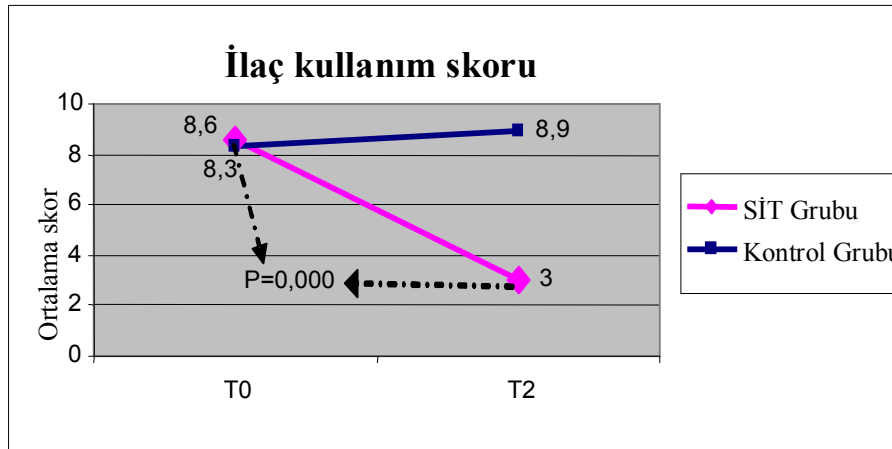
	T0		p	T2		P
	SİT Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=26)		SİT Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=26)	
Astım skoru n(%)			0.258			0.000
0	4 (%13,3)	4 (%15,4)		12 (%40,0)	2 (%7,7)	
1	5 (%16,7)	2 (%7,7)		15 (%50,0)	6 (%23,1)	
2	11 (%36,7)	15 (%57,7)		2 (%6,7)	15 (%57,7)	
3	10 (%33,3)	5 (%19,2)		1 (%3,3)	3 (%11,5)	
Rinit skoru n(%)			0.000			0.000
0	0 (%0,0)	0 (%0,0)		10 (%33,3)	0 (%0,0)	
1	1 (%3,3)	5 (%19,2)		14 (%46,7)	6 (%23,1)	
2	10 (%33,3)	20 (%76,9)		6 (%20,0)	13 (%50,0)	
3	19 (%63,3)	1 (%3,8)		0 (%0,0)	7 (%26,9)	
İlaç kullanım skoru (ort ±SD)	8.6±3.5	8.3±3.6	0.824	3.0±2.8	8.9±4.8	0.000



Şekil 4.12. Astım semptom skorlarında dönemlere göre olan değişikliklerin gruplar arası karşılaştırmalı olarak incelenmesi



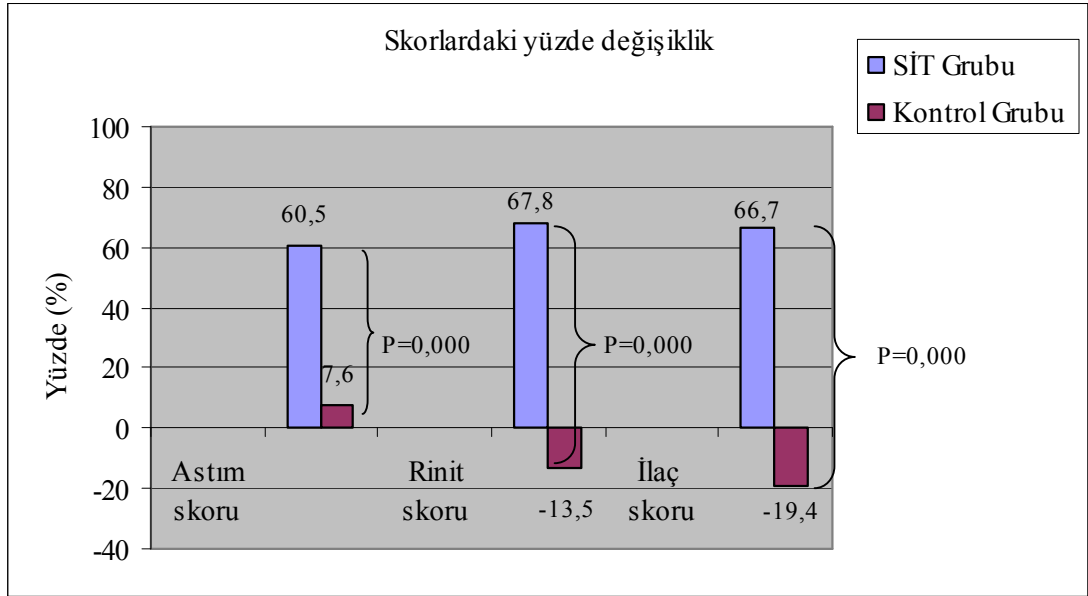
Şekil 4.13. Rinit semptom skorlarında dönemlere göre olan değişikliklerin gruplar arası karşılaştırmalı olarak incelenmesi



Şekil 4.14: İlaç kullanım skorlarında dönemlere göre olan değişikliklerin gruplar arası karşılaştırmalı olarak incelenmesi

Tablo 4.20. Astım, rinit semptom ve ilaç kullanım skorlarında, son kontrol vizitinde tedavi öncesi dönemine göre izlenen yüzde değişiklik

	SİT Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=26)	P
Astım skorunda yüzde değişiklik (%ort ±SD)	60,5 ± 34,6	7,6 ± 41,7	0,000
Rinit skorunda yüzde değişiklik (%ort ±SD)	67,8 ± 27,7	-13,5 ± 38,9	0,000
İlaç skorunda yüzde değişiklik (%ort ±SD)	66,7 ± 28,8	-19,4 ± 81,8	0,000



Şekil 4.15. Astım, rinit semptom ve ilaç kullanım skorlarında, son kontrol vizitinde tedavi öncesi dönemine göre izlenen yüzde değişiklik

4.2.5.2. Semptom süresi ve ilaç kullanım miktarı sorgulaması

Araştırmada T₂ dönemine gelindiğinde uygulanan tedavi yöntemiyle yıllar içerisinde olguların semptom sürelerinin kısaldığı ve ilaç kullanım miktarlarının azaldığı da sorgulanmıştır (Tablo 4.21). Bu değerlendirme sonucunda SİT Grubu hastalarının %70'i, Kontrol Grubu hastalarının ise %3.8'i semptom süresinin kısaldığını ifade etmişler ve gruplar arasındaki fark anlamlı olarak bulunmuştur ($p=0,000$). İlaç kullanım miktarındaki azalma ise SİT Grubunda %93.3, Kontrol Grubunda %26.9 ile gruplar arasında yine istatistiksel olarak anlamlı farklıdır ($p=0.000$).

Tablo 4.21. T₂ döneminde semptom süresi ve ilaç kullanım miktarının gruplar arası karşılaştırmalı olarak sorgulanması

	SİT Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=26)	P
Semptom süresi n(%)			
Kısaldı	21 (%70.0)	1 (%3.8)	
Değişiklik yok	8 (%26.7)	18 (%69.2)	0.000
Uzadı	1 (%3.3)	7 (%26.9)	
İlaç kullanım miktarı n(%)			
Azaldı	28 (%93.3)	7 (%26.9)	
Değişiklik yok	2 (%6.7)	10 (%38.5)	0.000
Arttı	0 (%0.0)	9 (%34.6)	

4.2.5.3. Tedavi Etkinliğinin Hasta Tarafından Değerlendirilmesi

Her iki çalışma grubu olgularından uygulanan tedavilerin etkinliğini değerlendirmeleri istendiğinde; SİT Grubundaki hastaların tümü (%100) SİT'ten bir şekilde fayda gördüklerini bildirdiler. Olguların %23.3'ü için bildirilen bu fayda görme hali ortalama olarak son 5 yılda azalırken, %76.6'lık büyük kısmı için T₂ döneminde halen aynı şekilde ya da artarak devam ediyordu. Kontrol Grubundaki hastaların ise %92.3'ü uygulanan ilaç tedavisinden yıllar içerisinde azalmadan, aynı

şekilde fayda gördüklerini bildirdiler. Tablo 4.22 ve 4.23’de SİT ve Kontrol Gruplarının tedavi etkinliği açısından kendilerini nasıl değerlendirdikleri incelenebilir.

Tablo 4.22. SİT Grubunda tedavi etkinliğinin hasta tarafından değerlendirilmesi

N=30	Sayı	%
İmmünoterapi tedavisinden fayda gördüğünüzü düşünüyor musunuz?		
Evet	30	100.0
Hayır	0	0.0
Eğer gördüyseniz eski halinize göre yüzde kaç fayda gördüğünüzü düşünüyorsunuz?		
%100	3	10.0
%90	5	16.7
%80	8	26.7
%70	4	13.3
%60	5	16.7
%50	5	16.7
%40-0	0	0.0
İmmünoterapiden görülen faydanın yüzde ortalaması (ort.%)		74.0
İmmünoterapi tedavisinden fayda gördüyseniz etkisi halen aynen devam ediyor mu?		
Aynı şekilde devam ediyor	21	70.0
Yıllar içinde azaldı	7	23.3
Yıllar içinde arttı	2	6.7
İmmünoterapi tedavisinin etkisi eğer azaldıysa, bunu tedavi kesildikten kaç yıl sonra hissetmeye başladınız? (n=7) (ort. yıl)		5.0 ± 2.3

Tablo 4.23. Kontrol Grubunda ilaç tedavisi etkinliğinin hasta tarafından değerlendirilmesi

N=26	Sayı	%
Kullanmakta olduğunuz ilaç tedavisinden fayda görüyor musunuz?		
Evet	26	100.0
Hayır	0	0.0
İlaç tedavisinden fayda görüyorsanız etkisi halen aynen devam ediyor mu? Yıllar içerisinde azalma hissettiniz mi?		
Hayır, aynı şekilde fayda görmeye devam ediyorum	24	92.3
Evet, fayda yıllar içinde azalmaya başladı	2	7.7
Aksine, ilaçlardan yıllar içerisinde artarak fayda görüyorum	0	0.0
Kullandığınız ilaçlar artık daha az etkili oluyorsa, kaç yıldır bu etkinin azalmaya başladığını hissediyorsunuz? (n=2) (ort. Yıl)	4.0±1.4	

4.3. Tedavilerin Başarısı Üzerinde Etkili Olabilecek Bağımsız Risk Faktörlerinin Araştırılması

Hedef faktörler olarak seçilen astım, rinit ve ilaç skorundaki yüzde değişiklik üzerine etkili bağımsız risk faktörlerini araştırmak üzere lineer regresyon analizi; semptom süresi ve ilaç kullanım miktarı üzerine etkili bağımsız risk faktörlerini araştırmak üzere ise logistik regresyon analizleri uygulanmıştır. Yeni astım (3/8 olgu) ve semptomatik yeni duyarlanma gelişimi (7/56 olgu) konuları hasta sayısı azlığı nedeniyle logistik regresyon analizi modeline konulamamış ve bu nedenle hedef faktör olarak değerlendirmeye alınamamıştır.

Hedef faktörleri etkileyip etkilemediği araştırılan bağımsız risk faktörleri şunlardır:

- SİT başlama yaşı
- SİT allerjen içeriği tipi
- SİT ekstre tipi
- SİT süresi
- Tedavi öncesi prik testte duyarlı olunan allerjen sayısı

- f.* Tedavi öncesi prik testte duyarlı olunan allerjene karşı oluşan ödem çapı
- g.* Tedavi öncesi duyarlı olunan allerjene karşı serum spesifik IgE düzeyleri
- h.* Tedavi öncesi FEV₁ değeri
- i.* Tedavi öncesi bronş provokasyon testi pozitifliğinin varlığı
- j.* Korunma önlemlerinin uygulanması

Analizler sonucunda şu bulgular elde edilmiştir;

1. Astım skorundaki değişiklik üzerine etkili faktör olarak sadece SİT süresi bulundu. SİT süresinin uzaması astım skorunu azaltan faktör olarak değerlendirildi.
2. Rinit skorundaki değişiklik üzerine etkili faktör olarak sadece SİT süresi bulundu. SİT süresinin uzaması rinit skorunu azaltan faktör olarak değerlendirildi.
3. İlaç skorundaki değişiklik üzerine etkili faktör olarak sadece SİT süresi bulundu. SİT süresinin uzaması ilaç kullanım skorunu azaltan faktör olarak değerlendirildi.
4. Semptom süresinin kısalması üzerine etkili bağımsız risk faktörü bulunamadı.
5. İlaç kullanım miktarı üzerine etkili faktör olarak sadece SİT süresi bulundu. SİT süresinin uzaması ilaç kullanım miktarını azaltan faktör olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak; farklı tedavi etkinlik kriterleri üzerine etkili tek faktörün SİT süresi olduğu gözlemlendi.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada büyük çoğunluğu (%73.3) çayır poleni antijeni ile SİT uygulanan 30 erişkin AR/astım hastası, sadece uygun farmakolojik tedavi ile takip edilen 26 kişilik Kontrol Grubu ile tedavi başlangıcından itibaren ortalama 11.1 ± 2.8 yıl sonra klinik ve laboratuvar parametrelerinin eşliğinde karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Bizim bilgimize göre bu süre erişkin yaş grubu için bugüne kadar bildirilmiş en uzun SİT sonrası izlem süresidir. Uzun süreli takip sonunda T₂ döneminde yapılan değerlendirmelerde, SİT Grubu hastalarında rinit ve astım semptom skorları ile ilaç kullanım skorları hem grup içinde kendi bazal değerlerine göre hem de gruplarası karşılaştırmalarda Kontrol Grubuna göre belirgin olarak düşük bulunmuştur (tümü için $p=0.000$). Ayrıca yıllar içerisinde Kontrol Grubuna göre SİT tedavisi uygulanan grupta hiç yeni astım gelişmemesi ve tedavi öncesinde nonspesifik BPT'i pozitif olan olguların sayısındaki azalma dikkat çekici bulunmuştur. T₂ döneminde farklı bir çevresel allerjene IgE aracılı yeni duyarlanma varlığı araştırıldığında, deri prik testi sonuçlarına göre gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte SİT Grubunda yeni duyarlanan hastaların semptom tanımlama oranının istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunması çalışmanın önemli bir sonucudur.

Günümüzde polenlere duyarlı AR/astımlı hastalarda SİT'nin etkinliği tartışmasız olarak kabul edilmektedir (1–19, 108–110). Etkinliğin gösterildiği çalışmaların çoğunda çayır poleni ekstraktları kullanılmıştır (100, 112–119). Kliniğimizde de önceki yıllarda karma çayır polen antijeni ile plasebo kontrollü olarak gerçekleştirilen bir çalışmada SİT uygulanan hastalarda rinit ve astım semptom ve ilaç kullanım skorlarında ilk yılın sonunda plasebo grubuna göre anlamlı olarak azalma meydana geldiği gösterilmiştir (her ikisi içinde $p<0.001$) (100). SİT'nin tarafımızdan da gösterilmiş olan bu klinik etkinliğinin SİT kesildikten sonra da, uzun süre devam ettiğini gösteren araştırmalar mevcuttur (22, 23, 26, 32–36, 120, 121). Ancak bu etkinliğin tam olarak ne kadar sürdüğü sorusunun yanıtı açık değildir.

Erişkin dönemde uygulanan SİT'nin uzun dönemdeki klinik etkinliğini inceleyen ulaşabildiğimiz kısıtlı sayıdaki çalışma içinden (32–36, 121) SİT kesildikten sonra, en az 5 yıl geçtikten sonraki dönemi değerlendiren sadece 2

araştırma olduğu gözlenmiştir. Bunlardan ilki 1988 yılında yayınlanan Mosbech ve arkadaşlarına ait çalışmadır (33). Yaklaşık 2.5 yıl süre ile *timothy* çayır poleni antijeni ile çift kör olarak SİT uygulanmış 39 erişkin polen AR'li olgu içinden, tedavi kesildikten 6 yıl sonra ulaşabilen 38 olgu değerlendirilmiş ve çalışma sonunda 6 yıl sonra halen devam eden klinik etkinliğine dikkat çekilmiştir. Bu çalışmadan yaklaşık 10 yıl sonra yayınlanan diğer araştırmanın sonuçları da benzerdir. Jacobsen ve ark. 3 yıl süre ile polen antijeni ile SİT uyguladıkları 36 olguyu SİT tedavisi kesildikten 6 yıl sonra tekrar değerlendirmişler ve rinit için tedavi bitiminde elde edilen klinik iyilik halinin hastaların %86'sında, astım için elde edilen iyilik halinin ise hastaların %68'inde aynen devam ettiğini göstermişlerdir (32).

Bu konuda ulaşabildiğimiz erişkin yaş grubuna ait en güncel araştırma ise Peterson ve ark. tarafından 2005 yılında Danimarka'dan bildirilmiştir (35). Çayır poleni ya da ev tozu akarı antijenleri ile 1996–2002 yılları arasında 3 ile 5 yıl süre ile SİT uygulanan 253 AR ve astımlı olgu, SİT süresi dahil en fazla toplam 7 yıllık izlem süresinin sonunda (olguların sadece %3.9'luk [n:8] bir kısmı 6–7 yıl arasında izlem süresine sahiptir) yeniden değerlendirilmişlerdir. Araştırmacılar bu sürenin sonunda, rinit semptomlarında daha fazla olmak üzere, hem astım hem de rinit semptom skorlarında belirgin azalma olduğunu ve klinik iyilik halinin devam ettiğini bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada klinik etkinlik değerlendirmesinin yüz yüze görüşme ve fizik muayene ile değil, hastaların evlerine gönderilen anket sonuçlarına dayanarak yapılması ve hastalardan geriye dönük olarak SİT'nin ilk başladığı günle, şimdiki dönemi karşılaştırmalarının istenmesi olası hatırlama hataları nedeniyle çalışmayı nispeten daha az güvenilir kılmaktadır. Yine de çalışma sonuçları bizim çalışma sonuçlarımız ile uyumludur.

Yukarıda kısa özet olarak bahsedilen ilk iki araştırma önceden belirtildiği üzere erişkin dönemde uygulanan SİT sonrası en az 5 yıllık verilere sahip olmaları nedeniyle, sonuncu araştırma ise bu konuda ulaşabildiğimiz en güncel araştırma olması nedeniyle seçilmiştir (sırasıyla 32, 33, 35). Her üç araştırma için de dikkati çeken ortak özellik kontrol grubu içermiyor olmalarıdır. Oysaki hastalığın doğal gidişini inceleyebilmek adına hiç SİT tedavisi almamış sadece uygun medikal tedavi ile takip edilen bir grubun izlenmesinin konu hakkında çok daha güvenilir bilgi vereceği açıktır.

Bizim araştırmamızda ortalama 4.5 ± 0.9 yıl süre ile SİT tedavisi gören 30 erişkin AR/astımlı hasta, tedavi başlangıcından itibaren ortalama 12.1 ± 2.5 yıl, 26 kişilik Kontrol Grubu hastası ise ortalama 10.2 ± 3.2 yıl sonra yeniden incelenmiştir. Bizim bilgimize göre bu takip süresi erişkin dönemde uygulanan SİT'nin etkinliğinin incelendiğı en uzun süredir ve yaklaşık dokuz yıllık izlem süresine sahip önceki iki çalışma ile karşılaştırıldığında yaklaşık üç yıl daha uzun süreli bir izlem şansı vermektedir. Araştırma sonuçlarımız bu ek üç yıllık sürenin sonunda halen devam eden klinik iyilik haline işaret etmektedir. Uzun dönem takip sonunda, klinik etkinlik değerlendirme parametrelerinin tümünde (astım ve rinit semptom skoru, ilaç kullanım skoru) SİT Grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme gözlenirken, Kontrol Grubunda anlamlı düzelme tespit edilmemiştir. T2 döneminde iki grup karşılaştırıldığında SİT Grubundaki skorlar Kontrol Grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüktür. Hastalardan kendi durumlarını değerlendirmeleri istendiğinde, SİT Grubundaki hastaların tümü, farklı derecelerde SİT'den fayda gördüklerini bildirmişlerdir. Olguların büyük çoğunluğunda (%76.7) klinik iyilik hali aynı şekilde ya da artarak devam ederken, %23.3'ü SİT kesildikten ortalama 5 yıl sonra tedavinin etkisinin azalmaya başladığını belirtmiştir.

Günümüzde SİT'ye ait klinik etkinliğin değerlendirilmesi için en uygun ve objektif parametreler semptom ve ilaç kullanım skorları olarak kabul edilmektedir (6, 23, 35). Ancak hastaların kendilerini hastalıkları açısından değerlendirmelerinin kişisel farklılıklar gösterebileceğı unutulmamalıdır. Aynı şekilde ilaç kullanım alışkanlıkları da çok farklılık gösterebilir. Bazı hastalar daha hafif semptomlar için daha sık ilaç kullanırken, bir diğ er grup semptomlarını ihmal etme eğiliminde olabilir. Bu kişisel farklılıkları ortadan kaldıracılabilmek mümkün değildir, ancak bu araştırmada çalışma grubu seçilirken kişinin sahip olduğı hastalığı değerlendirme yetisini kısıtlayabilecek depresyon gibi psikiyatrik hastalığa sahip olan olgular çalışmaya dahil edilmemişlerdir.

Araştırmamızda tedavi etkinliğini değerlendirmek için hem objektif hem de subjektif değerlendirme kriterlerinden faydalanılmıştır. Semptom ve ilaç kullanım skorlama yöntemi ve hastaya ait tıbbi kayıtlar objektif kriterleri, hastanın kendi durumunu ve hastalığının gidişini değerlendirmesi ise subjektif kriterleri oluşturmuştur. Objektif kriterler kullanılırken bu tip geriye yönelik

değerlendirmelerin yapıldığı araştırmalarda sık rastlanılan bir sorun olan “hatırlama güçlüğü”nin”, bizim araştırmamızın SİT Grubu için söz konusu olmadığını belirtmek isteriz. Çalışmanın Gereç ve Yöntem bölümünde de ayrıntılı olarak açıklandığı üzere; SİT Grubunun semptom ve medikasyon skor sorgulamaları geçmişe yönelik olarak yapılmamış, tedaviye başlamadan önceki dönemde araştırma amacıyla tutulan tıbbi kayıtlarından elde edilmiş ve son kontrol vizitinde de aynı skrolama sistemleri kullanılmıştır. Ancak değerlendirmede subjektif kriterler kullanılırken aradan geçen yıllar nedeniyle “hatırlama güçlüğü” söz konusu olabileceğini belirtmekte fayda vardır. Ayrıca Kontrol Grubunun başlangıç döneminin değerlendirmesi de hasta tıbbi kayıtlarından değil, anamnezine dayanarak elde edildiği için aynı durum bu grubun başlangıç dönemi içinde söz konusu olabilir.

SİT’nin uzun dönem klinik etkinlik değerlendirmeleri söz konusu olduğunda bizim araştırma sonuçlarımıza göre özet olarak, SİT Grubunda T₂ döneminde kendi bazal değerlerine ve Kontrol Grubuna göre semptom ve medikasyon skorlarında izlenen belirgin düşüş, klinik etkinliğin uzun süreli takip dönemi sonunda halen devam ettiğinin objektif bir göstergesi olarak dikkati çekmektedir. Grubun kendisini subjektif olarak değerlendirmesinde ise, olguların yaklaşık 1/5’i klinik etkinliğin yıllar içerisinde azalmış olduğunu belirtmesine karşın, hastaların büyük çoğunluğu SİT ile elde edilen klinik iyilik halinin tedavi kesildikten sonraki yaklaşık 8 yılın sonunda ortalama %74 gibi yüksek bir değerle halen devam ettiğini bildirmişlerdir. Tüm bu verilerle sonuç olarak; SİT’nin erişkin hastalarda uzun süreli klinik etkinlik sağladığı söylenebilir. Bunun yanı sıra SİT Grubunda immunoterapi süresince ihtiyaç oldukça kullanılan ilaç tedavisinin, özellikle kortikosteroidlerin tedavideki rolleri de göz ardı edilmemelidir. SİT ile elde edilen klinik iyilik hali, eş zamanlı verilen kortikosteroid tedavisi ile artırılabilir (122). Nitekim bizim çalışma grubumuzda da SİT tedavisi uygulanan hastaların kortikosteroidleri de içeren uygun ek ilaç tedavilerine izin verilmiştir.

Araştırmamızın bir diğer amacı; SİT’nin erişkin AR’li olgularda astım gelişimi ve başlangıçta eşlik eden astımı olan AR’li olgularda astımın seyri üzerinde etkisinin olup olmadığını araştırmaktır. Bilindiği üzere, AR ve astımın seyri arasında açık bir ilişki vardır. AR sıklıkla astımdan önce başlar, AR ve BHR olan kişiler zaman içerisinde astım gelişimi açısından yüksek riskli gruba dahildirler. AR’i olan

olguların %25-43'ünde yaklaşık 10 yıl içinde astım geliştiği bildirilmiştir (123–125). Günümüzde uluslararası AR ve astım kılavuzlarında alt ve üst hava yollarının benzer inflamatuvar yanıtı sahip oldukları ve sadece anatomik olarak değil, pek çok farklı mekanizma ile ilişki içinde oldukları vurgulanmaktadır (108,109). Dolayısıyla, SİT gündeme geldiği zaman kişinin AR, astım ve konjuktivitinin aslında tek bir hastalığın farklı parçaları olarak kabul edilmesi uygun olacaktır.

Bizim çalışma grubumuzda da iyi tanımlanmış AR astım ilişkisini destekler bir biçimde, tedavi başlangıcında hastaların büyük çoğunluğunda her iki grup için sırasıyla %86.6 (n:26) ve %84.6 (n:22) oranlarında olmak üzere AR ve hafif, orta şiddette astım birlikteliği mevcuttu. Buna karşılık sadece 8 olgu (her iki grup için 4'er olgu) izole AR'li idi. SİT Grubu için ortalama 12.1 yıllık takip süresinin sonunda AR'i olan 4 hastanın hiçbirisinin tanısında değişiklik gözlenmezken, Kontrol Grubu için ortalama 10.2 yıllık takip sonunda, 4 hastanın %75'inde BPT ile doğrulanan klinik olarak semptomatik astım geliştiği gözlenmiştir. Astım gelişimi açısından iki grup arasında muhtemelen olgu sayısı azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da ($p=0.094$) klinik olarak oldukça anlamlı olan bu sonuç SİT'nin uzun dönemde AR'li hastalardaki koruyucu etkisine işaret etmektedir. Ayrıca tedavi başlangıcı döneminde SİT Grubu hastalarında BPT pozitif olan olgu sayısı, Kontrol Grubu hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek iken (%86,4 vs %50,0; $p=0,026$), yıllar içerisinde SİT Grubunda pozitiflik oranı %45'e kadar düşmüş, Kontrol Grubunda ise %78.6'ya kadar yükselerek gruplar arasında anlamlı bir farklılık kalmamıştır.

Sadece AR'i olan hastalarda SİT uygulanmasının astım gelişimini ve BHR'ni azaltabilen etkisini araştıran uzun süreli gözleme dayanan çalışmaları gözden geçirdiğimizde, ulaşabildiğimiz ilk araştırma Johnstone ve Dutton'a aittir. Bu çalışmada SİT alan çocuklarda astım gelişim oranı %28 olarak bulunurken, plasebo ile tedavi gören çocuklarda %78 oranında astım geliştiği gösterilmiştir (48, 49). Ancak bu çalışmada o döneme ait standardize olmayan allerjen karışımları kullanılmıştır. Daha sonraki yıllarda, 1990'larda Bauer ve ark. yine AR'li çocuk hastalarda, standardize çayır poleni ekstraktları ile 2 yıl süreyle uygulanan SİT tedavisinin sonunda nonspesifik BHR gelişiminin daha az olduğuna dikkat çekmiştir (50). Günümüzde 2000'li yıllara gelindiğinde Grembale ve ark. SİT'nin ev tozu

akarı duyarlılığı olan AR'li hastalarda etkisini araştırmak için hem çocuk hem de erişkin yaş grubundan 10–38 yaş arası, eşlik eden nonspesifik BHR olan AR'li 44 hastaya 2 yıl süre ile plasebo kontrollü olarak SİT uygulamıştır (her iki grup içinde n:22). Tedavi sonunda SİT uygulanan hastaların hiçbirinde yeni astım gelişimi izlenmezken, bu grupta plasebo grubuna göre 4 kat artmış metakolin PC20 doz değeri bulunmuştur (51). Walker ve ark. tarafından 2001 yılında yine plasebo kontrollü olarak toplam 44 hastada gerçekleştirilen bir diğer araştırmada 2 yıl süre ile çayır poleni antijeniyle SİT uygulanan hastalarda takip eden polen döneminde nonspesifik BHR'de değişiklik saptamazken, plasebo grubunda metakolin PC20 dozunda 3 kat düşüş bildirmişlerdir (52). Son olarak 2003 yılında astım tedavisinde SİT kullanımı Abramson ve ark. tarafından en az bir klinik sonuca sahip randomize kontrollü olarak yapılmış 75 çalışmayı gözden geçirerek değerlendirilmiştir (110). Genel olarak varılan sonuç; SİT'nin uygun allerjik astımlı hastalarda, sistemik reaksiyon riski gözetilerek uygulandığında astım semptom skorlarını, allerjene spesifik BHR'sini belirgin olarak azalttığı, bunun yanı sıra nonspesifik BHR'ni de bir miktar azaltabileceği yönündedir.

Tüm bu araştırmaların sonuçları SİT'nin uygulandığı sürece ve tedavi kesilmesini hemen takiben astım gelişimini engelleyici ve nonspesifik BHR'ni azaltıcı etkisi olduğu konusunda ortak görüşe sahiptir. Ancak bu etkinin yıllar içerisinde ne kadar devam ettiği sorusuna yanıt arayan prospektif, randomize kontrollü, uzun dönem izlem çalışması şeklinde planlanmış ulaşabildiğimiz tek araştırma ise, takip sonuçları üç basamaklı olarak yayınlanmış olan PAT (Preventive Allergy Treatment Study) çalışmasıdır (20, 21, 53). Çalışmanın Möller tarafından planlanan ilk basamağında; SİT'nin mevsimsel AR'i olan çocuklarda yeni astım gelişimini engelleyip engelleyemeyeceği ve BHR'ni azaltabilme etkisinin olup olmayacağı araştırılmıştır. Araştırmanın 3 yıllık SİT biter bitmez yayınlanan ilk kısa dönem etkinlik sonuçları; SİT uygulanan 103 çocukta Kontrol Grubuna göre belirgin daha az yeni astım gelişimi (OR, 2.52; $p < 0.05$) ve nonspesifik BHR'de azalma olduğunu ($p < 0.05$) ortaya koymuştur (53). Çalışmanın ikinci basamağında olguların SİT kesildikten 2 yıl sonraki durumları değerlendirmiştir (20). Bu sürenin sonunda ulaşılabilen 97 çocukta halen belirgin az sayıda astım varlığı (OR, 2.68; $p < 0.05$) SİT'nin uzun dönemde astım gelişimini engelleyebildiği hipotezini desteklemektedir.

Araştırmacılar ilginç olarak aynı zamanda bu çocuk yaş grubundaki çalışma grubunun Kontrol Grubunda yıllar içerisinde BHR'si açısından düzelme izleyerek gruplar arasında anlamlı fark kalmadığını da görmüşlerdir. Çalışmanın 2007 yılında yayınlanan son basamağında ise SİT Grubunda 79, Kontrol Grubunda 68 çocuk SİT kesildikten 7 yıl sonra, yani toplam 10 yıllık izlem süresi sonunda yeniden değerlendirilmiş ve SİT'nin astım gelişimini önleyici potansiyel etkisi bir kez daha doğrulanmıştır (21). SİT uygulanan çocuklarda Kontrol Grubuna kıyasla astım gelişmesi riskinin daha düşük olduğu ve hastaların başlangıçta sahip oldukları BHR'sinin daha sonra astım gelişimi ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir ($p=0.002$). Bizim çalışma grubumuzda da SİT Grubunda tedavi öncesinde izole AR'i olan 4 olgunun hiçbirisinde SİT kesildikten yaklaşık 8 yıl sonra yeni astım gelişimi izlenmemiş ancak olgu sayımızın azlığı sağlıklı bir istatistiksel analiz yapmamıza olanak vermemiştir. Buna rağmen bu oldukça iyi planlanmış, daha geniş bir hasta grubuna sahip bu prospektif, randomize kontrollü, fakat çocuk yaş grubunda uygulanan SİT'nin uzun dönem etkinliğini inceleyen PAT çalışmasının sonuçları bizim retrospektif, gözleme dayanan erişkin yaş grubu çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olarak görünmektedir.

Erişkin AR'li hastalarda erişkin dönemde uygulanan SİT sonrası uzun dönemde astım gelişimini araştıran tek çalışmaya ulaşılabilmektedir. Jacobsen ve ark. tarafından 1997 yılında İngiltere'den bildirilen bu araştırmada, polen allerjen ekstresi ile SİT uygulanan 36 erişkin hastanın 19'unda tedavi başlangıcında eşlik eden hafif-orta şiddette astımın mevcut olduğu, geri kalan izole AR'li 17 hastanın hiçbirisinde de 6. yıl değerlendirmesinde tıpkı bizim çalışmamızda olduğu gibi yeni astıma ait semptom gelişmediği bildirilmiştir (32). Daha öncede belirtildiği üzere bu çalışmanın kontrol grubu bulunmamaktadır. Araştırmamız bu konuda yapılmış az sayıda çalışmadan birisi olmasının yanı sıra, kontrol grubuna sahip olması ve ülkemize ait ilk SİT sonrası uzun dönem astım gelişimine ait verileri içeriyor olması açısından da önem taşımaktadır.

Sonuç olarak; SİT'nin yeni astım gelişimi ve mevcut astımın gidişi üzerindeki etkileri söz konusu olduğunda bizim araştırmamızın sonuçlarına göre, "SİT'nin erişkin AR'li hastalarda, uzun dönemde astım gelişme riskini ve eşlik eden

astımı olan AR'li hastalarda ise nonspesifik BHR'ni azalttığını" söyleyebiliriz. Bizim görüşümüze göre bu koruyucu etki sadece çocuk hastalar için değil uygun şekilde seçilmiş erişkin AR'li hastalar için de göz önünde bulundurulmalıdır.

Her ne kadar SİT adından anlaşıldığı üzere allerjene spesifik bir tedavi yöntemi olsa da monosensitize hastalarda uygulamayı takip eden uzun dönemde, yeni çevresel allerjenlere karşı IgE aracılı duyarlanma gelişimini engelleyebildiğini gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (22, 23, 57, 31, 58). Bu konuda erişkin yaş grubunda uygulanan SİT'nin etkilerini inceleyen sadece iki çalışmaya ulaşılabilmektedir. Her ikisi de retrospektif, karşılaştırmalı araştırmalar olan çalışmalardan ilki Purello-D'Ambrosio ve ark. tarafından 2001 yılında (31), diğeri Asero ve ark. tarafından 2004 yıllarında İtalya'dan yayınlanmışlardır (30). Bizim araştırmamız bahsedilen bu iki araştırmanın yanı sıra bu konuyu inceleyen az sayıda çalışmadan birisidir. Ülkemiz içinse erişkin yaş grubunda SİT sonrası uzun dönemde yeni duyarlanmalara ait ilk verileri içermektedir.

Çalışma sonuçlarımıza göre; SİT Grubu için IgE aracılığıyla inhalan allerjenlere ilave duyarlanma oranlarına bakıldığında, ortalama 4.5 ± 0.9 yıllık SİT sonrasında, sadece çayır poleni karışımı antijeni ile SİT uygulanan 1 olguda (%3.3) ek olarak hamamböceği allerjenine karşı "asemptomatik deri testi duyarlılığı" geliştiği gözlenmiştir. Buna karşılık T_0 döneminden itibaren ortalama 12.1 ± 2.5 yıl sonraki T_2 döneminde bahsedilen olgunun deri prik testindeki hamamböceği antijenine karşı oluşan duyarlılığın yerini hayvan tüyü duyarlılığına bıraktığı ve bu olgu dahil toplam 10 olguda (%33,3) prik testte allerjenlere yeni duyarlanma geliştiği gözlenmiştir. Ancak olguların sadece biri (%10, tüm grup içinde %3,3) "septomatik yeni duyarlanma" ya sahip bulunmuştur. Kontrol Grubunun %46.2'lik (n:12) yeni duyarlanma oranları ile SİT Grubunun yeni duyarlanma gelişimi oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.278$). Ancak semptomatik yeni duyarlanma oranları sorgulandığında, SİT Grubunda Kontrol Grubuna göre belirgin daha düşük sayıda "septomatik yeni duyarlanmaların" varlığı dikkati çekmektedir ($p=0.041$).

SİT'nin monosensitize çocuk hastalarda yeni allerjene duyarlanma üzerindeki etkisini araştıran öncü çalışmalardan olan ve De Roches ve ark. tarafından 1997 yılında bildirilen araştırmada sadece ev tozuna duyarlı ev tozu antijeniyle SİT

uygulanan 22 çocuk, sadece ilaç tedavisi ile takip edilen, uygun yaş grubundaki yine sadece ev tozuna monosensitize 22 çocuk ile karşılaştırmalı olarak 3 yıllık tedavi boyunca takip edilmişlerdir (58). Bu sürenin sonunda SİT uygulanan 12 çocukta (%45), Kontrol Grubunun ise tümünde yeni duyarlanma geliştiği gösterilmiştir. SİT uygulandığı süre içinde koruyucu etkiden bahseden bu araştırma sonraki yıllarda yapılacak uzun dönem etkinlik çalışmaları için başlangıç noktası olmuştur.

Nitekim takiben ilk araştırma D'Ambrassio ve ark. tarafından 2001 yılında bu çalışma sonuçları temel alınarak, ancak bu kez erişkin yaş grubunda ve çok daha geniş bir seride gerçekleştirilmiştir (31). SİT sonrası uzun dönemde tek allerjene duyarlı olma durumundan çok allerjene duyarlı olma durumuna geçişi retrospektif ve karşılaştırmalı olarak inceleyen bu çalışmada toplam 7182 hasta incelenmiştir. Duyarlı olunan allerjenle uygulanan 4 yıllık SİT kesildikten hemen sonra ve 3 yıl sonrasında ikinci kez deri prik testleri ile değerlendirilen hastaların %23.75'inde SİT kesilmesini hemen takiben, %26.95'inde de SİT'den 3 yıl sonra polisensitizasyon geliştiği izlenmiştir. Buna karşılık sadece uygun medikal tedavi ile takip edilen 1214 hasta için aynı dönemlerde polisensitizasyon gelişme yüzdeleri sırasıyla %68.03 ve %76.77'dir. Çalışma sonunda gruplar arasındaki yeni duyarlanma oranları istatistiksel olarak da anlamlı farklı olarak bulunarak ($p<0.0001$) SİT'nin uzun dönemde ek allerjenlere karşı yeni duyarlanmadan koruyucu etkisi olduğu öne sürülmüştür. SİT uygulanmayan tek allerjene duyarlı AR/astımlı olguların neredeyse $\frac{3}{4}$ ünden fazlasında yaklaşık 7 yıl içinde yeni duyarlanma gelişebileceğine işaret eden bu çalışma sonuçları bizim araştırmamızın Kontrol Grubuna ait %46.2'lik yeni duyarlanma oranlarına göre hayli yüksektir. Bunun yanı sıra yeni duyarlanmalar çok daha kısa sürede gelişiyor gibi görünmektedir. Kontrol Grubuna ait bu yüksek yeni duyarlanma oranları takip eden ilk geniş seri olan Asero ve arkadaşlarının (30) yine İtalya'dan bildirilen çalışmasında tartışılmıştır.

Asero ve ark. kendi çalışma sonuçları ile de uyumsuz bulunan D' Ambrosio ve arkadaşlarının bu yüksek yeni duyarlanma oranlarını deri prik testinde pozitif kabul edilme kriterleri ile açıklamaya çalışmışlardır. D'Ambrosio ve ark. çalışmalarında deri prik testinde kimleri pozitif olarak kabul ettiklerini ayrıntılı olarak açıklamamışlardır. Araştırmacıların muhtemelen düşük deri testi reaktivitesi olan tüm hastaları çalışmaya dahil etmiş olmaları ve sadece pozitif deri testi

sonuçları ile kişide yeni duyarlanma geliştiğini kabul ederek, klinik ile uyumlu “semptomatik yeni duyarlanma” varlığını sorgulamamış olmaları bu kadar çok sayıda olguda “yeni duyarlanma gelişimi” olduğunu öne sürmelerine neden olmuş olabilir. Bu nedenle; Asero ve ark. bu konuda gerçekleştirdikleri ikinci erişkin yaş grubu çalışmasında, yeni duyarlanma kavramını 7 milimetrenin üzerinde pozitif deri testi yanıtına eşlik eden klinikle uyumlu semptom varlığı şeklinde kabul edilerek konuyu tekrar, ancak daha küçük bir çalışma grubunda incelemişlerdir. Biz de kendi çalışmamızda yeni duyarlanmaları semptomlu olup olmamasına göre ayrıca değerlendirmeyi uygun bulduk. Araştırmamızda ayrıca, sadece “prik test pozitifliği” olan olguların değil “semptomatik prik test pozitifliği” olan tüm olguların sonuçlarını birlikte incelemeyi tercih ettik.

Bahsi geçen araştırmanın sonuçları 2004 yılında yayınlanmıştır. Araştırmada duyarlı olunan allerjenle (ev tozu ya da polen) SİT uygulanan monosensitize 284 erişkin hasta yine retrospektif olarak ve uygun medikal tedavi ile takip edilen 407 hasta ile karşılaştırmalı değerlendirilmiştir (30). Araştırmada cevabı aranan soru Kuzey Milan bölgesinde son 20 yılda popüler olarak dikilmesi artan huş ağacı ve kısa *ragweed* bitkisine karşı ortaya çıkabilecek olası yeni duyarlanmaların diğer polen ve ev tozu akarı allerjenlerine karşı uygulanan SİT ile engellenip engellenemeyeceğidir. Üç yıl süre ile uygulanan SİT kesildikten sonra en az 2 yıl geçen ya da Kontrol Grubu için iki kontrol viziti arasında en az 2 yıl süre olan olgular çalışmaya dahil edilirken, SİT Grubu tedavi kesildikten sonra ortalama 5.0 ± 2.9 yıl, Kontrol Grubu ise ortalama 7.4 ± 3.9 yıl sonra tekrar değerlendirilmiş ve bu sürenin sonunda ilginç olarak SİT Grubunda, Kontrol Grubuna göre *ragweed* ve huş ağacı polenlerine karşı belirgin yüksek yeni duyarlanma oranları tespit edilmiştir (sırasıyla %46, %23; $p < 0.001$). Araştırmacılar bunun üzerine SİT uygulanması sırasında ilk yıl içinde oluşan yeni duyarlanmaların bu kadar kısa sürede henüz etkinliği başlamamış olabilecek SİT’den bağımsız olarak gelişebileceğini düşünerek, bu grubu oluşturan toplam 27 olguyu Kontrol Grubuna dahil etmiş ve bir kez daha istatistiksel analiz yapmışlar, ancak iki grup arasındaki SİT Grubu lehine yüksek duyarlanma oranlarının halen devam ettiğini görmüşlerdir. “SİT çevrede son yıllarda yoğun olarak bulunan iki yeni çevresel allerjene karşı duyarlanma gelişimini engellemiyor” gibi görünmektedir, buna karşılık her iki grup arasında klasik diğer

çevresel allerjenlere karşı yeni duyarlanma oranlarının çok düşük olduğu ve gruplar arasında fark izlenmediği tespit edilmiştir. Bizim araştırmamızın sonuçlarında SİT Grubunun “semptomatik yeni duyarlanma” yüzdeleri SİT ve kontrol grupları için sırasıyla %3.3 ve %23.1 ile hem Asero ve arkadaşlarının yeni duyarlanma yüzdelerinin altında kalmaktadır, hem de SİT Grubunda Kontrol Grubuna göre yüksek değil, aksine anlamlı düşük olarak bulunmuştur ($p=0.041$) Asero ve arkadaşlarının SİT’nin erişkin AR ve astımlı hastalarda yeni duyarlanma gelişimi üzerinde koruyucu etkisi olmadığını öne süren çalışma sonuçları D’Ambrassio ve arkadaşlarına ait bir önceki erişkin grup çalışmasının sonuçları ile ve aynı yıl Pajno ve ark. tarafından yine İtalya’dan bildirilen çocuk gruba ait uzun dönem yeni duyarlanma takip çalışmasının sonuçları ile de uyumsuzdur (25).

Asero ve ark. beklenmedik bir şekilde SİT Grubunda daha yüksek bulunan yeni duyarlanma oranlarını şu şekilde açıklamaya çalışmışlardır: ilk olarak bu çalışma randomize ve plasebo kontrollü değildir. SİT Grubunun seçilmesi gönüllü niteliği esas alınarak yapılmıştır. Tümü tek allerjene karşı duyarlı olmasına rağmen daha fazla klinik yakınmaya ve ilaç kullanımına sahip hastaların SİT’yi kabul etmiş olma olasılıkları yüksektir, dolayısı ile bu grubun genetik olarak da daha fazla sayıda allerjene yatkınlığının olmasını beklemek şaşırtıcı olmaz. Daha öncede belirtildiği üzere D’Ambrossio ve ark. AR’e eşlik eden astım yakınması olan olgularda polisensitizasyon gelişme riskinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir ki, bu sonuçlar Asero ve arkadaşlarının sonuçlarını desteklemektedir. Ancak yeni çevresel allerjenlere karşı SİT Grubundaki yüksek yeni duyarlanma oranlarına karşın, hem SİT, hem de Kontrol Grubunun %4 gibi düşük bir oranla ve eşit olarak çevredeki geleneksel bitki örtüsünün allerjenlerine karşı semptomatik yeni duyarlanma geliştirmiş olması bu görüşten uzaklaşmaya neden olmuştur.

Araştırmacılar bunun üzerine yeni duyarlanma gelişiminde esas faktörün “kişisel yatkınlık” olduğunu, bireylerin “uygun” allerjenle karşılaşana kadar bekledikleri hipotezini öne sürmüşler ve takip eden diğer bir çalışmaları ile de bu görüşü desteklemişlerdir (126). Erişkin AR ve astımlı hastalar, erişkin yaşa gelene kadar genetik olarak yatkın oldukları inhalan allerjenlerin bir çoğuna karşı yeterli süre ve miktarda karşılaşarak duyarlanmışlardır. SİT başladığı dönemde ise muhtemelen yeni inhalan allerjenler ile yeni ek duyarlanma gelişebilmesi için yeterli

süre geçmemiş iken, SİT ve sonraki takip süresinin sonunda yeterli maruziyet sonrasında duyarlanma meydana gelmiş ve uygulanan SİT bu yeni duyarlanmayı engelleyememiştir. Yani esas olan sadece kişinin uygun allerjenle, uygun süre karşılaşmasıdır ve SİT'nin bu duyarlanma süresi içinde katkısı bulunmamaktadır. Sonuç olarak, Asero ve arkadaşlarına göre “Tek allerjene duyarlı yetişkinlerde, eğer kişide diğer birçok inhalan allerjene karşı allerjik hale gelme konusunda yatkınlık varsa SİT bu konuda koruyucu etki gösteremiyor” gibi görünmektedir.

Bu hipotez aslında bizim çalışma grubumuzda yıllar içerisinde diğer çevresel inhalan allerjenlere karşı yeni gelişen deri testi reaktivitesini açıklamak için uygun olabilir. Hasta grubumuzun 1/3'ü SİT sonrası yaklaşık 8 yıl içinde, SİT'ye rağmen henüz klinik semptom vermeyen IgE aracılı duyarlılık geliştirmişlerdir. Bu grubun ileride “semptomatik duyarlı” hale gelip gelmeyeceğini elimizdeki verilerle öngöremeyiz. Eğer aynı çalışma grubu yıllar içerisinde bir kez daha değerlendirebilme şansımız olursa bu soruya yanıt vermek mümkün olacaktır.

SİT'nin yeni duyarlanmalar üzerindeki etkisini araştıran ulaşabildiğimiz tek prospektif, kontrollü izlem çalışması Eng ve ark. tarafından gerçekleştirilmiş ve sonuçları 2006 yılında yayınlanmıştır (23). Araştırmacılar başlangıçta çayır polenleri ile mevsim öncesi olarak SİT uygulanan 14 çocuk AR'li hastayı ve beraberinde 14 çocuktan oluşan Kontrol Grubunu, 12 yıl sonra ise SİT Grubundan 13 ve Kontrol Grubundan 10 çocuğu tekrar değerlendirmişlerdir. Oldukça kapsamlı olarak yapılan değerlendirmede klinik etkinlik parametrelerinin yanı sıra deri prik testleri ve spesifik IgE ölçümleri de kullanılmıştır. Çalışma grubu çok az sayıda hasta içermektedir, buna karşın literatürdeki ulaşılabilen tek prospektif şekilde planlanmış takip çalışması olması nedeniyle oldukça değerli bir araştırmadır. Çalışma sonunda çocuklarda çayır poleni antijeniyle uygulanan SİT'nin yeni duyarlanma gelişimini azaltıcı etkiye sahip olduğu ve bu etkiyi kesildikten 12 yıl sonra bile SİT Grubundaki %58, Kontrol Grubundaki %100 olgudaki yeni duyarlanma oranları ile halen koruduğu bildirilmiştir ($p<0.05$). Araştırmacılar bugüne kadar yapılmış bu en uzun çocukluk dönemine ait takip çalışması ile SİT'nin yeni duyarlanma gelişimini sadece azaltmakla kalmayıp, belki de tamamen ortadan kaldırabildiğini öne sürmüşlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarının daha önceden bahsedilen bu konudaki öncü çalışma olan Des Roches ve arkadaşlarının çalışması (58) ve çocuk yaş grubundaki diğer uzun

sürekli takip sonuçlarına sahip olan Pajno ve arkadaşlarının çalışması (25) ile uyumlu olduğu görülmüştür. Pajno ve ark. sadece ev tozuna duyarlı ve ev tozu akarı ile 3 yıl SİT uygulanan 75 çocuğu, uygun ilaç tedavisi ile takip edilen 63 çocuktan oluşan Kontrol Grubu eşliğinde SİT kesildikten 3 yıl sonra deri prik testleri ve spesifik IgE ölçümü eşliğinde tekrar değerlendirmiş ve SİT Grubunda yeni duyarlanma gelişimi oranlarını daha düşük saptamışlardır (SİT Grubu için %33.6, Kontrol Grubu için %66.7). En sık yeni duyarlanılan allerjenlerin ise bölgede sık rastlanılan polen türleri olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar bu çalışmanın sonuçları ile “SİT’nin monosensitize çocuklarda yeni duyarlanma gelişimini tam olarak engelleyemese bile azalttığını” ortaya koymuşlardır.

Görüldüğü gibi SİT’nin uzun dönemde yeni duyarlanma gelişimi üzerindeki etkisini araştıran çocuk yaş grubu çalışmaları arasında “SİT’nin koruyucu etkiye sahip olduğu” konusunda görüş birliği vardır. Buna karşılık, bu konuda erişkin yaş grubunda gerçekleştirilmiş prospektif, randomize kontrollü olarak planlanmış bir araştırmaya ulaşamamış, bizim çalışmamızı da kapsayan, üçüde retrospektif gözlem çalışması şeklinde planlanmış, kontrol grubuna sahip ve SİT kesildikten sonraki en az 5 yıl sonrasını inceleyen 3 yetişkin yaş grubu araştırmasının sonuçlarının da birbiri ile uyumlu olmadığı gözlenmiştir. SİT’nin yeni duyarlanmalara karşı yüksek oruçüde anda koruyucu etkisi olduğunu öne süren D’Ambrasio ve arkadaşlarının çalışmasının ve SİT’nin duyarlanmaya yatkın olduğunuz çevresel allerjenle uygun süre ve miktarda karşılaştığınız zaman “semptomatik yeni duyarlanmalara” karşı koruyucu etkisi olamayacağını öne süren Asero ve arkadaşlarının çalışmalarının yanında bizim çalışma sonuçlarımız; “SİT’nin erişkin yaşta yeni duyarlanmaları engelleyememekle beraber, bu duyarlanmanın semptomlu olmamasında önemli rol oynayabileceği” ne işaret etmektedir. Bu sonuç araştırmamızın önemli ve farklı bir sonucudur.

Çalışmamızda yeni duyarlanma gelişen kısıtlı hasta sayısı nedeniyle kimlerin daha çok yeni duyarlanma gelişimine yatkın olabilecekleri sorusuna yanıt verilememiştir. Ancak bu soruya yanıt ararken erişkin atopik hastalarda deri testi sonuçlarının SİT’den ve diğer kişisel faktörlerden bağımsız olarak “zamanın kendisi” ile değişkenlik gösterebileceği akılda tutulmalıdır (127). Bizim karma çayır poleni antijeni ile SİT uygulanan 2 olgumuzda prik testte zaman içerisinde kaybolduğu

gözlenen hamamböceği ve ev tozu akarı duyarlılığı ve Kontrol Grubunda kaybolduğu gözlenen 2 polen allerjini duyarlılığı sayı azlığına rağmen bu konuya güzel bir örnektir. Dolayısıyla, erişkin yaş grubunda yeni duyarlanma gelişiminin SİT ile ilişkisini daha geniş serilerde sadece deri prik testi sonuçları ile değil aynı zamanda prik testlerin hasta kliniği ile ilişkisindeki zaman içindeki olası değişimlerini de araştıran, ileriye dönük olarak planlanmış yeni araştırmalara ihtiyaç var gibi görünmektedir.

Araştırmamızın sonunda, hangi hastaların SİT'den daha fazla yarar gördüğünü incelediğimizde, farklı tedavi etkinlik kriterleri üzerinde etkili tek faktörün "SİT süresi" olduğu gözlenmiştir. Hastalara uygulanan SİT süresinin uzaması astım, rinit ve ilaç kullanım skorlarının üçü üzerinde de azaltıcı etkiye sahiptir. Buna karşılık, SİT uygulanmaya başladığında hastanın yaşı, uygulanan aşının ticari firması, tedavi öncesi hastanın sahip olduğu herhangi bir laboratuvar parametresinin ya da hastanın korunma önlemleri uygulayıp uygulamamasının tedavi başarısı üzerinde etkisi bulunamamıştır. Bizim çalışmamızla uyumlu olarak, uygulanan SİT'nin etkinliğinin hastaya verilen total allerjen dozu dolayısıyla SİT süresi ile ilişkili olduğu, idame fazını tamamlayan hastalarda allerjene toleransın artarak ilaç kullanım skorlarının daha fazla azaldığı önceki araştırmalarda da bildirilmiştir (34-37).

Literatürde etkinlik değerlendirme parametreleri ve süresi açısından çalışmamıza en yakın araştırma Eng ve arkadaşlarına aittir. Hem klinik etkinlik, hem yeni astım gelişimi, hem de yeni duyarlanma oranlarının araştırıldığı bu çalışmanın bizim araştırmamıza üstünlüğü, prospektif, randomize ve kontrollü olarak planlanmış olmasıdır. Ancak bu çalışmada SİT bizim konvansiyonel yöntemle yıl boyu uygulanan protokolümüzden farklı olarak mevsim öncesi SİT protokolü ile uygulanmıştır. Ayrıca bu araştırma bir çocuk yaş grubu araştırmasıdır. Her ne kadar her iki çalışmanın sonuçları çoğu açıdan birbiri ile uyumlu olsa da SİT etkinliği konusunda çocuk ve erişkin yaş grupları arasında karşılaştırma yapmak doğru olmayacaktır. Çocukluk yaş döneminde atopinin doğal seyri erişkin döneme göre farklılıklar göstermektedir. Öncelikle PAT çalışmasında da görüldüğü gibi çocukluk döneminde BHR'nin SİT'den bağımsız olarak infant döneminden ergenliğe doğru geçişte yaşla beraber kendiliğinden gerileme gösterebilir (20, 128, 129). Ayrıca

çevresel allerjenlere karşı duyarlanma genellikle hayatın ilk yıllarında ve öncelikle yıl boyunca maruz kalınan allerjenlere karşı gelişmektedir (54, 55,130). Bunların yanı sıra çocuklar daha kısa olan yaşam süreleri ile teorik olarak daha az çevresel allerjene maruz kalmışlardır. Bu durumun beraberinde daha az inflamasyon ve buna bağlı olarak hava yollarında kalıcı değişikliklerin daha az olmasını getirmesi olasıdır. Dolayısıyla klinik etkinlik sonuçlarına yansıyabilecek tüm bu farklar nedeni ile en ideal olan, erişkin yaş grubu için SİT etkinliği değerlendirmelerinin yine erişkin yaş grubu çalışmalarının sonuçları ile karşılaştırmalı olarak yapılmasıdır.

Sonuç olarak, çalışmamız erişkin yaş döneminde uygulanan SİT'nin uzun dönem klinik ve koruyucu etkinliği konusunda yapılmış az sayıdaki klinik araştırmadan birisidir. Ancak olgu sayısının kesin bir yoruma varmak için oldukça azdır. Yine de, SİT uygulanan hastalarda tedavi kesilmesini takiben yaklaşık 8.yılda hem tedavi başlangıcı dönemine, hem de Kontrol Grubuna göre belirgin düşük seyreden semptom ve ilaç kullanım skorları, yakınmaların olduğu ay süresinde meydana gelen azalma çalışmanın dikkat çeken sonuçlardır. Takip süresinin sonunda SİT uygulanan ve sadece ilaç tedavisi verilen kişiler arasında farklı çevresel allerjenlere karşı yeni duyarlanmaların gelişme sıklığı açısından fark bulunmamıştır. Ancak SİT uygulanan kişilerin çoğunun yeni duyarlanmaların varlığına karşılık semptom tanımlamaması çalışmanın orijinal sonucudur. Kısıtlı hasta sayısına rağmen bu konudaki bilgi eksikliğine katkıda bulunan çalışmamızın, erişkin yaş grubunda daha geniş serilerde gerçekleştirilecek, ileriye dönük olarak planlanmış araştırmalar için yol gösterici olacağını umut ediyoruz.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada büyük çoğunluğu çayır polenleri karışımı ile SİT uygulanan 30 olgu, ortalama 4.5 ± 0.9 yıllık SİT süresi dahil ortalama 12.1 ± 2.5 yıl sonra, sadece uygun ilaç tedavisi ile takip edilen 26 kişilik Kontrol Grubu ile karşılaştırmalı olarak yeniden değerlendirilmiştir. T_0 döneminde SİT ve Kontrol Gruplarında izole AR'i olan 4'er olgu hariç (%14.3), çalışma grubunun tümünde AR ve eşlik eden hafif orta şiddette astım bulunmaktaydı. Bunun yanı sıra; olguların büyük çoğunluğu sadece tek bir inhalan allerjene duyarlı idi (%83.9). SİT Grubunun %73.3'üne çayır poleni karışımı ile SİT uygulanırken, %23.3'lük kısmına ev tozu akarı karışımı ile SİT uygulanmıştı.

T_2 dönemine gelindiğinde göze çarpan ilk önemli değişiklik; Kontrol Grubunda AR'i olan 4 olgunun 3'ünde yeni astım gelişmesi, buna karşılık SİT Grubunda hiç yeni astım vakasının olmaması idi. Duyarlı olunan allerjen sayılarına bakıldığında ise; her iki grubunda tıpkı T_0 döneminde olduğu gibi halen çoğunlukla tek allerjene duyarlı olduğu, ancak deri prik testlerinde toplam 22 kişide, 31 tane ek allerjene karşı (12 hamamböceği, 6 ev tozu akarı, 6 hayvan tüyü, 5 polen ve 2 küf mantarı) yeni duyarlanma geliştiği gözlemlendi. Gruplar arasında yeni duyarlanma oranları açısından anlamlı fark bulunmasa da, Kontrol Grubundaki "semptomatik yeni duyarlanma" olan olguların sayısının SİT Grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti ($p=0.041$).

Laboratuvar parametrelerinde T_2 döneminde, T_0 dönemine göre anlamlı değişiklik gösteren parametreler; SİT Grubunda BPT pozitif olan olguların sayısındaki azalma ($p=0.016$), çayır poleni duyarlılığı olan ve karma çayır poleni antijeni ile SİT uygulanan olguların deri prik testlerinde çayır poleni antijeni karışımına karşı oluşan ödemin çapındaki azalma idi ($p=0.000$). Bunun yanı sıra FEV₁ değerinin SİT bitiminin hemen takiben T_1 döneminde hafifçe yükselme eğiliminde olduğu ($p=0.007$), ancak bu etkinin uzun dönem takip sonuçlarına yansımadağı görüldü. Ev tozu akarı karışımı antijeni ile SİT uygulanan grup içerisindeki sayı yetersizliği ev tozu akarı antijenine karşı oluşan serum speIgE ve total IgE düzeylerinin dönemler arası karşılaştırmalarına izin vermedi. Ancak çayır poleni antijeni ile SİT uygulanan grupta çayır poleni karışımına karşı oluşan serum

speIgE düzeylerinin sınıflandırılmış ölçümleri T₀, T₁ ve T₂ dönemleri arasında farklılık göstermiyordu. Kontrol grubunda ise bazale göre anlamlı değişiklik gösteren laboratuvar parametresi yoktu.

Klinik etkinlik değerlendirme parametreleri hastaların kendilerini değerlendirdikleri anket sorularının yanı sıra semptom skorlarından oluşuyordu. Hasta değerlendirmesine göre SİT Grubundaki olguların tümü (%100), ortalama %74 gibi bir değerle SİT'ten bir şekilde fayda gördüklerini bildirdiler. Bu etki grubun %70'inde tedavi kesilmesini takiben ortalama 7.7 ± 2.2 yıl sonra halen aynı şekilde devam ediyordu. Kontrol Grubu ise kullanmakta olduğu ilaç tedavisinden %92.3 gibi yüksek bir oranda halen aynı şekilde fayda görüyordu, ancak grubun küçük bir kısmı (n:2, %7.7), ortalama son 4 yıldır kullandıkları ilaçlardan daha az fayda görmeye başladıklarını bildirmişti.

SİT Grubuna T₀ döneminde uygulanmış olan astım, rinit semptom ve ilaç kullanım skorları T₂ döneminde her iki gruba tekrar uygulandığında gruplar arasındaki fark dikkat çekiciydi. SİT tedavisi gören grupta her üç skordaki yüzde pozitif değişiklik kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulundu (her üç skor içinde $p=0.000$). Ayrıca Kontrol Grubu ile karşılaştırılınca semptom süreleri de belirgin olarak kısalmıştı ($p=0.000$).

Regresyon analizleri sonunda kimlerin SİT'den daha çok fayda gördükleri sorusuna tek yanıtın "SİT süresi faktörü" olduğu gözlemlendi. SİT süresinin uzaması uzun dönemde astım, rinit, ilaç kullanım skorlarının üçünü de pozitif yönde etkiliyor gibi görünmekteydi. Yeni astım ve yeni duyarlanma gelişiminin hangi grup hastada daha fazla görülebileceği sorusunun yanıtı ise, bu gruptaki az sayıda olgunun logistik regresyon analizi modeline konulamamış olması nedeniyle verilemedi.

Sonuç olarak; SİT doğru endikasyonla ve deneyimli merkezlerce uygulandığında etkinliği yüksek, güvenilir bir tedavi yöntemidir. Kısıtlı hasta sayımıza rağmen çalışma sonuçlarımız erişkin dönemde uygulanan SİT'in klinik etkinliğinin uzun süre devam ettiğine ve hastalığın progresyonunu önlediğine işaret etmektedir. Ancak, erişkin dönemde uygulanan SİT'nin yeni duyarlanmaların gelişimi üzerinde etkili olmadığı gözlenmiştir. Yeni duyarlanma gelişen hastaların çoğunun "asemptomatik" olması çalışmanın orijinal bir sonucudur ve akla SİT'nin

uzun dönemde hastaların semptomlu hale gelmesini engelleyebilen olası koruyucu etkisini getirmektedir.

7. ÖZETLER

7.1. Türkçe Özet

Allerjen Spesifik İmmunoterapi: Uzun Dönem Etkinlik Sonuçlarımız

Giriş ve Amaç: Allerjik rinit ve/veya eşlik eden astımı olan (AR/astım) hastalarda allerjen spesifik immünoterapinin (SİT) uzun dönem etkinliği daha çok çocuk yaş grubunda değerlendirilmiş olup, erişkin yaş döneminde uygulanan SİT'nin uzun dönemde etkinliği hakkında yeterli veri yoktur. Ülkemizde ise daha belirgin olan bu bilgi eksikliğini gidermek amacıyla planlanan bu çalışmada, kliniğimizde en az üç yıl süre ile SİT uygulanan ve tedavisi en az beş yıl önce sonlandırılan erişkin AR/astımlı olgular tedavi etkinliği ve yeni duyarlanma gelişimi açısından incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif, karşılaştırmalı, iki kollu gözlem çalışması olarak planlanan bu çalışmada, 1992–2000 yılları arasında AR/astım tanısıyla standart allerjen ekstreleri ile konvansiyonel yöntemle SİT uygulanan tüm hastaların dosyaları değerlendirmeye alındı. SİT uygulanan toplam 154 hasta içinden çalışma alınma kriterlerine uygun olan ve telefonla bilgi verildiğinde kliniğimize gelmeyi kabul eden 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Aynı dönem içerisinde kliniğimizde AR/astım tanısı alan, daha önce hiç SİT uygulanmamış, sadece uygun ilaç tedavisi ile takip edilen 26 hasta Kontrol Grubunu oluşturdu. Çalışma grubunun ilk tanı aldıkları dönemdeki (T₀ dönemi) tanıları, mevcut hastalığa ait semptom ve ilaç kullanım skorları, solunum fonksiyon testleri, nonspesifik bronş provokasyon testleri (BPT), serum total IgE ve duyarlı oldukları allerjene karşı serum spesifik IgE düzeyleri ile deri prik testinde duyarlı oldukları allerjene karşı oluşan ortalama ödem çapları tıbbi kayıtlarından elde edildi. SİT Grubu için ek olarak tedavinin sonlandırıldığı döneme ait (T₁ dönemi) tıbbi kayıtlar incelendi. Elde edilen tüm veriler, hastanın şimdiki değerlendirme dönemi olan son kontrol vizitinde (T₂ dönemi) tekrarlanan aynı klinik etkinlik ve labaratuvar değerlendirme parametrelerinin sonuçları ile karşılaştırmalı olarak incelendi. Karşılaştırmalar hem her bir grubun kendi içinde dönemlere göre, hem de gruplar arasında olmak üzere iki şekilde yapıldı.

Bulgular: SİT Grubu yaş ortalaması 30.5±7.4 yıl olan 9 erkek, 21 kadın toplam 30 hastadan, Kontrol Grubu yaş ortalaması 31.3±7.2 yıl olan 7 erkek, 19 kadın toplam

26 hastadan oluşuyordu. Olguların kliniğimizde tanı aldıktan sonra günümüze kadar olan ortalama izlem süreleri, SİT Grubu için 12.1 ± 2.5 yıl, Kontrol Grubu için ise 10.2 ± 3.2 yıl idi. SİT Grubunda ortalama 4.5 ± 0.9 yıl süre ile tedavi uygulanmıştı. SİT sonrası izlem süresi ortalama 7.7 ± 2.1 yıl olarak hesaplandı. T_2 döneminde, T_1 dönemine göre göze çarpan ilk farklılık hastaların ilk tanılarında yıllar içerisinde olan değişiklikti. SİT Grubunda 6 olgu (%20) en az bir yıldır semptomsuz iken, Kontrol Grubunda T_0 döneminde sadece AR'ı olan 4 olgunun 3'ünde (%75) yeni astım gelişmişti. Dikkati çeken ikinci önemli değişiklik prik yöntemiyle yapılan deri testlerinde, 56 kişilik çalışma grubunun 22'sinde (%39.2) ve gruplar arasında anlamlı fark olamayacak şekilde yeni çevresel allerjenlere karşı duyarlanma gelişmiş olmasıydı. Ancak Kontrol Grubunda "semptomatik yeni duyarlanma" gelişen olguların sayısı (n:6, %23.1), SİT Grubuna göre (n:1, %3.3) anlamlı olarak yüksekti ($p=0.041$). Dönemlere göre anlamlı değişiklik gösteren diğer parametreler; SİT Grubunda BPT'i pozitif olan olgu sayısındaki azalma (T_0 vs T_2 $p=0.016$), çayır poleni duyarlılığı olan ve karma çayır poleni antijeni ile SİT uygulanan olgularda deri prik testlerinde çayır poleni antijeni karışımına karşı oluşan ödem çapındaki azalma (T_0 vs T_1 $p=0.004$, T_0 vs T_2 $p=0.000$) ve SİT Grubunda FEV₁ değerinde T_1 döneminde gözlenen ancak uzun dönem takip sonuçlarına yansımayan yükselme idi (T_0 vs T_1 $p=0.007$). SİT uygulanan hastaların tümü fakat farklı oranlarda SİT'ten fayda gördüklerini bildirdiler. Grubunun %70'inde (n:21) elde edilen bu klinik iyilik hali T_2 döneminde halen aynı şekilde devam ediyordu. T_2 döneminde her iki grup karşılaştırıldığında, astım ve rinit semptom skorları ile ilaç kullanım skorlarının her biri için, SİT Grubunda %60'ın üzerinde pozitif değişim (düzeltme) izlenirken (her biri için $p=0.000$), Kontrol Grubunda rinit ve ilaç kullanım skorlarında olan negatif değişim (kötüleşme) dikkati çekti. Yapılan regresyon analizinde, uzamış SİT süresinin elde edilen klinik yarara etki eden tek bağımsız faktör olduğu bulundu.

Sonuç: Bu çalışmada, erişkin yaş grubunda uygulanan SİT ile elde edilen klinik iyilik halinin olguların büyük çoğunluğunda yaklaşık 12 yıl gibi uzun bir süre korunduğu gözlenmiştir. SİT erişkin AR/astımlı olgularda ek çevresel allerjenlere karşı yeni duyarlanma gelişimini engelleyememektedir, ancak yeni duyarlanma gelişen hastaların çoğunun klinik olarak "asemptomatik" olması çalışmanın orijinal bir sonucudur ve akla SİT'nin uzun dönemde hastaların semptomlu hale gelmesini

engelleyebilen olası koruyucu etkisini getirmektedir. Bu bilginin daha güçlü bir şekilde doğrulanabilmesi için erişkin yaş grubunda geniş hasta sayılarına sahip, prospektif çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Astım, allerjik rinit, allerjen spesifik immunoterapi, uzun dönem etkinlik, yeni duyarlanma.

7.2. English Abstract

Allergen Specific Immunotherapy: Long Term Efficacy Results

Introduction and Objective: Long term clinical efficacy and preventive capacity of specific immunotherapy (SIT) in patient with allergic rhinitis and/or asthma (AR/asthma) has been largely studied in the childhood, however limited data is available on the long-term efficacy of SIT in adults. Study was designed to figure out this lacking data particularly in our country; thus adult patients with AR and/or Asthma (AR/asthma) that received SIT in our clinic for at least 3 years and whose therapy was terminated at least 5 years before were examined to evaluate the long term efficacy of the treatment and development of new sensitization.

Material and Method: The study had a retrospective, two-way observational design with comparison. Medical record of all patients with AR/asthma that received SIT using standard allergen extracts by conventional methods between 1992 and 2000 were reviewed for the study. Out of 154 patients that received SIT, 30 patients that met inclusion criteria and accepted to participate into the study when informed by a phone call were enrolled for the study. Control Group included 26 patients diagnosed as AR/asthma in the same period that never received SIT but followed with appropriate drug therapy. Diagnoses of the study group at the time of initial diagnosis (T_0 period), symptom scores and drug use scores of the present disease, respiratory function tests, nonspecific bronchial provocation tests (BPT), serum total IgE and serum specific IgE levels for the allergen patients are sensitized and mean diameter of edema occurred after skin prick tests with the allergen were determined from the medical records. Additionally medical records that belonged to the period of therapy termination (T_1 period) were also reviewed for the SIT group. Data obtained

were compared with the results of same parameters of clinical efficacy and laboratory analysis recorded at the last visit of the present evaluation period (T₂ period). Two comparisons were made, first between the different periods of each group and then between the groups.

Results: SIT group consisted of 30 patients (9 male and 21 female) with the mean age of 30.5 ± 7.4 years, whereas control group consisted of 26 patients (7 male and 19 female) with the mean age of 31.3 ± 7.2 years. Mean follow-up period of the cases since they were first diagnosed in our clinic was 12.1 ± 2.5 years for the SIT group and 10.2 ± 3.2 years for the control group. Treatment continued for a mean period of 4.5 ± 0.9 years in the SIT group. Follow-up period after SIT was determined as 7.7 ± 2.1 years. The first appealing difference between T₂ period and T₁ period was the change of initial diagnosis of the patients within years. SIT group had 6 cases (20%) that were symptom-free for at least one year; however 3 of the 4 cases in the control group (75%) that had only AR at T₀ period developed asthma. Second appealing change was in the skin prick test results, which showed sensitization to new environmental allergens in 22 of the 56 cases (39.2%) of the study group with no significant difference within the groups and between the groups. However number of cases that developed “new symptomatic sensitization” in the control group (n:6, 23.1%) was significantly higher compared to SIT group (n:1, 3.3%) ($p=0.041$). Other parameters that showed significant changes between the periods were: reduction of BPT positive cases in the SIT group (T₀ vs T₂ $p=0.016$), decrease in diameter of the edema in skin prick tests of the patients that were sensitized to grass pollen and received SIT with mixed grass pollen antigen (T₀ vs T₁ $p=0.004$, T₀ vs T₂ $p=0.000$) and increase of FEV₁ value of SIT group in T₁ period which is not reflected in long term follow-up results (T₀ vs T₁ $p=0.007$). Patients that received SIT reported various rates of benefit. This clinical improvement observed in 70% (n:21) of the group was maintained through the T₂ period. When two groups are compared for T₂ period; each of the asthma and rhinitis symptom scores and drug use scores showed positive change (improvement) in over 60% of the SIT group ($p=0.000$ for each), however rhinitis and drug use scores showed negative change (deterioration) in the control group. Regression analysis showed that prolonged SIT period was the single independent factor that influenced the clinical benefit.

Conclusion: SIT reduces symptoms in adult patients suffering from AR/asthma, and the effect is maintained almost 8 years after termination of the treatment but it does not prevent development of sensitization to new environmental allergens. However being clinically “asymptomatic” in the majority of the patients that developed new sensitization is an original result of the study, and reminds of a protective effect of SIT that prevents patients developing symptoms in the long-term. Large randomized, prospective studies with extend number of adult patients are required to verify this data.

Key words: Asthma, allergic rhinitis (AR), allergen specific immunotherapy (SIT), long term efficacy, new sensitization.

8. KAYNAKLAR

- 1) Malling HJ, Weeke B. Position Paper: Immunotherapy. *Allergy*. 1993; 48: 9–35.
- 2) Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases: A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 102: 558–62.
- 3) Frew AJ. Conventional and alternative allergen immunotherapy: do they work? Are they safe? *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 416–22.
- 4) Bousquet J, Michel FB. Specific immunotherapy in asthma: Is it effective? *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 1–11.
- 5) Jacobsen L, Dreborg S, Moeller D et al. Immunotherapy as a preventive treatment. *J All Clin Immunol* 1996; 97: 232–5.
- 6) Malling H-J. Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment for asthma in allergic children. *Allergy* 1998; 53: 461–472.
- 7) Johansson SGO, Haahtela T, Asher I, Boner A, Chuchalin A, Custovic A, et al. Prevention of allergy and asthma: interim report. *Allergy* 2000; 55: 1069–88.
- 8) Robinson D. Allergen Immunotherapy: does it work and, if so, how and for how long? *Thorax* 2000; 55 (Suppl 1): 11–4.
- 9) Valovirta E. Preventive capacity of subcutaneous immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 553–6.
- 10) Carol A. Saltoun. Update on efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy and Asthma Proc* 2002; 23: 377–379.
- 11) American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Allergen Immunotherapy: A Practice Parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90 (Suppl 1): 1–40.
- 12) Norman PS. Immunotherapy: 1999–2004. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 1013–23.
- 13) WAO. Immunotherapy. GLORIA (Global Resources in Allergy). 2004.
- 14) Pajno GB. Allergen immunotherapy in early childhood: Between Scylla and Charbybdis. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 551–53.

- 15) Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E; EAACI, Immunotherapy Task Force. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy*. 2006; 61 (Suppl 82):1–20.
- 16) Harold S, Nelson MD. Efficacy and safety of allergen immunotherapy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96 (Suppl 1): 2–5.
- 17) Jacobsen L, Valovirta E. How strong is the evidence that immunotherapy in children prevents the progression of allergy and asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007; 7: 556–60.
- 18) Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey RF, Malling HJ, Passalacqua G, Potter P, Valovirta E. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007; 62: 317–24.
- 19) Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120 (Suppl 3): 25–85.
- 20) Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi H.A, Halken S et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy* 2006; 61: 855–859.
- 21) Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi H.A, Halken S, Host A, Koivikko A, Norberg L.A, Valovirta E, Wahn U, Möller C (The PAT investigator group). Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10- year follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007; 62: 943–48.
- 22) Eng PA, Borer-Reinhold M, Gnehm HPE. Long term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002; 57: 306–312.
- 23) Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen AFM, Gnehm HPE. Twelve-year follow up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006; 61: 198–201.

- 24) Limb SL, Brown KC, Wood RA, Eggleston PA, Hamilton RG, Adkinson NF Jr. Long-term immunologic effects of broad-spectrum aeroallergen immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006; 140: 245–51.
- 25) Pajno GB, Barberio G, De Luca FR, Morabito LO, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children mono sensitized to house dust mite by specific immunotherapy: a six year follow up study. *Clin Exp Allergy*. 2001; 31: 1295–1302.
- 26) Cools M, Weyler JJ, Stevens WJ. Long-term effects of specific immunotherapy, administered during childhood, in asthmatic patients allergic to either house-dust mite or both house-dust mite and grass pollen. *Allergy* 2000; 55: 69–73.
- 27) Anonymous. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhino conjunctivitis and atopic eczema: ISAAC- The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998; 352: 1225–32.
- 28) Sears MR, Grene JM, Willan AR et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349: 1414–22.
- 29) Silvestri M, Rossi GA, Cozzani S, Pulvirenti G, Fasce L. Age dependent tendency to become sensitized to other classes of aeroallergens in atopic asthmatic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 335–40.
- 30) Asero R. Injection immunotherapy with different airborne allergens did not prevent de novo sensitization to ragweed and birch pollen North of Milan. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 133: 49–54.
- 31) Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, Riccardi L. Prevention of new sensitizations in mono sensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1295–1302.
- 32) Jacobsen L, Petersen N, Wihl JA, Lowenstein H, Ipsen H. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. IV. Results from long term (6 years follow up). *Allergy* 1997; 52: 914–920.

- 33) Mosbeck HL, Østerballe O. Does the effect of immunotherapy last after termination of treatment? *Allergy* 1988; 43: 23–29.
- 34) Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'brien F, Noble W et al. Long term clinic efficacy of grass pollen immunotherapy. *N Eng J Med.* 1999; 341: 468–75.
- 35) Dam Petersen K, Gyrd- Hansen D, Kjaergaard S, Dahl R. Clinical and patient based evaluation of immunotherapy for grass pollen and mite allergy. *Allergol Immunopathol* 2005; 33: 264–269.
- 36) Des Roches A., Paradis L, Knani J., Hejjaoui A, Dhivert H, Chanez P, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dematophagoides pterossinus* extract.V. Duration of efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996; 51: 430–433.
- 37) Ali I, Goksal K, Ozan B, Gulsen D. Long-term allergen-specific immunotherapy correlates with long-term allergen-specific immunological tolerance. *Adv Ther* 2008; 25: 29–36.
- 38) Paşaoğlu G, Sin B. İmmunoterapi. *Allerjik Hastalıklar kitabı*. Ed: Mısırlıgil Z. Antıp AŞ Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınları. Ankara 2004; 488–503.
- 39) Çelik GE. Allerjik İnflamasyon. *Allerjik Hastalıklar kitabı*. Ed: Mısırlıgil Z. Antıp AŞ Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınları. Ankara 2004; 65–82.
- 40) Akdiş M, Akdiş CA. Mechanism of allergen specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119: 780–9.
- 41) Bousquet J. Immunotherapy and the Course of Asthma. *World Allergy Forum Symposium: “Immunomodulation-A Cure for Allergic Disease?” XXIII EAACI Congress, Amsterdam, 2004: 6–10.*
- 42) Jones Ca. Holloway JA, Warner JO. Does atopic disease start in fetal life? *Allergy* 2000; 55: 2–10.
- 43) Likura Y, Naspitz CK, Mikawa H, Talaricoficho S, Baba M, Sole D, et al. Prevention of asthma by ketotifen in infants with atopic dermatitis. *Ann Allergy* 1992; 68: 233–6.
- 44) Warner JO. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis:

- 18 months' treatment and 18 months' post treatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 929–37.
- 45) Melkild I, Groeng EC, Leikvold RB, Granum B, Lovik M. Maternal allergen immunization during pregnancy in a Mouse model reduces adult allergy-related antibody responses in the offspring. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1370–6.
 - 46) Lange H, Kiesch B, Linden I, Otto M, Thierse HJ, Shaw L, et al. Reversal of the adult IgE high responder phenotype in mice by maternally transferred allergen-specific monoclonal IgG antibodies during a sensitive period in early ontogeny. *Eur J Immunol* 2002; 32: 3133–41.
 - 47) Glovsky MM, Ghekiere L, Rejzek E. Effect of maternal immunotherapy on immediate skin test reactivity, specific rye I IgG and IgE antibody, and total IgE of the children. *Ann Allergy* 1991; 67: 21–4.
 - 48) Johnstone DE, Dutton A. the value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children: a 14-year study. *Pediatrics* 1968; 42: 793–802.
 - 49) Johnstone DE. Immunotherapy in children: past, present and future. *Ann Allergy* 1981; 46: 1–7.
 - 50) Bauer CP. Untersuchung zur Asthmaprävention durch die spezifische Immunotherapie bei Kindern. Study of preventing the development of asthma during childhood with specific immunotherapy. *Allergologie* 1993; 46: 271–9 (Almanca).
 - 51) Grembiale RD, Camporota L, Naty S, et al. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2048–52.
 - 52) Walker SM, Pajno GB, Torres Lima M, et al. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 87–93.
 - 53) Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A. et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (The PAT[Preventive Allergy Treatment]- Study). *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109: 251–6.

- 54) Kjellmann N. Natural course of asthma and allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5 (supp.6): 13–8.
- 55) Van Asperen PP, Kemp AS. The natural history of IgE sensitization and atopic disease in early childhood. *Acta Pediatr Scand* 1989; 78: 239–45.
- 56) Silvestri M, Oddera S, Rossi GA, Crimi P. Sensitization to airborne allergens in children with respiratory symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 239–44.
- 57) Des Roches A, Paradis L, Knani J, Hejjoui A, Dhivert H, Michel F. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in monosensitized children. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 309.
- 58) Des Roches A, Paradis L, Ménardo J-L, Bouges S, Daures J-P, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized dematophagoides pterossinus extract, VI: specific immunotherapy prevents the onset of new sensitization in children. *J. Allergy Clin Immunol.* 1997; 99: 450–453.
- 59) Fadal RG. Immunotherapy failure. *Otolaryngol Clin North Am.* 1985; 18: 805–19.
- 60) Guideliness for the use of allergen immunotherapy. Canadian society of allergy and clinical immunology. *CMAJ* 1995; 152: 143–9.
- 61) Gulen F, Zeyrek D, Can D, Altinoz S, Koksoy H, Demir E, Tanac R.. Development of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2007; 25: 7–11.
- 62) Reha CM, Ebru A. Specific immunotherapy is effective in the prevention of new sensitivities. *Allergol Immunopathol* 2007; 35: 44–51.
- 63) İnal A, Altıntaş DU, Yılmaz M, Karakoç GB, Kendirli SG, Sertdemir Y. Prevention of New Sensitizations by Specific Immunotherapy in Children with Rhinitis and/or Asthma Monosensitized to House Dust Mite. *J Investing Allergol Clin Immunol* 2007; 17: 85–91.
- 64) Malling HJ. Immunotherapy for rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003; 3: 204–9.

- 65) Pfaar O, Hörmann K, Klimek L. The value and possibilities of immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis. *MMW Fortschr Med* 2006; 148: 28–32.
- 66) Tella R, Bartra J, Miguel San M, Olona M, Bosque M, Gaig P, Garcia-Ortega P. Effects on the development of new sensitizations in mono sensitized patients. *Allergol Immunopathol* 2003; 34: 221–25.
- 67) Nuhoglu Y, Ozumut SS, Ozdemir C, Ozdemir M, Nuhoglu C, Erguven M. Sublingual immunotherapy to house dust mite in pediatric patients with allergic rhinitis and asthma: a retrospective analysis of clinical course over a 3-year follow-up period. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007; 17: 375–8.
- 68) Cevit O, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Specific allergen immunotherapy: effect on immunologic markers and clinical parameters in asthmatic children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007; 17: 286–91.
- 69) Ozdemir C, Yazı D, Gocmen I, Yesil O, Aydogan M, Semic-Jusufagic A, Bahceciler NN, Barlan IB. Efficacy of long-term sublingual immunotherapy as an adjunct to pharmacotherapy in house dust mite-allergic children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18: 508–15.
- 70) Tahamiler R, Saritzali G, Canakcioglu S. Long-term efficacy of sublingual immunotherapy in patients with perennial rhinitis. *Laryngoscope*. 2007; 117: 965–9.
- 71) Eifan AO, Keles S, Bahceciler NN, Barlan IB. Anaphylaxis to multiple pollen allergen sublingual immunotherapy. *Allergy* 2007; 62: 567–8.
- 72) Can D, Tanaç R, Demir E, Gülen F, Veral A. Efficacy of pollen immunotherapy in seasonal allergic rhinitis. *Pediatr Int*. 2007; 49: 64–9.
- 73) O El Jundi, G Karakaya, A Fuat Kalyoncu. Sarcoidosis following specific immunotherapy: more than just coincidence? *Allergol Immunopathol*. 2007; 35: 32–34.
- 74) Keskin O, Tuncer A, Adalioglu G, Sekerel BE, Saçkesen C, Kalayci O. The effects of grass pollen allergoid immunotherapy on clinical and immunological parameters in children with allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006; 17: 396–407.

- 75) Tahamiler R, Yener M, Canakçioğlu S. [The use of serum and nasal eosinophilic cationic protein in the evaluation of the effectiveness of immunotherapy in patients with allergic rhinitis. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2006; 16: 155–9.
- 76) Pasaoglu G, Sin BA, Misirligil Z. Rush hymenoptera venom immunotherapy is efficacious and safe. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16: 232–8.
- 77) Inci D, Altıntaş DU, Kendirli SG, Yilmaz M, Karakoç GB. The effect of specific immunotherapy on exhaled breath condensate nitrite levels. *Allergy* 2006; 61: 899–900.
- 78) Kinikli G, Ateş A, Turgay M, Aydoğan N, Tokgöz G. Serum-soluble Fas antigen level in patients with allergic rhinitis: its relation to specific immunotherapy. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27: 145–7.
- 79) Dursun AB, Sin BA, Oner F, Misirligil Z. The safety of allergen immunotherapy (IT) in Turkey. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006; 16: 123–8.
- 80) Çelik GE, Öner Erkekol F, Karakaya G, Oğuzülgen K, Kalpaklıoğlu F, Canbakan S, Demir N, Bozkurt B, Yurdakul AS, Çapan N, Türkteş H, Mısırlıgil Z. Türkiye’de allerjen spesifik immunoterapi uygulamaları: Ankara’da çok merkezli bir araştırmanın sonuçları. *Astım Allerji İmmunoloji* 2006; 4: 10–16.
- 81) Bahceciler NN, Arikan C, Taylor A, Akdis M, Blaser K, Barlan IB, Akdis CA. Impact of sublingual immunotherapy on specific antibody levels in asthmatic children allergic to house dust mites. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005; 136: 287–94.
- 82) Cingi C, Aynaci S, Cakli H, Cingi E, Özudogru E, Keçik C, Altin F, Bal C. Efficacy of long-term sublingual-oral immunotherapy in allergic rhinitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2005; 25: 214–9.
- 83) Keskin O, Tuncer A, Yildirim S, Bursali B, Adalioglu G, Sekerel BE. Does specific immunotherapy injection cause an increase in bronchial reactivity? *J Asthma* 2005; 42: 765–8.
- 84) Turkcapar N, Kinikli G, Sak SD, Duman M. Specific immunotherapy-induced Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int* 2005; 26: 182–4.

- 85) Soyoğul Gürer U, Büyüköztürk S, Palandüz S, Rayaman E, Colakoglu B, Cevikbaş A. The effects of allergen-specific immunotherapy on polymorphonuclear leukocyte functions in patients with seasonal allergic rhinitis. *Int Immunopharmacol* 2005; 5: 661–6.
- 86) Can D, Demir E, Tanaç R, Gülen F, Yenigün A. Immediate adverse reactions to immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003;13: 177–80.
- 87) Akbaş Y, Saatçi MR. Monitoring the efficacy of immunotherapy by symptom scores and the skin prick test in patients with allergic rhinitis. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2003; 10: 221–5. [Article in Turkish]
- 88) Karakaya G, Sahin S, Fuat Kalyoncu A. Erythema multiforme: As a complication of allergen-specific immunotherapy. *Allergol Immunopathol* 2001; 29: 276–8.
- 89) Bahçeciler NN, Işık U, Barlan IB, Başaran MM. Efficacy of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 49–55.
- 90) Yılmaz M, Bingöl G, Altıntaş D, Kendirli SG. Effect of SIT on quality of life. *Allergy* 2000; 55: 302.
- 91) Akmanlar N, Altıntaş DU, Güneşer KS, Yılmaz M, Bingöl G. Comparison of conventional and rush immunotherapy with der PI in childhood respiratory allergy. *Allergol Immunopathol* 2000; 28: 213–8.
- 92) Erel F, Karaayvaz M, Caliskaner AZ, Gerek M, Demiriz M, Kubar A, Ozangüç N. Effects of allergen immunotherapy on the nasal mucosa in patients with allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000;10: 14–9.
- 93) Mungan D, Misirligil Z, Gürbüz L. Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma--a placebo controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 485–90.
- 94) Altıntaş D, Akmanlar N, Güneşer S, Burgut R, Yılmaz M, Buğdayci R, Aksungur P. Comparison between the use of adsorbed and aqueous immunotherapy material in *Dermatophagoides pteronyssinus* sensitive asthmatic children. *Allergol Immunopathol* 1999; 27: 309–17.

- 95) Keskin G, Inal A, Ali Sari R, Sengül A, Sahin M, Turgay M, Kinikli G. Serum IFN-gamma and IL-10 levels before and after specific immunotherapy in patients with allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol* 1999; 27: 261-4.
- 96) Cengizlier R, Saraçlar Y, Tomaç N. Evaluation of immunotherapy by nasal antigen challenge. *J Otolaryngol* 1999; 28: 185-8.
- 97) Karaayvaz M, Erel F, Caliskaner Z, Ozangüç N. Systemic reactions due to allergen immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1999; 9: 39-44.
- 98) Saraçlar Y, Sekerel BE, Kalayci O, Adalıoğlu G, Tuncer A. The effect of house dust mite specific immunotherapy on cysteinyl leukotriene production by blood leukocytes in subjects with perennial allergic rhinitis and asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998; 8: 98-104.
- 99) Keleş N, Ilıcalı ÖC, Değer K. İmmunoterapinin allerjik rinit üzerindeki etkinliği: klinik değerlendirme ve rinomanometrik ölçüm. *KBB ve Baş Boyun Dergisi* 1997; 5: 141-4.
- 100) Sin B, Misirligil Z, Aybay C, Gürbüz L, İmir T. Effect of allergen specific immunotherapy (IT) on natural killer cell activity (NK), IgE, IFN-gamma levels and clinical response in patients with allergic rhinitis and asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996; 6: 341-7.
- 101) Kinikli G, Tülek N, Sentürk T, Turgay M, Tutkak H, Duman M, Tokgöz G. The early effect of specific immunotherapy on lymphocyte response to PHA and allergens in atopic patients with allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol* 1996; 24: 65-9.
- 102) Cengizlier R, Saraclar Y, Adalıoglu C, Tuncer A. Changes in nasal metachromatic cells during allergen immunotherapy in children. *Allergol Immunopathol* 1995; 23: 111-6.
- 103) Cengizler İ, Soylu L, Akçalı Ç, Güneşer S, Ark N. Perreinal allerjik rinitte immunoterapi etkinliğinin rinomanometrik ölçümlerle incelenmesi. *KBB ve Baş Boyun Cerrahi Dergisi* 1994; 2: 94-7.
- 104) Tekül N. Results obtained in Istanbul in respiratory allergy ailments by desensitizing therapy. *Rev Fr Allergol* 1967; 7: 40-2. (Fransızca).
- 105) National Heart, Lung and Blood Institute. International Concensus Report On Diagnosis and Treatment of Asthma. *Eur Respir J* 1992; 5: 601-41.

- 106) Holgate ST, Church MK. Allergy. Gower Medical Publ 1993; 14: 1–12.
- 107) Malling HJ. Methods of skin testing. EAACI Position Papers. Allergy 1993; 48: 55–7.
- 108) Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact of on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 147–334.
- 109) Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA et all. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update. Allergy 2008; 63 (Suppl 86): 8–160.
- 110) Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2003; 4: CD001186.
- 111) Linneberg A, Bødtger U. The use of grass pollen-specific immunotherapy among grass pollen allergic rhinitis in the general population. Allergy 2007; 62: 825–6.
- 112) Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 24: CD001936. (Comment in: Otolaryngol Head Neck Surgery. 2007; 136: 511–4.
- 113) Roberts G, Hurley C, Turcanu V, Lack G. Grass pollen immunotherapy as an effective therapy for childhood seasonal allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 263–8.
- 114) Wüthrich B, Gumowski PL, Fäh J, Hürlimann A, Deluze C, André C, Fadel R, Carat F. Safety and efficacy of specific immunotherapy with standardized allergenic extracts adsorbed on aluminium hydroxide. J Invest Allergol Clin Immunol 2001; 11:149–56.
- 115) Leynadier F, Banoun L, Dollois B, Terrier P, Epstein M, Guinnepain MT, Firon D, Traube C, Fadel R, André C. Immunotherapy with a calcium phosphate-adsorbed five-grass-pollen extract in seasonal rhinoconjunctivitis: a double-blind, placebo-controlled study. Clin Exp Allergy 2001; 31: 988–96.
- 116) Dolz I, Martinez-Cocera C, Bartolome JM, Cimarra M. A double-blind, placebo controlled study of immunotherapy with grass-pollen extract Alutard SQ during a 3-year period with initial rush immunotherapy. Allergy 1996; 51: 489–500.

- 117) Walker SM, Varney VA, Gaga M, Jacobson MR, Durham SR. Grass pollen immunotherapy: efficacy and safety during a four year follow-up study. *Allergy* 1995; 50: 405–13.
- 118) Varney VA, Gaga M, Frew AJ, Aber VR, Kay AB, Durham SR. Usefulness of immunotherapy in patients with summer hay fever uncontrolled by anti-allergic drugs. *BMJ* 1991; 302: 295–9.
- 119) Ortolani C, Pastorello E, Moss RB et al. Grass Pollen Immunotherapy: a single year double blind, placebo controlled study in patients with grass pollen-induced asthma and rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 283–90.
- 120) Grammer LC, Shaughnessy MA, Suszko IM, Shaughnessy JJ, Patterson R. Persistence of efficacy after a brief course of polymerized ragweed allergen: a controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 484–9.
- 121) Naclerio RM, Proud D, Moylan B, Balcer S, Freidhoff L, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Creticos PS, Hamilton RG, Norman PS. A double blind study of the discontinuation of ragweed immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:293–300.
- 122) Hedlin G, Wille S, Browaldh L, Hildebrand H, Holmgren D, Lindfors A, Nordvall SL, Lowenstein H. Immunotherapy in children with allergic asthma: effect on bronchial hyperreactivity and pharmacotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 609–14.
- 123) Simons FE. Allergic rhinobronchitis: the asthma-allergic link. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 534–40.
- 124) Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow up study of college students. *Allergy Proc* 1994; 15: 21–25.
- 125) Corren J. Allergic rhinitis and asthma: how important is the link? *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 781–786.
- 126) Asero R, Weber B, Mistrello G, Amato S, Madonini E, Cromwell O. Giant ragweed specific immunotherapy is not effective in a proportion of patients sensitized to short ragweed: analysis of the allergenic differences between short and giant ragweed. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:1036–41.

- 127) Karakaya G, Kalyoncu AF. The natural course of atopy determined by skin prick tests in patients with bronchial asthma and/or rhinitis. *Allergol Immunopathol* 2006; 34: 257–62.
- 128) Ulrik CS, Backer V. longitudinal determinants of bronchial responsiveness to inhaled histamine. *Chest* 1998; 113: 973–9.
- 129) Burrows B, Sears MR, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD, Silva PA. Relation of the course of bronchial responsiveness from age 9 to age 15 to allergy. *Am Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1302–8.
- 130) Platts-Mills TAE, Vervloet D, Thomas WR, Aalbersee RC. Indoor allergens and asthma: report of the third international workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 1–24.

9. EKLER

9.1. Ek-1: Hasta kayıt formu

1. Ad, soyad
2. Cins
3. SİT ya da Kontrol Grubu
4. Şimdiki yaş
5. T₀ dönemi yaş
6. T₀ dönemi tanı
7. T₂ dönemi tanı
8. T₀ dönemi öncesi semptom süresi (yıl olarak)
9. T₂ dönemine kadar olan toplam semptom süresi (yıl olarak)
10. T₀ döneminde solunum fonksiyon testlerinde FEV1 değeri (beklenen değerin yüzdesi olarak)
11. T₀ döneminde BPT sonucu (pozitif ya da negatif olarak)
12. T₀ döneminde BPT sonucu pozitif olan olgularda metakolin PC20 değeri (mg/dl cinsinden)
13. T₀ döneminde deri prik testte duyarlı olunan toplam allerjen sayısı
14. T₀ döneminde deri prik testte duyarlı olunan allerjen tipi
15. T₀ döneminde deri prik testinde duyarlı olunan allerjene karşı oluşan ödemin çapı (mm cinsinden)
16. T₂ döneminde prik test sonucunda yeni duyarlanma varlığının araştırılması
17. T₂ döneminde yeni duyarlanılan toplam allerjen sayısı
18. T₂ döneminde yeni duyarlanılan allerjenin tipi
19. T₂ döneminde yeni duyarlanılan 2. allerjenin tipi
20. T₂ döneminde yeni duyarlanılan 3. allerjenin tipi
21. Şimdiki yeni duyarlanma ile uyumlu klinik semptom varlığının sorgulaması
22. T₀ döneminde deri prik testte saptanan fakat T₂ döneminde kaybolan allerjen duyarlılığının araştırılması
23. SİT Grubu için: T₀, T₁ ve T₂ döneminde serum spesifik IgE düzeyi (ku/L cinsinden)

24. SİT Grubu için: T₀, T₁ ve T₂ döneminde serum total IgE düzeyi (ku/L cinsinden)
25. SİT Grubu için: T₁ döneminde yeni duyarlanma varlığının araştırılması
26. SİT Grubu için: T₁ döneminde yeni duyarlanılan toplam allerjen sayısı
27. SİT Grubu için: T₁ döneminde yeni duyarlanılan allerjenin tipi
28. SİT Grubu için: T₁ döneminde yeni duyarlanılan 2. allerjenin tipi
29. SİT Grubu için: T₁ döneminde yeni duyarlanılan 3. allerjenin tipi
30. SİT Grubu için: T₁ döneminde prik testte saptanan fakat T₂ döneminde kaybolan allerjen duyarlılığının araştırılması
31. SİT Grubu için: T₁ dönemindeki yeni duyarlanılan allerjen tipi ile uyumlu klinik semptom varlığının sorgulaması
32. SİT Grubu için: SİT uygulanma süresi (yıl cinsinden)
33. SİT Grubu için: uygulanan SİT ekstre tipi
34. SİT Grubu için: uygulanan SİT allerjen içeriği
35. SİT Grubu için: uygulanan SİT ticari adı
36. SİT Grubu için: SİT kesildiğinden beri geçen süre (yıl cinsinden)
37. SİT Grubu için: SİT'den fayda gördünüz mü?
 - a. Evet
 - b. Hayır
38. SİT Grubu için: eğer gördüyseniz eski halinize göre yüzde kaç fayda gördüğünüzü düşünüyorsunuz?
39. SİT Grubu için: SİT'den fayda gördüyseniz etkisi halen aynen devam ediyormu? yıllar içerisinde azaldı mı?
 - a. Aynen devam ediyor
 - b. Etki devam ediyor, ancak azaldı
 - c. Etki artarak devam ediyor
40. SİT Grubu için: SİT'nin etkisi eğer azaldıysa, SİT kesildikten kaç yıl sonra etkisinin azalmaya başladığını hissettiniz?
41. Kontrol Grubu için: hastalığınızın yıllar içerisinde ne durumda olduğunu düşünüyorsunuz?
 - a. Değişiklik yok
 - b. İyiye gidiyorum

- c. Daha kötüye gidiyor
- 42. Kontrol Grubu için: ilaç tedavisinden fayda görüyormusunuz?**
- a. Evet
 - b. Hayır
- 43. Kontrol Grubu için: ilaç tedavisinden fayda görüyorsanız etkisi halen aynen devam ediyormu? yıllar içerisinde azaldı mı?**
- a. Aynen devam ediyor
 - b. Etki devam ediyor, ancak azaldı
 - c. Etki artarak devam ediyor
- 44. Kontrol Grubu için: kullandığınız ilaçlar artık daha az etkiliyorsa kaç yıldır etkinin azaldığını hissediyorsunuz?**
- 45. Her iki grup için: Hastalığınızın başlangıcından beri şikayetlerinizin olduğu ay süresinde ne gibi bir değişiklik oldu?**
- a. Kısalma oldu
 - b. Değişiklik yok
 - c. Uzama oldu
- 46. Her iki grup için: Kısalma olduysa yaklaşık kaç aylık azalma söz konusu? (Eski semptom süresi sorgulaması, yeni semptom süresi sorgulaması)**
- 47. Her iki grup için: Hastalığınızın başlangıcından beri ilaç kullanım miktarınızda ne gibi bir değişiklik oldu?**
- a. Azalma oldu
 - b. Değişiklik yok
 - c. Artış oldu
- 48. SİT Grubu için: T₀ dönemine ait astım, rinit semptom ve ilaç kullanım skorlarının kaydedilmesi (hasta tıbbi kayıtlarından)**
- 49. Kontrol Grubu için: T₀ dönemine ait astım, rinit semptom ve ilaç kullanım skorlarının geçmişe yönelik olarak sorgulanması**
- 50. Her iki grup için: T₂ dönemine ait astım, rinit semptom ve ilaç kullanım skorlarının değerlendirmesi**
- 51. Her iki grup için: astım, rinit semptom ve ilaç kullanım skorlarının azalma ya da artış (dönemler arasındaki yüzde değişim cinsinden)**
- 52. Her iki grup için: Korunma önlemlerini uyguluyor musunuz?**

- a. Evet
- b. Kısmen, çünkü pratik olmuyor
- c. Hayır

9.2. Ek 2: Ülkemizden 2008 itibariyle SİT konusunda tüm zamanlarda bildirilmiş araştırmaların yorumlanmış özetleri (Tarih sırasına göre dizim yapılmıştır)

Referans numarası	Araştırmacılar, araştırmanın adı, yayınlandığı dergi, yayınlandığı yıl ve sayı, araştırmanın özet yorum ve sonucu
37	<u>Ali I, Goksal K, Ozan B, Gulsen D.</u> Long-term allergen-specific immunotherapy correlates with long-term allergen-specific immunological tolerance. <i>Adv Ther.</i> 2008; 25(1): 29–36. GATA, İmmunoloji Bölümü, Ankara, Türkiye SİT'nin koruyucu etkisini araştırmak amacıyla gerçekleştirilen bu çalışmada, 1998–2006 yılları arasında SİT uygulanan allerjik rinokonjuktivitli hastalarda SİT'den ne kadar süre sonra ve ne sıklıkta klinik relaps geliştiği incelenmiş. Çayır poleni duyarlılığı olan 116 hasta ile ev tozu akarı duyarlılığı olan 32 hastanın, 87 tanesine 4 yıl süre ile (Grup A), 61 tanesine ise 6 yıl süre ile SİT (Grup B) uygulanmış. Tüm olgular SİT sonrasında ilaç kullanmadan düzenli olarak 2 yıl süre ile takip edildiklerinde Grup A'nın %36'sında ortalama 11.1±1.99 ayda, Grup B'nin ise %18'inde ise ortalama 19.64±1.86 ayda klinik relapsın olduğu görülmüş. Ortalama semptom skorları Grup A için 2.32±0.74, Grup B için 1.81±0.75, serum total IgE seviyeleri ise Grup A için 432.4±78.5 kU/l, Grup B için 288.6±55.3 ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı imiş ($p<0.05$). Sonuç: Bu çalışmanın sonuçlarına göre SİT'nin daha uzun süre uygulanmasının, allergene karşı daha uzun süreli spesifik immun tolerans kazanılması ile ilişkisi vardır.
67	<u>Nuhoglu Y, Ozumut SS, Ozdemir C, Ozdemir M, Nuhoglu C, Erguven M.</u> Sublingual immunotherapy to house dust mite in pediatric patients with allergic rhinitis and asthma: a retrospective analysis of clinical course over a 3-year follow-up period. <i>J Investig Allergol Clin Immunol.</i> 2007; 17(6): 375–8. SB İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Allerji Bölümü, İstanbul, Türkiye Bu çalışmada, allerjik rinit ve astımı olan, ev tozu akarına duyarlı toplam 39 çocuk hastada 3 yıl boyunca ev tozu akarı karışımı ile uygulanan SLİT'nin klinik etkinliği retrospektif olarak araştırılmış. SLİT başlanırken ortalama yaşları 8.8±2.3 yıl olan çocuklarda 3. yılın sonunda, tedavi öncesi dönemine göre astım atak sıklığında belirgin düşüş olduğu gözlenmiş ($p<0.001$). Tedavi sonrasında aynı zamanda olguların %95'inde (n:37) astımda, %82'sinde (n:32) ise allerjik rinitte tam klinik remisyon izlenmiş. Sonuç: SLİT allerjik hava yolu hastalığı olan ve korunma önlemleri ile yeterli kontrol sağlanamayan çocuklarda faydalı bir tedavi yöntemidir.
68	<u>Cevit O, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB.</u> Specific allergen immunotherapy: effect on immunologic markers and clinical

	parameters in asthmatic children. <i>J Investig Allergol Clin Immunol.</i> 2007; 17(5): 286–91. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları AD, Allerji Bölümü, Sivas, Türkiye Ev tozu akarına duyarlı, astımı olan 19 çocuğa ev tozu akarı ile SİT uygulanırken, 12 çocuk sadece uygun farmakolojik tedavi ile takip edilmiş ve olgularda tedavinin 1.yılı sonunda 3 immunolojik parametredeki (Eozinofilik katyonik protein, nitrik oksit, monosit kemoatraktan protein-1) değişikliklerin izlenmesi hedeflenmiş. Araştırmacılar aynı zamanda SİT'nin semptom ve medikasyon skorları, allerjene spesifik bronş aşırı duyarlılığı ve deri prik testleri üzerindeki etkilerini de incelemişler. İlk yılın sonunda SİT Grubunda serum nitrik oksit ve eozinofilik katyonik protein düzeyleri bazale göre belirgin düşme göstermiş (<i>sırasıyla</i> $p=0.01$ ve $p=0.41$). Monosit kemoatraktan protein-1 düzeyi ise her iki grup hastada belirgin azalmış (<i>sırasıyla</i> $p=0.009$ ve $p=0.041$). Kontrol Grubunda değişiklik izlenmezken, SİT uygulanan olgularda semptom, ilaç skorları ve Dermatophagoides pteronyssinus'a karşı deri testi reaktivitesinin bazale göre belirgin azaldığı gözlenmiş (<i>sırasıyla</i> $p=0.001$, $p=0.001$ ve $p=0.020$). Her iki grup için allerjen spesifik bronş provokasyon testinde tolere edilen allerjen konsantrasyonları artarken ($p<0.05$), solunum fonksiyon testleri, total ve spesifik IgE düzeylerinde değişiklik izlenmemiş. Sonuç: Ev tozu akarı ile uygulanan SİT allerjik astımı olan çocuklarda ilk yılın sonunda hem klinik hem immunolojik parametrelerde düzelme sağlamaktadır. Deri prik testi reaktivitesi tedavi etkinliğinin takibi için kullanılabilecek uygun bir parametre olabilir.
61	<u>Gulen F, Zevrek D, Can D, Altinoz S, Koksoy H, Demir E, Tanac R.</u> Development of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. <i>Asian Pac J Allergy Immunol.</i> 2007; 25(1):7–11. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları AD, Allerji ve Göğüs Hastalıkları Bölümü, İzmir, Türkiye SİT'nin yeni duyarlanma gelişimini engelleyici etkisi olduğu hipotezinden yola çıkılarak yapılan bu çalışmada sadece ev tozu akarına duyarlı olan 70 astımlı çocuğa SİT uygulanırken, 59 çocuk sadece uygun medikal tedavi ile takip edilmiş. Çalışma sonunda ilginç olarak SİT Grubunda (%45), Kontrol Grubuna göre belirgin yüksek (%18.1) oranda yeni duyarlanma izlenmiş. En sık yeni duyarlanılan allerjenler bölgeye özgü polenler imiş. Sonuç: Bu araştırmanın sonuçlarına göre SİT ev tozuna monosensitize astımlı çocuklarda yeni duyarlanma gelişimini engelleyememektedir.
69	<u>Ozdemir C, Yazı D, Gocmen I, Yesil O, Aydoğan M, Semic-Jusufagic A, Bahceciler NN, Barlan IB.</u> Efficacy of long-term sublingual immunotherapy as an adjunct to pharmacotherapy in house dust mite-allergic children with asthma. <i>Pediatr Allergy Immunol.</i> 2007; 18(6): 508–15 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Allerji ve İmmunoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

	Uzun süre uygulanan SLİT'nin astımlı çocuklar üzerindeki klinik etkinliğini araştırmak amacıyla planlanan bu prospektif, açık, paralel grup kontrollü çalışmada; 4–16 yaş arası ev tozu akarına duyarlı 62 çocuğa SLİT+uygun farmakolojik tedavi, 32 çocuğa ise sadece uygun farmakolojik tedavi uygulanmış. Olgular her 3 ayda bir semptom ve medikasyon skorları ve solunum fonksiyon testleri ile, her yıl ise deri prik testleri ve serum total IgE düzeyleri ile takip edilmiş. Üç yılın sonunda SLİT+farmakoterapi Grubunda, Kontrol Grubuna göre inhale kortikosteroid kullanım süre ve dozunda istatistiksel olarak anlamlı düşüş elde edilmiş. Bunun yanı sıra SLİT+farmakoterapi Grubunun %52.4'ünde en az 6 ay süre ile inhale kortikosteroid kullanımına ara verilebilmişken, bu oran Kontrol Grubu için sadece %9.1 imiş. Sonuç: Ev tozu akarı duyarlı allerjik astımı olan çocuklarda 3 yıl süre ile farmakoterapiyle eş zamanlı olarak uygulanan SLİT inhale kortikosteroid kullanım dozunu ve kullanım süresini azaltabilir, hatta solunum fonksiyon testlerindeki düzelme ile birlikte inhale steroidlerin kontrollü bir şekilde kesilmesini de sağlayabilir.
70	<u>Tahamiler R, Saritzali G, Canakcioglu S.</u> Long-term efficacy of sublingual immunotherapy in patients with perennial rhinitis. <u>Laryngoscope</u>. 2007; 117:965–9 İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, KBB AD, İstanbul, Türkiye SLİT'nin ev tozu akarına bağlı yıl boyu süren allerjik rinitli hastalarda uzun dönem klinik etkinliğini araştırmak amacı ile yapılan bu çalışmada; 67 hastaya 2 yıl süre ile SLİT, takiben 1 yıl süre ile plasebo, 70 hastaya ise 3 yıl boyunca SLİT uygulanmış. Tedavi kesildikten 3 yıl sonra tedavi başarısı semptom skorları, deri prik test sonuçları ve nazal allerjen provokasyon testi skorları eşliğinde değerlendirildiğinde; 3 yıl süre ile SLİT uygulanan olgularda, 2 yıl süre ile uygulananlara göre belirgin düzelme izlenmiş. Sonuç: Yıl boyu süren allerjik riniti olan ve subkutan immunoterapiyi kabul etmeyen olgularda SLİT etkili bir tedavi yöntemidir.
62	<u>Reha CM, Ebru A.</u> Specific immunotherapy is effective in the prevention of new sensitivities. <u>Allergol Immunopathol</u>. 2007; 35(2): 44–51. SB Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Allerji Bölümü, Ankara, Türkiye Duyarlı olunan allerjenle SİT uygulanan allerjik hava yolu hastalığı olan çocuklarda SİT'nin yeni çevresel allerjenlere duyarlanma üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla, SİT uygulanan 56 çocuk (43'ü ev tozuna, 13'ü polenlere duyarlı), sadece uygun farmakolojik tedavi verilen 51 çocuk hasta ile (Kontrol Grubu) karşılaştırmalı olarak 4 yıl boyunca takip edilmiş. Gruplarda aynı zamanda tedavi etkinliği de araştırılmış. Çalışma sonunda her iki grupta da semptom skorlarının belirgin olarak azaldığı gözlenmiş. Ev tozu akarı ile SİT uygulanan grubun %81.9'unda (n:35) yeni duyarlanma izlenmezken, polen immunoterapi grubunun %76.92'sinde (n:10) yeni duyarlanma gelişmemiş. Buna karşılık Kontrol Grubunun %39.21'inde (n:20) yeni

	duyarlanma izlenmiş. Gruplar arasında yeni duyarlanma oranları açısından fark, Kontrol Grubu lehine belirgin yüksek olarak bulunmuş ($p=0.003$). Sonuç: <i>SİT allerjik hastalarda sadece semptom skorlarını düzeltmekle kalmayıp, aynı zamanda yeni çevresel allerjenlere karşı duyarlanma gelişimini de engelleyebilir.</i>
71	<u>Eifan AO, Keles S, Bahceciler NN, Barlan IB.</u> Anaphylaxis to multiple pollen allergen sublingual immunotherapy. <i>Allergy</i> 2007; 62(5): 567–8. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Allerji ve İmmunoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye Bu olgu sunumunda; ev tozu akarı karışımı (D.pteronyssinus %50, D. farinae %50; Stallérgenes, Antony, France) ve beraberinde polen karışımı (5’li çayır poleni karışımı %50, 4’lü huhubat poleni karışımı %50; Stallérgenes, Antony, France) ile SLİT uygulanırken anafaksi gelişen 11 yaşındaki allerjik rinit ve astımlı bir kız çocuk olgusu sunulmuş. Öncesinde, üç yıl önce, toplam 1.5 yıl süre ile polen karışımı ile sorunsuz olarak SLİT kullanma öyküsü olan hastanın o dönemki immunoterapisi semptomlarının gerilemesi üzerine ailesi tarafından kesilmiş, fakat yakınmalarının tekrar baş göstermesi üzerine değerlendirildiğinde yeniden SLİT için uygun bulunmuş. Olgu ev tozu akarı SLİT’ini her sabah, polen karışımı SLİT’ini haftada 3 kez kullanırken ve idame dozlarına geçildikten 1 ay sonra, polen mevsimde polen SLİT’i uyguladıktan hemen sonra gelişen alt dudakta şişme, göğüs ağrısı, yüksek ateş, bulantı, karın ağrısı yakınmaları ile başvurduğu acil serviste anafaksi tanısı almış. Bu ataktan 2 gün sonra hastaya acil serviste her zamanki idame dozunun yarısının uygulanması yeniden denenmiş, ancak dil altında şişme, yanma hissi olması üzerine polen SLİT kesilerek hastanın tedavisine sadece ev tozu akarı SLİT ile devam edilmiş. Sonuç: <i>Avrupa’dan ilk kez olarak SLİT’e bağlı olarak gelişen bir anafaksi vakasının bildirildiği bu olgu sunumunda; araştırmacılar çok sayıda allerjenle uygulanan SLİT’i güvenilir bir tedavi yöntemi olarak önermeyerek, özellikle polen sezonunda, polen SLİT uygulanan hastalarda potansiyel sistemik reaksiyon riski açısından dikkatli olunması gerektiği konusunda uyarıda bulunmuşlar.</i>
72	<u>Can D, Tanacı R, Demir E, Gülen F, Veral A.</u> Efficacy of pollen immunotherapy in seasonal allergic rhinitis. <i>Pediatr Int.</i> 2007; 49(1): 64–9. SB Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Allerji Bölümü, İzmir, Türkiye Polen immunoterapinin etkinliği semptom skorları, nazal inspiratuvar akım hızı, nazal smear ve biyopsileri eşliğinde yaş ortalaması 13.6 ± 2.8 yıl olan, çayır polenine karşı duyarlı toplam 48 çocuk hastada incelenmiş. Hiç polen immunoterapisi uygulanmamış 24 hasta Grup 1’i, immunoterapinin doz artımı fazı uygulanmış olan 12 hasta Grup 2’yi ve polen spesifik allerjen immunoterapisi henüz bitmiş 12 hasta Grup 3’ü oluşturmuş. Gruplar arası karşılaştırmalar yapıldığında; Grup 1’in, Grup 2 ve 3’e göre belirgin günlük daha fazla nazal semptom skorları ($p<0.01$), göz semptom skorları ($p<0.01$) ve yüksek gece semptom skorları olduğu gözlenmiş.

	Aynı zamanda nazal inspiratuvar akım hızı daha düşük ($p<0.05$), nazal sürüntüde ve periferik kanda eozinofil sayısı daha yüksek ($p<0.05$) imiş. Yine Grup 1’de nazal biyopsi örneklerinde artmış eozinofil infiltrasyonu ($p<0.01$) ve mast hücre infiltrasyonu ($p<0.05$) saptanmış. Grup 2 ve 3 arasında ise tüm bu sonuçlar açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamamış ($p>0.05$). Sonuç: <i>İmmunoterapi mevsimsel allerjik riniti olan çocuklarda klinik ve histopatolojik olarak daha iyi prognozu sağlar.</i>
73	<u>O El Jundi, G Karakaya, A Fuat Kalvoncu.</u> Sarcoidosis following specific immunotherapy: more than just coincidence? <u>Allergol Immunopathol.</u> 2007; 35: 32 – 34 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, Erişkin Allerji Ünitesi, Ankara, Türkiye Araştırmacılar 1993–2005 yılları arasında bölümlerinde sarkoidoz tanısı alan toplam 91 olgu içinden öncesinde SİT uygulanmış 3 olgu sunmuşlar. İlk olgu ilk kez 5 yaşında tanı alan allerjik rinit ve astımlı bir kadın olgu olup, hastaya 12 yaşında 4 yıl süre ile polen ve ev tozu akarları ekstreleri ile SİT uygulanmış. Hastaya SİT kesildikten 22 yıl sonra, yani 38 yaşında iken gelişen ateş, artralji ve hiler lenf nodları nedeniyle yapılan bronkoskopik ileri tetkik sonucunda sarkoidoz tanısı konulmuş. İkinci olgu 16 yaşında konulan polen duyarlılığı, mevsimsel rinokonjüviti ve astım tanısı ile 25 yaşından itibaren toplam 4 yıl süre polenler ve küf mantarları ekstreleri ile SİT uygulanan bir erkek olgu imiş. Bu hastada da SİT kesildikten yaklaşık 2.5 yıl sonra benzer bulgularla sarkoidoz tanısı konulmuş, olgunun aynı zamanda kız kardeşi de 28 yaşında iken sarkoidoz tanısı almış. Her iki olgunun ortak özelliği, ikisinin de yakınmalarının İsveç’e yerleşmelerinden, yani iklim değişiminden sonra, sırasıyla 6 ve 8 ayda baş göstermesi imiş. Ayrıca, yine her iki olgunun uygulanan immunoterapi içerikleri tıbbi kayıtlardan değil, hasta anamnezi ve aynı bölümde halen çalışan doktorun doğrulaması ile elde edilmiş. Üçüncü ve son olgu 5 yaşında astım ve allerjik rinit tanısı alan, 18 yaşında çayır polenleri, ev tozu akarları ve küf mantarları ile SİT uygulanan ancak fayda görmemesi üzerine 1. yılda tedavisi sonlandırılan bir erkek olgu olup, bu olguda da SİT kesildikten yaklaşık 1 yıl sonra sarkoidoz tanısı konulmuş. Araştırmacılar her ne kadar sadece 3 olgu ile bu konu hakkında kesin yorum yapmanın mümkün olmadığını belirtse de, SİT ile tedavi gören hastalarda daha önceden başka araştırmalarda gösterilmiş olan allerjen spesifik T_H1 tipi sitokin yanıtının, özellikle artan IL-12 ve IFN-γ sitokinlerinin aynı zamanda sarkoidozda granülom oluşumunda rol oynadıklarına dikkat çekerek bu hastalarda SİT’den sonra gelişen sarkoidozun belki de sadece koincidans olmadığını öne sürmüşlerdir. Sonuç: <i>Etyolojisi tam olarak bilinmeyen bir hastalık olan sarkoidozun ilk kez olarak SİT ile ilişkisine dikkat çekilmiş, SİT’nin konakçıda bilinmeyen antijene karşı anormal immün yanıt oluşumu ile sarkoidoz gelişimine yol açabileceği ya da kolaylaştırabileceği öne sürülmüştür.</i>
63	<u>İnal A, Altıntaş DU, Yılmaz M, Karakoç GB, Kendirli SG, Sertdemir Y.</u> Prevention of New Sensitizations by Specific Immunotherapy in Children with Rhinitis and/or Asthma Monosensitized to House Dust Mite. <u>J Investing Allergol Clin Immunol</u> 2007; 17(2): 85-91 Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Allerji ve İmmunoloji

	Bölümü, Adana, Türkiye. Allergen spesifik immunoterapinin monosensitize hastalarda diğer aeroallerjenlere karşı daha önceki çalışmalarda bildirilen olası önleyici etkisini araştırmak amacı ile ev tozuna monosensitize AR ve/veya astımı olan 147 çocuk incelenmiş. Bu çocukların 45 tanesine adsorbe allerjen ekstraktları ile, 40'ına ise aköz ekstraktlarla 5 yıl boyunca SİT uygulanırken, 62 çocuk hasta sadece uygun farmakolojik tedavi ile takip edilmiş. Çalışma sonunda SİT Grubunda 85 hastanın 64'ünde (%75.3) yeni duyarlanma izlenmezken, Kontrol Grubunda 62 hastanın 29'unda (%46.7) yeni duyarlanma gözlenmemiş ($p=0.002$). SİT subgrupları arasında yeni duyarlanma oranları açısından fark bulunmamış. Buna karşılık yeni duyarlanma gelişimi gösteren hastalar, göstermeyenlere göre hem daha yüksek atopi skorlarına ($p=0.002$), hem de astım ve rinitin her ikisi içinde (sırasıyla $P = 0.008$, $P = 0.013$) daha yüksek ilaç kullanım skorlarına sahip olarak bulunmuşlar. Sonuç: Çalışma sonuçları SİT'nin sadece ev tozu akarına duyarlı AR ve/veya astımlı hastalarda yeni çevresel allerjenlere karşı potansiyel koruyucu etkisine işaret etmektedir.
74	<u>Keskin O, Tuncer A, Adalioglu G, Sekerel BE, Sackesen C, Kalayci O.</u> The effects of grass pollen allergoid immunotherapy on clinical and immunological parameters in children with allergic rhinitis. <u>Pediatr Allergy Immunol.</u> 2006; 17(6): 396–407. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları AD, Allerji ve Astım Ünitesi, Ankara, Türkiye Çayır poleni karışımı ile mevsim öncesi Allergoid immunoterapi uygulanan allerjik rinitli 27 çocuk hasta, 26 kişilik Kontrol Grubu eşliğinde yaklaşık 2.5 yıllık tedavi sonunda klinik ve immunolojik parametreler eşliğinde değerlendirilmiş. SİT Grubunda mevsim öncesi uygulanan 7 injeksiyonluk çayır poleni allergoid immunoterapisine 27 ay boyunca aylık idame dozlarla devam edilmiş. SİT Grubunda idame tedavisinin ilk yılı sonunda Kontrol Grubuna göre rinokonjunktivit ve astım semptom skorları (her ikisi içinde $p<0.01$), deri testi reaktivitesi ve nazal provokasyon testinde çayır polenine karşı gelişen reaktivite (her ikisi içinde $p<0.05$) belirgin düşük olarak bulunmuş. Henüz doz artımı fazının hemen sonunda, 7 injeksiyon sonrasında IgE'deki mevsimsel artış azalırken ($p<0.05$), çayır poleni spesifik IgG, IgG1 ve IgG4 düzeyleri artış göstermiş (tümü için $p<0.001$). Kültür sıvısında, Kontrol Grubunda IL-4 düzeyleri sabit kaldığı, SİT Grubunda ise ilk ve 2.yılın sonunda bazale göre azalma gösterme eğiliminde olduğu gözlenmiş ($p<0.001$). Sonuç: Allergoid immunoterapi çayır poleni duyarlılığı olan allerjik rinitli çocukların tedavisinde etkili bir yöntemdir ve polen sezonunda ortaya çıkan bronş aşırı duyarlılığındaki artışı engelleyebilir. Spesifik IgE ve IgG düzeylerindeki değişiklik ve periferik kan mononükleer hücre kültüründe IL-4 üretiminde ki azalma, gözlenen bu klinik etkinlik ile ilişkili olabilir.
75	<u>Tahamiler R, Yener M, Canakcioğlu S.</u> [The use of serum and nasal eosinophilic cationic protein in the evaluation of the effectiveness of immunotherapy in patients with allergic rhinitis. <u>Kulak Burun Bogaz İhtis Derg.</u> 2006; 16(4): 155–9 [Article in Turkish].

	İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, KBB AD, İstanbul, Türkiye Eozinofilik katyonik proteinin (ECP) ev tozu akarına bağlı yıl boyu süren allerjik rinit olan olgularda uygulanan SİT'e ait klinik etkinliğin olası bir göstergesi olabileceği görüşünden yola çıkılarak incelendiği bu araştırmada yaş ortalaması 34.2 yıl olan 49 erişkin hastanın nazal sekresyon ve serum ECP düzeyleri tedavi öncesinde, tedavinin 6. ayında ve tedavi tamamlandıktan 2 yıl sonra ölçülmüş. Karşılaştırmalar hem grup içinde, hem de 16 sağlıklı erişkinden oluşan Kontrol Grubu eşliğinde yapılmış. Çalışma sonunda nazal ECP düzeylerinin tedavi öncesi dönemde tedavi sonuna göre belirgin düşük olduğu gözlenmiş ($p<0.001$). SİT öncesi dönemde nazal ECP düzeyleri Kontrol Grubuna göre anlamlı farklı iken ($p<0.05$), serum ECP düzeyleri iki grup arasında farklı bulunmamış ($p>0.05$). Serum ECP düzeyleri hasta grubunda tedavi ile düşme eğiliminde imiş ($p>0.05$). Sonuç: SİT'nin tedavi etkinliğinin değerlendirmesinde ve takibinde semptom ve klinik bulguların yanı sıra nazal ECP düzeylerinin ölçülmesi güvenilir ve uygun bir laboratuvar yöntemi olabilir.
76	<u>Pasaoglu G, Sin BA, Misirligil Z.</u> Rush hymenoptera venom immunotherapy is efficacious and safe. <i>J Investig Allergol Clin Immunol</i>. 2006;16(4): 232–8. Ankara Üniversitesi, Tıp fakültesi, Allerjik Hastalıklar BD, Ankara, Türkiye. Hızlandırılmış (rush) venom immunoterapisi (VİT) arı allerjisi olan hastalarda güvenilir ve etkin bir tedavi protokolü olarak bildirilmesine karşın ülkemiz için bu konu hakkında yeterli veri olmamasından yola çıkılarak gerçekleştirilen bu araştırmada; arı sokması sonrasında şiddetli sistemik reaksiyon öyküsü olan ve arı venomu allerjisi pozitif deri testleri ve serum spesifik IgE pozitifliği eşliğinde doğrulanan 18 erişkin hastanın 14'üne 7 gün süre ile rush venom immunoterapi uygulanırken, geri kalan 4 olgu Kontrol Grubunu oluşturmuş. Olgular tedavi öncesi dönemde ve 1 yıllık VİT sonrasında deri testi reaktivitesi, spesifik IgE ve IgG4 düzeyleri ile değerlendirilmiş, aynı zamanda doz artımı ve idame fazlarında meydana gelebilecek olası lokal ve sistemik reaksiyonlar açısından da izlenmişler. VİT grubunda 1 yıllık tedavi sonunda serum spesifik IgG4 düzeylerinde bazale göre belirgin artış izlenirken ($p<0.05$), spesifik IgE düzeylerinde değişiklik izlenmemiş. Prik ya da intradermal deri testlerinde 1. yılın sonunda bazale göre anlamlı değişiklik olmamış ($p>0.05$). VİT boyunca sadece 1 hastada 4 hafif sistemik reaksiyon izlenmiş (4/469 injeksiyon, %0.85). Sonuç: Rush VİT güvenilir ve sistemik reaksiyon gelişme riski düşük bir tedavi yöntemidir ve arı sokmalarına karşı kısa sürede korunmaya ihtiyacı olan venom allerjili hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.
77	<u>Inci D*, Altıntaş DU, Kendirli SG, Yılmaz M, Karakoç GB.</u> The effect of specific immunotherapy on exhaled breath condensate nitrite levels. <i>Allergy</i> 2006; 61(7): 899–900. *Schaeracher 2, Zürih, İsviçre. Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Allerji ve İmmunoloji Bölümü, Adana, Türkiye. Uygulaması kolay ve noninvaziv yöntemlerden birisi olması nedeni ile solunum havasında nitrit düzeyi ölçümü kullanılarak SİT'nin hava yolu inflamasyonu

	üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlan bu çalışmada; 14 nonatopik sağlıklı çocuk Kontrol Grubunu, SİT uygulanan 17 astımlı çocuk Grup 1'i, SİT uygulanmayan 12 astımlı çocuk Grup 2'yi oluşturmuş. Astımlı çocukların tümünde sadece ev tozu akarı duyarlılığı mevcutmuş ve SİT ev tozu akarı karışımı ile uygulanmış. Başlangıçta gruplar arasında kondansatta toplanan solunum havasındaki nitrit düzeyleri açısından fark yokken, bir yıllık tedavi sonunda Grup 1'deki nitrit düzeyi başlangıca göre anlamlı yükselmiş ($p=0.04$) ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı hale gelmiş ($p=0.05$). SİT uygulanan grupta ayrıca tedavi sonunda semptom ve ilaç kullanım skorları Grup 2'ye göre anlamlı farklı bulunmuş (sırasıyla $p=0.04$, $p=0.001$), başlangıçta iki grup arasında farklı olan astım yaşam kalite testi skoru açısından ($p=0.03$) ise 1.yıl sonunda gruplar arasında fark kalmadığı gözlenmiş ($p=0.556$). Araştırmacılar SİT ile azalmasını bekledikleri hava yolu inflamasyon belirteci olan nitritin SİT sonrası anlamlı artış göstermesini SİT'nin aslında uzun süreli bir tedavi yöntemi olmasına ve bunun yanı sıra SİT ile elde edilen klinik iyilik hali nedeniyle hastalarda inhale kortikosteroid tedavisinin kesilmiş olmasına bağlamışlar. Sonuç: Bu araştırma sonuçlarına göre semptom ve medikasyon skorları immunoterapi tedavisinde etkinlik takibindeki önceliklerini korumuşlardır. Çalışma sonuçlarının daha uzun süreli araştırmalar ile doğrulanmaya ihtiyacı vardır.
78	<u>Kinikli G, Ateş A, Turgay M, Aydoğan N, Tokgöz G.</u> Serum-soluble Fas antigen level in patients with allergic rhinitis: its relation to specific immunotherapy. <u>Allergy Asthma Proc.</u> 2006; 27(2): 145–7. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmunoloji ve Romatoloji Bölümü, Ankara, Türkiye SİT'nin antijen spesifik lenfosit proliferasyonunu azaltan etkisinde Fas/Fas Ligand aracılı apoptozisin rolünü araştırmak amacı ile 5-7 yıl arasında SİT gören 44 allerjik rinitli hasta, yeni tanı alan 28 allerjik rinitli hasta ve 20 sağlıklı olguda serum solubl Fas (sFas) düzeyleri sandwich enzim-linked immunoassay yöntemi ile karşılaştırmalı olarak incelenmiş. Yeni tanı alan allerjik rinitli hastaların polen sezonunda ortalama serum sFas düzeyleri 7931 ± 2861 pg/mL, 5 yıl SİT tedavisi alan grupta 8426 ± 2846 pg/mL, 7 yıl SİT tedavisi gören grupta 8490 ± 2256 pg/mL ve sağlıklı olgularda 7493 ± 3450 pg/mL olarak bulunmuş. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokmuş ($p>0.05$). Sonuç: Bu çalışmanın sonuçlarına göre; allerjik rinitli hastalarda sFas düzeyinin allerjik inflamasyonun etyopatogenezi ile ve yanı sıra SİT'nin etkinlik mekanizması arasında ilişki yoktur
79	<u>Dursun AB, Sin BA, Oner F, Misirligil Z.</u> The safety of allergen immunotherapy (IT) in Turkey. <u>J Investig Allergol Clin Immunol.</u> 2006;16(2): 123–8. Ankara Üniversitesi, Tıp fakültesi, Allerjik Hastalıklar BD, Ankara, Türkiye. SİT'ye bağlı sistemik reaksiyonların sıklığını ve bu reaksiyonlar ile ilişkili olabilecek faktörleri araştırmak amacı ile 2000–2003 yılları arasında solunum yollarına ait allerjisi ya da hymenoptera venom anafaksi öyküsü olan ve SİT uygulanan 126 olgu geriye dönük olarak incelenmiş. Uygulanan 4705 injeksiyonda toplam 46 hastada,

	61'i (%1.3) sistemik reaksiyon olmak üzere toplam 123 (%2.6) yan etki izlenmiş. Astımlı hastalar ($p=0.05$), yanı sıra rush ve clustered SİT protokolleri uygulanan olgular konvansiyonel yöntemle SİT uygulanan olgulara göre daha fazla sistemik reaksiyon geliştirme eğilimindeymiş (rush vs konvansiyonel; $p=0.013$, clustered vs konvansiyonel; $p=0.001$). Reaksiyonların çoğu doz artımı fazında (%80), polen ekstreleri ile uygulanan immunoterapi sırasında (%75.5) meydana gelmiş ve grade 3 şiddetinde (%49) imiş. Erken tip sistemik reaksiyonlar tüm reaksiyonların %42.6 sında izlenirken, geç tip reaksiyonlar %57.4'ünde meydana gelmiş. Geç tip reaksiyonların monosensitize olgulara göre daha çok polisensitize olgularda geliştiği gözlenmiş ($p=0.018$). Sonuç: Hızlı protokollerin tercih edilmesi ve hastanın eşlik eden astımının olması SİT uygulanması sırasında sistemik reaksiyon gelişmesi için risk faktörleridir. Sık görülen geç tip reaksiyonların varlığı özellikle polisensitize ve astımlı olguların 30 dakikadan daha uzun süre gözlem altında tutulması gerektiğine işaret etmektedir.
80	<u>Celik GE*, Öner Erkeköl F*, Karakaya G**, Oğuzülgen K***, Kalpaklıoğlu F****, Canbakan S*****, Demir N***, Bozkurt B**, Yurdakul AS*****, Capan N*****, Türkteş H***, Mısırlıgil Z*</u> Türkiye’de allerjen spesifik immunoterapi uygulamaları: Ankara’da çok merkezli bir araştırmanın sonuçları. <i>Astım Allerji İmmunoloji</i> 2006; 4(1): 10–16 *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Allerjik Hastalıklar BD **Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Allerji Ünitesi, ***Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs hastalıkları AD, ****Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Allerjik Hastalıklar BD, *****Atatürk Göğüs hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Ülkemizde astım tedavisinde allerjene spesifik immunoterapi uzun süredir uygulanıyor olmasına rağmen bu konudaki uygulamaların sorgulandığı bir araştırma olmamasından yola çıkılarak gerçekleştirilen bu çok merkezli araştırmaya toplam 204 olgu dahil edilmiş. Çalışma sonunda olguların %19.6’ sına (n:40) daha önceki başvuru merkezi tarafından SİT önerildiği ve 31’ine ortalama 19 yıl önce SİT uygulandığı tespit edilmiş. Şimdiki deri testi sonuçlarına göre ise, SİT önerilen olguların %37.5’inde deri prik testlerinde herhangi bir allerjen duyarlılığı saptanmamış. Ayrıca SİT uygulanan hastaların %77.4’ü SİT konusunda bilgilendirilmediğini, %91.3’ü kendilerinden yazılı onay alınmadığını, %58’i de kendisine yapılan aşının içeriğini bilmediğini belirtmiş. Sonuç: Ülkemizdeki allerjen spesifik immunoterapi uygulamalarını inceleyen bu ilk araştırma, immunoterapi konusunda yapılan yanlış ve yetersiz uygulamalara dikkat çekmektedir.
81	<u>Bahceciler NN, Arikan C, Taylor A, Akdis M, Blaser K, Barlan IB, Akdis CA.</u> Impact of sublingual immunotherapy on specific antibody levels in asthmatic children allergic to house dust mites. <i>Int Arch Allergy Immunol.</i> 2005;136(3):287–94. Marmara Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Allerji ve İmmunoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye Ev tozu akarına duyarlı 31 allerjik astımlı çocuk hastada uygulanan SLİT’nin klinik etkinliği, SLİT’ye bağlı allerjen spesifik antikor düzeylerindeki değişimler, allerjen spesifik antikor düzeylerindeki değişiklikler, tedavi öncesinde ve sonrasında olmak

	üzere sağlıklı Kontrol Grubu hastalarla karşılaştırmalı olarak incelenmiş. Grup 1'i oluşturan 17 hastaya 6 ay, Grup 2'yi oluşturan 14 hastaya ise 12 ay süre ile standardize ev tozu akarı karışımı ile SLİT uygulanırken, sağlıklı 8 çocuk Kontrol Grubunu oluşturmuş. Çalışma sonunda her iki grup hastada ilaç kullanımı belirgin olarak azalmış. Grup 2'de PC20 ve FEV₂₅₋₇₅ değerlerinde anlamlı düzelme izlenmiş. Her ne kadar spesifik IgA, G₁ ve G₄ düzeylerinde tedavi boyunca değişiklik gözlenmese de, eozinofil ve spesifik IgE düzeyleri her iki grupta da belirgin düşüş göstermiş. Bunun yanı sıra; bazal değerlere göre, Grup 1 ve 2'nin spesifik IgA düzeyleri Kontrol Grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuş. Sonuç: SLİT klinik semptomların düzelmesinde, ilaç kullanım miktarının, bronş aşırı duyarlılığının ve ev tozuna spesifik IgE üretiminin azalmasında etkili bir tedavi yöntemi olarak görünmektedir. Ayrıca, başlangıçta sağlıklı Kontrol Grubuna göre daha düşük bulunan spesifik IgA düzeyleri açısından tedavi sonunda gruplar arasında fark kalmadığı da gözlenmiştir.
82	<u>Cingi C, Aynaci S, Cakli H, Cingi E, Ozüdogru E, Keçik C, Altin F, Bal C.</u> <u>Efficacy of long-term sublingual-oral immunotherapy in allergic rhinitis. <i>Acta Otorhinolaryngol Ital.</i> 2005; 25(4): 214-9.</u> Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi KBB AD, Eskişehir, Türkiye Allerjik rinit tanılı 100 hastaya, 2 yıl süre ile uygulanan SLİT'nin nazal semptomlar, duyarlı olunan allerjene karşı oluşan serum spesifik IgE düzeyleri ve deri prik testleri üzerindeki etkisi tedavi öncesi ve sonrasında olmak üzere 2 kez değerlendirilmiş. Tedavi sonunda tüm nazal semptomlarda anlamlı azalma gözlenirken ($p<0.001$), deri test reaktivitesinde de bazale göre düşüş izlendiği belirtilmiş. Spesifik IgE düzeylerinden; D.Farinaea, D.Pteronyssinus ve çayır polenlerine karşı olanların düzeyleri tedavi öncesine göre anlamlı farklılık gösterirken ($p<0.001$), hıhubat polenlerine karşı oluşan IgE düzeylerinde fark bulunmamış. Yaş ya da cinsin klinik bulguların düzelmesi üzerinde etkisi bulunmamış. Sonuç: Bu çalışmada semptom değerlendirmesi bazında SLİT'nin tedavi etkinliği beklenenin üzerinde bulunarak bu etki deri prik testlerinde ve serum spesifik IgE düzeylerinde meydana gelen düzelmeler ile de desteklenmiştir.
83	<u>Keskin O, Tuncer A, Yildirim S, Bursali B, Adalioglu G, Sekerel BE.</u> <u>Does specific immunotherapy injection cause an increase in bronchial reactivity? <i>J Asthma.</i> 2005; 42(9): 765-8</u> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Allerji ve Astım Ünitesi, Ankara, Türkiye. SİT'nin polen allerjisi olan çocuklarda polen sezonu ya da dışında geçici bronş aşırı duyarlılığına yol açıp açmadığını araştırmak amacı ile ortalama 13.6±0.7 yaşında olan ve 15 ay süre ile idame fazında SİT uygulanmış toplam 22 çocuk incelenmiş. Olgulara metakolin ile bronş provokasyon testi polen sezonunda ve polen sezonu dışında idame dozu injeksiyonu uygulanmadan hemen önce (pre-injeksiyon) ve uygulandıktan 24 saat sonra (post-injeksiyon) tekrarlanmış. Polen sezonu ve dışında FEV1 ölçümleri arasında fark izlenmemiş. Aynı şekilde polen sezonu dışında pre ve post-injeksiyonlardan sonra tekrarlanan bronş reaktivitesinde değişiklik izlenmezken; polen sezonunda post-injeksiyon bronş reaktivitesi, pre-injeksiyon

	bronş reaktivitesine göre düzelme eğilimindeymiş ($p=0.053$). Her ne kadar polen sezonunda ölçülen PC20 düzeyleri polen dışı döneme göre daha düşük olsa da istatistiksel anlamlı fark saptanmamış. Sonuç: <i>Allerjik rinitli çocuklarda uygulanan SİT polen sezonunda ya da polen sezonu dışında bronş hiperreaktivitesine yol açmamaktadır. Bu sonuç, polen sezonu esnasında SİT uygulanırken ampirik olarak dozun azaltılması yaklaşımının geçerliliğini sorgulamaktadır.</i>
84	<u>Turkcapar N, Kinikli G, Sak SD, Duman M.</u> Specific immunotherapy-induced Sjögren's syndrome. <i>Rheumatol Int.</i> 2005; 26(2): 182–4. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmunoloji ve Romatoloji Bölümü, Ankara, Türkiye Çayır poleni immunoterapisi uygulanması sırasında Sjögren's sendromu tanısı alan 25 yaşındaki kadın hastanın sunulduğu bu olgu sunumunda SİT öncesi otoantikor tarama testleri negatif iken 44. haftada rutin kontroller sırasında ENA pozitifliği tespit edilerek SİT sonlandırılmış. Olgunun 6 aydır devam eden gözlerde yanma ve kaşınma öyküsü mevcutmuş. Schirmer's ve tükürük testleri pozitif, Anti nükleer ve romatoid faktör negatif, anti-SS-A/Ro antikoru ise pozitif olarak bulunmuş. Tükürük bezi biyopsisinde grade 4 sialoadenit bulunan olguya ayrıca HLA tiplendirmesi de yapılmış. SİT kesildikten 1 yıl sonra hastanın semptomlarında ve laboratuvar bulgularında değişiklik gözlenmemiş. Sonuç: <i>İlk kez olarak SİT sonrası gelişen Sjögren sendromlu bir olgunun sunulduğu bu rapor ile SİT hastalarının tedavi sonrasında gelişebilecek otoimmünite ya da otoimmün hastalıklar yönünden dikkatle takip edilmesi gerekliliğine dikkat çekilmiştir.</i>
85	<u>Soyoğul Gürer U, Büyükoztürk S, Palandüz S, Rayaman E, Colakoglu B, Cevikbaş A.</u> The effects of allergen-specific immunotherapy on polymorphonuclear leukocyte functions in patients with seasonal allergic rhinitis. <i>Int Immunopharmacol.</i> 2005; 5(4): 661–6. Marmara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Microbiology, Istanbul, Turkey. Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötikal Mikrobiyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye. SİT'nin polimorfonükleer lökositlerin fagositoz ve intrasellüler öldürücü aktivitelerinin üzerindeki etkisini araştırmak amacı ile çayır poleni duyarlılığı olan 24 mevsimsel allerjik rinitli olgu 3 gruba ayrılarak incelenmiş. Çalışma süresince Grup 1'deki 7 kişiye konvansiyonel yöntemle SİT, Grup 2'deki 7 kişiye kısa dönem olarak SİT, Grup 3'deki 10 kişiye ise plasebo uygulanmış. Konvansiyonel yöntemle SİT uygulanan grupta lökositlerin hem fagositoz, hem de hücre içi öldürücü aktiviteleri bazale göre belirgin olarak artarken ($p=0.02$, $p<0.0001$), kısa dönem SİT uygulanan grupta sadece fagositik aktivite artış göstermiş ($p=0.00001$), hücre içi

	öldürücü aktivitede değişiklik olmamış, plasebo grubunda ise her iki aktivite için değişiklik gözlenmemiş. Sonuç: SİT mevsimsel allerjik rinitli olguların lökosit aktivitelerini artırabilen etkiye sahiptir. Bu özelliğin immunoterapinin faydalı etkilerinden birisi olup olmadığını inceleyen daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.
86	<u>Can D, Demir E, Tanaç R, Gülen F, Yenigün A.</u> Immediate adverse reactions to immunotherapy. <u>J Investig Allergol Clin Immunol.</u> 2003;13(3):177–80. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları AD, Allerji ve Göğüs Hastalıkları Bölümü, İzmir, Türkiye SİT'ye bağlı oluşabilecek erken lokal ve sistemik reaksiyonları ve bu reaksiyonların uygulanan ekstre tipi ile ilişkisinin araştırıldığı bu çalışmada; 1997–2001 yılları arasında SİT uygulanan allerjik rinitli, astımlı ya da her ikisine de birlikte sahip 108 çocuk olgu geriye dönük olarak incelenmiş. Uygulanan toplam 4783 enjeksiyon içinden erken sistemik reaksiyon sıklığı %0.13 imiş. Başlıca erken lokal reaksiyonlar beş santimetreden küçük hiperemi ve endürasyon (%3), beş santimetrenin üzerinde hiperemi ve endürasyon % (0.16), lokal kaşıntı (%0.15) ve lokal ağrı (%0.2) olarak bulunmuş ve daha çok doz artımı fazında gözlenmişler. Allerjik riniti olanlar ($p<0.05$) veya çayır poleni ile SİT uygulanan olgular ($p<0.01$) idame fazında daha çok lokal reaksiyon geliştirme eğiliminde olarak bulunmuş. Sonuç: SİT uygulanan allerjik rinit ve astımlı çocuklarda yan etki olarak erken reaksiyonlar sık değildir. Kullanılan alimünyum ya da kalsiyumlu allerjen ekstreleri benzer oranlarda erken sistemik ya da lokal reaksiyonlara yol açmaktadırlar.
87	<u>Akbaş Y, Saatçi MR.</u> Monitoring the efficacy of immunotherapy by symptom scores and the skin prick test in patients with allergic rhinitis. <u>Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.</u> 2003;10(6): 221–5. [Article in Turkish] Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, KBB AD, Mersin, Türkiye. Allerjik rinitli hastalarda SİT'nin etkinliğini değerlendirmede deri prik testlerinin, semptom skorlarının, total ve spesifik IgE düzeylerinin rollerini araştırmak için SİT uygulanan 12–40 yaş arası 20 allerjik rinitli hasta, sadece uygun ilaç tedavisi uygulanan 16–48 yaş arası 10 allerjik rinitli hasta ile karşılaştırmalı olarak tedavilerinin 6, 12, 24 ve 36. aylarında değerlendirilmişler. SİT Grubunda semptom skorları ve deri testi testi sonuçları Kontrol Grubuna göre belirgin farklı iken, SİT'ye bağlı yan etkiler nadir olarak ve tedavi kesilmesini gerektirmeyecek düzeyde görülmüş. Sonuç: Semptom skorları ve deri prik testleri allerjik rinitli hastalarda etkinlik takibinde kullanılabilirler.
88	<u>Karakaya G, Sahin S, Fuat Kalyoncu A.</u> Erythema multiforme: As a complication of allergen-specific immunotherapy.

	<u>Allergol Immunopathol.</u> 2001;29(6):276–8. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, Erişkin Allerji Ünitesi, Ankara, Türkiye Bu olgu sunumunda, SİT'nin ilk dozundan sonra yüzünde, boynunda, göğsünde ve ekstremitelerinde içi su dolu deriden kabarık lezyonlar gelişen ve eritema multiforme minör tanısı alan 25 yaşında bir kadın hasta sunulmuş. Sonuç: Araştırmacılar ilk kez SİT'e bağlı olabilecek bir eritema multiforme minör vakasının bildirilmiş olmasına dikkat çekmişlerdir.
89	<u>Bahçeciler NN, Işık U, Barlan IB, Başaran MM.</u> Efficacy of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. <u>Pediatr Pulmonol.</u> 2001; 32(1): 49–55. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Allerji ve İmmunoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye Ev tozu akarına duyarlı allerjik rinit ve astımlı, yaş ortalaması 11.7±3.3 olan 15 çocuk hastaya çift-kör, plasebo kontrollü olarak uygulanan SLİT'nin etkinliği tedavinin 6. ayında semptom, medikasyon skorları, serum total IgE düzeyi, solunum fonksiyon testleri, metakolinle bronş provokasyon testi ve deri prik testleri eşliğinde incelenmiş. Çalışma sonunda SLİT grubunda, plasebo grubuna göre; günlük astım semptom skorları, inhale beta-2 agonist kullanımı ve burun semptomlarını kontrol altına almak için gerekli olan intranazal steroid dozları belirgin olarak daha düşük olarak bulunmuş (sırasıyla $p=0.05$, $p=0.028$, $p=0.04$). Bazalde iki grup arasında deri testi reaktivitesinde fark yokken 6.ay sonunda SLİT grubunda Dermatophagoides pteronyssinus'a karşı deri prik testte oluşan ödem çapı plasebo grubuna göre belirgin daha az ($p=0.026$), plasebo grubunda ise PEF değerleri SLİT grubuna göre anlamlı düşük ($p=0.007$) olarak bulunmuş. Her iki grupta da metakolin provokasyon testinde FEV₁'de %20 lik düşüşe neden olan provokatif dozda değişiklik izlenmemiş. Hiçbir hastada lokal ya da sistemik yan etki meydana gelmemiş. Sonuç: SLİT ev tozuna duyarlı allerjik rinit ve astımlı hastalarda alternatif ya da tamamlayıcı olabilecek bir tedavi yöntemidir.
90	<u>Yılmaz M, Bingöl G, Altıntaş D, Kendirli SG.</u> Effect of SIT on quality of life. <u>Allergy</u> 2000; 55(3): 302. Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Allerji ve İmmunoloji Bölümü, Adana, Türkiye. Allerjik rinitli çocuklarda bir yıllık SİT ve farmakolojik tedavi maliyetlerini ve tedavilerin yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini araştırmak amacı ile yaş ortalaması 13.4±1.9 yıl olan, en az iki yıl olmak üzere ortalama 3.2±1 yıl süre ile SİT uygulanan 40 çocuk hasta ile yaş ortalaması 12.9±1.8 yıl olan 26 çocuk hasta çalışmaya dahil edilmiş. Yaşam kalite değerlendirmesi Juniper'in 19 sorudan oluşan ve sorulara 0 ila 6 arasında skor verilen (0:yakınma yok, 6: çok şiddetli yakınma) rinit yaşam kalite anketi ile yapılmış. SİT Grubunun ortalama yaşam kalite skoru 1.3±0.5 ile diğer gruba göre (2.2±0.7) ($p<0.01$) belirgin düşük olarak bulunmuş. SİT tedavi süresi ile yaşam kalite skorundaki düzelme arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüş ($R=-0.4719$, $p=0.02$). SİT Grubunun bir yıllık ortalama tedavi maliyeti (SİT maliyeti

	hariç) 74.17±50.76 iken, uygun ilaç tedavisi gören grubun tedavi maliyeti 153.47±68.34 US doları olarak bulunmuş, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı imiş ($p<0.001$). Fakat SİT eklendiğinde yıllık maliyet 183.67 US dolarına yükselmiş. Sonuç: SİT'nin allerjik rinitli hastalarda hem yaşam kalitesinin düzelmesi, hem de yıllık ilaç tedavi maliyetinin azalması üzerinde pozitif etkisi vardır.
91	<u>Akmanlar N, Altıntaş DU, Güneşer KS, Yılmaz M, Bingöl G.</u> Comparison of conventional and rush immunotherapy with der PI in childhood respiratory allergy. <u>Allergol Immunopathol.</u> 2000; 28(4): 213–8. Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Allerji ve İmmunoloji Bölümü, Adana, Türkiye. Rush yöntemi ile uygulanan immunoterapiye (RİT) bağlı olarak gelişen immunolojik ve klinik değişikliklerin, konvansiyonel yöntemle immunoterapi (CİT) uygulanan hastalar ile karşılaştırmalı olarak incelendiği bu çalışmada Der PI duyarlılığı olan 18 çocuk hastanın 9'una RİT, 9'una ise CİT uygulanmış. RİT grubu 1 haftada idame doza ulaşırken, CİT grubunun idame doza ulaşması yaklaşık 3 ay sürmüştü. Her iki grupta da tedavi iyi tolere edilmiş. Ancak, ortalama yan etki skoru RİT grubunda, CİT grubuna göre anlamlı daha yüksek olarak bulunmuş ($p<0.005$). Tedavinin başlangıç döneminde, 6. ayında ve ilk yıl sonunda değerlendirilen semptom ve ilaç kullanım skorları, solunum fonksiyon testleri, Der PI ile yapılan bronş provokasyon testleri, Der PI-spesifik IgE ve IgG4 düzeyleri gruplar arasında fark göstermemiş. Sonuç: Der PI duyarlı çocuklarda her ne kadar RİT ile daha hızlı idame doza ulaşılabilirse de, CİT, RİT ile karşılaştırıldığında daha avantajlı bir tedavi yöntemidir.
92	<u>Erel F, Karaayvaz M, Caliskaner AZ, Gerek M, Demiriz M, Kubar A, Ozangüc N.</u> Effects of allergen immunotherapy on the nasal mucosa in patients with allergic rhinitis. <u>J Invest Allergol Clin Immunol.</u> 2000;10(1): 14–9. GATA, Allerji Bölümü, Ankara, Türkiye SİT'de klinik etkinliği sağlayan esas mekanizmanın tam olarak bilinmemesinden yola çıkılarak gerçekleştirilen bu araştırmada, ev tozu akarına duyarlı ve SİT uygulanan 19 allerjik rinitli olgunun nazal mukoza biyopsi örnekleri ışık ve elektron mikroskopunda SİT öncesi ve tedavinin ilk yılında, 10 sağlıklı Kontrol Grubu olgu ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Tedavinin 3. ayında nazal semptom skorları belirgin azalırken, 6. ayda yakınmalar tamamen ortadan kaybolmuş ($p<0.01$). Vakaların tedaviye bağlı histopatolojik değişikliklerinin karşılaştırılması sonucunda, her bir vakada epitelyum kaybı, inflamasyon, bazal membranda kalınlaşmada belirgin düzelme olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$). Epitelyumda kayıp ve mast hücre birikimi ile semptom skoru arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.001$). Sonuç: Nazal epitelyumda meydana gelen düzelme ve nazal mukozada mast hücre sayısında gözlenen azalma nazal allerji semptomlarının SİT sonrası düzelmesini açıklayabilecek mekanizmalardan birisi olabilir.

93	<u>Mungan D, Misirligil Z, Gürbüz L</u> Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma--a placebo controlled study. <u>Ann Allergy Asthma Immunol.</u> 1999; 82(5): 485–90. Ankara Üniversitesini, Tıp fakültesi, Allerjik Hastalıklar BD, Ankara, Türkiye. SLİT'ye ait klinik ve immunolojik etkilerin plasebo grubu ile karşılaştırmalı olarak incelendiği bu araştırmada; ev tozu akar duyarlılığı olan, rinit ve astımlı 36 erişkin hasta randomize olarak üçe ayrılarak gruplara birer yıl süre ile ev tozu akarı antijeni ile SİT, SLİT ya da sublingual olarak plasebo uygulanmış. Çalışma sonunda SİT Grubunda hem rinit hem astım semptomlarında, SLİT grubunda ise sadece rinit semptomlarında azalma gözlenmiş ($p<0.01$). İlaç kullanım skorları aktif tedavi verilen her iki grupta bazale göre belirgin azalmış ($p<0.01$). Buna karşılık deri prik testlerinde D. pteronyssinus, D. farinae ve histamine karşı olan ödem çapları SİT Grubunda anlamlı olarak azalırken (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.05$, $p<0.05$) diğer iki grupta anlamlı fark izlenmemiş. Metakolin ile bronş provokasyon testinde PC20 düzeylerinde grupların hiçbirisinde bazale göre anlamlı değişiklik olmamış. SLİT ve SİT gruplarının her ikisinde de D.pteronyssinus ve D.farinae'ye karşı oluşan serum spesifik IgE düzeylerinde ilk yıl sonunda değişiklik izlenmezken, spesifik IgG4 düzeylerinde bazale göre anlamlı olarak yükselme olduğu gözlenmiş ($p<0.05$). İmmunoterapi uygulanan gruplarda oluşan tüm bu değişikliklere karşılık plasebo grubunda hiçbir parametrede farklılık izlenmemiş. Sonuç: Bu çalışmada SLİT'nin allerjik rinitli hastalar için faydalı bir tedavi yöntemi olabileceği gösterilmiştir. Araştırmacılar allerjik astımlı hastalar için de geçerli olabilecek aynı etkinin ve altta yatan etkinlik mekanizmalarının aydınlatılması için daha ileri çalışmalar önermişlerdir.
94	<u>Altıntaş D, Akmanlar N, Güneşer S, Burgut R, Yılmaz M, Buğdaycı R, Aksungur P.</u> Comparison between the use of adsorbed and aqueous immunotherapy material in Dermatophagoides pteronyssinus sensitive asthmatic children. <u>Allergol Immunopathol.</u> 1999; 27(6): 309–17 Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Allerji ve İmmunoloji Bölümü, Adana, Türkiye. Üç farklı grup SİT materyalini, plasebo kontrollü olarak etkinlikleri açısından karşılaştırmayı amaçlayan bu araştırmada ev tozu akarı duyarlı toplam 34 çocuk astımlı hasta başlıca 4 gruba ayrılarak incelenmiş; Grup 1: Alutard, Grup 2:APSI retard Ca, Grup 3: Greer ve plasebo grubu. Klinik değerlendirmeler çalışma öncesi, 6.ayda ve SİT'nin 2.yılı sonunda yapılmış. Değerlendirmeler sonunda aköz SİT Grubu ile plasebo grubu arasında bir miktar anlamlı fark gözlenirken ($p<0.05$), adsorbe SİT ve plasebo grupları arasında belirgin anlamlı fark gözlenmiş ($p<0.00001$). İlk iki grup arasında maksimum tolere edilen doz farklılık göstermezken, Grup 3 ve bu gruplar arasında maksimum tolere edilen doz açısından anlamlı fark mevcutmuş ($p<0.05$). Yan etkiler açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamış. Sonuç: Çalışmada ev tozu akarı ile SİT uygulanan allerjik astımlı çocuklarda adsorbe SİT ekstralarının aköz ekstratlar ile karşılaştırıldığında daha efektif, tolerabiliteleri yüksek ve daha az enjeksiyon gerektiren ekstratlar olmaları nedeni ile

	<i>tercih sebebi olabileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca semptom skorları ve deri prik testlerinin uygulanması kolay, ucuz ve güvenilir parametreler olmaları nedeniyle SİT izleminde faydalı yöntemler olabileceği de gösterilmiştir.</i>
95	<u>Keskin G, Inal A, Ali Sari R, Sengül A, Sahin M, Turgav M, Kinikli G.</u> Serum IFN-gamma and IL-10 levels before and after specific immunotherapy in patients with allergic rhinitis. <u>Allergol Immunopathol.</u> 1999; 27(5): 261-4. SSK Ankara İhtisas Hastanesi, Klinik İmmunoloji ve Romatoloji Bölümü, Ankara, Türkiye. SİT'ye bağlı olarak değişen T hücre sitokin profilini araştırmak amacı ile allerjik rinitli ve ortalama 31.5±4.98 ay boyunca çayır poleni allerjen ekstresi ile SİT uygulanan 20 erişkin hastanın serum IFN-gamma ve IL-10 düzeyleri, 13 sağlıklı erişkin Kontrol Grubu ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Sitokin ölçümleri ELİSA yöntemi ile tedavi öncesi ve sonrasında 2 kez yapılmıştır. Serum IL-10 düzeyleri hem tedavi öncesi hem de sonrasında Kontrol Grubuna göre anlamlı yüksek bulunurken, IFN-gamma düzeyleri iki grup arasında fark göstermemiştir. Sonuç: <i>Bu çalışmanın sonuçlarına göre allerjik rinitli hastalarda SİT sonrası serum IL-10 düzeyleri azalmakta, fakat IFN-gamma düzeyleri değişmemektedir.</i>
96	<u>Cengizlier R, Saraçlar Y, Tomaç N.</u> Evaluation of immunotherapy by nasal antigen challenge. <u>J Otolaryngol.</u> 1999; 28(4): 185-8. SSK Çocuk Hastanesi, Allerji Bölümü, Ankara, Türkiye. Yıl boyu süren allerjik rinitli hastalarda SİT'nin etkinliğini değerlendirmek amacı ile çift-kör, plasebo kontrollü olarak planlanan bu çalışmada; yaş ortalaması 10±6 yıl olan 19 çocuk hasta SİT başlangıcı döneminde, takiben 3. ve 6. aylarında ve 17 kişilik Kontrol Grubu eşliğinde nazal antijen provokasyon testleri ile değerlendirilmiştir. SİT Grubunda ortalama klinik semptom skorları ve ortalama nazal provokasyon skorları başlangıca göre 3. ve 6. ayda belirgin düşme göstermiş, buna karşılık Kontrol Grubunda değişiklik izlenmemiştir. Sonuç: <i>SİT'nin etkinliği nazal antijen provokasyon testleri ile basit ve objektif bir şekilde değerlendirilebilir.</i>
97	<u>Karaavvaz M, Erel F, Caliskaner Z, Ozangüç N.</u> Systemic reactions due to allergen immunotherapy. <u>J Invest Allergol Clin Immunol.</u> 1999; 9(1): 39-44. GATA, Allerji Bölümü, Ankara, Türkiye Aköz allerjen ekstreleri ile ve konvansiyonel yöntemle uygulanan SİT'ye bağlı sistemik reaksiyonların insidansı, tipi ve potansiyel risk faktörlerini değerlendirmek amacı ile son 12 ayda SİT uygulanan 1506 hasta değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda 109 hastada 125 sistemik reaksiyon (1831 injeksiyonda bir) olduğu gözlenmiştir. Reaksiyonların %52.8'inde cilt bulguları, %12'sinde solunum sistemine ait semptomlar, %30.4'ünde solunum ve cilt bulguları beraber, %0.8'inde sadece

	hipertansiyon ve %4'ünde hipotansiyonun eşlik ettiği solunum sistemi yakınmaları ve cilt bulguları mevcutmuş. Sistemik reaksiyonların %84.8'inde reaksiyon enjeksiyondan sonraki 30 dakika içinde meydana gelmiş. İdame fazında meydana gelen reaksiyonların oranı tüm grup içinde %58.4 iken doz artımı fazında meydana gelenlerin oranı ise %41 olarak bulunmuş. Reaksiyonların %60.8'lik kısmı polen sezonu ile, %8.8'lik kısmı immunoterapi sırasında yeni şişeye geçilmesi ile, %6.4'ü ise bu faktörlerin her ikisi ile de ilişkili imiş. Hastaların astıma sahip olmalarının, yanı sıra yaş ya da cinsiyet özelliklerinin sistemik reaksiyonlar ile ilişkisi saptanmamış. Sonuç: SİT düşük orandaki sistemik reaksiyon riski ile güvenilir bir tedavi yöntemidir. Yüksek riskli kişilerde daha uzun bekleme süresi önerilmekle birlikte, genellikle enjeksiyondan sonraki 30 dakikalık bekleme periyodu olası sistemik reaksiyonlar açısından yeterli görünmektedir.
98	<u>Saraçlar Y, Sekerel BE, Kalavci O, Adalioğlu G, Tuncer A.</u> The effect of house dust mite specific immunotherapy on cysteinyl leukotriene production by blood leukocytes in subjects with perennial allergic rhinitis and asthma. <u>J Invest Allergol Clin Immunol.</u> 1998; 8(2): 98–104. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları AD. Ankara, Türkiye. SİT'nin ev tozu duyarlılığı olan allerjik rinit ve astımlı çocuk hastalarda kan lökositlerinden sistenil lökotrien salınımı üzerindeki etkisini araştırmak amacı ile 12 ay süre ile SİT uygulanan 13 olgu, 5 kişilik Kontrol Grubu eşliğinde karşılaştırmalı olarak incelenmiş. Olguların SİT öncesinde, tedavinin ilk ve 12. aylarında olmak üzere toplam 3 kez total IgE düzeyleri, D.pteronysinus'a karşı oluşan serum spesifik IgE düzeyleri ve deri prik test reaktiviteleri, semptom skorları, acil durum ilaçlarına olan ihtiyaçları, solunum fonksiyon testleri, nazal provokasyon testi skorları ve kan lökositlerinden sistenil lökotrien salınımları değerlendirilmiş. SİT'nin 12.ayının sonunda hastaların total astım semptom skorları, bronkodilatör tedaviye olan ihtiyaçları, nazal provokasyon sonrası meydana gelen hapsirmaların sayısı, D.pteronysinus'a karşı oluşan erken deri testi reaktivitesinde azalma izlenirken, FEV1 düzeylerinde artış olduğu gözlenmiş (her biri için $p<0.05$). Tüm bu parametreler için Kontrol Grubunda fark meydana gelmemiş. D.pteronysinus antijenine karşı invitro sistenil lökotrien salınımı ve anti IgE antikor salınımı hem Kontrol, hem de SİT Grubunda değişiklik göstermemiş. Buna karşılık tedavi grubunda 6 hastada SİT sonrasında semptomlarda %50 azalma meydana gelmiş. Bunların 5'inde D.Pteronyssinus ve HACM tampon solüsyonu tarafından indüklenen sistenil lökotrien salınımı bazal değerlere göre %50'den fazla azalma göstermiş. Sonuç: SİT ev tozu akarı duyarlılığı olan allerjik rinit ve astımlı hastaların tedavisinde etkili bir yöntemdir ve bazı hastalarda elde edilen bu klinik iyilik hali lökositlerinden sistenil lökotrien salınımının azalması ile ilişkili olabilir.
99	<u>Keleş N, Ilıcak ÖC, Değer K.</u> İmmunoterapinin allerjik rinit üzerindeki etkinliği: klinik değerlendirme ve rinomanometrik ölçüm. <u>KBB ve Baş Boyun Dergisi</u> 1997; 5: 141-144 İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB AD. Allerjik rinitli hastalarda SİT'nin etkinliğinin klinik parametreler ve rinomanometrik ölçümler eşliğinde değerlendirildiği bu çalışmaya D.Pteronyssinus ve çim poleni

	duyarlılığı olan ve SİT uygulanan 40 hasta alınmış. Klinik parametreler SİT'den önce ve SİT'den 6 ve 12 ay sonra hastalar tarafından doldurulan günlük semptom skoru kartları ile, nazal direnç SİT'den önce ve SİT'den 12 ay sonra aktif anterior rinomanometri eşliğinde değerlendirilmiş. SİT öncesi ve SİT'den 6–12 ay sonra semptom skorları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmış ($p<0.0001$). Diğer taraftan SİT öncesi ve sonrasında yapılan rinomanometrik ölçümlerde hem dekonjestansız hem dekonjestanlı toplam nazal direnç değerlerinde anlamlı bir azalma kaydedilmemiş (sırasıyla $p=0.486$ ve $p=0.8046$). Sonuç: SİT'nin iyi seçilmiş allerjik rinitli hastalarda etkili bir tedavi yöntemi olduğu düşünülmektedir.
100	<u>Sin B, Misirligil Z, Aybav C, Gürbüz L, İmir T.</u> Effect of allergen specific immunotherapy (IT) on natural killer cell activity (NK), IgE, IFN-gamma levels and clinical response in patients with allergic rhinitis and asthma. <i>J Investig Allergol Clin Immunol</i>. 1996; 6(6): 341–7. Ankara Üniversitesi, Tıp fakültesi, Allerjik Hastalıklar BD, Ankara, Türkiye. SİT'nin klinik etkinliğinin SİT sırasında oluşan immunolojik değişikliklerden hangisi ile ilişkili olduğunun tam olarak bilinmemesinden yola çıkılarak gerçekleştirilen bu araştırmada; 31 ev tozu ya da çayır poleni duyarlı allerjik rinit ve astımlı hastaya plasebo kontrollü olarak bir yıl süre ile duyarlı oldukları allerjenle SİT uygulanmış. Çalışma sonunda SİT'nin natural killer (NK) hücre aktivitesi, IL-4, IFN-gamma, IgE düzeyleri ve deri testi reaktivitesi üzerindeki etkilerinin yanı sıra klinik etkinliği de araştırılmış. SİT Grubunda bir yıllık sürenin sonunda semptom ve medikasyon skorları, duyarlı olunan allerjene karşı deri testi reaktivitesi ve histamin duyarlılığı Kontrol Grubuna göre belirgin olarak azalmış. Buna karşılık ne total IgE ve spesifik IgE düzeylerinde bir azalma, ne de IFN-gamma düzeylerinde bir artış izlenmemiş. IL-4 çok düşük seviyede olmasından dolayı sadece çalışma başlangıcında ölçülebilmiş. Çayır poleni antijeni ile SİT uygulanan grupta, ev tozu akarı ve plasebo ile SİT uygulanan gruplar ile karşılaştırıldığında NK hücre aktivitesinde ilk yılın sonunda azalma olduğu gözlenmiş. SİT uygulanan hastaların hiçbirisinde çalışma süresince ciddi sistemik ya da lokal yan etki izlenmemiş. Sonuç: Allerjik rinit ve astımlı hastalarda SİT'nin ilk yılı sonunda belirgin klinik etkinlik elde edilirken, immunolojik parametrelerin hiç birisinde anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Bununla beraber SİT sırasında NK hücre sitotoksik aktivitesindeki azalma hastaların takibinde göz önünde bulundurulabilecek bir parametre olabilir.
101	<u>Kinikli G, Tülek N, Sentürk T, Turgay M, Tutkak H, Duman M, Tokgöz G.</u> The early effect of specific immunotherapy on lymphocyte response to PHA and allergens in atopic patients with allergic rhinitis. <i>Allergol Immunopathol</i>. 1996; 24(2): 65–9. Department of Immunology, Ankara University School of Medicine, Turkey. İki kısımdan oluşan çalışmanın ilk kısmında 30 allerjik rinitli hastada 20 sağlıklı hasta ile karşılaştırmalı olarak periferik lenfosit alt grupları ve bu lenfositlerin hem allerjenlere, hem de PHA'ya karşı olan proliferatif yanıtı incelenmiş. PHA ile indüklenen lenfoproliferatif yanıt ölçümlerinde, allerjik rinitli hastaların Kontrol Grubuna göre belirgin daha az aktiviteye sahip olduğu gözlenmiş. Allerjik rinitli hastalarda CD4⁺/CD8⁺ T hücrelerinin oranında belirgin azalma izlenmiş. Çalışmanın

	ikinci kısmında hastaların periferik kan lenfositlerinde SİT'nin T hücre alt grupları üzerindeki etkisi ve PHA'ya karşı olan lenfoproliferatif yanıtları incelenmiş. Tüm hastalarda SİT sonrasında hem PHA hem de allerjenle indüklenen lenfoproliferatif yanıtta tedaviden 6 ay sonra belirgin artış izlenmiş. Sonuç: <i>Allerjik rinit ile dolaşan CD4⁺ hücrelerindeki yetersizlik arasında bir ilişki olabilir, ancak bu hipotez daha ileri araştırmalar ile desteklenmelidir.</i>
102	<u>Cengizlier R, Saraclar Y, Adalioglu C, Tuncer A.</u> Changes in nasal metachromatic cells during allergen immunotherapy in children. <u>Allergol Immunopathol.</u> 1995; 23(3):111-6. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy, Ankara, Turkey. SİT'ye ait klinik etkinliğinin hangi mekanizmalar ilişkili olduğunun tam olarak bilinmemesinden yola çıkılarak gerçekleştirilen bu araştırmada, SİT'nin yıl boyu süren allerjik rinitli çocukların burun mukozalarındaki metakromatik hücre sayısı üzerindeki etkisi incelenmiş. Bu amaçla SİT uygulanan 19 olgu, hiç tedavi almayan 12 olgu ile karşılaştırmalı olarak tedavinin 3. ve 6 aylarında semptom skorları, fizik muayene bulguları, nazal mukozada epitelindeki metakromatik hücre sayısı ve nazal provokasyon testi skorları ile değerlendirilmiş. SİT Grubunda nazal semptom skorları, metakromatik hücre sayısı ve nazal provokasyon testi skorları belirgin olarak düşerken Kontrol Grubunda bu azalmalar izlenmemiş. Sonuç: <i>Nazal mukozadaki metakromatik hücre sayısındaki azalma yıl boyu süren allerjik rinitli hastalarda SİT ile elde edilen klinik iyilik halinden kısmen sorumlu olabilir.</i>
103	<u>Cengizler İ, Sovlu L, Akçalı C, Güneser S, Ark N.</u> Perreinal allerjik rinitte immunoterapi etkinliğinin rinomanometrik ölçümlerle incelenmesi. <u>KBB ve Baş Boyun Cerrahi Dergisi</u> 1994; 2: 94-97 Adana Numune Hastanesi KBB Kliniği, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB AD, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Yıl boyu süren allerjik rinitli 25 olguda immunoterapi öncesi ve sonrasında rinomanometrik ölçümler kullanılarak tedavinin etkinliği araştırılmış. Rinomanometrik ölçümlerde immunoterapi öncesi nazal kavite basınç ortalaması; sağda 27.2 13.1, solda 27.8 12.7 mmH₂O olarak saptanmış. İmmunoterapi sonrasında bu değerlerin sağda 20.4 7.8, solda ise 22.4 9.4 mmH₂O'ye düştüğü gözlenmiş (sağ p<0.01, sol p<0.001). İmmunoterapi öncesi ortalama inspiriyum hava akım hacmi; sağda 460 258.4, solda 470.3 270.9 ml olarak bulunmuş. İmmunoterapi sonrasında, sağ 678.2 288.8, sol ise 606.7 321.9 ml'ye yükselmiş (sağ p<0.001, sol p<0.05). Sonuç: <i>Çalışmanın objektif test sonuçları yıl boyu süren allerjik rinit tedavisinde immunoterapinin etkin bir tedavi yöntemi olduğunu göstermektedir.</i>
104	<u>Tekül N.</u> [Results obtained in Istanbul in respiratory allergy ailments by desensitizing therapy] <u>Rev Fr Allergol.</u> 1967; 7(1): 40-2. [Article in French]